

高血压合并睡眠呼吸暂停低通气综合征患者发生肾损伤的研究进展

古丽娜孜·吐拉洪, 祖柏旦·阿布汉, 阿丽亚·阿不力孜, 陈玉岚*

新疆医科大学第一附属医院高血压科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月21日; 录用日期: 2023年3月16日; 发布日期: 2023年3月24日

摘要

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是一组因上呼吸道完全或部分塌陷而引起心、肺、脑、肾等全身多器官损害的睡眠障碍性疾病,与高血压具有相互关联性。本文就高血压合并OSAHS发生机制及与肾脏损害的关系的研究进展作一综述。

关键词

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征, 高血压, 肾损害

Research Progress in Renal Injury in Hypertensive Patients with Sleep Apnea Hypopnea Syndrome

Tulahong·Gulinazi, Abuhan·Zubaidan, Abulizi·Aliya, Yulan Chen*

Department of Hypertension, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 21st, 2023; accepted: Mar. 16th, 2023; published: Mar. 24th, 2023

Abstract

Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) is a group of sleep disorders that cause systemic multiple organ damage such as heart, lung, brain, and kidney due to complete or partial collapse of the upper respiratory tract and is interrelated with hypertension. This article reviews the research progress on the mechanism of hypertension complicated with OSAHS and its rela-

*通讯作者。

文章引用: 古丽娜孜·吐拉洪, 祖柏旦·阿布汉, 阿丽亚·阿不力孜, 陈玉岚. 高血压合并睡眠呼吸暂停低通气综合征患者发生肾损伤的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 4466-4471. DOI: 10.12677/acm.2023.133641

relationship with renal injury.

Keywords

Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome, Hypertension, Renal 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

近年来, 由于人类对高血压等慢性病预防能力的提高, 睡眠呼吸暂停低通气综合症(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)被认为是引起高血压的主要病因之一。OSAHS 是一个比较普遍的睡眠障碍疾病, 其以反复发生间歇性缺氧和高碳酸血症为主要特点, 同时刺激交感神经和 RASS 系统, 由于 OSAHS 疾病的进展会产生肺动脉高压、肺心病、呼吸衰竭、心力衰竭、严重心律不齐等一系列并发症, 已成为高血压疾病的独立危险因素。已有研究表明, 临床上大约一半的 OSAHS 患者伴有高血压, 而约 30.0%的高血压患者伴有 OSAHS, 二者间合并率较高[1]。且 OSAHS 会加重高血压患者的肾功能损害程度。近年来有研究发现, 高血压合并 OSAHS 患者临床上常常表现为难治性高血压, 是临床医生面临的一大难题, 为给临床预防及诊治提供依据, 该文就 OSAHS 可能诱发高血压的机制、合并高血压对肾损伤的机制, 以及合并高血压的治疗等方面的研究进展作一综述, 为 OSAHS 相关高血压提供治疗依据。

2. OSAHS 与高血压

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是由于睡眠期间气道肌肉张力的周期性变化导致上气道完全阻塞或部分塌陷, 从而导致间歇性的呼吸暂停和/或低通气, 出现间歇性的低氧血症及睡眠中反复交感神经微觉醒增加, 导致自主神经失调, 从而引起嗜睡、日间疲劳、心脑血管并发症乃至多脏器损害等表现的一组临床症候群[2]。有资料显示约 45.0%~48.0%的 OSAHS 患者伴有高血压, 而高血压患者中至少有 30%患有 OSAHS [1], 在难治性高血压患者中患病率更高可达 70%~90% [3]。因此, 深入研究 OSAHS 与高血压的相互作用及机制有重要意义, 其影响机制主要从以下方面考虑:

