

阻塞性睡眠呼吸暂停促进高血压发生的机制

赵普庆综述 邓 兵审校

【摘要】 阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)与高血压的发生有重要关系。OSA 促进高血压的发生可以从神经机制、氧化应激和炎症反应、血管内皮功能损伤、胰岛素抵抗等方面解释。合理采用有效措施干预 OSA 具有重要意义。

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停;高血压;氧化应激;胰岛素抵抗

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.201103.011

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)主要表现为在睡眠时,由于咽部气道塌陷,引起反复通气中断。OSA 包括阻塞性呼吸暂停和阻塞性低通气,前者是指在呼吸过程中停止 >10 s 并伴随持续的用力通气;后者是指虽有通气下降但并未完全停止,常伴有氧饱和度下降或觉醒。2008 年美国心脏协会/美国心脏病学会基金会(AHA/ACC)联合发表的《睡眠呼吸暂停与心血管疾病科学声明》指出:约 50% 的 OSA 患者伴高血压,估计约 30% 高血压患者伴有 OSA 且大部分漏诊 OSA^[1]。有证据表明,排除了年龄、肥胖或其他混杂因素外,OSA 是高血压的独立危险因素^[2,3]。OSA 促进高血压发生、发展的确切机制尚未阐明。

1 神经机制

1.1 交感神经活性增强

OSA 患者在呼吸暂停期间,缺氧和 CO_2 潴留刺激中枢和外周化学感受器的升压反射,直接引起交感神经活性增强;同时,呼吸停止导致胸内交感抑制性传入神经的作用消失,间接增强交感神经活性。交感神经活性可以通过微神经图的方法记录,即测量交感神经放电传出到肌肉血管的直接多神经元的记录^[4]。有证据表明,当 OSA 患者清醒时,交感神经放电加强,并在整个睡眠时期进一步增强。此外,交感神经活性增强导致外周血管床的血管收缩,引起血压上升和心肌需氧增加,并可增加血清儿茶酚胺的水平,使血压进一步升高^[5]。

1.2 副交感神经紧张性增加

在交感神经活性增加的同时,OSA 患者的副交感神经活性有显著增加。生理性升压反射作用在

呼吸暂停和低氧血症时被激活,并在颈动脉体激活期间进一步增强;而迷走神经的松弛引起胸壁扩张作用减少,导致副交感神经紧张性增加^[5]。

1.3 颈动脉体作用

颈动脉体是体内动脉血氧压力变化的最主要化学感受器,它通过颈动脉窦神经传递化学感受性传入冲动到舌咽神经,介导交感神经活性反射增强、血压上升并伴有间歇性缺氧/再氧合。间歇性缺氧/再氧合促进颈动脉体球细胞和神经起源细胞的神经递质释放,OSA 患者可表现为交感神经活性持续增高,进一步升高血压^[6]。

2 氧化应激和炎症反应

有研究表明,在 OSA 患者的血清中,游离硝基酪氨酸作为亚硝基化的氧化应激的标志物,并未升高^[7]。在氧化应激中,硫巴比妥酸反应物质(thiobarbituric reactive substances, TBARS)和过氧化物(peroxides, PD)在 OSA 患者体内明显升高^[8]。TBARS、氧化型低密度脂蛋白(oxidized LDL, ox-LDL)、异前列烷(isoprostanes)在 OSA 患者体内均无明显变化^[9]。Carpagnano 等^[10]发现,OSA 患者呼出气的冷凝液(exhaled breath condensate, EBC)和血浆中 8-异前列烷水平较对照组升高,而经 2 d 持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)治疗后, EBC 中 8-异前列烷水平下降。Yamauchi 等^[11]发现,重症 OSA 患者尿中 8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG)明显高于正常人,在调整诸多混杂因素后,反映 OSA 严重程度的氧去饱和指数(oxygen desaturation index, ODI)与代表氧化应激的 8-OHdG 具有高度独立相关性,说明氧化应激参与了 OSA。

下列细胞因子参与了 OSA 的炎症反应。

作者单位:200082, 上海市中西医结合医院内科(赵普庆);
200065 上海,同济大学附属同济医院内科(邓 兵)

