

阻塞性睡眠呼吸暂停与心血管疾病相关性研究进展

李英英 高晓玲

【摘要】 阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA) 与高血压、心律失常、动脉粥样硬化密切相关。微小 RNA (miRNA) -126a-3p 可能是治疗 OSA 相关高血压的潜在治疗靶点, Toll 样受体 4/核因子 κ B 是治疗动脉粥样硬化的潜在靶点, RNA 在 OSA 相关心血管疾病检测和治疗方面显示出其潜力。

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停; 高血压; 心律失常; 动脉粥样硬化

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.06.011

阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA) 是成人常见的睡眠呼吸障碍之一, 是指睡眠期间反复发生上气道部分或完全阻塞, 引起呼吸暂停或低通气, 反复发生缺氧和再氧合, 发病机制为慢性间歇低氧 (CIH)、高碳酸血症、胸腔内负压增加以及睡眠剥夺^[1]。在 1 项全球 OSA 患病率的研究中, 30 至 69 岁的成年人中有 9.36 亿患轻至重度 OSA, 4.25 亿患中至重度 OSA, 一些国家患病率甚至超过 50%, 其中受影响最大的是中国, 其次是美国、巴西和印度^[2]。女性 OSA 发病率为 9%, 男性 OSA 发病率为 17%^[3]。近年来研究发现, OSA 可引起机体各系统靶器官功能受损, 与心血管疾病、代谢综合征、认知功能障碍、焦虑、抑郁、肿瘤等疾病的发生及发展密切相关^[4]。

OSA 主要以 CIH 和睡眠剥夺为特征, 与免疫系统相互作用, 促进淋巴、单核以及内皮细胞炎症反应。炎症级联反应随着促炎和抗炎细胞因子增多而激活。OSA 患者中肿瘤坏死因子、炎症细胞因子 [白细胞介素 (IL) -2、IL-4、IL-6]、脂质过氧化物和游离 DNA 增加; CIH 引起氧化失衡, 产生活性氧 (ROS)^[5]。在疾病早期, ROS 对血管内皮造成损害, 并刺激白细胞黏附分子 (L-选择素、整合素) 和相关内皮黏附分子 (E-选择素、P-选择素、细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1) 表达, 导致 OSA 患者的微血管损伤^[6-7]。缺氧诱导因子-1 (HIF-1) 是一种转录因子, 可促进基因适应缺氧。

ROS 和 HIF-1 的协同作用造成心血管损害。

1 OSA与高血压

CIH 是 OSA 的标志, 是发生全身性高血压的主要危险因素。交感神经兴奋、氧化应激、炎症反应和内皮素系统功能障碍是 CIH 诱发高血压的重要机制。CIH 增强颈动脉体 (CB) 化学感受器敏感性, 导致交感神经兴奋、自主神经功能紊乱和高血压。CIH 诱发的氧化应激和促炎分子参与高血压的神经源性模型, 作用于与心肺控制相关的脑干和下丘脑核团, 如孤束核。孤束核是 CB 通路传入的主要部位, 在 CIH 诱导的高血压中, 氧化应激和促炎分子有助于 CB 化学反射通路的激活^[8]。CIH 升高 HIF-1 α 水平, 降低 HIF-2 α 水平, HIF-2 降低导致抗氧化基因的转录水平降低, HIF-1 升高导致 HIF-1 依赖的促氧化酶基因激活, ROS 产生增多, ROS 激活化学反射并抑制压力反射, 从而刺激交感神经系统并引起高血压^[9]。内皮素系统在间歇性低氧 (IH) 诱导的高血压中起关键作用。OSA 与内皮功能障碍和血管重构有关。IH 暴露的小鼠主动脉内膜-中层厚度增加, 这与内皮功能障碍有关, 其特征是内皮屏障改变和内皮依赖性舒张功能受损, 血管重构的严重程度与呼吸暂停低通气指数 (AHI) 相关, OSA 患者血压升高与 AHI 呈线性关系; IH 暴露 2 周的 OSA 患者可发生与血管重构相关的慢性轻度炎症反应, 促进动脉硬化的发生^[10]。

动物实验研究证实, CIH 暴露 8 周的大鼠表现出微小 RNA (miRNA) -126a-3p 水平降低和 HIF-1 α 水平升高, 同时给予表达 miR-126a-3p 的重组腺相关病毒 (rAAV-miR-126a) 可对抗 CIH 诱导

