

# 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征伴缺血性脑血管病与颅内外血管斑块的研究进展

梁广道<sup>1\*</sup>, 拜承萍<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月11日; 录用日期: 2022年5月6日; 发布日期: 2022年5月13日

## 摘要

目前尚不清楚阻塞性睡眠呼吸暂停综合征合并脑血管疾病患者与颅内外血管斑块之间是否存在直接或间接的因果关系, 有研究证实, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与缺血性脑血管疾病的发生密切相关。许多研究表明: 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征是缺血性脑血管疾病的一个独立危险因素, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征病人在夜间睡眠期间会反复出现呼吸暂停、间歇性低氧血症, 该变化可引起血管内皮功能障碍、炎症因子增加、代谢紊乱, 导致动脉粥样硬化斑块发生率增加, 目前阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与动脉血管的斑块成分、斑块稳定性的研究较少, 具体机制尚不明确, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征是否会影响斑块的稳定性, 导致阻塞性睡眠呼吸暂停综合征病人更容易发生脑血管疾病, 可通过影像学方面观察阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与缺血性脑血管疾病患者颅内外血管斑块相关性进行分析, 本文综述了阻塞性睡眠呼吸暂停综合征伴缺血性脑血管疾病患者与血管斑块的研究进展。

## 关键词

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征, 缺血性脑血管病, 斑块稳定性, 高分辨核磁

# Research Progress of Obstructive Sleep Apnea syndrome with Ischemic Cerebrovascular Disease and Intracranial and Intracranial Vascular Plaques

Guangxiao Liang<sup>1\*</sup>, Chengping Bai<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Graduate School, Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 梁广道, 拜承萍. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征伴缺血性脑血管病与颅内外血管斑块的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 3850-3854. DOI: 10.12677/acm.2022.125556

## Abstract

It is still unclear whether there is a direct or indirect causal relationship between patients with obstructive sleep apnea syndrome and cerebrovascular disease and intracranial and intracranial vascular plaques. Studies have confirmed that obstructive sleep apnea syndrome and ischemic cerebrovascular plaques are closely related. Many studies have shown that obstructive sleep apnea syndrome is an independent risk factor for ischemic cerebrovascular disease. Patients with obstructive sleep apnea syndrome will experience repeated apnea and intermittent hypoxemia during sleep at night. Changes can cause vascular endothelial dysfunction, increased inflammatory factors, and metabolic disorders, leading to an increase in the incidence of atherosclerotic plaques. At present, studies on obstructive sleep apnea syndrome and arterial plaque components and plaque stability are less, the specific mechanism is not clear, whether obstructive sleep apnea syndrome will affect the stability of the plaque, making patients with obstructive sleep apnea syndrome more prone to cerebrovascular disease, obstructive sleep apnea syndrome can be observed by imaging. The correlation between sleep apnea syndrome and intracranial and intracranial vascular plaques in patients with ischemic cerebrovascular disease was analyzed. This article reviewed the research progress of patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic cerebrovascular disease and vascular plaques.

## Keywords

OSAS, Ischemic Cerebrovascular Disease, Plaque Stability, High-Resolution MRI

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. 引言

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征是临床上常见的睡眠呼吸障碍性疾病, 由于阻塞性睡眠呼吸暂停综合征引起的生存质量下降和死亡率不断上升, 已经成为一个严重的社会健康问题。最近的一项成人流行病学研究表明, 49.7%的男性和 23.4%的女性患有中度到重度的阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征, 定义为: 呼吸暂停-低通气指数( $\geq$ )为 15/小时。该疾病目前呈指数级增长。这主要是因为过去几十年阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患病率的上升与肥胖患病率和严重程度的增加有关, 肥胖是阻塞性睡眠呼吸暂停综合征第一个风险因素, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的病因尚不清楚, 其临床表现为: 以睡眠时反复出现上气道部分或者完全塌陷为特征, 造成频繁缺氧和睡眠障碍, 导致反复呼吸暂停、低通气、睡眠片段化、间歇性缺氧, 此变化与多种心脑血管疾病的发生密切相关。而在流行病学调查显示, 在一项国外研究中, 共有 2168 位患者被诊断为阻塞性睡眠呼吸暂停综合征, 其中男性的患病率要高于女性, 而在这些患者中, 男性患者的严重程度要远高于女性[1]。近年的研究表明: 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与高血压、心血管疾病、脑血管疾病、家庭和工作事故的高风险有关, 特别是脑血管疾病, 近年来的研究已经证实阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与脑血管疾病之间的关系是显著的。研究发现: 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征可造成颅内和颅外血管不同程度的损伤, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征可导致患者在睡眠期间发生缺氧现象, 而间歇性的缺氧会引起管内皮受损、血液中的炎症因子增高, 颈动脉内中膜厚度明显增厚等病理改变。随

