

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的血压变异性及其影响因素的研究进展

拉文芳¹, 韩吉祥²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院老年医学一科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年3月19日; 录用日期: 2023年4月14日; 发布日期: 2023年4月21日

摘要

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是由于上气道塌陷、狭窄或阻塞, 导致不同程度血氧饱和度降低、高碳酸血症和低氧血症的一类疾病, 其与许多慢性疾病的发病率、死亡率有密切关系, 并且可引起高血压、冠心病、心房颤动、心力衰竭、糖尿病、脑卒中及认知功能下降等心脑血管疾病, 严重者可导致猝死。血压变异性(blood pressure variability, BPV)是定量评价心血管自主神经活动的无创指标, 主要反映交感和迷走神经对心血管的动态调节过程。既往研究表明BPV作为独立于血压水平的危险因素, 与全因死亡率、心血管疾病死亡率、冠状动脉硬化性心脏病和卒中风险相关。有研究表明, 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)与血压变异性关系密切, 为此, 本文总结相关文献内容, 综述OSAHS患者的血压变异性及其影响因素的研究进展, 为今后的研究提供参考。

关键词

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征, 血压变异性, 影响因素, 研究进展

Advances in the Study of Blood Pressure Variability and Its Influencing Factors in Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome

Wenfang La¹, Jixiang Han²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Geriatrics I, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 19th, 2023; accepted: Apr. 14th, 2023; published: Apr. 21st, 2023

文章引用: 拉文芳, 韩吉祥. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的血压变异性及其影响因素的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 6039-6046. DOI: 10.12677/acm.2023.134851

Abstract

Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) is a group of diseases caused by collapse, narrowing and obstruction of the upper airway, resulting in varying degrees of reduced oxygen saturation, hypercapnia and hypoxemia, which are closely related to the morbidity and mortality of many chronic diseases and can cause cardiovascular and cerebrovascular diseases such as hypertension, coronary heart disease, atrial fibrillation, heart failure, diabetes, stroke and cognitive decline. In serious cases, it can lead to sudden death. Blood pressure variability (BPV) is a noninvasive index for quantitative evaluation of cardiovascular autonomic activity and reflects the dynamic cardiovascular regulation by sympathetic and vagal nerves. As a risk factor independent of blood pressure level, BPV is associated with all-cause mortality, cardiovascular disease mortality, coronary atherosclerotic heart disease and stroke risk. Studies have shown that Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) is a major cause of stroke. It has been shown that Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) is closely related to blood pressure variability. To this end, this article summarizes the relevant literature and reviews the progress of research on blood pressure variability and its influencing factors in patients with OSAHS to provide a reference for future studies.

Keywords

Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome, Blood Pressure Variability, Influencing Factors, Advances

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

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是一种常见的睡眠呼吸障碍疾病,近年来,随着多导睡眠监测仪的普及使用,OSAHS 发病率不断增长,多数成年人生活质量受到影响,长期忽视可能对个人及医疗卫生健康造成沉重的负担。流行病学调查显示,世界约 25% 的男性和 13% 的女性患有 OSAHS [1],该疾病被证实与代谢综合征和胰岛素抵抗独立相关,与不良心血管事件的发生风险密切相关[2]。血压在单位时间内波动的幅度定义为血压变异性(blood pressure variability, BPV)。已证实, BPV 与 OSAHS 的严重程度呈正相关[3]。OSAHS 患者可在呼吸暂停后出现有规律的血压变异特点[4]。OSAHS 与血压变异性之间有多种共同危险因素,两者之间可能存在相互促进,最终引起冠心病、左心室肥厚、心律失常、心力衰竭、动脉硬化、脑卒中等多种心血管危重疾病。大量研究对 OSAHS 导致血压变异性异常的机制进行了深入探讨,但尚未形成统一定论。本文基于文献资料总结了阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与血压变异性的关系及可能的影响因素。

