

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与动脉粥样硬化研究进展

游振宁, 杨青岩

青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年7月8日; 录用日期: 2022年8月3日; 发布日期: 2022年8月10日

摘要

研究发现睡眠呼吸暂停综合征与动脉粥样硬化疾病存在相关性, 近期研究发现睡眠呼吸暂停综合征导致的慢性间歇性缺氧、高碳酸血症、炎症因子释放、交感神经激活等机制参与了动脉粥样硬化的血管内皮受损、血脂代谢异常、中性粒细胞及淋巴细胞的趋化及黏附全过程, 从而诱发或加重动脉粥样硬化。本文就睡眠呼吸暂停综合征可能导致或加重动脉粥样硬化的机制进一步阐述。

关键词

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征, 动脉粥样硬化

Research Progress of Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Atherosclerosis

Zhenning You, Qingyan Yang

Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: Jul. 8th, 2022; accepted: Aug. 3rd, 2022; published: Aug. 10th, 2022

Abstract

Studies have found that obstructive sleep apnea hypopnea syndrome is related to atherosclerotic diseases. Recent studies have found that mechanisms such as chronic intermittent hypoxia, hypercapnia, inflammatory factor release, sympathetic nerve activation caused by obstructive sleep apnea hypopnea syndrome are involved in the whole process of vascular endothelial damage, abnormal lipid metabolism, neutrophil and lymphocyte chemotaxis and adhesion of atherosclerosis, thus inducing or aggravating atherosclerosis. This article further expounds the mechanism that obstructive sleep apnea hypopnea syndrome may cause or aggravate atherosclerosis.

Keywords

Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome, Atherosclerosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. OSAS 定义

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAS)是一种呼吸性睡眠障碍,其特征是夜间反复出现上呼吸道部分或完全阻塞。这种阻塞通常伴随着上呼吸道气流的减少(低通气)或完全停止(呼吸暂停)。在低通气或呼吸暂停期间,肺泡通气减低会导致动脉血中的血氧饱和度(SaO₂)下降,同时动脉二氧化碳分压(PaCO₂)上升,这种 OSAS 患者在夜间反复发生的缺氧及复氧会导致机体发生间歇性缺氧,其直接后果是氧化失衡,活性氧产生,炎症级联反应激活,促炎和抗炎细胞因子增加。生理结构上,出现腭咽平面阻塞的患者占大多数,该平面占总阻塞性呼吸暂停次数 85% 以上的有 42.9%,占 50% 以上的有 71.4%,鼻咽平面及舌咽平面次之(鼻咽平面阻塞占 50% 以上的有 14.3%,舌咽平面阻塞占 50% 以上的有 14.3%) [1]。

流行病学数据显示,OSAS 是一种发病率很高的疾病,估计在普通成人人群中的发病率为 9% 至 38%,男性为 13% 至 33%,女性为 6% 至 19%,该疾病在男性和老年人群中更为常见。未经治疗的 OSAHS 者患高血压、心血管疾病、心力衰竭、肥胖、代谢紊乱、糖尿病、日间嗜睡、抑郁、意外、中风和痴呆症的风险增加[2] [3] [4] [5]。

2. 动脉粥样硬化定义

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是临床常见疾病,是缺血性心脑血管病的主要病理基础。大量基础和临床研究证实,其是一种慢性炎症性疾病,是血管壁对各种损伤的一种异常反应,具有经典炎症的变性、渗出及增生。

炎症反应贯穿 AS 发病的各个阶段,可能为多种 AS 因素致病机制的共同环节或通路。炎症与 AS 的多种并发症的发生密切相关。炎症反应中涉及多种炎症细胞、炎性细胞因子、炎性介质、黏附分子、趋化因子、生长因子等。近年发现,超敏 C 反应蛋白、白介素 6、白介素 18、肿瘤坏死因子 α 、脂蛋白相关磷脂酶 A2 等炎症标志物在动脉粥样硬化患者血液中较健康对照组有所升高[6]。