着人们对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的研究不断深入, 通过高分辨核磁(HR-MRI)研究发现: 相较于无阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的健康人群, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的血管斑块发生率显著增加, 此外, 近年来国内外阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的发病率呈现一种逐渐上升的趋势, 所以阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与脑血管疾病的相关性受到了广泛关注, 然而两者间的因果关系还未得到确切的解释, 因此可通过 HR-MRI 等影像学手段探讨阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与脑血管疾病的相关性。

### 1.1. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与心脑血管疾病的相关性

在 1985 年 Partinen 首先提出阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与脑血管病相关的研究, 并在此基础上证实了阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与脑血管病的相关性, 近年来越来越多的证据表明, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征是脑血管病的独立危险因素。也是脑血管病长期预后不良的重要危险因素, 目前对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与脑血管病的研究较多, 已有研究表明: 二者可互相促进并加重其因果关系, 但是阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与脑血管病: 是原因还是后果, 这一点一直没有得到证实。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征导致脑血管病的发病因素很多, 一方面, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征可引起间歇性低氧血症和高碳酸血症, 使呼吸中枢对氧和高碳酸血症的敏感度降低, 进而损害脑血管的自动调节能力。脑血管反应性是指脑血管在各种使其扩张的因素作用下能够舒张的能力, 研究显示: 相对于老年阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者, 年轻阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的脑血管反应性受损更明显, 另外, 机体在长期的慢性缺氧状态下, 红细胞生成素分泌增多, 血液粘滞性增高。在夜间睡眠时, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者颅内动脉血流急剧变化, 该变化可引起血流剪切力显著改变, 加速血管损伤, 促使脑血管病的发生。呼吸暂停低通气指数(AHI 指数)是衡量阻塞性睡眠呼吸暂停综合征严重程度的一个指标, AHI 指数的定义: 平均每小时睡眠中吸暂停次数与低通气次数之和, 在对大脑中动脉堵塞造成缺血性脑血管疾病的一项研究中, 研究显示: 大脑中动脉斑块负荷每增加 10%, 缺血性脑血管病复发的风险将会增加 2.26 倍。Redline 等纳入了 5422 名没有脑血管病史的个体, 他们在长达 8 年的跟踪调查发现, 在控制其他脑血管病的危险因素后, AHI > 19 的男性比 AHI < 4 的男性具有更高的缺血性脑血管病风险, 且随着 AHI 的升高, 缺血性脑血管病的发生率明显增加[2]。不同程度的阻塞性睡眠呼吸暂停综合征引起脑血管疾病的程度也存在一定的差异, Fredrik 等研究表明: 根据 AHI 诊断为轻度阻塞性睡眠呼吸暂停的患者发生脑血管病的风险是正常 AHI 患者的 2.44 倍, 而中度或重度阻塞性睡眠呼吸暂停患者发生脑血管病风险是正常人的 3.56 倍。在临床上, 相对于轻度的阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者, 中度或重度的阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者通常有较高的致残率和死亡率, 一些研究者利用磁共振波谱(MRS)评价阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(阻塞性睡眠呼吸暂停综合征)对人脑代谢的影响, 结果表明: 相对于轻度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者, 中度及重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的脑代谢受损更为严重, 脑血管病后的神经系统状态和恢复主要取决于梗塞病灶的大小和位置, 且 MRS 分析显示: 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征更易累及双侧额叶。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征在不同人群中的损伤程度也不尽相同, 有研究表明: 与青年人相比, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征对 60 岁以上老年人的脑损害更大, 特别是在认知功能方面。曹毅等在对 1658 名 60 岁以上老人进行筛查的结果中, 发现阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的患病率高达 32%, 在这些阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者中, 其脑血管疾病的患病率为 42.0%, 而正常高龄老年人脑血管病患病率仅为 13.2% [3]。另外一项研究表明: 在 TIA 高风险病人中, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的发生率显著高于低风险 TIA, 并且较低风险 TIA 患者更易发生阻塞性睡眠呼吸暂停综合征, 且缺氧程度更加严重, 并有更大的可能再次发生脑血管疾病。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征可导致脑血管疾病的预后差, 已有研究显示: CPAP 治疗(持续正压通气治疗)能明显改善阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的睡眠质量, 减轻其临床表现, 另一方面,

