

· 综述 ·

持续气道正压通气对于阻塞性睡眠呼吸暂停相关性 高血压的治疗效果研究进展

郎晓荣^{1,2}, 黄素芳², 冯丹妮^{1,2}

(华中科技大学同济医学院: 1. 护理学院, 2. 附属同济医院急诊科, 湖北 武汉 430030)

摘要: 阻塞性睡眠呼吸暂停常影响睡眠质量并引起心血管疾病, 其中高血压发病率最高。目前对于阻塞性睡眠呼吸暂停与高血压之间的关系及机制仍在探索中, 而持续气道正压通气作为阻塞性睡眠呼吸暂停的有效治疗方法, 对于血压的降压作用说法不一。了解阻塞性睡眠呼吸暂停与高血压之间的关系机制及持续气道正压通气的治疗效果, 将有助于更好的临床实践。

关键词: 睡眠呼吸暂停; 高血压; 持续气道正压通气

中图分类号: R544.1

文献标识码: A

文章编号: 1009-7236(2023)02-0233-04

DOI: 10.12125/j.chj.202109081

开放科学 (资源服务) 标识码 (OSID):



网络出版地址: <http://www.heartj.cn/article/doi/10.12125/j.chj.202109081>

Effect of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea-related hypertension

LANG Xiao-rong^{1,2}, HUANG Su-fang², FENG Dan-ni^{1,2}

(1. School of Nursing, 2. Department of Emergency, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei, China)

Abstract: Obstructive sleep apnea (OSA) often affects sleep quality and causes cardiovascular diseases, with the highest incidence of hypertension. At present, the relationship between OSA and hypertension and its mechanism are still being explored, and the antihypertensive effect of continuous positive airway pressure, an effective treatment for obstructive sleep apnea, on blood pressure remains controversial. Better understanding of the relationship between obstructive sleep apnea and hypertension and the therapeutic effect of continuous positive airway pressure will be conducive to clinical practice.

Key words: obstructive sleep apnea; hypertension; continuous positive airway pressure

阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 是一种睡眠疾病, 特征是在睡眠过程中反复出现部分或完全上呼吸道萎陷, 从而导致间歇性缺氧和反复觉醒, 典型表现为非恢复性睡眠和日间过度嗜睡 (EDS)^[1]。OSA 最常见的治疗方法是持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP),

依从性越强的患者, 其健康相关生活质量明显越高^[2]。如果 OSA 不及时治疗, 可能引起高血压, 进而导致更严重的健康问题, 增加不良心血管事件的风险。事实上, 尽管有证据支持, 但 OSA 与高血压之间的关联在本质上更具有双向性^[3], OSA 与高血压之间的关系是否只是由肥胖或醛固酮增多症等疾病所产生的中间效应所连接的, 还是 OSA 是导致血压升高的原因之一, 仍然存在争议。对于高血压的患者通常的治疗方法是规律服用抗高血压药物 (antihypertensive medication, AHM), 而当 OSA 合并高血压时 CPAP 对于血压的作用结果并不一致。本文将综述 OSA 与高血压之间的关系, OSA 使血压升

基金项目: 国家自然科学基金项目 (71874063); 中华护理学会 2019 年度立项课题 (ZHKY201920)

通讯作者: 黄素芳, 主任护师, 主要从事急危重症研究

Email: huangsufang@tjh.tjmu.edu.cn

作者简介: 郎晓荣, 硕士生 Email: 1157420719@qq.com

高可能的机制及 CPAP 治疗 OSA 相关性高血压患者疗效的证据,为临床诊疗提供参考。

1 OSA 流行病学现状

OSA 是一个日益严重的公共健康问题。在过去的 20 年里,其流行率迅速增长。最近的数据显示,OSA 发病率最高的国家是中国,呼吸暂停低通气指数 (AHI) ≥ 15 次/h 的人数可高达 6600 万^[4]。到目前为止,大量的证据已表明 OSA 和高血压之间存在较强的联系。据调查在 OSA 患者中 50%~60% 的患者合并有高血压,而高血压患者中接近一半存在 OSA,在难治性高血压中,OSA 占比甚至高达 82%^[5]。一项长达 7 年的电话随访研究证实,OSA 人群中高血压发生率高于非 OSA 人群,即使民族不同结论仍然不变^[6]。可以看出在 OSA 人群中高血压发生率较高,需要积极的早期干预治疗,以预防更严重的心血管不良事件的发生。