2. BPV 的概念及分类

2.1. 概念

BPV 最早是由英国的 Bevan 在用有创性动脉内插管技术检测血压时观察到了血压的自发性波动现象而被提出[5]。随着血压监测技术的进展,特别是血压动态监测技术的出现,人们开始不再局限于关注孤

立时间点的血压, 而是更关注血压的变化, 并由此形成了 BPV 的概念[6]。血压变异性(BPV)又叫血压波动, 是由于人体自身因素或外界因素变化在一定时间内引起的血压变化, 同时也是血压基本生理特征之一。高血压是心脑血管疾病(CVD)主要的危险因素, 虽然我国血压总体控制欠佳, 但一些血压控制良好的患者仍然发生不同程度的靶器官损害和心血管事件, 表明除了血压绝对值还有其他因素引起了靶器官的损害。BPV 与高血压靶器官损害及全因死亡率相关, 是独立于血压水平之外的另一危险因素。BPV 影响血管壁的剪切力损伤血管, 导致动脉粥样硬化发生和发展; 因此, BPV 已经成为血压控制的一个临床指标(Marker), 也是一个治疗靶点。根据血压变异性(BPV)的这一概念, 有“一定时间内”和“波动程度”两个要素, 分别为时域指标和频域指标。

2.2. 分类

以不同的观测指标为标准可将 BPV 分成不同的类型。根据血压监测时长可将 BPV 分为超短时变异(每次心搏之间的血压变异)、短时变异(24 小时内的血压变异)、中时变异(连续数日或数周的血压变异)和长时变异(数月及长期随访过程中的血压变异) [7]。根据血压组成种类可分为收缩压 BPV (systolic BPV, Sys-BPV)和舒张压 BPV (diastolic BPV, Dia-BPV); 根据血压变异速度可分为高频变异、低频变异和极低频变异; 根据血压变异原因可分为生理性变异、病理性变异和药物性变异。生理性血压变异性指正常人的血压变异, 包括晨峰血压、杓型电压, 血压这种生理性的波动对于保护心脏有益。病理性血压变异性指由于动脉血管弹性下降、血容量增多、神经内分泌调节受损等引起的血压变异, 包括非杓型血压、超杓型血压、反杓型血压和晨峰血压升高等。监测发现, 人在生理情况下 24 h 内的血压波动可达到 50~60 mmHg; 睡眠状态下, 血压处于相对较低的水平, 觉醒时, 血压会相对升高。一般情况下, 人的夜间血压较日间血压降低 10%~20%, 凌晨 1~2 点的血压最低, 早上 6~10 点, 下午 16~20 点血压各呈现一个峰, 24 h 的血压呈现一谷和两峰的曲线, 即杓型血压[8]。非杓型血压指的是夜间血压较白天下降小于 10%~20%, 超杓型血压指夜间血压较白天下降 20%以上, 而反杓型血压指夜间血压高于白天。

3. BPV 的测量和量化指标

3.1. 测量

目前 24 小时动态血压监测(ambulatory blood pressure monitoring, ABPM)所计算的血压变异水平作为短期 BPV 的结果, 临床上广泛应用, 但如何测量 BPV 尚无指南明确推荐。目前, 主要用于估测 BPV 的方法有: 动脉穿刺置管测量、诊室血压、ABPM 和家庭血压监测(home blood pressure monitoring, HBPM) [9]。其中, 动脉内置管虽可精确测量血压, 但在临床中无法广泛使用; 诊室血压测量具有随机性, 受测量者和白大衣效应等诸多因素影响较大, 且易遗漏“隐匿性高血压”并忽视夜间高血压; ABPM 目前普遍用于短期、中期 BPV 的测量, 是比诊室血压更敏感的风险预测指标。但 ABPM 的频繁测量可能影响受试者睡眠从而影响夜间血压的准确性。HBPM 可长期进行 BPV 测量, 但在个体间存在差异, 不同研究中家庭血压评估方案有所不同, 且 HBPM 无法对运动状态下及夜间血压进行测量。因此, 不同研究中测量方法的多样性可能导致 BPV 大小存在差异从而影响结果。