CPAP 治疗可改善阻塞性睡眠呼吸暂停综合征合并脑血管疾病患者的神经功能恢复, 提高预后。在心血管系统中, 随着阻塞性睡眠呼吸暂停综合征不断加重, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征伴心血管疾病患者的预后明显不良, 一些研究证实: 重度的阻塞性睡眠呼吸暂停综合征是心血管疾病死亡的独立预测因子。Peker 等研究表明: 相对于无阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的正常人群, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者发生冠状动脉疾病的几率至少高出 4.6 倍, 且住院天数明显增加[4]。Nakashima 等研究证实: 相对于轻度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者, 中度至重度的阻塞性睡眠呼吸暂停综合征可增加急性冠脉综合征的发生, 再次发生心血管疾病概率大大增加[5]。随着阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者心脑血管病发病率的增加, 对其临床诊断和治疗的关注也越来越多。在此方面的学术研究也在不断深入。

## 1.2. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与颅内外动脉斑块的相关性

血管内皮细胞在正常状态下, 会分泌内皮素和一氧化氮, 参与血管的收缩和舒张。由于阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者长期处于低氧状态, 这种状态可导致机体氧化应激水平增加、脂质过氧化增多, 进而引起血管内皮细胞损伤, 当其损伤时, 就会引起血管斑块的形成, 而斑块形成是动脉粥样硬化的早期结果。研究显示: 颈动脉内膜中层厚度每增加 0.1 mm, 脑血管病风险就会相对应的增加 13%; 然而 Marco 等研究证实: 相对轻度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者, 中度及重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者颈动脉内中膜厚度明显增加[5]。研究表明: 当颈动脉内中膜厚度超过 1.5 mm 时, 即可认定为颈动脉斑块。研究证实, 颈动脉血管斑块是脑血管疾病的主要病因, 一旦斑块脱落就会堵塞远端血管, 就会造成缺血性脑血管病的发生。在一项研究中证实: 与非阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者相比, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的颈动脉更易发生斑块[6], 另一些研究纳入了 107 例阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者, 利用标准多导睡眠呼吸监测, 将阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者分成轻度组、中度组、重度组等 3 组, 研究表明: 与轻度组的阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者相比, 中度及重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的颈动脉不稳定性斑块的发生率明显增加。另有一些研究利用超声造影成像发现: 相对于轻度及重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者, 重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者颈动脉斑块内新生血管具有较高的发生率, 这对初步评估血管内斑块的稳定性提供相关临床价值。在心血管系统中, Takuto Hamaoka 等研究显示: 在阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者中, AHI 指数与冠状动脉不稳定性斑块体积显著相关, 随着 AHI 指数的升高, 冠状动脉不稳定性斑块体积增加。另有研究证实: 相对于无阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的冠状动脉斑块负荷, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的冠状动脉斑块负荷会更大, 而斑块负荷的增大会导致冠状动脉斑块的不稳定性明显上升[7], 从而引起冠状动脉疾病的发生。Nakashima H 研究发现: 在研究阻塞性睡眠呼吸暂停综合征合并心肌梗死的患者中, 与轻度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征或无阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的患者相比, 中度及重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的急性冠脉综合征复发和急性呼吸窘迫综合征的发生率明显增加。

## 1.3. HR-MRI 研究动脉斑块的进展

随着影像学的发展, HR-MRI 的应用在获取病变血管部位的管壁结构和斑块成分方面相对于颈动脉彩超提供了更有临床价值的信息。HR-MRI 不仅可以准确地检测动脉粥样硬化的斑块负荷, 而且还可提供有关动脉粥样硬化斑块成分的信息, 例如坏死核心、斑块内出血, 这些斑块特征将有助于临床医生评估斑块的稳定性, 并可能预测未来的血管事件发生。研究表明: 通过 HR-MRI 观察到的斑块内出血、斑块长度、斑块强化程度等斑块特征可预测脑血管疾病的发生。动脉粥样硬化可累及所有血管, 研究显示: 以颈内动脉和大脑中动脉最容易受累, 而大脑中动脉被视为前循环的代表, 大脑中动脉粥样硬化也是亚洲人缺血性脑血管疾病的主要原因。Fei Li 等纳入 54 名大脑中动脉区域的脑梗死患者, 通过 HR-MRI 测