2.1. 氧化应激及炎症因子介导的内皮功能障碍

已有大量研究表明, OSAHS 患者的缺氧及再恢复过程与心肌梗死的缺血 - 再灌注损伤反应相似, 均发生体内氧化与抗氧化作用失衡。OSAHS 患者由于频繁、短暂的夜间缺氧 - 复氧, 容易出现间断性低氧血症, 从而诱发氧化应激和炎症反应, 其机制可能是: 反复低氧血症使氧化系统过度激活, 一方面更多的活性氧(ROS)从细胞线粒体内分泌, 细胞结构破坏, 蛋白酶释放增多, 刺激白细胞粘附因子(L-选择素、整联蛋白)和相关内皮粘附因子(E-选择素、P-选择素、ICAM-1、VECAM-1)的表达, 氧自由基的产生增多, 激活炎症因子转录因子的高表达, 导致下游多种炎症因子的过度生成, 从而使机体长期处于慢性非特异性炎症状态[4], OSAHS 患者体内如脂质过氧化物等氧化物质水平升高, 而包括超氧化物歧化酶(SOD)等抗氧化物质水平则降低[5] [6] [7], 也提示 OSAHS 患者体内氧化系统平衡失调。还有研究表明, OSAHS 患者氧化还原状态的改变与诱导细胞缺氧反应有关因子的表达有关, 如低氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α)作为 1 种机体缺氧应答的调控因子, 可诱导血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)生成增多及其受体表达升高[8]。是 OSAHS 导致发生冠心病、高血压、主动脉夹层

等多种心血管系统疾病结局的重要原因[9]。一方面, VEGF 能通过促进成纤维细胞、血管内皮细胞的增殖, 增加胶原酶表达而使胶原合成和分泌增加, 具有促进新生血管生成活性; 另一方面, 通过与 VEGF 受体结合, 增加毛细血管后静脉和小静脉的通透性, 引起血管内膜增厚、弹性下降, 血管构成从而调整使血管腔硬化狭窄, 促进了高血压的形成和发展[8], 以上两研究均提示 HIF-1 α 、VEGF 可能参与 OSAHS 患者夜间血压升高过程。另一方面, 间歇性低氧通过刺激心血管及中枢化学感受器, 从而兴奋交感神经, 促进外周血管收缩, 增加心排血量, 也可使血压升高。目前 ROS 介导的内皮损伤机制无统一论, 普遍认为 ROS 不仅通过直接刺激内皮素-1 (ET-1)、血管紧张素生成增加, 内皮型一氧化氮合酶(eNOS)过度磷酸化, 引起 NO 合成减少等代谢产物途径破坏内皮结构和功能, 血管壁张力增加, 引起动脉血管壁僵硬, 从而引起血压升高[10] [11]。作为信号分子参与基因转录及调控过程是其介导氧化损伤的重要途径, 相关诱导因子-1 (HIF-1)、核转录因子- κ B 等上游调控因子及对应的下游靶基因仍为研究热点[12]。

2.2. 神经 - 体液 - 内分泌调节机制

由于反复的睡眠呼吸暂停和低通气, OSAHS 患者体内慢性间歇性低氧(CIH)导致低通气和高碳酸血症, 一方面, 刺激外周的化学感受器和中枢系统, 激活大脑皮质反射区, 通过增加交感神经兴奋以及降低副交感神经的兴奋性, 导致心率加快, 心肌收缩力和心输出量增加, 全身血管阻力增加。因此, 血压在夜间和醒后增高, 血压的昼夜节律发生变化, 导致血压反复升高。另一方面, 交感神经兴奋刺激机体分泌各种激素, 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(RAAS)的过度激活, 血管紧张素 II (AngII)和醛固酮的大量分泌, 导致外周阻力血管收缩和水钠潴留, 儿茶酚胺的过度分泌促进心肌收缩, 增加心输出量和心肌耗氧量, 从而进一步增加血压。Pratt-Ubunama 等[13]通过实验研究发现, 醛固酮水平与阻塞性睡眠呼吸暂停的严重程度之间有着一定关系。多项临床研究表明, 合并有阻塞性睡眠呼吸暂停的高血压患者的血浆儿茶酚胺和醛固酮水平高于单纯高血压患者[14] [15], 一项关于肾素、醛固酮协同作用对原发性高血压合并 OSAHS 患者左心结构改变的影响因素研究发现, 高肾素高醛固酮组呼吸暂停低通气指数(AHI) [22.2 (27.0)]。高于高肾素正醛固酮[15.2 (14.4)], 差异有统计学差异($P < 0.008$) [16], 表明阻塞性睡眠呼吸暂停是由交感神经兴奋和激活 RAAS 释放激素所介导的。