(1) 细胞黏附分子: 包括细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1), 血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1), L 选择素, 白细胞介素-8 (IL-8) 和单核细胞化学吸附蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)。研究表明, OSA 组与正常对照组相比, 睡前 ICAM-1、VCAM-1 和 L 选择素均明显上升, 但睡着后仅 ICAM-1 和 L 选择素水平上升, 而 VCAM-1 水平无明显改变。ICAM-1、VCAM-1 和 L 选择素代表白细胞迁移至炎症区域, 并在炎症过程中起重要作用, 而 VCAM-1 可能不直接反映缺氧介导的炎症。另有研究表明, OSA 组较正常对照组, 在 CPAP 治疗前 ICAM-1、IL-8 和 MCP-1 均上升, 但治疗后仅 ICAM-1 和 IL-8 水平明显下降, 而 MCP-1 水平无明显改变, 说明仅 ICAM-1 和 IL-8 参与炎症反应。以上证据表明, OSA 介导的低氧血症激活了黏附分子, 黏附于血管内皮细胞的白细胞活化, 产生和释放氧自由基等, 加重血管内皮损伤, 导致血管管腔狭窄和动脉收缩, 引起高血压^[12,13]。

(2) 炎症介质及细胞因子: OSA 患者 C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-6 (IL-6) 的水平均升高, 但在 CPAP 治疗后, 上述指标均下降。此外, 与正常对照组相比, OSA 组 α -肿瘤坏死因子 (TNF- α) 水平升高, 并显著增加 ICAM-1 和 VCAM-1 的合成, 促进血小板的聚集和活化。这些因子在 OSA 呼吸暂停相关缺氧性事件中的作用, 类似于缺氧/再氧合损伤过程, 可导致内皮细胞和单核细胞激活, 而被激活的单核细胞黏附在内皮上进一步活化, 游走到内皮下并释放损伤内皮的溶解酶和氧自由基, 这些损伤可以启动高血压等心血管疾病^[14,15]。

(3) P 选择素: OSA 患者的 P 选择素水平在 CPAP 治疗后明显下降。P 选择素升高提示血小板的聚集和活化水平增强, 产生和释放氧自由基, 加重血管内皮损伤, 导致血管收缩, 引起高血压等心血管疾病^[15]。

(4) 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 属内源性锌依赖性酶家族, 是基质降解的重要调节因子, 在维持血管完整性和稳定性中起重要作用。金属蛋白酶组织抑制因子 (tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMPs) 是调节体内 MMPs 活性的一组多功能因子家族, 如 MMPs 过量则引起组织结构降解, 而 TIMPs 过量则促进过多的组织修复

和纤维化^[16]。OSA 组及 OSA 合并高血压组 MMP-9 水平均较正常对照组高, TIMP-1 在 OSA 组与正常对照组无显著差异, 但 OSA 合并高血压组与正常对照组有明显差异。这提示 OSA 患者长期夜间反复发生低氧血症, 可能造成内皮功能不全和血管壁重塑, 与高血压发生、发展相关。此外, 内皮细胞通过合成和释放多种血管活性物质对血管张力发挥重要的局部调节作用, 从而影响外周阻力和血压^[17]。

OSA 患者在睡眠中反复出现的间歇性低氧和再氧合可以产生类似于缺血-再灌注的损伤^[1,18], 促使白细胞活化, 导致白细胞内活性氧族 (reactive oxygen species, ROS) 持续过量生成, 产生过多的超氧化物自由基等, 直接损害内皮细胞, 引起以上 4 类炎症因子的释放, 诱导白细胞向血管内皮细胞游走、聚集, 触发血管内皮细胞受损、血管硬化, 并使血管收缩作用增强和舒张作用减弱, 引起血压升高^[1,9]。

3 血管内皮功能损伤

3.1 内皮素和 NO 比例失调

缺氧、氧化应激、炎症反应及交感神经兴奋可引起血管内皮紊乱, 同时内皮细胞产生的缩血管物质和扩血管物质失衡可改变血管的结构和弹性, 促进血管收缩。一方面, 内皮素是血管内皮细胞分泌的最强血管收缩肽, 引起血管收缩, 促进血管平滑肌细胞增殖; 另一方面, NO 是具有强大的扩血管、抑制血管平滑肌细胞增殖、抗血小板凝集、黏附和释放活性物质的作用, 防止血管痉挛和血栓形成^[19]。内皮 NO 合成酶和磷酸化内皮 NO 合成酶调控 NO 的产量, OSA 组在治疗前这 2 种酶较正常对照组分别下降 59% 和 94%, 而经 CPAP 治疗 4 周后均明显上升; 同时炎症指标如环氧化物酶-2 及诱导型内皮 NO 合成酶、氧化应激标志物硝基酪氨酸经 CPAP 治疗后, 均较治疗前明显下降, 促进修复血管内皮, 改善功能^[20,21]。