量相应的管腔面积、管壁面积、血管外缘总面积, 计算出相应的管壁标准化指数(NWI), NWI 值可以衡量斑块负荷大小, 而稳定性颈动脉斑块的 NWI 值  $< 0.4$ , 当 NWI 值  $> 0.56$  时, 提示与颈动脉斑块出血关系显著。Li F 等纳入了 54 例大脑中动脉区域的缺血性脑血管病患者, 通过影像学软件测定大脑中动脉斑块负荷大小, 研究发现: 随着大脑中动脉斑块负荷的升高, 同侧缺血区梗塞灶体积也相应增大, 首次证实: 斑块负荷与同侧缺血梗塞灶的体积呈正相关性[8]。Ye 等纳入了 65 例缺血性脑血管病患者, 研究发现: 患者的 NIHSS 评分随大脑中动脉斑块负荷增加而相应升高, 证实了: 大脑中动脉的斑块负荷与缺血严重程度呈现正相关性。

## 2. 结论与展望

综上所述, 经过几十年的研究, 我们已经了解阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的基本发病机制、高危人群以及典型的临床症状, 证实了阻塞性睡眠呼吸暂停综合征在心脑血管疾病方面的危害性; 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征增加了颅内血管斑块的发生率及加重了对大脑认知功能的损害, 而且不同程度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征造成的血管损伤程度也不一致。对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征伴脑血管病患者与颅内血管斑块稳定性的研究尚不明确, 未来可通过 HR-MRI 进一步明确阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与颅内血管斑块的稳定性, 旨在进一步帮助我们了解阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与脑血管病的相关性, 协助临床医师制定相关的治疗策略, 降低阻塞性睡眠呼吸暂停综合征合并脑血管病患者的风险。

## 参考文献

- [1] Heinzer, R., Vat, S., Marques-Vidal, P., *et al.* (2015) Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in the General Population: The HypnoLaus Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, **3**, 310-318. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00043-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00043-0)
- [2] Redline, S., Punjabi, N.M. and Yenokyan, G. (2011) Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea and Incident Stroke: The Sleep Heart Health Study. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*, **183**, Article No. 950. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.183.7.950a>
- [3] 曹毅, 唐海红, 何疆春, 殷忠, 马健, 杨晔. 老年阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与脑卒中的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(8): 834-836.
- [4] Peker, Y., Carlson, J. and Hedner, J. (2006) Increased Incidence of Coronary Artery Disease in Sleep Apnoea: A Long-Term Follow-Up. *European Respiratory Journal*, **28**, 596-602. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00107805>
- [5] Nakashima, H., Kurobe, M., Minami, K., Furudono, S., Uchida, Y., *et al.* (2014) Effects of Moderate-to-Severe Obstructive Sleep Apnea on the Clinical Manifestations of Plaque Vulnerability and the Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients with Acute Coronary Syndrome. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, **4**, 75-84.
- [6] Ciccone, M.M., Scicchitano, P., Mitacchione, G., Favale, S., *et al.* (2012) Is There a Correlation between OSAS Duration/Severity and Carotid Intima-Media Thickness? *Respiratory Medicine*, **106**, 740-746. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2011.12.016>
- [7] Konishi, T., Kashiwagi, Y., Funayama, N., *et al.* (2019) Obstructive Sleep Apnea Is Associated with Increased Coronary Plaque Instability: An Optical Frequency Domain Imaging Study. *Heart and Vessels*, **34**, 1266-1279.
- [8] Li, F., Chen, Q., Chen, Z., Tian, D. and Cai, Q. (2016) Magnetic Resonance Imaging of Plaque Burden in Vascular Walls of the Middle Cerebral Artery Correlates with Cerebral Infarction. *Current Neurovascular Research*, **13**, 263-270. <https://doi.org/10.2174/1567202613666160829095324>