有研究者使用人脐静脉内皮细胞可传代细胞株在缺氧条件下培养并同时收集 OSAS 患者与非 OSAS 患者的超氧化物歧化酶、丙二醛进行研究发现,OSAS 患者存在以超氧化物歧化酶、丙二醛为代表的氧化及抗氧化机制失衡[7]。目前已经提出的几种 OSA 与血管并发症相关的机制,包括间歇性缺氧和高碳酸血症、胸内摆动、反复觉醒和交感神经系统激活,所有这些都可能导致炎症、内皮功能障碍和氧化应激。在患者中,肥胖、糖尿病和高血压等共病通常与 OSAS 共存,或由 OSAS 诱发,并参与 OSAS 与 AS 进展之中。

对上述两种疾病的研究过程中,发现 OSAS 患者及 AS 患者均有机体氧化及抗氧化的失衡。这受到医疗人员的关注与研究,现在将目前关于二者研究现状及进展做一综述。

3. OSAS 的严重程度及并发 AS 的预测因子

近几年由于对 OSAS 的重视及认知增强,关于 OSAS 相关性研究层出不穷,这些文献为 OSAS 的分

级、并发症和预后等方面提供了新的思路。有文献指出, 不同 T 细胞亚群中 IL-10 的表达与 OSAS 的严重程度呈负相关, 而 TNF- α 的表达与 OSAS 的严重程度呈正相关[8]。

同时有研究指出在老年 OSAS 患者在常规的血液指标中, NLR、MPV、RDW 水平随 OSAS 程度的加重而增高[9] [10]。此外, 脂联素浓度与体重指数比值(A/BMI)指数越低, OSAS 心血管和代谢并发症的风险越高($r = -0.43, p < 0.05$) [11]。上述这些新发现的指标, 可能在日后作为 OSAS 严重度与并发 AS 评估的潜在辅助指标。

4. OSAS 导致 AS 的可能机制

4.1. 内皮细胞受损

动脉粥样硬化常认为起始于内皮细胞的破坏, 其常发生于动脉的分叉处, 该区域血管内皮细胞相较于其他血管内皮细胞呈线状形不同, 该区域血管内皮细胞呈圆石块形状, 单核细胞和(或)巨噬细胞通过此区域血管内皮易达皮下间隙, 从而始动 AS 的发生过程。在大鼠咽腔多点注射医用透明质酸钠凝胶建立 OSAS 动物模型的研究中, 证明 OSAS 可通过增加循环中内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)水平及血管壁细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)的表达, 促使动脉粥样硬化形成, 与糖尿病、高脂血症危险因素造成相应损害的程度相当, 并且随着 OSAS 的严重程度增加而增加[12]。

有研究支持核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平在间歇缺氧的环境下的单纯内皮细胞培养组高于单纯中性粒细胞培养组, 提示在 OSAS 患者内皮细胞损伤机制中, 间歇性缺氧直接损伤内皮细胞可能占有更主要的地位。在通过中性粒细胞与内皮细胞直接接触培养以及二者通过使用 transwell 培养, 发现二者炎症因子均有增高, 且直接同培养的情况下, 炎症因子增高更明显。这一现象提示中性粒细胞直接接触内皮细胞进一步增加炎症因子分泌。间歇性缺氧可直接损伤内皮细胞启动 NF- κ B 炎症通路, 该炎症通路的激活亦可通过间歇性缺氧激活中性粒细胞再进一步作用于血管内皮细胞[13]。Toll 样受体(Toll-like receptors、TLR)其中 TLR2、TLR4、TLR7、TLR9 和晚期糖基化终产物受体(Receptor for advanced glycation endproduct、RAGE)主要在细胞质中表达, HMGB1 和 NF- κ B 主要在细胞核中表达。研究证实在轻度、中度和重度 OSAS 患者动脉粥样硬化斑块中 TLR2 和 TLR4 的表达显著增加, 且在血管内皮细胞和巨噬细胞中表达增加。严重 OSAS 患者动脉粥样硬化斑块中 TLR9 和 RAGE 的表达显著增加。重度 OSAS 动脉粥样硬化斑块中 HMGB1 和 NF- κ B 呈阳性(75%以上的细胞高表达)。OSAS 患者动脉粥样硬化斑块中存在 NF- κ B 的积聚, 并且 NF- κ B 被认为是动脉粥样硬化发病机制中重要的炎症因子之一。这意味着 NF- κ B 活化可能参与 HMGB1-RAGE 介导的 OSAS 动脉粥样硬化。OSAS 的严重程度与人类颈动脉斑块中 TLR2、TLR4、TLR9 和 RAGE 的显著增加有关。这反过来又可能激活 OSA 患者增加的促炎性 NF- κ B 依赖性基因[14]。