2.3. 睡眠结构改变及微觉醒

睡眠过程中血压的神经循环调节具有睡眠阶段依赖性, 决定着机体正常的昼夜血压节律的变化。正常情况下, 非快速睡眠眼动(NREM)时期占睡眠主体, 在此阶段副交感神经张力增加, 交感神经活动减少, 中枢呼吸运动减弱, 这导致分钟通气量的下降, 从而导致血液中二氧化碳分压(PaCO₂)水平的上升, 这些变化使血压、心率、心输出量和外周阻力在非快速眼动阶段均下降; 而在快速眼动(REM)睡眠中, 交感神经张力增加, 血压和心率波动明显, 使得 REM 睡眠中的总体血压和心率与清醒时的水平相似。中枢运动神经元灵敏度下降, 直至通气量下降甚至低于 NREM 时期时, PaCO₂ 升高, 达到觉醒阈值后引起微觉醒, 刺激肌反应活动增加, 此时, 除了横膈膜以外的全身呼吸肌张力减弱, 用于维持上呼吸道扩张肌张力, 开放气道, 参与 OSAHS 的发生。OSAHS 患者由于上气道完全或部分阻塞, 频繁出现通气不足和/呼吸暂停, 这使得睡眠结构发生紊乱, 机体难以进入 NREM 时期的深度睡眠时期, 而出现反复的微觉醒, 更频繁、间断的刺激交感神经, 产生高水平的交感神经活性, 导致血压升高[17]。同时反复出现的夜间睡眠障碍和微觉醒也与代谢异常及炎症损伤有关, 如胰岛素抵抗、糖耐量受损、血脂升高和炎症性疾病[18]。

2.4. 肥胖与胰岛素抵抗

已有研究发现, OSAHS 更容易发生在肥胖者身上, 且与 OSAHS 存在相互促进和共同机制。肥胖本

身可使肾脏损伤和胰岛素抵抗等,是高血压的一个重要危险因素。目前,与肥胖有关的 OSAHS 的发病机制尚无统一论,但一些研究表明,OSAHS 和肥胖者的机制可能与肥胖引起的上呼吸道狭窄、与肥胖有关的慢性局部和全身炎症反应有关,脂肪组织产生大量如瘦素、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-8、白细胞介素-6、白细胞介素-2 等脂肪细胞炎症因子,这些因子可能与包括胰岛素抵抗、高血压、心血管疾病、糖尿病、代谢综合症和肿瘤[19]等全身性低度炎症相关的代谢异常有关。

3. 高血压合并 OSAHS 的肾脏损害

有大量研究表明,长期持续高血压会损害肾脏等全身多器官,其机制可以分为:非血液动力学和血液动力学方面两大类。非血液动力学方面,长期高血压作用于血管内皮,导致内皮损伤,释放包括血管紧张素 II (AngII)、内皮素 1 (ET-1)、醛固酮等血管活性因子,导致炎症小体的激活、系膜细胞增生、胶原沉积、细胞外基质蓄积,导致自身免疫反应的发生,可能造成肾脏实质的损害。它还能激活钙通道,释放钙离子,并进一步激活经典瞬时受体电位通道 1 (TRPC1),导致钙离子内流,作用于肾小球血管内皮,导致蛋白尿的形成[20]。在血流动力学方面主要表现在小动脉僵硬、管壁增厚、管腔狭窄,从而引起肾脏供血不足而发生缺血性改变。

有研究表明,高血压合并 OSAHS 会加剧肾脏损害的发生和发展,而且肾脏损害的程度与 OSAHS 的严重程度呈正相关。其机制可能是 OSAHS 患者反复夜间低氧血症和高碳酸血症,再加上机体长期稳定的高血压状态,导致肾小球压力过高,高灌注和高滤过,肾脏血流自动调节功能受损,肾脏内皮细胞受损,导致肾脏微循环系统结构和功能的改变,这可能是导致肾功能受损甚至是肾衰竭的重要原因。高血压肾脏损害通常首先发生在肾小球的改变,肾小球硬化影响肾小球,使其滤过功能下降,从而出现蛋白尿,蛋白尿的出现预示着全身内皮系统受损[21],可能预示着高血压患者发生心脑血管及眼底改变,可作为评估预后的重要标志。进一步加重导致肾小管间质损伤,肾小管多灶性和片状萎缩,造成肾间质纤维化。此时,损害肾小管的重吸收功能,使浓缩功能降低,患者出现夜尿增多,尿液浓缩等表现。因此,可以根据相应的临床症状及检测结果大致判断出肾脏的损害程度。研究表明,尿微量白蛋白(MAU)是肾功能损害的早期标志物,是高血压等心血管疾病和糖尿病的预测因子和危险因素,是高血压早期肾功能损害筛查最广泛使用的临床标志物之一[22] [23],作为全身血管内皮细胞功能的一个“窗口”使用。早期发现和识别 MAU 对心血管疾病的预防和治疗具有重要意义。