2 OSA 与高血压的关系及机制

2.1 OSA 与高血压的关系 高血压是 OSA 的一个公认且研究较为充分的合并症,OSA 和高血压之间的相关性通常在横断面研究中被发现,且不受年龄、体重和其他混杂因素的影响^[7],这类阳性结果使得 OSA 被认为是高血压的最常见原因之一。此外,OSA 与高血压的发病风险也存在一致性。2018 年一项对 26 项研究的 meta 分析显示,OSA 与高达 3 倍的难治性高血压风险相关,且高血压风险随着 OSA 严重程度的增加而增加,彼此之间存在剂量效应关系^[8]。然而,关联的存在并不一定意味着因果关系,在部分队列研究中,如睡眠心脏健康研究^[9]和 Cano-Pumarega 等^[10]的研究中,在考虑混杂因素后,未能证实 OSA 在高血压发展中的因果作用。因此,OSA 与高血压之间的关系需要更多的前瞻性研究去证实,并且尽可能排除干扰从而保证得到客观准确的结论。

2.2 OSA 引起血压升高的机制 OSA 导致血压升高可能有几个原因。交感神经系统的激活被认为是血压改变的主要病理生理机制。OSA 的交感神经激活在很大程度上是由刺激引起的,主要由动脉氧含量下降和高碳酸血症触发的外周和中枢化学反射而引发。交感神经激活使得机体出现应激,释放大量儿茶酚胺及其非活性代谢物,最终导致心率变异性增强,血压升高^[11,12]。此外,也可能与每次呼吸暂停/低呼吸事件后的反复唤醒相关的睡眠碎片存在联系,这种情况可能增加心脏和周围血管系统的交感

冲动,导致心率和血管张力的显著增加,致使每次呼吸暂停后恢复通气时血压水平显著升高^[13]。

OSA 患者存在的血管内皮功能障碍问题也影响着血压水平。由于缺氧使内皮依赖性血管扩张剂一氧化氮水平降低,血管收缩和血管舒张不平衡,抗氧化能力下降,从而进一步导致氧化应激增加,诱发炎症,使得循环炎症标志物高敏感 CRP、白介素-6、白介素-8、TNF- α 、细胞间粘附分子-1、血管细胞粘附分子-1 等水平升高,血压上升^[14,15]。另一种潜在机制可能是睡眠碎片化导致血管形态的改变,弹性纤维断裂和紊乱,炎症细胞募集增加,血管内皮功能障碍,使得血压升高^[16]。除上述原因外,OSA 还会引起胰岛素抵抗造成血压升高^[17]。

3 CPAP

CPAP 即无创呼吸机,通过管子连接鼻腔、鼻内或口鼻面罩,产生的额外压力使气道通畅,从而抵消 OSA 患者出现的呼吸暂停或低呼吸,并使肺泡在呼气末保持一定压力,增加功能残气量,防止肺泡萎陷,改善通气和换气功能。CPAP 的治疗效果因人而异,可能受人口学特征、社会心理学因素、疾病严重程度、面罩的种类以及个人依从性等因素影响。此外,CPAP 治疗可能出现鼻塞(即口鼻干燥、不通气)的副作用,导致患者无法忍受。因此,需要考虑对患者进行有针对性和个性化的干预,采取一定的措施缓解 CPAP 治疗可能带来的副作用,提高治疗的依从性,确保治疗效果^[18]。

4 CPAP 的治疗效果

4.1 CPAP 对 OSA 的治疗效果 CPAP 是治疗 OSA 的标准一线治疗方法。由于 OSA 患者在诊断时存在显著的异质性,分类讨论 CPAP 对 OSA 的治疗结果可能是最合适的。通过聚类分析对 OSA 进行分型的研究显示对于不同表型的 OSA(体位依赖型、重型及 OSA 合并周期性肢体运动型),CPAP 治疗效果是存在差异的。由治疗前后 AHI 和 Epworth 嗜睡 (ESS) 评分的改变评判治疗效果时发现,CPAP 治疗对于 OSA 合并周期性肢体运动型表型患者最有效 (Δ AHI-4.6 次/h, Δ EMS-4.5 分),而重度 OSA 表型 AHI 评分最无效 (Δ AHI-8.6 次/h),这可能是由肥胖和更多的合并症、未调查的潜在疾病、较低的治疗依从性以及其它因素造成的,需要进行更广泛的研究来调查和证明^[19]。此外,CPAP 在改善氧饱和度下降指数 (ODI) 及 SF-36 评分方面显示出积极的效果^[20]。总体而言 CPAP 可以有效地减少阻塞

性事件,改善氧饱和度及困倦症状,减少睡眠碎片化,提高生活质量^[21]。

此外,OSA 不仅仅会使患者睡眠时通气降低,还会导致心理情绪改变并对轻度认知障碍病情的发展有显著影响,所以 CPAP 治疗 OSA 的效果表现在多个方面。研究显示当对 OSA 患者进行专门的 CPAP 治疗时不仅能改变睡眠通气,还能够降低抑郁评分^[22]。CPAP 治疗也能够一定程度上减缓认知能力下降的速度,并降低可能患痴呆的风险,这需要更大规模的前瞻性对照研究来进一步阐明治疗效果的程度^[23]。