Proghrelin, 一种激素前体, 通过不同的剪接和修饰可产生两种重要的脑激素——肠激素 ghrelin 和 obestatin。最近的研究表明, 编码 ghrelin、obestatin 及其受体的 mRNA 表达存在于下丘脑、心肌、血管、巨噬细胞和其他部位, 这些位点相互拮抗, 共同参与调节饮食摄入、血脂和动脉炎症。Ghrelin 是生长激素分泌促进受体(GHS-R)的内源性配体, 其不仅参与身体的食欲调节, 还具有多种心血管保护作用。这些效应包括心肌收缩力增强、血管扩张、内皮细胞保护、心肌梗死后缺血再灌注损伤和心力衰竭、免疫和炎症反应的调节以及心肌能量代谢的改善。Ras 蛋白超家族的特征成员, Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase 2 (ROCK2)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 在心脏和血管中表达, ROCK2 通过促进应力纤维的形成和重构细胞骨架, 参与细胞收缩、迁移和形态变化, 并在调节多种生物学行为方面发挥着重要作用。研究发现在动脉粥样硬化的小鼠模型中动脉中层内膜厚度增加, 且间歇性缺氧组巨噬细胞的迁移能力显著增强, ghrelin 表达降低, 但 ROCK2 蛋白表达增加。经过一系列针对性抑制剂及激活

剂的对比抑制实验得出 ROCK2 是 ghrelin 的下游靶点, ghrelin 能够负性调节 ROCK2 的表达, 减缓慢性间歇性缺氧下巨噬细胞迁移引起的动脉粥样硬化过程。ROCK2 是慢性间歇性缺氧下 ghrelin 介导的迁徙抑制的主要下游调节因子。间歇性缺氧可能通过 ghrelin/ROCK2 炎症信号通路诱导巨噬细胞迁移参与 AS 过程, 并且 ghrelin 是间歇性缺氧或血管内皮炎症诱导 AS 的保护因子[15]。

有学者研究间歇性缺氧对于小鼠的影响, 发现慢性间歇性小鼠的动脉管腔面积显著增大, 中膜破坏, 外膜明显增厚, 主动脉夹层形成率较高, 生存率较低。此外, 慢性间歇性缺氧暴露显著增加氧自由基生成, 后者通过 PI3K-AKT-FRAP 相关途径诱导缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 表达, HIF-1 α 进而促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMP) 2 和 MMP9 的表达, 最终导致主动脉夹层的进展[16]。

此外, 通过对大鼠血管内皮研究发现构成 AS 斑块内新生血管的内皮细胞多处于内皮细胞间充质转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EndMT), HIF-1 α 可以促进内皮细胞的 EndMT 程度加深, 并促进处于 EndMT 状态的内皮细胞发生细胞增殖, 从而参与了斑块内血管新生的过程[17]。

内皮祖细胞(EPC)是内皮损伤后修复的主要组成部分, 为维持内皮细胞的稳定起到重要作用。有研究人员通过对间歇性低氧处理产生的轻度缺氧的大鼠模型实验, 发现其血清中的细胞因子被大量激活, 且内皮祖细胞(EPC)动员增加并迁移到受损的血管内皮处, 导致新生内皮血管增多, EPC 的修复能力增强。而中、重度 IH 小鼠模型, 虽然机体的 EPC 动员增加, 数目增多, 但却动员招募了大量功能较差的 EPC (ALDH^{high}CD34⁺KDR⁺EPC), 而真正有修复功能的 EPC (ALDH^{low}CD34⁺KDR⁺EPC)并未增加甚至减少, 新生内皮血管较少, 此时修复能力减弱。轻度间歇性缺氧后, 小鼠外周血 EPC 的动员、招募、增值、趋化、归巢和生成血管能力增强, 但是随着间歇性低氧程度加重(即中、重度间歇性缺氧后) EPC 的增值、趋化、归巢和生成血管能力却大大减弱, 最终导致内皮损伤与内皮祖细胞的修复之间的动态失衡, 对损伤的内皮修复功能减弱, 从而使一些心血管等疾病的发病风险大大升高[18]。