3.2. 量化指标

量化 BPV 的最佳指标和各指标间是否具有相关性暂不明确, 通常意义上, 任何可反映血压变异水平的指标均可用来量化 BPV。标准差(SD)是 BPV 量化的传统经典指标, 由 24 小时 ABPM 记录的血压平均值计算得出, 其通过各点血压、平均血压和测量次数计算出方差, 方差的算术平方根即为 SD, SD 代表了血压的变异水平。多项研究认为, SD 与平均血压相关, 是动态血压的近似指标, 无法完全反映 BPV

的特征[10]。近年来,提出了一些新的BPV指标,如变异系数(CV)、独立于均值的变异(VIM)、平均真实变异性(ARV)、24小时加权标准差(WSD)、相对标准差(RSD)和血压变化时率(TR)等,这些指标消除了平均血压对BPV的影响,其预测能力或许比SD更强。此外,24h WSD可最大程度降低SD因个体昼夜血压变化大对BPV产生的影响。ASCOT-BPLA研究表示,CV和VIM是心脑血管疾病的强有力预测因子[11]。一项荟萃分析指出,ARV与动脉僵硬度和内膜中层厚度关系最密切,较传统BPV指标(SD、CV)相比具有更高的预测价值,且ARV是唯一与腔隙性脑梗死、脑室周围和深部白质高信号相关的指标,与卒中相关[12]。TR不依赖于昼夜血压波动,可反映血压变化速率[13]。研究指出,内膜中层厚的患者具有更高的TR,TR可能为早期动脉硬化的最佳指标。RSD被认为与左心室质量指数和心血管风险呈正相关[14]。综上所述,对BPV测量的方法学和检测指标的选择目前没有统一的标准,需更多的大样本前瞻性临床试验深入研究,但对于昼夜血压波动较大者可选择24h WSD或TR作为反映BPV的指标,而在临床上若为预测脑血管疾病风险建议使用ARV。

4. OSAHS与血压变异性

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)临床主要表现为睡眠打鼾、呼吸暂停、白天嗜睡等,且夜间反复出现微觉醒、间歇性低氧及急剧变化的胸内压可导致血压波动,而异常血压波动可增加心脑血管病发生风险,增加患者病死率。有研究表明,OSAHS患者夜间血压波动与心脑血管病发生密切相关[15]。但夜间血压增高程度与呼吸紊乱指数、呼吸紊乱时最低氧饱和度等有关,但不同严重程度的OSAHS患者的呼吸紊乱指数、呼吸紊乱时最低氧饱和度也存在较大差异[16]。BPV是描述血压在一段时间内波动程度的量化指标,与平均血压水平一样,BPV在心血管疾病的发生、发展过程中扮演重要角色,且与日间血压变异性(blood pressure variability, BPV)相比,夜间BPV与心血管事件发生更为相关[17]。

阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)与高血压及其他心脑血管疾病有关。血压变异性(BPV)是心血管疾病风险评估的一部分。在OSAHS中,主要研究的是超短时变异(每次心搏之间的血压变异)和短时变异(24小时内的血压变异)。由于睡眠期间反复出现的峰值,每次心搏之间测得的血压被证实是高度可变的,因此准确评估OSAHS患者的夜间血压水平可能需要特殊的方法。24小时动态血压监护中,夜间血压较白天下降小于10%,即“夜间血压不下降”,这可能增加夜间的心血管风险和重大心血管事件的发生。此外,“晨峰血压”增高是一个目前仍存在争议的负面信号。超短时血压变异性的增加、“晨峰血压”增高、夜间血压不下降与OSAHS的严重程度有关。针对OSAHS的治疗措施通过降低夜间血压峰值而降低24小时平均血压和夜间超短时血压变异性。某些OSAHS患者经过治疗,可使夜间血压不下降转变为下降。治疗OSAHS的动脉高血压,通常需要同时进行降压药物治疗和呼吸暂停治疗。解决血压变异性问题有助于OSAHS患者的管理,进而降低心血管风险。

