

H型高血压并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的研究进展

尹若愚¹, 郭媛^{2*}

¹山东大学齐鲁医学院, 山东 济南

²山东大学齐鲁医院, 山东 济南

收稿日期: 2023年1月8日; 录用日期: 2023年2月1日; 发布日期: 2023年2月8日

摘要

H型高血压是指伴有血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)升高(血浆Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$)的高血压, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是指由于自身体上气道出现了反复塌陷, 从而导致睡眠呼吸暂停、高碳酸血症、间歇性缺氧及睡眠结构紊乱等一系列病理生理改变。H型高血压与OSAHS均和多种心脑血管等疾病的发生密切相关, 且相互作用。早期有效地筛查、诊断H型高血压并OSAHS患者, 科学评估其风险程度, 及时干预可有效预防或减少靶器官损害及心脑血管事件的发生。

关键词

H型高血压, 同型半胱氨酸, 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征, 心脑血管损伤

Research Progress of H-Type Hypertension with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome

Ruoyu Yin¹, Yuan Guo^{2*}

¹Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan Shandong

²Qilu Hospital of Shandong University, Jinan Shandong

Received: Jan. 8th, 2023; accepted: Feb. 1st, 2023; published: Feb. 8th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 尹若愚, 郭媛. H型高血压并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 1385-1392. DOI: 10.12677/acm.2023.132191

Abstract

H-type hypertension refers to hypertension with elevated plasma homocysteine (Hcy) (plasma Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$), obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) refers to a series of pathophysiological changes such as sleep apnea, hypercapnia, intermittent hypoxia and sleep structure disorders due to repeated collapse of its upper airway. H-type hypertension and OSAHS are closely related to the occurrence of a variety of cardiovascular and cerebrovascular diseases, and interact. Early and effective screening and diagnosis of patients with H-type hypertension and OSAHS, scientific assessment of their risk degree, and timely intervention can effectively prevent or reduce the occurrence of target organ damage and cardiovascular and cerebrovascular events.

Keywords

H-Type Hypertension ,Homocysteine, Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome, Cardiovascular and Cerebrovascular Injury

Copyright © 2023 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. 引言

根据第三次中国全国死因调查,目前心脑血管疾病已经成为我国疾病中的主要死因[1]。高血压是我国心脑血管疾病发生的最主要危险因素,但包括高血压、高血脂等在内的传统危险因素不能完全解释中国心脑血管病,尤其是脑卒中的高发病率、高死亡率。由于我国高血压人群中高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、低叶酸现象普遍[2],并且因为高血压与高 Hcy 血症在心脑血管疾病发病风险上具有显著的协同作用,为了强调其危害性与普遍性,所以关于 H 型高血压的诊断应运而生[3]。最新荟萃分析显示中国 H 型高血压在高血压人群中的占比约为 73.1% [4],且中国人群中 H 型高血压和脑卒中关系更为密切[5]。国外相关研究表明阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)的发病率很高(男性占 34%,女性 17%),而且与中风、心力衰竭、心房颤动和冠心病的发病率增加有关,但基本上没有得到诊断[6]。目前大约有 30%~50%的高血压患者合并存在不同程度 OSAHS,此外,难治性高血压患者,出现 OSAHS 的几率则更加高,占比已经达到了 80%以上[7]。当前,虽未有直接数据研究 H 型高血压合并 OSAHS 的患病率,但上述数据显示,在我国,目前至少有接近 40%的 H 型高血压合并 OSAHS 患者,约有 50%的男性 OSAHS 患者合并 H 型高血压,由此可见, H 型高血压与 OSAHS 之间存在密切联系。两种疾病之间有多种共同危险因素,且可能存在相互促进作用并最终导致一系列严重的心脑血管疾病。因此,早期有效地筛查 H 型高血压并 OSAHS 患者,科学评估其风险程度,及时干预从而预防或减少靶器官损伤及心脑血管事件的发生显得尤为重要。

2. H 型高血压并 OSAHS 的对心脑血管损伤研究现状

2.1. H 型高血压对心脑血管的损伤

H 型高血压患者心血管疾病发病率显著高于原发性高血压患者的心血管疾病发病率,高血压和高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)都是心血管疾病的独立危险因素,且两者之间在导致脑卒