对大鼠研究发现的 OSAS 诱导的主动脉结构重塑的特征是管腔扩张和血管壁肥厚, 弹性纤维数量增加, 纤维断裂数量增多。此外 OSAS 大鼠主动脉超氧阴离子生成增强、NO 生物利用度降低、主动脉 ACE1 蛋白水平升高。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)输注后, 观察到 OSAS 诱导的形态主动脉改变缓解、超氧阴离子生成、NO 利用度提高、ACE1 蛋白水平下降。提示 MSC 输注可逆转主动脉结构变化, 减少超氧阴离子生成和 ACE1 增多[19]。

在对 OSAS 患者及间歇性缺氧小鼠模型的研究中发现, 慢性间歇性缺氧会导致炎症因子增多, 保护因子减少从而增加对血管内皮的损害, 此外慢性间歇性缺氧还损害了内皮系统的损伤修复机制, 上述这些均直接或间接参与了慢性缺氧血管内皮细胞损害。抗粘附和抗氧化, 克服炎症细胞凋亡延迟、保护内皮细胞等措施是 OSAS 模式间歇低氧血管相关性并发症防治的重要策略。

4.2. 脂代谢紊乱

脂蛋白水平增高时易导致泡沫细胞产生的低密度脂蛋白(LDL)和其他蛋白穿过内皮细胞进入内皮下间隙, 脂蛋白进到中膜后, 堆积在平滑肌细胞间、胶原和弹力纤维上, 引起平滑肌细胞增生。同时在这里 LDL 被氧化成氧化型 LDL (Ox-LDL), 后者导致内皮细胞损伤同时还刺激内皮细胞和平滑肌细胞分泌调节单核细胞/巨噬细胞聚集的单核细胞趋化因子(MCP-1), 它吸引血液中的单核细胞从内皮细胞转移到内皮下间隙, 之后活化成为巨噬细胞, 并吸收 Ox-LDL, 成为富含胆固醇酯的泡沫细胞, 而泡沫细胞是早期动脉粥样硬化的标志。

有研究人员间歇性缺氧的大鼠实验显示, 间歇缺氧大鼠组甘油三酯及总胆固醇明显高于对照组, 且随着大鼠的间歇性缺氧时间延长而升高。同时间歇缺氧大鼠血清瘦素水平较对照组升高, 脂联素水平较

对照组下降, 并与间歇缺氧的严重程度相关[20]。并且有通过 OSAS 患者血清学指标分析发现, OSAS 患者的胆固醇酯和甘油三酯清除率低于对照组, 且甘油三酯清除率与睡眠期间的最低血氧饱和度呈正相关, 与呼吸暂停低通气指数(AHI)和总睡眠时间呈负相关[21]而且甘油三酯在脂解组织中经过脂蛋白脂酶催化, 将这些颗粒转化为致动脉粥样硬化、富含甘油三酯的残余脂蛋白, 这些脂蛋白可以穿透内皮细胞层并驻留在内皮下空间, 在那里它们可以促进泡沫细胞的形成。OSAS 患者脂质过氧化和氧化低密度脂蛋白含量增加, 此外 OSAS 还可以通过氧化应激促进功能失调的脂质, 而且氧化型 LDL 比非氧化型 LDL 更容易导致动脉粥样硬化[22]。同时, OSAS 患者睡眠时反复出现的呼吸暂停引起的慢性间歇缺氧, 反复发生缺氧/复氧过程引起氧化应激活化核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)和缺氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1)等信号途径, 继而促进炎症因子如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素等的大量释放。有学者研究发现, HIF 介导的血管生成素样蛋白 4 (Angiopoietin-like protein 4, Angptl4)上调很大程度的延迟了富含甘油三酯的脂蛋白的清除。在翻译后发挥作用的活性 LpL, 可能导致餐后高脂血症, 而 Angptl4 可以将 LpL 二聚体转化为非活性单体[23]。但是, 在该实验中间歇性缺氧对甘油三酯清除的抑制作用并没有被 Angptl4 中和抗体逆转, 这提示抑制 LpL 并不是间歇性缺氧导致富含甘油三酯的脂蛋白清除率受损的唯一机制。