基金项目: 国家自然科学基金 (81870076)

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学第二医院呼吸与危重症医学科

通信作者: 高晓玲, E-mail: yihexiyuan@qq.com

的收缩压上调、氧化酶应激、炎症反应以及心脏和腹主动脉血管重构,这与靶向抑制 HIF-1 α 有关,提示 miR-126a-3p 可能是治疗 OSA 高血压的潜在靶点^[11]。持续气道正压通气 (CPAP) 治疗可调节 OSA 患者交感神经活性,显著降低难治性高血压患者的血压水平尤其是夜间血压,比对顽固性高血压的疗效更好^[12]。

2 OSA 与心律失常

OSA 可导致缓慢和快速心律失常以及心源性猝死。OSA 发作与呼吸暂停早期的副交感神经刺激和呼吸暂停后期交感神经活动增强有关,交感神经张力升高导致心肌组织儿茶酚胺释放增加,引起心动过速和血压升高,心肌需氧量增加,失代偿时会导致心肌缺血,进而导致心律失常。急性低氧血症可能影响心肌电稳定性,同时高碳酸血症是睡眠相关呼吸疾病中心房颤动 (房颤) 的另一个诱发因素,特别是急性高碳酸血症导致心房有效不应期逐渐增加,与房颤易感性降低相关;当高碳酸血症被逆转时,心房传导时间仍持续延长^[13]。急性血流动力学变化引起的心肌组织机械拉伸会引起电生理效应,也会增加心律失常风险;慢性 OSA 引起的心肌重构是电解剖和电生理变化的原因^[13]。

研究发现,与无 CPAP 组相比,CPAP 组的 AHI 显著降低,最低血氧饱和度显著升高,C 反应蛋白、IL-6 和肿瘤坏死因子- α 水平显著下降;CPAP 治疗 3 个月后室上性心动过速、室性早搏、房颤、非持续性室性心动过速和窦性停搏的发生率显著降低,故正确使用 CPAP 可使 OSA 合并心律失常患者显著获益^[14]。

3 OSA 与动脉粥样硬化

核因子 κ B (NF- κ B) 在 IH 诱发的动脉粥样硬化 (AS) 中起重要作用。当小鼠体内 NF- κ B 调节因子 IKK β 缺失时,IH 无法介导肺动脉硬化发生^[15]。I κ B α (NF- κ B 抑制剂) 过表达仅发生在小鼠的内皮细胞中,导致 E-选择素和 VCAM-1 受抑制,并抑制 NF- κ B 通路^[16],减少了 AS。在治疗 IH 小鼠^[17] 和 OSA 患者^[18] 时均观察到 Toll 样受体 (TLR) 4 表达增加。当小鼠 TLR4 增加时,NF- κ B 途径被抑制^[17]。因此,TLR4/NF- κ B 是治疗 AS 的新靶点。

研究表明,IH 激活还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶,增加白细胞氧化,导致脂质过氧化物和异前列腺素的形成;IH 作用下内皮细胞中一氧化氮的功能受到抑制,可能与内皮一氧化氮合

酶减少和不对称二甲基精氨酸的调节有关^[19]。这些过程与 AS 的形成有关。此外,其他蛋白质,如非肌肉肌球蛋白轻链激酶也参与 IH 中 AS 的形成^[20]。IH 和氧化应激激活内皮细胞集落形成单位,维持血管健康^[21]。在 IH 作用下,缺氧-复氧诱导的 ROS 可上调 HIF-1 活性^[22]。ROS 激活磷脂酶 C,随后激活钙调素激酶和蛋白激酶 C,蛋白激酶 C 刺激哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 依赖性 HIF-1 α 的产生并抑制脯氨酸羟化酶 (PHD) 依赖性 HIF-1 α 的降解^[23]。HIF-1 促进多种适应性基因如内皮素-1 基因的表达,对心血管系统有害^[22]。