中发病风险升高方面, 存在显著的协同作用。美国数据显示, 高血压与 HHcy 同时存在, 脑卒中风险男性增加 11 倍, 女性增加 16.3 倍[8]。中国人群高血压与 HHcy 同时存在时脑卒中风险可增加 11.7 倍[9]。并且有研究显示[10]在明确诊断的冠心病患者中 H 型高血压患者冠状动脉病变最严重, 肾功能和左心功能更差。近期更多研究发现 H 型高血压在认知功能障碍、帕金森病等中发挥着重要作用[11] [12], 吉鹏等[13]研究发现血管性痴呆患者 H 型高血压检出率高达 32.5%, 且血 Hcy 的水平越高, 认知功能障碍程度越高。Hcy 协同高血压对心脑血管损伤机制可能是: 1) 高 Hcy 通过抑制体内内源性硫化氢的生成活化血管紧张素转换酶, 产生血管紧张素 II 作用于血管紧张 I 型受体, 从而导致血压升高及血管增生等一系列病理过程[14]。2) Hcy 升高造成胰岛素抵抗, 影响脂质代谢[15], 造成脂质在内皮功能异常的血管壁沉积。3) Hcy 升高所致氧化应激减弱一氧化氮合成酶的活性, 进而导致了血管内皮细胞损伤[16]; 另一方面发生内质网应激是导致内皮细胞功能障碍的主要因素[17]。4) Hcy 升高抑制部分甲基化作用, 加速 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)产生, 使其在沉积脑实质[18]。

2.2. OSAHS 对心脑血管的损伤

OSAHS 是极具潜在危险的睡眠呼吸障碍性疾病, 其可通过内皮功能损害、氧化应激与炎症反应、血流动力学改变、心脏结构重塑、神经体液调节功能紊乱、肥胖及胰岛素抵抗和血液高凝状态等机制来介导多种心脑血管相关疾病的发生[19]。OSAHS 患者的睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)和急性脑梗死的发病率呈正相关, 也有研究证实[20] OSAHS 是出血性脑卒中的独立危险因素。越来越多的学者发现 OSAHS 可导致认知功能改变, 而认知功能障碍也是脑出血患者常见的并发症之一[21]。其中较多研究表明 OSAHS 主要通过加重动脉硬化引起脑卒中、高血压、心肌梗死、心肌病、心力衰竭等多种心脑血管事件的发生[22] [23] [24], 其加重动脉硬化的机制可能是: 1) 反复缺氧和高碳酸血症造成的交感神经活性增强以及低氧应激引起的缩血管活性物质释放[25], 可能导致血管重建。2) 反复缺氧所致氧化应激, 引起自由基产生增多, 促发大量炎症因子释放, 损伤血管内皮, 促进动脉硬化。3) 血凝度升高, 易形成血栓引起动脉管炎、小动脉栓塞, 降低血管弹性。国外有研究发现, 在合并有 OSAHS 的高血压人群中, OSAHS 的严重程度与高血压的进展及靶器官损伤程度有明显的相关性[26], 国内亦有报道, 在该类人群中, 动脉硬化程度与 OSAHS 严重程度呈正相关[27]。

2.3. H 型高血压合并 OSAHS 的研究现状

在国内相关研究中, 将 H 型高血压视为整体进行研究的以国内学者居多, 且英文文献来中以台湾地区居多, 更多的是将高血压、高同型半胱氨酸血症及 OSAHS 两两结合进行研究。由上述针对 H 型高血压及 OSAHS 对心脑血管损伤相关研究可发现, 两种疾病均与脑血管及神经相关事件, 特别是脑卒中、认知障碍等关系密切。因此, 共病患者脑血管及功能患病程度及预后或可有进一步研究空间。张凤英等[28]研究发现 H 型高血压合并 OSAHS 双重作用, 颈动脉硬化程度较为严重, 应重视 H 型高血压合并 OSAHS 患者颈动脉情况, 该研究在靶器官层面阐明 H 型高血压并 OSAHS 协同作用的可能, 未对血浆 Hcy 水平与 OSAHS 相关关系进行统计, 且该研究中 OSAHS 对 H 型高血压患者颈动脉病变程度的影响与对照组无明显统计学差异, 可能存在体重及合并症等指标的影响。徐春华[29]研究中发现血浆 HCY 水平与 OSAHS 合并高血压组患者 AHI 均呈正相关($r = 0.796, P < 0.01$), 并且吴巧珍[30]研究显示 OSAHS 组患者血浆 Hcy 与 AHI、 Δ DBP 呈正相关($r = 0.357, 0.290, P < 0.01$), 以上研究均发现随着 OSAHS 患者的睡眠呼吸紊乱和缺氧程度加重, 病情加剧, 血浆 HCY 浓度升高。Ozkan 等[31]根据 OSAHS 不同严重程度分组后发现, 严重 OSAHS 患者血 Hcy 水平升高, 并指出 Hcy 升高和一氧化氮生成减少可能与 OSAHS 患者内皮功能障碍存在因果关系, 进而导致 OSAHS 患者发生心血管疾病。Lavie L [32]认为在具有缺血