除体液调节外间歇性缺氧会刺激颈动脉体, 交感神经张力增加, 有实验发现阻断 α 1 肾上腺素能受体增加 HDL 胆固醇水平并降低甘油三酯水平, 而 β 受体阻滞剂则会产生相反的影响[24], 因此 OSAS 导致的交感神经激活, 可能会对脂质代谢产生其他不利影响。

由此可见 OSAS 导致甘油三酯及胆固醇增高, 且甘油三酯的利用及清除率下降, 对于 OSAS 介导甘油三酯升高的途径的基因研究酶代谢研究目前还需进一步探究。

4.3. 单核细胞与巨噬细胞

单核细胞和(或)巨噬细胞较容易通过受损或动脉分叉处血管内皮达皮下间隙, 活化成为巨噬细胞在吸收 Ox-LDL 后变成泡沫细胞。

胰高糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)可能通过抑制巨噬细胞泡沫化, 抑制 ApoE-/-小鼠动脉粥样硬化的发生发展[25]。在间歇性缺氧的条件下观察到巨噬细胞向促炎性 M1 巨噬细胞极化。M1 巨噬细胞释放更高水平的 TNF- α , IL-1, IL-6 具有较高的分化簇 CD80 表达, 而 M2 巨噬细胞表达较高水平的 IL-10、TGF- α 、CD163⁺, 研究显示 RAGE 激活可促进巨噬细胞分泌促炎细胞因子, 如 IL-1, IL-6 和 TNF- α 。RAGE 的敲除显著降低了 IH 暴露的 THP-1 巨噬细胞 M1 标记物的基因表达。证明 IH 诱导 M1 巨噬细胞极化, RAGE 信号起到了关键作用[26]。

有相关研究证实: 1) 不同间歇低氧暴露时间均会引起外周血多形核中性粒细胞(PMN)凋亡延迟; 随着间歇低氧暴露时间的延长, PMN 凋亡有增加趋势。2) 间歇低氧条件下大鼠 PMN 与内皮细胞直接共培养与间接共培养均可引起粘附作用增强, 直接共培养对粘附作用的增强程度高于间接共培养。3) 间歇低氧大鼠 PMN 与内皮细胞直接共培养与间接共培养均促进内皮细胞凋亡, 直接共培养重于间接共培养。4) 抗氧化剂 Tempol 可部分改善 PMN 对内皮细胞的粘附和致凋亡损伤作用[27]; 同时 OSAS 患者的夜间低氧血症可引起血清中 IL-6、CRP 等水平增高, 刺激循环中可溶性粘附分子如 ICAM-1、VCAM-1 表达增加。同时, 低氧也能通过激活 NF- κ b 等核转录因子直接上调 ICAM-1 等的表达。这些粘附分子含量的增加继而刺激中性粒细胞等粘附于血管内皮, 启动动脉粥样硬化的病理过程。

此外炎症组织释放的白细胞介素 I (IL-1)及肿瘤坏死因子(TNF- α)细胞因子可活化血管内皮细胞并刺激 E 选择素的合成。静息时, 当内皮细胞受炎症因子白细胞介素 1、肿瘤坏死因子、细菌脂多糖等刺激后, E 选择素的表达增加。E 选择素有介导活化内皮细胞与中性粒细胞黏附作用, 还能介导内皮细胞与

单核细胞、记忆 T 细胞嗜酸及嗜碱性粒细胞、血液树突状淋巴细胞、前 T 细胞等的结合[12]。

4.4. 其他

此外有实验发现高碳酸血症显著改变了大鼠粪便中微生物丰富度、昼夜节律及代谢组成。间歇性缺氧导致大鼠血液呈现高碳酸状态的同时, 粪便中微生物的种群中促进动脉粥样硬化的菌落有明显增加, 且各种菌群的昼夜变化也被打乱。此外, 肠道菌群代谢所产生的物质也有所改变, 更倾向于促进动脉粥样硬化的发生, 同时代谢产物的昼夜节律也被打乱[28]。通过对间歇性缺氧条件下大鼠基因选择性研究发现长期间歇性缺氧可能对实验中研究的转录基因组产生负面影响, 这可能导致血管组织的功能下降促进动脉粥样硬化的发生[29]。