5. OSAHS影响血压变异性的机制

5.1. 间歇性缺氧对血压变异性的影响

间歇性缺氧(IH)是氧张力反复波动的术语。OSA会导致典型的IH模式,即反复短周期去饱和,然后快速完全复氧。研究表明,IH和慢性持续缺氧有不同的病理生理后遗症。在轻度OSA患者中常见的轻度IH可能通过类似于缺血预处理的机制来保护心脏[18]。然而,在中重度OSA中常见的重度IH已在动物研究中显示会导致血压持续升高,加速动脉粥样硬化的进程,并增加心肌梗塞的易感性。这些发现得到了IH人体模型的证实,该模型使用健康志愿者睡在缺氧帐篷中,氧饱和度出现波动,发现暴露了14晚后血压持续上升。BPV是OSAHS引起血管相关疾病(冠心病、中风等)的重要机制,但确切

的机制目前还是未知, 而慢性间歇性低氧引起的氧化应激被认为是 OSAHS 引起机体损伤的重要机制。短时 BPV 与呼吸模式密切相关[19], OSAHS 患者睡眠状态下其特征性呼吸紊乱, 可导致夜间短时 BPV 发生病理性增高。研究表明, 血压变异性增高与夜间, 甚至白天高血压病的发生是密切相关的。缺氧是 OSAHS 夜间血压变异增高的重要诱因之一。早期研究使用连续测压法发现气道梗阻末期的血压峰值是与缺氧及高碳酸血症有关。O'Donnell 的团队在动物模型中发现呼吸暂停发生时的最低脉氧与平均动脉压增高的幅度呈正相关, 当脉氧 < 80% 时, 两者的相关性更强[20]。呼吸暂停后血压大幅度的波动, 收缩压增高大于 70 mmHg, 这样类似的血压波动值往往出现最低脉氧点, 这提示异常增高的血压波动往往由严重的低氧血症所致。然而, 并非所有的呼吸事件发生时均伴有严重的低氧血症, 部分呼吸事件发生时, 由于暂停时间较短, 亦或者气道尚未完全梗阻, 表现出通气不足时, 缺氧较为缓和, 可能难以引起血压的明显增高。另外, 既往的研究也认为只有当呼吸暂停时间出现氧饱和度下降大于 4% 时, 才与心血管事件发生有关[21]。因此低氧能否引起血压波动可能存在一定的阈值。

5.2. 睡眠效率低下及微觉醒对血压变异性的影响

呼吸事件发生时常伴有低氧及微觉醒的发生, 两者与呼吸暂停后的血压短暂性增高是密切相关的。Ringer 的研究团队在给予 OSAHS 患者氧疗时发现呼吸暂停末的血压较干预前并未出现明显下降, 而听觉诱发的觉醒所致升压反应与呼吸暂停末微觉醒诱发的升压反应大小相似[21]。Yoon 的研究团队在研究微觉醒对呼吸暂停后血压影响时, 根据脑电将微觉醒分为四个严重等级, 结果发现微觉醒的严重程度是导致 OSAHS 呼吸暂停末急性升压反应的最为相关的因素, 并且这一相关性明显强于低氧因素[22]。在重度 OSHAS 患者中, 由于其伴有严重的低氧血症, 缺氧所致急性升压反应大于微觉醒; 而在轻度患者中, 其呼吸事件伴有轻度缺氧, 引起血压波动幅度明显小于微觉醒, 这种情况下微觉醒占有主导地位; 另外, 在以血压变异性的相关性分析过程中发现, 轻度患者中, 微觉醒指数是其最为相关的诱发因素; 在中度 OSAHS 中, ODI 完全取代觉醒成为血压变异性的主要决定因素; 而在重度 OSAHS 中, AHI 是血压变异性最密切的变量[23]。