OSA 患者由于交感神经活性增强、炎症反应和内皮功能障碍使血小板持续活化,活化的血小板以刺激依赖性方式释放储存的细胞因子和趋化因子^[24],诱导促炎和促 AS 物质持续产生,免疫细胞浸润内皮细胞,并进一步促进 AS 斑块的进展^[25]。AS 病变会增强湍流并激活循环血小板,炎症环境会增加血小板对剪切应力、血脂异常和内皮损伤的反应,形成炎症反应和病理性血栓形成持续存在的恶性循环,OSA 患者常有合并症,是内皮损伤、血小板活化和 AS 的直接危险因素^[24]。

通过阵列鉴定发现的血浆外显体中差异表达的 miRNA 描述了内皮功能的改变,解释了 OSA 发生心血管疾病的机制^[26]。另一份报告描述了 IH 治疗时主动脉中 mRNA 和长链 lncRNA 的分布,可能为 IH 诱导 AS 的研究提供潜在依据^[27]。miR-193a-3p 通过 Fas 凋亡抑制分子 2 损伤 IH 暴露下的人脐静脉内皮细胞^[28],miR-146a-5p 通过 X-连锁凋亡抑制蛋白加重 IH 诱导的心肌成肌细胞损伤^[29]。睡眠呼吸障碍严重程度与关键下调基因 CD1D 和 RAB20、外周血程序改变 (免疫炎症信号上调) 相关,故睡眠中低血氧饱和度与基因表达和转录程序改变有关,CPAP 治疗可部分逆转这些改变^[30],从而降低心血管事件,提高生存率。

4 小结

OSA 合并心血管疾病的主要病理生理机制是 CIH,发病机制涉及炎症反应、内皮素系统、氧化应激、交感兴奋性增加、RNA 差异表达等。miR-126a-3p 可能是治疗 OSA 相关高血压的潜在靶点,TLR4/NF- κ B 是 AS 治疗靶点,RNA 分布为 IH 诱导 AS 的未来研究提供潜在依据。CPAP 治疗 OSA 相关难治性高血压、顽固性高血压有显著的降压作用,可通过抗炎作用治疗心律失常,能改善 AS 基