目前尚且需要包含更多人群及对照组、更精确的测量方法的临床随机试验。OSAS 介导的机制通过参与 AS 各个过程导致或加重 AS。而二者也会相互促进形成恶性循环。

5. OSAS 的治疗研究

医疗工作中常常建议 OSAS 患者采取限制饮食、控制体重的办法改善患者 OSAS 相关表现。中、重度患者同时可以加用器械辅助治疗。CPAP 为 2013 年 OSAS 诊疗指南的成人治疗首选方式, 即患者夜间入睡佩戴面罩持续将正压气流送入气道, 使气道在整个呼吸周期因处于正压状态而不出现塌陷, 来治疗 OSAS。患者 UA、sICAM-1、NF- κ B、Nesfatin-1 水平比治疗后下降; AHI 及 TSTSO₂ < 90% 有所下降; 观察组生活质量(quality of life score, QOL)评分较治疗前有所改善[30]。并且可以改善患者睡眠呼吸功能, 降低气道阻力及改善肺动态顺应性[31]。CPAP 治疗后, 临床相关夜尿症减少了三分之一(在被诊断为 OSAS 的患者中, 夜尿症的患病率在男女中均为 75.8%) [32]。此外, 持续使用 CPAP 与认知障碍的延迟发作有关, 并被认为是保护 AD 患者认知功能、抑郁、睡眠质量和结构以及日间嗜睡的有效方法[2]。

在一项对 244 名 OSAS 的患者(40% 接受 CPAP 治疗, 所有患者均未接受手术治疗。)持续 4 年的随访中, 死亡率为 8%, 大多数死亡发生在夜间。CPAP 患者的生活质量明显改善[33]。

难以配合机械辅助治疗的患者可以选择手术治疗。下颌前移装置(mandibular advancement devices, MAD)是原发性打鼾和轻中度 OSAS 的可靠治疗选择。MAD 通过使用辅助装置向前拉动软组织, 特别是舌骨肌、舌骨肌、舌骨肌和乳舌骨肌来发挥作用。有文献指出无法坚持 CPAP 的重度呼吸暂停患者也可使用 MADs 治疗。上颌骨前移手术(orthognathic surgery with maxillomandibular advancement, MMA)是 OSAS 安全有效的治疗选择[34]。袖状胃切除减容术(LSG), 其为被广泛应用于肥胖治疗的手术之一, 该手术通过切除患者胃大弯部分, 残留下一小部分可以通过胃镜的通道, 呈袖套状。有研究纳入 65 例行 LSG 术合并重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的信息。12 月后随访采集信息后行统计学分析后得出结论: 1) 手术前高 AHI 值是影响 LSG 术后患者 OSAS 预后的独立影响因子; 2) 术后颈围、胸围及 BMI 的下降与 OSAS 综合症的改善有关[35]。

采用低温离子辅助下改良悬雍垂腭咽成形术(M-CAUP)进行治疗的 56 例 OSAS 患者。其治疗总有效率为 92.86%, 手术后呼吸暂停的低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)水平低于手术前, 血氧饱和度(oxygen saturation, SaO₂)水平高于手术前; 反流症状指数量表(reflux symptom index, RSI)显示手术后各项反流症状评分均低于手术前[36]。

对 OSAS 保守治疗(如 CPAP 或 MAD 应用)无反应的患者, 可能存在咽-喉间隙的正压导致会厌的边缘大程度地塌陷到声门的情况。会厌硬化手术(Epiglottis Stiffening Operation, ESO)。该手术使用电刀切除腭部粘膜的一个区域, 导致疤痕收缩, 从而促使软腭硬化, 减少打鼾和腭脱垂。同时由于会厌的敏感受体(分布在喉表面、杓会厌皱襞、杓状软骨和后连合上)刺激所谓的“声门闭合反射”, 从而达到防止误吸

的目的, 因此要保留健康组织的边缘。比较术前和术后 AHI、打鼾时间, ESO 显示出良好的效果, 且没有发生重大并发症, 如吞咽困难的发生[37]。

OSAS 患者常因为 CPAP 治疗时呼吸机佩戴导致睡眠时身体活动受限而无法坚持使用, 使用手术治疗对于大多数患者来因为创伤在心理上较少能被接受, 目前仍需进一步研究其治疗方法。