性心脏病的 OSAHS 中的高同型半胱氨酸血症可能会在重复的呼吸暂停事件已经赋予的氧化应激之上带来额外的死亡风险。此外, 没有心血管疾病的 OSAHS 患者被证明具有增强的氧化应激, 这是呼吸暂停低通气指数依赖性的, 但更重要的是, 氧化应激在患有缺血性心脏病的 OSA 患者中进一步加剧。许义新 [33] 的研究也支持以上观点。因此临床需要大样本、多中心的研究进一步阐明三者的关系, 以期更好评估 H 型高血压并 OSAHS 患者危险分层, 预防或减少靶器官及心血管事件发生。

3. H 型高血压与 OSAHS 的诊疗现状

3.1. H 型高血压与 OSAHS 的诊断

H 型高血压与 OSAHS 之间关系的密切, 长期以来临床上很少有能够被正确诊断并且得到恰当治疗的病例。有问卷显示 [34] 80% 的心内科医生认为识别有 OSAHS 风险的病人很重要, 但只有 18% 的人对管理 OSAHS 的病人有信心。中国高血压防治指南已提议把 HHcy 定为高血压的重要危险分层因素, 与此同时, 还有专家建议 [35] 加强 H 型高血压和 OSAHS 的筛查, 早期发现和干预会使很多患者得到更合理的诊断和治疗。但是在实际的调查研究中发现, 我国门诊中对高血压患者的 Hcy 及睡眠呼吸状况筛查率依然极低, 指南、临床实践两者之间存在着明显的差距。究其原因, 首先是对可能并发 OSAHS 及 HHcy 的高血压患者缺乏警惕性, 通常只对已明确诊断的高血压给予常规降压治疗, 常忽视对 OSAHS、HHcy 进行诊断及干预。其次, 在初诊高血压患者群体中建立 OSAHS 筛查体系, 利用可及性较高的辅助检查扩大筛查范围的实践中存在些问题。比如, 多导睡眠图(polysomnography, PSG)监测是 OSAHS 确诊及严重程度分级的“金标准”, 但由于 PSG 设备数量有限, 且价格较高, 需要监测至少 7 h 睡眠, 且其结果需要专业医师判读, 难以满足大基数高血压人群的筛查需要。近年来, 便携式睡眠呼吸监测仪(portable sleep breathing monitor, PM)的推广应用, 费用更低, 等候时间更短, 可以在更接近日常生活习惯的舒适环境中完成。国内汤静等 [36] 研究显示, 在对 156 例鼾症患者进行 PM 监测与 PSG 相比, 诊断 OSAHS 的吻合率为 100%, 其中 5 例存在 OSAHS 分度不同, 其余患者两者诊断结果均一致, 所以 PM 或可成为基层高血压患者筛查 OSAHS 的重要手段。同时众多基础研究 [37] [38] 也在探索 OSAHS 的早期心脑血管相关生物标志物参与疾病筛查, 如单核一高密度脂蛋白胆固醇比(MHR)、超敏心肌肌钙蛋白 T (hs-cTnT)、外被体蛋白复合物 ϵ 亚基抗体(COPE-Ab)、抗肿瘤抑制因子 1 的自体抗体(NBL1-Abs)、肾母细胞瘤过度表达基(NOV/CCN3)、 β 淀粉样蛋白、tau 蛋白、瘦素等, 均在多种心脑血管疾病的全过程具有一定敏感性, 但是目前并没有明确的证据支持某一种或几种的生物标志物可以有效筛选出 OSAHS 患者的高危人群。吴巧珍等 [30] 认为血清 Hcy 和睡眠前后舒张压波动对高血压病患者合并 OSAHS 具有良好的预测价值, 尤其适合于无条件开展 PSG 监测的基层医疗机构。故当前需要进行大样本研究并依靠科学的统计学方法分析, 将更多的筛查诊断手段合理地转化到临床实践。