3.2 血管内皮生长因子 (VEGF)

OSA 患者的 VEGF 水平显著高于正常对照, 并与夜间缺氧程度呈正相关。VEGF 是内皮细胞的特异性有丝分裂原, 在生理性和病理性血管发生过程中起关键性作用, 并与夜间血红蛋白去饱和和作用程度密切相关。对 OSA 患者夜间供氧或 CPAP 治疗后, 升高的血 VEGF 水平明显下降。OSA 患者由于反复缺氧, 刺激 VEGF 上调, 导致不可逆的

血管结构和周围组织重建、平滑肌增生和纤维化,引起血压升高^[22]。

3.3 内皮细胞凋亡

OSA 患者的凋亡内皮细胞 (CD146⁺ AnnexinV⁺) 水平显著高于正常对照,且 OSA 患者内皮依赖性血管舒张功能的损害程度与内皮细胞的凋亡程度相关,CPAP 治疗可显著减少内皮细胞凋亡。这表明内皮细胞凋亡在 OSA 患者常伴有内皮功能不全,内皮依赖性血管舒张功能受损,血管收缩功能占优势,促进血压升高^[23]。

3.4 黄嘌呤氧化酶抑制剂-别嘌呤醇

反复缺氧/再氧合能激活黄嘌呤氧化酶,黄嘌呤氧化酶促进黄嘌呤降解为尿酸,而血尿酸升高是心血管病的独立危险因素。OSA 患者口服别嘌呤醇后血管内皮功能改善,这可能与别嘌呤醇抑制黄嘌呤氧化酶减少氧自由基的生成,提高 NO 合成酶的水平,从而改善受损的内皮舒张功能^[24]。

3.5 其他

血管性假血友病因子(von Willebrand factor, vWF)主要由血管内皮细胞和巨核细胞合成,是一种生物活性大分子糖蛋白。vWF 是反映内皮细胞损伤、功能失调,并提示预后欠佳的较好指标。血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)作为内皮细胞表面一种具有抗凝活性的糖蛋白,不仅是重要的抗凝辅助因子,也是血管内皮细胞损伤的分子标志。OSA 患者 vWF 和 TM 水平均升高,产生大量氧自由基引起血管内皮损伤,血管内皮素水平上升,血压增高^[25]。

此外,血栓素 A₂ (TXA₂) 和前列环素 (PGI₂) 两者的比例失衡,也是引起 OSA 患者血管内皮损伤发生高血压的因素之一^[26]。

4 胰岛素抵抗

OSA 与代谢综合征、2 型糖尿病、高血压等密切相关,其核心是胰岛素抵抗。OSA 患者夜间反复缺氧刺激儿茶酚胺及皮质酮的释放,通过糖原分解、异生及胰高血糖素的作用,导致肥胖、胰岛素抵抗、糖代谢紊乱及高胰岛素血症,进一步刺激中枢交感神经活性或钠潴留引起高血压。在脂肪细胞中,瘦素参与调节体重,而脂联素参与调控糖、脂肪的稳态。OSA 严重程度与血清瘦素水平正相关,但脂联素的水平不受 OSA 程度、肥胖和血清瘦素水平的影响^[27]。国内有研究表明,OSA 与胰岛素抵抗独立相关,通过改良悬雍垂腭咽成形术和 CPAP