6. 总结

综上所述, OSAS 与 AS 常同时存在, 且通过相关研究可以认为二者存在因果关系, 并存在相互促进进而导致二者疾病进一步加重的可能。在治疗同时患有这二者疾病的人群, 需要针对二者间相互促进的恶性循环中下手。既往的研究表明治疗 OSAS 时 AS 也可以获益。提示临床医生在治疗 OSAS 并发 AS 的患者应该考虑多种治疗联合使用为患者提供个体化的治疗方案, 期望达到延长患者寿命减少患者痛苦增加日常行为能力, 达到提高患者生活质量的目的。有关两者之间的关联性及其相互影响的确切机制目前尚无明确结论, 且既往的研究存在各种各样的局限性, 例如样本例数, 仅为动物实验、缺乏对照组, 诊疗方法实施困难等, 且二者共患导致患者生活质量下降及死亡率的提高, 为社会带来负担, 还需要广大学者进一步研究剖析。

参考文献

- [1] 韩德民, 叶京英, 王军, 杨庆文, 林宇华. 上气道压力测定对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征阻塞部位定位诊断研究[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 2001(4): 64-67+89.
- [2] Zhang, F., et al. (2019) Pathological Impacts of Chronic Hypoxia on Alzheimer's Disease. *ACS Chemical Neuroscience*, **10**, 902-909. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00442>
- [3] Chiang, C., et al. (2017) Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Sleep Apnea. *Annals of Medicine*, **49**, 377-383. <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1282167>
- [4] Redline, S., et al. (2010) Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea and Incident Stroke. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **182**, 269-277. <https://doi.org/10.1164/rccm.200911-1746OC>
- [5] Olszewska, E., et al. (2014) Usefulness of Snoreplasty in the Treatment of Simple Snoring and Mild Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome—Preliminary Report. *Otolaryngologia Polska*, **68**, 184-188. <https://doi.org/10.1016/j.otpol.2013.07.005>
- [6] Bhat, T., et al. (2014) Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Diseases: A Review. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, **11**, 55-59. <https://doi.org/10.1586/erc.12.159>
- [7] 刘振宽. 睡眠呼吸暂停模式间歇低氧的程度及频率对超氧化物歧化酶、丙二醛影响[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2010.
- [8] Dyugovskaya, L., Lavie, P. and Lavie, L. (2005) Lymphocyte Activation as a Possible Measure of Atherosclerotic Risk in Patients with Sleep Apnea. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1051**, 340-350. <https://doi.org/10.1196/annals.1361.076>
- [9] 武淑萍, 等. 老年阻塞性睡眠呼吸暂停综合征严重程度与红细胞体积分布宽度的相关性[J]. 南方医科大学学报, 2020, 40(5): 703-707.
- [10] 朱悦. 中性粒细胞/淋巴细胞比值及血小板相关指标与 OSAS 患者严重程度相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2020.
- [11] Domagala-Kulawik, J., Osinska, I., Piechuta, A., Bielicki, P. and Skirecki, T. (2015) T, B, and NKT Cells in Systemic Inflammation in Obstructive Sleep Apnoea. *Mediators of Inflammation*, **2015**, Article ID: 161579.
- [12] 史艳红. OSAS 大鼠早期动脉粥样硬化、海马损害及其机制[D]: [硕士学位论文]. 遵义: 遵义医学院, 2013: 72.
- [13] 陈云霞. 慢性间歇低氧大鼠模型内皮细胞与中性多核白细胞相互作用致内皮细胞损伤中炎症机制的研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2015: 75.
- [14] Olejarz, W., et al. (2020) TLRs and RAGE Are Elevated in Carotid Plaques from Patients with Moderate-to-Severe Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep Breath*, **24**, 1573-1580. <https://doi.org/10.1007/s11325-020-02029-w>
- [15] Chen, H., et al. (2020) Ghrelin Suppresses Migration of Macrophages via Inhibition of ROCK2 under Chronic Intermittent Hypoxia. *Journal of International Medical Research*, **48**, No. 6.