4. 高血压合并 OSAHS 的治疗

OSAHS 患者在睡眠中为防止上气道阻塞继续努力呼吸,这是一种继发于睡眠障碍的行为,降低了 OSAHS 患者的生活质量。临床研究[24]显示,OSAHS 伴高血压患者的治疗仍主要以抗高血压药物、减肥、侧卧、持续气道正压(CPAP)和手术相结合,其中 CPAP 是使用的最有效的治疗方式。迄今为止的许多证据表明,OSAHS 患者的 CPAP 治疗主要是在降低夜间血压,但对日间血压的影响尚不清楚;一项关于 CPAP 对 OSAHS 患者日间血压影响的研究发现,使用 CPAP 后血压略有下降。尤以 24 小时后舒张压下降最多;且 OSAHS 越严重,治疗效果越好。CPAP 降低 OSAHS 相关高血压患者夜间和白天血压的机制主要是由于交感神经活动的减少。另一方面,还需要进一步研究以解释其具体机制。药物治疗方面,血管紧张素受体拮抗剂(ARB)和血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)在对夜间血压的控制作用高于日间[13],且有助于改善患者呼吸暂停、调整睡眠结构及保护肾脏损害,故被认为是治疗 OSAHS 相关高血压的首选药物。然而,仅靠 CPAP、降压药和手术治疗并不足以实现完全治愈。仍然需要更安全、更有效和更准确的方法来帮助患者有效地控制疾病,而减少并发症的发生和发展,并改善他们的生活质量。基于这些发现,对 OSAHS 患者进行管理以改善对高血压和肾脏损害的预防是合理的。

5. 总结与展望

近年来,随着肥胖率等不断上升的背景下,高血压合并 OSAHS 的发病率和患病率处于持续上升。OSAHS 合并高血压会促进血管损伤,并最终导致肾脏等重要靶器官风险的增加而降低患者的睡眠质量[25]。综上所述,对于高血压合并 OSAHS 患者,早期及时干预、针对不同个体给予个性化预防及治疗原发病,干扰甚至阻断其病理进程,减少肾脏损害的发生率。对于提高患者的生活质量,改善疾病预后及减轻患者经济负担具有重大意义。目前已有学者建立了原发性高血压患者发生肾脏损害的预测模型,但由于目前有关 OSAHS 合并高血压引起肾脏损害相关性的前瞻性研究国内外文献均较少,所以 OSAHS 合并高血压患者引起肾脏损害的影响因素研究尚需进一步的研究证实。