5.3. 交感 - 迷走神经失衡对血压变异性的影响

交感神经在 OSAHS 继发高血压病占有重要的角色, 即使在清醒状态下, 无呼吸紊乱发生, 交感神经也处于过度激活状态, 而迷走神经反应性却较健康人下降, 容易出现交感 - 迷走失衡现象。在重度 OSAHS 患者中, 这一现象可能更为明显, 与清醒期相比, 夜间交感 - 迷走失衡更为严重, 而这一现象并未在轻、中度 OSAHS 中尚未发现[24]。研究发现, 健康受试者暴露在 1 夜的间歇性低氧状态下, 其白天平均舒张压增加 3 mmHg, 连续暴露 28 天后, 交感神经兴奋性及收缩压以及血管阻力出现同步增加, 由此推测夜间长期慢性间歇性缺氧可引起中枢神经系统兴奋, 外周化学感受器敏感性增加, 导致交感神经兴奋性增加[25]。因此 OSAHS 患者的间歇性低氧是引起交感 - 迷走失衡的重要诱发因素。研究表明, BPV 和血压不稳定性可能是由于交感神经过度兴奋或动脉压力感受性反射功能迟钝所致, 经导管射频消融去肾交感神经支配术(renal sympathetic denervation, RDN)对改善接受治疗的难治性高血压患者的 BPV 和血压不稳定性具有较好的效果。

5.4. 氧化应激及炎症反应对血压变异性的影响

氧化应激是由活性氧(ROS)的产生和消除它们的抗氧化机制之间的不平衡引起的。氧化应激被认为是 CVD 的中心机制, 细胞培养和动物研究的证据表明, 氧化应激与内皮功能障碍、血管炎症和动脉粥样硬化的发病机制有关[26]。在 OSAHS 中, 重复的缺氧发作, 然后是复氧, 可能会通过 ROS 的产生造成细胞损伤。有研究表明, IH 会导致 ROS 和脂质过氧化的激增。动物和细胞培养研究支持间歇性缺

氧(IH)作为一种强效炎症刺激物的关键作用,它是OSA血管疾病发病机制的核心[27][28]。炎症反应是一种被广泛接受的解释血压变异性增加的临床意义及机制的假说。有许多研究证明了炎症指标和血压变异性的相关性。Abramson等人的研究发现在血压正常的成年人中炎症标志物与血压变异性呈正相关[29]。Kim等人证明炎症标志物(白细胞介素-6、高敏C反应蛋白和肿瘤坏死因子- α)与高血压患者的血压变异性有关[30]。

5.5. 血流动力学及机械压力机制

OSAHS患者呼吸暂停后血压急剧波动还与胸腔内压力改变有关,呼吸暂停开始时胸腔内负压增大,回心血量增多,左心室机械特性改变,当呼吸暂停结束时,胸内压正常化,左心室功能突然恢复导致气道打开时出现血压急剧性的增高。但胸内压反复急剧波动能否可以引起血压变异性增加是存在争议的。研究发现中枢性呼吸暂停事件发生时,吸气努力消失,胸内压相对稳定,在气流恢复时,血压增高幅度与阻塞性呼吸暂停事件相同[31]。另外,使用药物阻断自主神经,消除微觉醒、低氧对化学感受器刺激及其他因素介导血压调节机制后,单纯性胸内压改变的机械作用对平均动脉血无明显影响。