3.2. H 型高血压与 OSAHS 的治疗

对于已经诊断明确的 H 型高血压合并 OSAHS 患者的治疗方面。国外一项荟萃分析表明 [39], 血浆 Hcy 每升高 5 $\mu\text{mol/L}$, 脑卒中风险增加 59%, 而 Hcy 降低 3 $\mu\text{mol/L}$ 可降低脑卒中风险约 24%。专家建议 [40], 除了一般的生活方式干预, 建议在抗高血压治疗的同时补充叶酸。当追加治疗达到 3 年以上, 都能够极大程度上降低卒中的风险, CSPPT 的数据显示 [1], 给患者服用依那普利叶酸 4.5 年, 其疗效、安全性都得到较大的保障。CPAP (持续气道正压) 是合并 OSAHS 患者的首选治疗方法, 充分的 CPAP 治疗 (≥ 4 小时/晚) 与科沙坦联合使用对合并 OSAHS 的高血压患者有良好的协同作用 [41]。有 Meta 分析认为 [42], CPAP 治疗可显著降低中重度 OSAHS 伴难治性高血压患者的 24 h 动态血压及夜间舒张压。目前暂没有针对单纯 H 型高血压合并 OSAHS 共病患者的治疗研究, 但与此密切相关的研究也给予我们积极的信号,

比如, 对于 OSAHS 并 HHcy 患者的治疗, Jordan 等[43]研究发现, 经 CPAP 治疗后 HCY 昼夜节律发生改变, 且血浆 Hcy 水平降低了 30%, 同时, Jordan 等认为 CPAP 治疗可能会减少患者出现与高同型半胱氨酸血症相关的认知障碍及发生心脑血管疾病的危险。但 SAVE 研究(CPAP 治疗对 OSAHS 心血管事件的干预研究) [44] CPAP 治疗组并不能预防中重度 OSAHS 合并心血管患者再次出现心血管事件。当然, 在整个研究期间, CPAP 的平均每晚使用时间为 3.3 小时, 这样一个时间对预防心血管事件的再次出现是否足够, 值得进一步探究[45]。此外也有针对老年脑梗死合并 OSAHS 患者的研究[46], 研究者通过采用呼吸训练联合口肌生物反馈训练发现与单一呼吸训练相比前者更利于降低睡眠呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI), 改善了老年患者的嗜睡情况, 且治疗后 Hcy 水平降低, 认知功能提高。此外关于口腔矫治器能否减低血压不是很清楚, 有关它的随机对照研究很少。关于 CPAP 和口腔矫治器对血压减低的比较研究就更少见。JAMA 杂志上的一项 Meta 比较表明两种治疗方法对收缩压和舒张压的影响无显著性差异[47]。然而, 研究显示有 29%~83%的成年患者无法维持足够的 CPAP 依从性[48]。高不依从率, 加上心血管相关疾病的高患病率, 突出了对替代性治疗和辅助 OSAHS 治疗的迫切需求。Gaisl 等[49]指出如乙酰唑胺、螺内酯、达格列净和抗炎药物, 可适度降低阻塞性睡眠呼吸暂停的严重程度[50]。但是, 在获得证明这些药物有效性和安全性的长期随访数据之前, 不应将单纯药物治疗视为 H 型高血压并 OSAHS 患者的标准治疗。此外, 也有研究发现[51], 在接受有创的悬雍垂腭咽成形术后, OSAHS 患者的高血压逐渐下降。因此, 针对 H 型高血压合并 OSAHS 疾病的患者的治疗方面, 特别是早期干预对各种心脑血管疾病的获益仍需我们进一步探索、研究。