可提高 OSA 患者对胰岛素的敏感性^[28]。

OSA 与高血压密切相关,两者有许多共同机制,了解这些机制对临床更好地诊治 OSA 和高血压有重要作用。

参 考 文 献

- [1] Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease; an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing [J]. Circulation, 2008, 118(10):1080-1111.
- [2] Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164(12):2147-2165.
- [3] Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension [J]. N Eng J Med, 2000, 342(19):1378-1384.
- [4] Kato M, Adachi T, Koshino Y, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease [J]. J Circulation, 2009, 73(8):1363-1370.
- [5] Gami AS, Somers VK. Implications of obstructive sleep apnea for atrial fibrillation and sudden cardiac death [J]. J Cardiovascul Electrophysiol, 2008, 19(9):997-1003.
- [6] Feng J, Chen BY, Cui LY. Carotid body-mediated changes of sympathetic nerve and their relationships with hypertension [J]. Chin Med J, 2008, 121(17):1732-1735.
- [7] Svatikova A, Wolk R, Wang HH, et al. Circulating free nitrotyrosine in obstructive sleep apnea [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2004, 287(2):R284-R287.
- [8] Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea [J]. Sleep, 2004, 27(1):123-128.
- [9] Svatikova A, Wolk R, Lerman LO, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea [J]. Euro Heart J, 2005, 26(22):2435-2439.
- [10] Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, et al. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy [J]. Chest, 2003, 124(4):1386-1392.
- [11] Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea [J]. Chest, 2005, 127(5):1674-1679.
- [12] Ohga E, Nagase A, Tomita E, et al. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome [J]. J Appl Physiol, 1999, 86(1):10-14.
- [13] Ohga E, Tomita T, Wada H, et al. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1 [J]. J Appl Physiol, 2003, 94(1):179-184.
- [14] Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of

- C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure[J]. *Circulation*, 2003, 107(8):1129-1134.
- [15] Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(7):934-939.
- [16] 王晓斐,李庆云,万欢英,等. OSAHS 患者心血管疾病的炎症预报因子[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2007, 27(7): 887-890.
- [17] 牛占成,平 芬,李 贤,等. OSAHS、OSAHAHT 患者血清金属蛋白酶-9 及其抑制因子水平[J]. 中国老年学杂志, 2005, 25(8):874-876.
- [18] Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea; impact of continuous positive airway pressure therapy [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162(2): 566-570.
- [19] 王 玮. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与血管内皮功能紊乱[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(9):650-652.
- [20] Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea [J]. *Circulation*, 2008, 117(17): 2270-2278.
- [21] 赵海燕,陈宝元,曹 洁,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停模式间歇低氧对人脐静脉内皮细胞中内皮素-1、一氧化氮及一氧化氮合酶的影响[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(31):2189-2192.
- [22] Teramoto S, Kume H, Yamamoto H, et al. Effects of oxygen administration on the circulating vascular endothelial growth factor(VEGF) levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Internal Med*, 2003, 42(8):681-685.
- [23] El Solh AA, Akinnusi ME, Baddoura FH, et al. Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea; a link to endothelial dysfunction[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(11): 1186-1191.
- [24] El Solh AA, Saliba R, Bosinski T, et al. Allopurinol improves endothelial function in sleep apnea; a randomised controlled study[J]. *Eur Respir J*, 2006, 27(5):997-1002.
- [25] 张 红,张 锦,杨 霞. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并高血压患者内皮素 1, 血管性假血友病因子及血栓调节蛋白的水平研究[J]. 国际呼吸杂志, 2009, 29(15):925-928.
- [26] 马秀芳,平 芬,刘美霞,等. 血栓素 A₂、前列环素与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征及其合并高血压的相关性研究[J]. 临床荟萃, 2005, 20(24):1396-1399.
- [27] Tokuda F, Sando Y, Matsui H, et al. Serum levels of adipocytokines, adiponectin and leptin, in patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Internal Med*, 2008, 47(21): 1843-1849.
- [28] 何丽霞,李树华,石洪金,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与胰岛素抵抗的关系的临床研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 21(8):353-355.

(收稿:2011-01-15 修回:2011-03-20)

(本文编辑:丁媛媛)

《国际心血管病杂志》补订启事

《国际心血管病杂志》(原刊名:国外医学心血管疾病分册)创刊于 1961 年,系国内外公开发行的医学专业学术期刊。以心血管专科医师为主要读者对象,同时适合相关临床、教学及科研工作者阅读。办刊宗旨:贯彻理论与实践、普及与提高相结合的方针,反映国内外心血管学科临床、科研、防治工作的重大进展,促进国内外心血管学科的学术交流。本刊是中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),也是新闻出版总署打造的中国期刊方阵“双效”期刊之一。本刊主要设综述、述评、论著、病例报告等栏目。

《国际心血管病杂志》为双月刊,逢单月 25 日出版。全国各地邮局订购,邮发代号 4-188,定价 9.00 元,全年 54.00 元。编辑部常年接受个人邮购,免收邮费,请需补订的读者与编辑部联系。

地址:200031,上海市建国西路 602 号《国际心血管病杂志》编辑部

邮政编码:200031

电话和传真:021-64159094

Email: xin_xg@yahoo. com. cn