5.6. HCY水平对血压变异性的影响

同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)是蛋氨酸代谢的中间产物,属于人体非必需氨基酸。正常情况下,体内HCY的生成与清除保持“动态平衡”,维持血浆浓度为5~15 $\mu\text{mol/L}$ 。然而,当Hcy生成增多或代谢障碍时,血浆HCY水平升高。外周血HCY浓度高于15 $\mu\text{mol/L}$ 时,称为高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)。研究表明,HHcy通过多种机制参与血管粥样硬化的发生和发展,是心脑血管疾病的独立危险因素[32]。有研究表明,HCY浓度和氧化应激随年龄增加而增加,而在老年OSAHS患者中会进一步增加;氧化应激可能导致老年OSAHS患者血清HCY水平升高[33]。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,建议对疑似OSAHS患者进行这些因子的监测。研究指出,OSAHS患者血浆HCY水平明显高于对照组,且轻、中、重度OSAHS患者血浆HCY水平逐渐升高[34]。国内一项纳入174例OSAHS患者和90例健康对照者的调查研究显示,OSAHS患者血清HCY表达水平高于健康人群,并与患者AHI正相关。最新研究发现,在原发性高血压和心脑血管疾病患者中,同型半胱氨酸水平升高是血压变异性增加的独立危险因素。高同型半胱氨酸血症导致血压变异性增加的可能机制包括:高同型半胱氨酸血症可激活肾素-血管紧张素系统,导致自主神经功能紊乱,交感神经调节性增加和副交感神经调节性降低,以及加剧动脉粥样硬化等。

5.7. 维生素D水平对血压变异性的影响

维生素D为脂溶性维生素,亦为固醇类衍生物,大多数由人体皮肤经紫外线照射之后合成,少数从食物中摄入,该维生素是细胞生长和发育的必需物质,可影响钙磷代谢,还可通过调节炎症因子和血管钙化等发挥心血管保护作用,与抗肿瘤、免疫调节、代谢性骨疾病(骨质疏松、甲减、骨软化症等)、心血管疾病和糖尿病、睡眠呼吸疾病等相关。25(OH)D为维生素D在体内的主要循环形式,能较好地评估维生素D水平。研究结果显示,25(OH)D随着OSAS严重程度的增高而显著降低,提示25(OH)D与OSAS严重程度关系密切,其水平测定有助于评估患者病情进展程度。且有研究提示,25(OH)D低水平即维生素D缺乏是OSAS发生的危险因素。人体25(OH)D水平的变化会影响血压、动脉硬化的程度。已有研究结果提示,25(OH)D缺乏为OSAHS病人颈动脉内膜增厚的高危因素。OSAHS患者维生素D异常的可能机制:1)睡眠障碍及肥胖影响内源性维生素D的合成及分布;2)交感神经兴奋影响外源性维生素D吸收;同时,OSAHS患者患有睡眠障碍,间歇性缺氧,上呼吸道阻塞和长时间升高的腹部压力,所有这些

疾病都可能导致胃食管反流和胃缺血, 这也影响维生素 D 的吸收。研究表明维生素 D 水平越低, 高血压病人的 BPV 越大, 发生心脑血管并发症的风险亦越高, 故及时发现维生素 D 缺乏并给予补充, 将有助于及早阻断高血压病人的心血管事件链, 对老年高血压病人的预后评估具有一定的意义[35]。故而, 维生素 D 缺乏是 OSAS 血压变异性异常的可能机制。

6. 总结

OSAHS 患者随着睡眠呼吸暂停程度的加重, 非杓型血压节律发生率增高, 且 BPV 相关指标亦增加, 且不同病情严重程度患者在不同时段的血压变异性存在较大差异。其中间歇性缺氧、睡眠效率低下及微觉醒、交感-迷走神经失衡、氧化应激及炎症反应、血流动力学及机械压力改变、血管内皮功能障碍、HCY 水平升高、维生素 D 缺乏可能是导致 OSAHS 患者 BPV 增大的中间机制, 最终影响 OSAHS 患者的预后。通过临床干预, 改善 OSAHS 患者夜间缺氧状态、减少微觉醒次数及时间、降低全身炎症水平、改善血管内皮功能状态、降低 HCY 水平、补充维生素 D 可能改善 OSAHS 患者的血压变异性, 进而改善 OSAHS 患者的临床预后。可能存在其他导致 OSAHS 患者 BPV 增大的影响因素, 仍有待进一步研究。