4. 结论

综上所述, H 型高血压与 OSAHS 两者关系密切, 且存在一定程度的相互作用, H 型高血压并 OSAHS 患病率高, 是心脑血管事件发生的高危因素, 是未来应对心脑血管相关疾病二级预防的重点内容。因此, 也需要我们进一步研究探索完善关于疾病之间的作用机制、诊断及治疗的全过程。利用科学工具进行筛查、诊断、评估、制定出能够与我国高血压人群自身特征相符合, 具有循证医学证据的高血压诊疗方案, 这将是应对我国心脑血管疾病高发的重要解决对策, 也可以为众多存在合并症的高血压慢病患者进行精准治疗提供可能。

参考文献

- [1] Huo, Y., Li, J., Qin, X., *et al.* (2015) Efficacy of Folic Acid Therapy in Primary Prevention of Stroke among Adults with Hypertension in China: The CSPPT Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **313**, 1325-1335. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.2274>
- [2] Cui, H.C., Wang, F., Fan, L., *et al.* (2011) Association Factors of Target Organ Damage: Analysis of 17,682 Elderly Hypertensive Patients in China. *Chinese Medical Journal*, **124**, 3676-3681.
- [3] 李建平, 卢新政, 霍勇, 李南方, 宋雷, 孙英贤, 施仲伟, 王滨燕, 杨新春, 谢良地, 赵连友, 雷寒, 孙宁玲. H 型高血压诊断与治疗专家共识[J]. 中华高血压杂志, 2016, 24(2): 123-127. <https://doi.org/10.16439/j.cnki.1673-7245.2016.02.012>
- [4] 梁喆, 范芳芳, 张岩, 秦献辉, 李建平, 霍勇. 中国高血压人群中 H 型高血压的比率和特征及与美国人群的比较[J]. 北京大学学报(医学版), 2022, 54(5): 1028-1037. <https://doi.org/10.19723/j.issn.1671-167X.2022.05.033>
- [5] Pio-Abreu, A., Moreno, H. and Drager, L.F. (2021) Obstructive Sleep Apnea and Ambulatory Blood Pressure Monitoring: Current Evidence and Research Gaps. *Journal of Human Hypertension*, **35**, 315-324. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-00470-8>
- [6] Javaheri, S., Barbe, F., Campos-Rodriguez, F., *et al.* (2017) Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*, **69**, 841-858. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.069>
- [7] Hoshide, S., Kario, K., Chia, Y.C., *et al.* (2021) Characteristics of Hypertension in Obstructive Sleep Apnea: An Asian