- [16] Liu, W., *et al.* (2019) Obstructive Sleep Apnea Syndrome Promotes the Progression of Aortic Dissection via a ROS-HIF-1 α -MMPs Associated Pathway. *International Journal of Biological Sciences*, **15**, 2774-2782. <https://doi.org/10.7150/ijbs.34888>
- [17] 徐添添. 缺氧诱导因子-1 α 促进动脉粥样硬化斑块内血管新生的研究[D]: [硕士学位论文]. 宁波: 宁波大学, 2019.
- [18] 王新. 间歇性低氧小鼠模型中内皮祖细胞修复机制的研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2017.
- [19] Rubies, C., *et al.* (2019) Aortic Remodelling Induced by Obstructive Apneas Is Normalized with Mesenchymal Stem Cells Infusion. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 11443. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47813-1>
- [20] 陈实, 孟庆华, 李承红. 慢性间歇缺氧大鼠胰岛素抵抗与炎症因子的关系[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(10): 1601-1604.
- [21] Drager, L.F., *et al.* (2018) Obstructive Sleep Apnea and Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Triglyceride-Rich Lipoprotein Metabolism. *Journal of Lipid Research*, **59**, 1027-1033. <https://doi.org/10.1194/jlr.M083436>
- [22] Li, J., *et al.* (2007) Hyperlipidemia and Lipid Peroxidation Are Dependent on the Severity of Chronic Intermittent Hypoxia. *Journal of Applied Physiology* (1985), **102**, 557-563. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01081.2006>
- [23] Drager, L.F., *et al.* (2013) Chronic Intermittent Hypoxia Induces Atherosclerosis via Activation of Adipose Angiopoietin-Like 4. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **188**, 240-248. <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1688OC>
- [24] Lowenstein, J. (1984) Effects of Prazosin on Serum Lipids in Patients with Essential Hypertension: A Review of the Findings Presented at the Satellite Symposium on Coronary Heart Disease: Hypertension and Other Risk Factors, Milan, 1983. *American Journal of Cardiology*, **53**, 21A-23A.
- [25] 库广东, 等. GLP-1 通过调节巨噬细胞泡沫化抑制 ApoE $^{-/-}$ 小鼠动脉粥样硬化的作用机制研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2022, 14(1): 98-101.
- [26] Zhou, J., *et al.* (2018) Intermittent Hypoxia Enhances THP-1 Monocyte Adhesion and Chemotaxis and Promotes M1 Macrophage Polarization via RAGE. *BioMed Research International*, **2018**, Article ID: 1650456. <https://doi.org/10.1155/2018/1650456>
- [27] 李津娜. OSAS 模式间歇低氧大鼠 PMN 凋亡及与血管内皮细胞交互影响机制的研究[D]: [博士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2014: 100.
- [28] Allaband, C., *et al.* (2021) Intermittent Hypoxia and Hypercapnia Alter Diurnal Rhythms of Luminal Gut Microbiome and Metabolome. *mSystems*, **6**, e0011621.
- [29] Zhang, J., *et al.* (2020) Potential Role of mRNAs and LncRNAs in Chronic Intermittent Hypoxia Exposure-Aggravated Atherosclerosis. *Frontiers in Genetics*, **11**, Article No. 290. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00290>
- [30] 郭秀华, 等. 无创正压通气治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合征对患者睡眠质量、核因子- κ B 水平的影响分析[J]. 黑龙江医学, 2021, 45(6): 575-577+580.
- [31] 韩玉霞, 杨晓旭, 张瑞娟. 持续气道正压通气对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者气道阻力及肺动态顺应性的影响[J]. 宁夏医学杂志, 2021, 43(12): 1087-1090.
- [32] Vrooman, O.P.J., *et al.* (2020) The Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Nocturia in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Neurology and Urodynamics*, **39**, 1124-1128.
- [33] Sweed, R.A., *et al.* (2019) Comorbidities Associated with Obstructive Sleep Apnea: A Retrospective Egyptian Study on 244 Patients. *Sleep & Breathing*, **23**, 1079-1085. <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01783-w>
- [34] Faber, J., Faber, C. and Faber, A.P. (2019) Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Dental Press Journal of Orthodontics*, **24**, 99-109.
- [35] 阿迪力·艾尼瓦尔. 减重手术治疗肥胖合并 OSAS 的疗效影响因素分析[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2019: 35.
- [36] 陈川, 何仕浩. 手术治疗 OSAS 合并咽喉反流患者的疗效观察[J]. 外科研究与新技术, 2021, 10(2): 121-124.
- [37] Leone, F., *et al.* (2022) Epiglottis Stiffening Operation for Epiglottis Collapse in OSAS: Standardization, Tips and Tricks. *Laryngoscope*, **132**, 1455-1458. <https://doi.org/10.1002/lary.30089>