参考文献

- [1] Peppard, P.E., et al. (2013) Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *American Journal of Epidemiology*, **177**, 1006-1014. <https://doi.org/10.1093/aje/kws342>
- [2] Drager, L.F., et al. (2015) Translational Approaches to Understanding Metabolic Dysfunction and Cardiovascular Consequences of Obstructive Sleep Apnea. *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **309**, H1101-H1111. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00094.2015>
- [3] Crinion, S.J., et al. (2021) Non-Dipping Nocturnal Blood Pressure Correlates with Obstructive Sleep Apnoea Severity in Normotensive Subjects and May Reverse with Therapy. *ERJ Open Research*, **7**, Article ID: 00338-2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00338-2021>
- [4] Chuang, Y.S., et al. (2020) Quantification of Nocturnal Blood Pressure Oscillations Induced by Sleep Disordered Breathing. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Montréal, 20-24 July 2020, 2784-2787. <https://doi.org/10.1109/EMBC44109.2020.9175150>
- [5] 苏定冯, 等. 血压波动性研究[J]. 医学研究通讯, 2004(3): 24.
- [6] Mancia, G. and Grassi, G. (2000) Mechanisms and Clinical Implications of Blood Pressure Variability. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **35**, S15-S19. <https://doi.org/10.1097/00005344-200000004-00003>
- [7] Juhanoja, E.P., et al. (2017) Outcome-Driven Thresholds for Increased Home Blood Pressure Variability. *Hypertension*, **69**, 599-607. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08603>
- [8] Rana, B.K., et al. (2014) Imputing Observed Blood Pressure for Antihypertensive Treatment: Impact on Population and Genetic Analyses. *American Journal of Hypertension*, **27**, 828-837. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpt271>
- [9] Whittle, J. (2017) Blood Pressure Variability Predicts Clinical Outcomes: Now What? *Hypertension*, **69**, 584-586. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08806>
- [10] Satoh, M., et al. (2015) Association between N-Terminal proB-Type Natriuretic Peptide and Day-to-Day Blood Pressure and Heart Rate Variability in a General Population: The Ohasama Study. *Journal of Hypertension*, **33**, 1536-1541. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000570>
- [11] Levitan, E.B., et al. (2012) Blood Pressure Measurement Device, Number and Timing of Visits, and Intra-Individual Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure. *Journal of Clinical Hypertension*, **14**, 744-750. <https://doi.org/10.1111/jch.12005>
- [12] Stergiou, G.S., Kollias, A. and Ntineri, A. (2014) Assessment of Drug Effects on Blood Pressure Variability: Which Method and Which. *Journal of Hypertension*, **32**, 1197-1200. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000201>
- [13] Mancia, G., et al. (2012) Visit-to-Visit Blood Pressure Variability in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis: Methodological Aspects and Effects of Antihypertensive Treatment. *Journal of Hypertension*, **30**, 1241-1251. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32835339ac>
- [14] Asayama, K., et al. (2015) Prognosis in Relation to Blood Pressure Variability Con Side of the Argument. *Hypertension*, **65**, 1170-1179. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.04808>