- Experience. *The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*, **23**, 489-495. <https://doi.org/10.1111/jch.14184>
- [8] Towfighi, A., Markovic, D. and Ovbiagele, B. (2010) Pronounced Association of Elevated Serum Homocysteine with Stroke in Subgroups of Individuals: A Nationwide Study. *Journal of the Neurological Sciences*, **298**, 153-157. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.07.013>
- [9] Li, J., Jiang, S., Zhang, Y., et al. (2015) H-Type Hypertension and Risk of Stroke in Chinese Adults: A Prospective, Nested Case-Control Study. *Journal of Translational Internal Medicine*, **3**, 171-178. <https://doi.org/10.1515/jtim-2015-0027>
- [10] 吕海权, 雷敏, 陆敏, 杨桂强, 黎伟, 谭子烈, 凌政. H型高血压对冠心病患者预后的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(4): 396-400.
- [11] 魏心源, 蒋与刚, 黄承钰, 杨璐芮, 宋玉庆, 程道梅. 中老年高血压人群 H 型高血压患病程度与认知功能关系分析[J]. 中国全科医学, 2021, 24(20): 2520-2526.
- [12] 宋彦丽, 林杰, 夏文静, 等. 同型半胱氨酸与高血压患者轻度认知障碍的相关性[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(12): 1322-1326.
- [13] 吉鹏, 陆齐, 颜永进, 顾顺忠. 血管性痴呆患者认知功能障碍严重程度与 H 型高血压和尿酸水平的相关性[J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(10): 976-979. <https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2022.10.014>
- [14] Homocysteine Studies Collaboration (2002) Homocysteine and Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke: A Meta-Analysis. *JAMA*, **288**, 2015-2022. <https://doi.org/10.1001/jama.288.16.2015>
- [15] Tessari, P., Cecchet, D., Vettore, M., et al. (2018) Decreased Homocysteine Trans-Sulfuration in Hypertension with Hyperhomocysteinemia: Relationship with Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **103**, 56-63. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01076>
- [16] Montezano, A.C. and Touyz, R.M. (2014) Reactive Oxygen Species, Vascular Nox, and Hypertension: Focus on Translational and Clinical Research. *Antioxidants & Redox Signaling*, **20**, 164-182. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5302>
- [17] Young, C.N., Cao, X., Guruju, M.R., et al. (2012) ER Stress in the Brain Subformal Organ Mediates Angiotensin-Dependent Hypertension. *Journal of Clinical Investigation*, **122**, 3960-3964. <https://doi.org/10.1172/JCI64583>
- [18] Li, J.G., Chu, J., Barrero, C., et al. (2014) Homocysteine Exacerbates B-Amyloid Pathology, Tau Pathology, and Cognitive Deficit in a Mouse Model of Alzheimer Disease with Plaques and Tangles. *Annals of Neurology*, **75**, 851-863. <https://doi.org/10.1002/ana.24145>
- [19] 穆热提阿卜迪肖库尔, 冯艳. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与心血管疾病关系的研究进展[J]. 实用心电学杂志, 2020, 29(1): 59-65. <https://doi.org/10.13308/j.issn.2095-9354.2020.01.015>
- [20] Arzt, M., Young, T., Finn, L., et al. (2005) Association of Sleep-Disordered Breathing and the Occurrence of Stroke. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **172**, 1447-1451. <https://doi.org/10.1164/rccm.200505-702OC>
- [21] Liguori, C., Mercuri, N.B., Izzi, F., et al. (2017) Obstructive Sleep Apnea Is Associated with Early but Possibly Modifiable Alzheimer's Disease Biomarkers Changes. *Sleep*, **40**. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx011>
- [22] Buchner, N.J., Sarmer, B.M., Borgel, J., et al. (2007) Continuous Positive Airway Pressure Treatment of Mild to Moderate Obstructive Sleep Apnea Reduces Cardiovascular Risk. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **176**, 1274-1280. <https://doi.org/10.1164/rccm.200611-1588OC>
- [23] Lam, J.C. and Lam, S.B. (2010) Obstructive Sleep Apnea: Definitions, Epidemiology & Natural History. *Indian Journal of Medical Research*, **131**, 165-170.
- [24] 孙彬. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者冠状动脉病变特点及其影响因素分析[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2016. <https://doi.org/10.7666/d.D834109>
- [25] Somers, V.K., White, D.P., Amin, R., et al. (2008) 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. In Collaboration with the National Heart, Lung and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*, **118**, 1080-1111. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.189420>
- [26] Olson, E.J., Shen, W.K., et al. (2013) Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Sudden Cardiac Death. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*, **62**, 610-616. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.080>
- [27] 林玲, 壮可, 赵燕, 等. OSAHS 合并高血压患者呼吸暂停低通气指数及动脉硬化指数的临床分析[J]. 中国临床实用医学, 2009, 3(1): 20-21.