参考文献

- [1] 屈丰雪, 曾荣, 于静, 王佐广, 程文立. 男性原发性高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者低氧血症与钠盐摄入量的相关性研究[J]. 中国医药, 2022, 17(7): 979-983.
- [2] Bonsignore, M.R., Saaresranta, T. and Riha, R.L. (2019) Sex Differences in Obstructive Sleep Apnoea. *European Respiratory Review*, **28**, Article ID: 190030.
- [3] Carey, R.M., Calhoun, D.A., Bakris, G.L., *et al.* (2018) Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*, **72**, e53-e90. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000084>
- [4] Yamauchi, M. and Kimura, H. (2008) Oxidative Stress in Obstructive Sleep Apnea: Putative Pathways to the Cardiovascular Complications. *Antioxidants & Redox Signaling*, **10**, 755-768. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1946>
- [5] 高爱武, 杨林兴, 高淑磊, 等. 血清 8-OHdG、MnSOD 与高血压及阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(19): 4939-4943.
- [6] Barceló, A., *et al.* (2006) Antioxidant Status in Patients with Sleep Apnoea and Impact of Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *The European Respiratory Journal*, **27**, 756-760. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00067605>
- [7] Lira, A.B. and de Sousa Rodrigues, C.F. (2016) Evaluation of Oxidative Stress Markers in Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Additional Antioxidant Therapy: A Review Article. *Sleep and Breathing*, **20**, 1155-1160. <https://doi.org/10.1007/s11325-016-1367-3>
- [8] 曹悦鞍, 盛晓燕, 李丽华, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清 HIF-1 α 和 VEGF 水平及其与血压的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(12): 101-104.
- [9] Briannon-Marjollet, A., Henri, M., Pépin, J.L., *et al.* (2014) Altered *in Vitro* Endothelial Repair and Monocyte Migration in Obstructive Sleep Apnea: Implication of VEGF and CRP. *Sleep*, **37**, 1825-1832. <https://doi.org/10.5665/sleep.4180>
- [10] Lombardi, C., Tobaldini, E., Montano, N., *et al.* (2017) Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) and Cardiovascular System. *La Medicina del Lavoro*, **108**, 276-282.
- [11] 李杰茹, 高秀华, 韩聚强, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停患者血浆脂联素、炎症因子与心功能早期损伤相关[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(9): 1445-1449.
- [12] 郭雪玲, 刘辉国. 慢性间歇低氧血管内皮功能障碍与氧化应激的关系研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志 2012, 35(3): 203-206.
- [13] Pratt-Ubunama, M.N., Nishizaka, M.K., Boedefeld, R.L., *et al.* (2007) Plasma Aldosterone Is Related to Severity of Obstructive Sleep Apnea in Subjects with Resistant Hypertension. *Chest*, **131**, 453-459. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1442>
- [14] Gonzaga, C.C., Gaddam, K.K., Ahmed, M.I., *et al.* (2010) Severity of Obstructive Sleep Apnea Is Related to Aldosterone Status in Subjects with Resistant Hypertension. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **6**, 363-368. <https://doi.org/10.5664/jcsm.27878>
- [15] 马艳丽, 马晓虎. 高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者血浆儿茶酚胺、血浆醛固酮水平的相关研究[J]. 宁夏医学杂志, 2019, 41(2): 136-138.
- [16] 祖力米热·阿布力孜, 孙晓靖, 陈玉岚, 等. 肾素、醛固酮协同作用对原发性高血压病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者左心结构和功能的影响研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(7): 817-822.
- [17] Mansukhani, M.P., Covassin, N. and Somers, V.K. (2019) Apneic Sleep, Insufficient Sleep, and Hypertension. *Hyper-*

- tension*, **73**, 744-756. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11780>
- [18] 徐岩, 马健. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与高血压相关性研究进展[J]. 实用医药杂志, 2016, 33(5): 459-462.
- [19] Shechter, A. (2017) Obstructive Sleep Apnea and Energy Balance Regulation: A Systematic Review. *Sleep Medicine Reviews*, **34**, 59-69. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.001>
- [20] 张宇. TRPC1 基因多态性与原发性高血压患者尿微量白蛋白的关系[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2021.
- [21] 林晶如. 原发性高血压早期肾损害的风险预测模型[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2018.
- [22] Xie, Q., Xu, C.R. and Wan, Q. (2020) Association between Microalbuminuria and Outcome of Non-Diabetic Population Aged 40 Years and over: The Reaction Study. *Primary Care Diabetes*, **14**, 376-380. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2019.12.003>
- [23] Parmaksiz, E. and Parmaksiz, E.T. (2020) Reversibility of Microalbuminuria with Continuous Positive Airway Pressure Treatment in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *International Urology and Nephrology*, **52**, 1719-1724. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02519-6>
- [24] Shirahama, R., Tanigawa, T., Ida, Y., *et al.* (2021) Long-Term Effect of Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Blood Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 19101. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98553-0>
- [25] Hamjane, N., Benyahya, F., Nourouti, N.G., *et al.* (2020) Cardiovascular Diseases and Metabolic Abnormalities Associated with Obesity: What Is the Role of Inflammatory Responses? A Systematic Review. *Microvascular Research*, **131**, Article ID: 104023. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104023>