- [15] 徐靖, 等. 重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征夜间血压波动特点及其继发高血压病的相关因素[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(9): 682-686.
- [16] 陈向荣, 等. OSAHS 对高血压主动脉夹层病人血压的影响及相关机制研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(17): 2160-2163.
- [17] 王宇光, 刘佳, 白云飞. 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征血压变异性和血清中炎症因子表达水平及临床意义[J]. 临床误诊误治, 2017, 30(8): 70-75.
- [18] Almendros, I., Wang, Y. and Gozal, D. (2014) The Polymorphic and Contradictory Aspects of Intermittent Hypoxia. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **307**, L129-L140. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00089.2014>
- [19] Steinhilber, A.P., et al. (2014) Influence of Sleep Apnea Severity on Blood Pressure Variability of Patients with Hypertension. *Sleep and Breathing*, **18**, 397-401. <https://doi.org/10.1007/s11325-013-0899-z>
- [20] Okabe, S., et al. (1995) Role of Hypoxia on Increased Blood-Pressure in Patients with Obstructive Sleep-Apnea. *Thorax*, **50**, 28-34. <https://doi.org/10.1136/thx.50.1.28>
- [21] O'Donnell, C.P., et al. (1994) Relationship between Blood Pressure and Airway Obstruction during Sleep in the Dog. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, **77**, 1819-1828. <https://doi.org/10.1152/jappl.1994.77.4.1819>
- [22] Yoon, I.Y. and Jeong, D.U. (2001) Degree of Arousal Is Most Correlated with Blood Pressure Reactivity during Sleep in Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Korean Medical Science*, **16**, 707-711. <https://doi.org/10.3346/jkms.2001.16.6.707>
- [23] 徐靖. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气患者血压变异性的特点及其诱导因素的机制研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京医科大学, 2019.
- [24] Jo, J.A., et al. (2005) Determinants of Heart Rate Variability in Obstructive Sleep Apnea Syndrome during Wakefulness and Sleep. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **288**, H1103-H1112. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01065.2003>
- [25] Gilmartin, G.S., et al. (2010) Chronic Intermittent Hypoxia in Humans during 28 Nights Results in Blood Pressure Elevation and Increased Muscle Sympathetic Nerve Activity. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **299**, H925-H931. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00253.2009>
- [26] Muenzel, T., et al. (2017) Impact of Oxidative Stress on the Heart and Vasculature Part 2 of a 3-Part Series. *Journal of the American College of Cardiology*, **70**, 212-229. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.035>
- [27] Azarbarzin, A., et al. (2019) The Hypoxic Burden of Sleep Apnoea Predicts Cardiovascular Disease-Related Mortality: The Osteoporotic Fractures in Men Study and the Sleep Heart Health Study. *European Heart Journal*, **40**, 1149. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy624>
- [28] Arnaud, C., et al. (2011) Inflammation Contributes to the Atherogenic Role of Intermittent Hypoxia in Apolipoprotein-E Knock Out Mice. *Atherosclerosis*, **219**, 425-431. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.122>
- [29] Abramson, J.L., et al. (2006) Relation of C-Reactive Protein and Tumor Necrosis Factor-Alpha to Ambulatory Blood Pressure Variability in Healthy Adults. *American Journal of Cardiology*, **98**, 649-652. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.03.045>
- [30] Kim, K.-I., et al. (2008) Association between Blood Pressure Variability and Inflammatory Marker in Hypertensive Patients. *Circulation Journal*, **72**, 293-298. <https://doi.org/10.1253/circj.72.293>
- [31] Acharya, U.R., et al. (2006) Heart Rate Variability: A Review. *Medical & Biological Engineering & Computing*, **44**, 1031-1051. <https://doi.org/10.1007/s11517-006-0119-0>
- [32] Marti-Carvajal, A.J., et al. (2017) Homocysteine-Lowering Interventions for Preventing Cardiovascular Events. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **8**, CD006612. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006612.pub5>
- [33] Wang, L., Li, J., Xie, Y. and Zhang, X.-G. (2010) Association between Serum Homocysteine and Oxidative Stress in Elderly Patients with Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome. *Biomedical and Environmental Science*, **23**, 42-47. [https://doi.org/10.1016/S0895-3988\(10\)60030-X](https://doi.org/10.1016/S0895-3988(10)60030-X)
- [34] 张双双, 胡申江. 高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者短时血压变异性的影响因素研究[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(3): 282-287.
- [35] 邵伟华, 等. 老年原发性高血压不同心血管危险分层病人维生素 D 与血压变异性的相关性[J]. 实用老年医学, 2019, 33(9): 895-898.