- [28] 张凤英. H 型高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者颈动脉硬化程度的临床分析[J]. 中国现代医生, 2017, 55(24): 46-48+52.
- [29] 徐春华, 林勇. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并高血压患者血浆同型半胱氨酸的变化[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2010, 9(2): 195-197. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-6205.2010.02.020>
- [30] 吴巧珍, 陆燕芳, 王伟, 等. 同型半胱氨酸和血压波动对高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的预测价值[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(28): 2192-2197. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20200325-00939>
- [31] Ozkan, Y., Firat, H., Simsek, B., et al. (2008) Circulating Nitric Oxide (NO), Asymmetric Dimethylarginine (ADMA), Homocysteine, and Oxidative Status in Obstructive Sleep Apneahypopnea Syndrome (OSAHS). *Sleep Breath*, **12**, 149-154. <https://doi.org/10.1007/s11325-007-0148-4>
- [32] Lavie, L. and Lavie, P. (2005) Obstructive Sleep Apnoea and Plasma Homocysteine. *European Heart Journal*, **26**, 526-527. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi122>
- [33] 许义新. OSAHS 患者同型半胱氨酸水平分析及其合并 H 型高血压的临床特征研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 中国人民解放军海军军医大学, 2018.
- [34] Southwell, C., Moallem, M. and Auckley, D. (2008) Cardiologist's Knowledge and Attitudes about Obstructive Sleep Apnea: A Survey Study. *Sleep Breath*, **12**, 295-302. <https://doi.org/10.1007/s11325-008-0170-1>
- [35] 聂绍平, 郝问. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征: 心血管疾病危险因素控制与预防的新方向[J]. 中国心血管病研究, 2020, 18(12): 1057-1060. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-5301.2020.12.001>
- [36] 汤静, 李泽葵, 赛双桥. 便携式睡眠呼吸监测对 OSAHS 的诊断价值[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(6): 979-981. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1009.6663.2014.06.004>
- [37] 曾晓杰, 温华知, 马毓. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征心血管相关生物标志物研究进展[J]. 兰州大学学报(医学版), 2019, 45(4): 61-66.
- [38] 陈炳利, 李颖慧, 何欣, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征相关生物标志物的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(6): 1189-1193, 1199. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-2084.2021.06.027>
- [39] Wald, D.S., Law, M. and Moms, J.K. (2002) Homocysteine and Cardiovascular Disease: Evidence on Causality from a Meta-Analysis. *BMJ*, **325**, 1202. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7374.1202>
- [40] 李建平, 卢新政, 霍勇, 等. H 型高血压诊断与治疗专家共识[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8(5): 23-28. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7372.2016.05.006>
- [41] Thunstrom, E., Manhem, K., Rosengren, A., et al. (2016) Blood Pressure Response to Losartan and Continuous Positive Airway Pressure in Hypertension and Obstructive Sleep Apneal. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **193**, 310-320. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-0998OC>
- [42] Liu, L., Cao, Q., Guo, Z., et al. (2016) Continuous Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*, **18**, 153-158. <https://doi.org/10.1111/jch.12639>
- [43] Jordan, W., Berger, C., Cohrs, S., et al. (2004) CPAP-Therapy Effectively Lowers Serum Homocysteine in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, **111**, 683-689. <https://doi.org/10.1007/s00702-004-0130-2>
- [44] Mcevoy, R.D., Antic, N.A., Heeley, E., et al. (2016) CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 919-931. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606599>
- [45] 肖毅. 睡眠呼吸疾病的治疗方法及其结果评析[J]. 循证医学, 2017, 17(5): 264-267. <https://doi.org/10.12019/j.issn.167175144.2017.05.006>
- [46] 王莎, 郝利霞, 张琰, 等. 呼吸训练联合口肌生物反馈训练在治疗老年脑梗死合并阻塞性睡眠呼吸暂停患者中的应用效果[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(14): 2978-2981. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-9202.2021.14.020>
- [47] Bratton, D.J., Gaisl, T., Wons, A.M., et al. (2015) CPAP vs Mandibular Advancement Devices and Blood Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*, **314**, 2280-2293. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.16303>
- [48] Weaver, T.E. and Grunstein, R.R. (2008) Adherence to Continuous Positive Airway Pressure Therapy: The Challenge to Effective Treatment. *Proceedings of the American Thoracic Society*, **5**, 173-178. <https://doi.org/10.1513/pats.200708-119MG>
- [49] Gaisl, T., Haile, S.R., Thiel, S., Osswald, M. and Kohler, M. (2019) Efficacy of Pharmacotherapy for OSA in Adults: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Sleep Medicine Reviews*, **46**, 74-86. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.PA4168>

- [50] Schutz, S.G., Dunn, A., Braley, T.J., Pitt, B. and Shelgikar, A.V. (2021) New Frontiers in Pharmacologic Obstructive Sleep Apnea Treatment: A Narrative Review. *Sleep Medicine Reviews*, **57**, Article ID: 101473.
<https://doi.org/10.1016/j.smr.2021.101473>
- [51] Yu, S., Liu, F., Wang, Q., *et al.* (2010) Effect of Revised UPPP Surgery on Ambulatory BP in Sleep Apnea Patients with Hypertension and Oropharyngeal Obstruction. *Clinical and Experimental Hypertension*, **32**, 4453.
<https://doi.org/10.3109/10641960902993079>