因表达和转录程序, 这位未来的基因精准治疗提出了新思路。

参 考 文 献

- [1] Stöwhas AC, Lichtblau M, Bloch KE. Obstructive sleep apnea syndrome[J]. Praxis (Bern 1994), 2019, 108(2):111-117.
- [2] Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(8): 687-698.
- [3] Veasey SC, Rosen IM. Obstructive sleep apnea in adults[J]. N Engl J Med, 2019, 380(15):1442-1449.
- [4] Salari N, Khazaie H, Abolfathi M, et al. The effect of obstructive sleep apnea on the increased risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Neurol Sci, 2022, 43(1):219-231.
- [5] Maniaci A, Iannella G, Cocuzza S, et al. Oxidative stress and inflammation biomarker expression in obstructive sleep apnea patients[J]. J Clin Med, 2021, 10(2):277.
- [6] Wang F, Liu Y, Xu H, et al. Association between upper-airway surgery and ameliorative risk markers of endothelial function in obstructive sleep apnea[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):20157.
- [7] Lino DOC, Freitas IA, Meneses GC, et al. Interleukin-6 and adhesion molecules VCAM-1 and ICAM-1 as biomarkers of post-acute myocardial infarction heart failure[J]. Braz J Med Biol Res, 2019, 52(12):e8658.
- [8] Oyarce MP, Iturriaga R. Contribution of oxidative stress and inflammation to the neurogenic hypertension induced by intermittent hypoxia[J]. Front Physiol, 2018, 9:893.
- [9] Prabhakar NR, Peng YJ, Nanduri J. Hypoxia-inducible factors and obstructive sleep apnea[J]. J Clin Invest, 2020, 130(10): 5042-5051.
- [10] Arnaud C, Bochaton T, Pépin JL, et al. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: pathophysiological mechanisms[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2020, 113(5):350-358.
- [11] He L, Liao X, Zhu G, et al. MiR-126a-3p targets HIF-1 α and alleviates obstructive sleep apnea syndrome with hypertension[J]. Hum Cell, 2020, 33(4):1036-1045.
- [12] Osculio G, Sapiña-Beltrán E, Torres G, et al. The potential role of obstructive sleep apnoea in refractory hypertension[J]. Curr Hypertens Rep, 2019, 21(8):57.
- [13] Di Fusco SA, Pignalberi C, Santini L, et al. Arrhythmias and sleep apnea: physiopathologic Link and clinical implications[J]. J Interv Card Electrophysiol, 2020, 57(3): 387-397.
- [14] Wang X, Yue Z, Liu Z, et al. Continuous positive airway pressure effectively ameliorates arrhythmias in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea via counteracting the inflammation[J]. Am J Otolaryngol, 2020, 41(6):102655.
- [15] Imamura T, Xue J, Poulsen O, et al. Intermittent hypoxia and hypercapnia induces inhibitor of nuclear factor- κ B kinase subunit β -dependent atherosclerosis in pulmonary arteries[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2019, 317(6):R763-R769.
- [16] Song D, Fang G, Mao SZ, et al. Selective inhibition of endothelial NF- κ B signaling attenuates chronic intermittent hypoxia-induced atherosclerosis in mice[J]. Atherosclerosis, 2018, 270:68-75.
- [17] Zeng X, Guo R, Dong M, et al. Contribution of TLR4 signaling in intermittent hypoxia-mediated atherosclerosis progression[J]. J Transl Med, 2018, 16(1):106.
- [18] Olejars W, Głusko A, Cyran A, et al. TLRs and RAGE are elevated in carotid plaques from patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea syndrome[J]. Sleep Breath, 2020, 24(4):1573-1580.
- [19] Eisele HJ, Markart P, Schulz R. Obstructive sleep apnea, oxidative stress, and cardiovascular disease: evidence from human studies[J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015:608438.
- [20] Arnaud C, Bouyon S, Recoquillon S, et al. Nonmuscle myosin light chain kinase: a key player in intermittent hypoxia-induced vascular alterations[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(3): e007893.
- [21] Avezov K, Aizenbud D, Lavie L. Intermittent hypoxia induced formation of "Endothelial Cell-Colony Forming Units (EC-CFUs)" is affected by ROS and oxidative stress[J]. Front Neurol, 2018, 9:447.
- [22] Belaidi E, Morand J, Gras E, et al. Targeting the ROS-HIF-1-endothelin axis as a therapeutic approach for the treatment of obstructive sleep apnea-related cardiovascular complications[J]. Pharmacol Ther, 2016, 168:1-11.
- [23] Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2[J]. Physiol Rev, 2012, 92(3):967-1003.
- [24] Gabryelska A, Łukasik ZM, Makowska JS, et al. Obstructive sleep apnea: from intermittent hypoxia to cardiovascular complications via blood platelets[J]. Front Neurol, 2018, 9:635.
- [25] Chen J, Lin S, Zeng Y. An update on obstructive sleep apnea for atherosclerosis: mechanism, diagnosis, and treatment[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8:647071.
- [26] Khalyfa A, Zhang C, Khalyfa AA, et al. Effect on intermittent hypoxia on plasma exosomal micro RNA signature and endothelial function in healthy adults[J]. Sleep, 2016, 39(12): 2077-2090.
- [27] Zhang J, Hu C, Jiao X, et al. Potential role of mRNAs and lncRNAs in chronic intermittent hypoxia exposure-aggravated atherosclerosis[J]. Front Genet, 2020, 11:290.
- [28] Chen Q, Lin G, Huang J, et al. Inhibition of miR-193a-3p protects human umbilical vein endothelial cells against intermittent hypoxia-induced endothelial injury by targeting FAIM2[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(2):1899-1909.

[12] Burstein B, Libby E, Calderone A, et al. Differential behaviors of atrial versus ventricular fibroblasts: a potential role for platelet-derived growth factor in atrial-ventricular remodeling differences[J]. *Circulation*, 2008, 117(13):1630-1641.

(收稿:2021-09-25 修回:2022-05-15)

(本文编辑:丁媛媛)

(上接第 358 页)

- [29] Lin G, Huang J, Chen Q, et al. MiR-146a-5p mediates intermittent hypoxia-induced injury in H9c2 cells by targeting XIAP[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:6581217. sleep reduces CD1D and RAB20 expressions that are reversed by CPAP therapy[J]. *EBioMedicine*, 2020, 56:102803. (收稿:2022-01-09 修回:2022-09-12)
- [30] Sofer T, Li R, Joehanes R, et al. Low oxygen saturation during (本文编辑:王雨婷)