4.2 CPAP 对高血压的治疗作用 多项研究显示 CPAP 治疗对于血压有降低效果。Hoyos 等^[24]测量了 CPAP 治疗后的血压,发现血压较治疗前显著降低且不受时间影响,研究报告平均中央收缩压降低 4.1 mmHg(1 mmHg = 0.133kPa),平均中央舒张压降低 3.9 mmHg,平均外周收缩压降低 4.1 mmHg,平均外周舒张压降低 3.8 mmHg。此外,Huang 等^[25]对冠心病和 OSA 患者进行了研究,测量到治疗后收缩压显著降低 5.6 mmHg,舒张压显著降低 3.0 mmHg。同时,相比于一般高血压患者,OSA 合并顽固性高血压患者接受 CPAP 治疗后平均收缩压和舒张压(以 24 h ABPM 评估)分别下降 5.40 mmHg 和 3.86 mmHg,效果更加显著^[26]。并且有研究发现 CPAP 治疗也能使顽固性高血压患者平均心率和变异性显著降低,证实了 CPAP 治疗是从机制上减少交感神经的激活,从而降低血压^[27]。当顽固性高血压患者长时间(≥ 5 h)坚持 CPAP 治疗时不仅仅能够有效降低血压,还使得远期高血压危象和脑血管事件(包括致命和非致命)的数量显著下降^[28]。

然而 CPAP 的降压效果的研究结论并不总是一致的。几项 meta 分析显示,CPAP 对血压的总体影响并不大^[29,30]。这可能是由于研究患者的异质性(包含血压正常的患者、OSA 严重程度不同以及对照组治疗方法的差异),非理想的 CPAP 依从性和高血压的多因素特性所导致的。此外,在对 OSA 进行研究时,由于盲法实施存在对于患者与调查员不可能同时兼顾的缺陷,这就导致对 CPAP 治疗结果的评估在一定程度上是有偏见的^[31]。这可能就需要寻找血压对于 CPAP 治疗的敏感反应标志物,从而确定其降压效果真实性。

传统的高血压治疗依赖于 AHM,而与未合并 OSA 的真正原发性高血压相比,OSA 相关性高血压因其早期诊治的易忽视性和建立以机制为主导治疗的复杂性使其有效控制极为困难,所以 AHM 结合

CPAP 治疗对于 OSA 相关性高血压可能有更积极的作用。Lozano 等^[32]发现,对于 OSA 合并难治性高血压患者使用 CPAP 联合常规 AHM 治疗比单独使用 AHM 治疗平均舒张压降低更显著,接受 CPAP 治疗的患者 24 h 舒张压下降最高可达 11.3 mmHg,使用 CPAP >5.8 h 的患者白天舒张压可降低 6.12 mmHg,24 h 舒张压平均降低 6.98 mmHg,收缩压平均降低 9.71 mmHg。Wang 等^[33]对 51 例 OSA 合并高血压患者研究发现,当患者采取常规降压并添加 CPAP 治疗时,收缩压、舒张压及平均动脉压夜间及清晨都显著的降低(夜间分别为 5.08、3.05 和 3.73 mmHg;清晨分别为 6.31、4.83 和 5.32 mmHg)。Thunström 等^[34]对新诊断和从未治疗过高血压合并 OSA 的患者开展了平行随机试验,所有参与者在接受 6 周的氯沙坦治疗后随机分配为夜间附加 CPAP 治疗组和无 CPAP 治疗组。研究显示与单独使用氯沙坦治疗的患者相比,坚持每晚大于 4 h 的 CPAP+氯沙坦治疗显著降低了 24 h 平均收缩压和舒张压。

以上研究表明 CPAP 治疗带来的效果是多方面的,并且在一定程度上能够降低血压,但 AHM 结合 CPAP 治疗对于血压的降低作用更显著。因此,对于仅 CPAP 治疗不能有效降低血压的患者,可以考虑采用 AHM 联合 CPAP 治疗,从而获得更有利的疗效。

5 小结

OSA 人群中高血压发生率高,且高血压可导致严重的心血管疾病。因此,对 OSA 和高血压的治疗都非常重要。了解 OSA 与高血压之间关系机制将有助于尽早诊断,提高 OSA 相关性高血压的诊疗水平。CPAP 能够有效改善 OSA 患者通气情况,提高睡眠质量并降低其他疾病风险。但其自身的降压效果是有限的,容易受到其他因素干扰,AHM 结合 CPAP 治疗 OSA 相关性高血压可能是更有效的治疗方法。在临床实践中需要结合患者自身实际情况,并开展更多的随机对照研究以确定最佳治疗方案,实现精准医疗。

参考文献:

- [1] O'Donnell C, O'Mahony AM, McNicholas WT, et al. Cardiovascular manifestations in obstructive sleep apnea: current evidence and potential mechanisms[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2021, 131(6): 550 - 560.
- [2] Lo Bue A, Salvaggio A, Iacono Isidoro S, et al. OSA and CPAP therapy: effect of gender, somnolence, and treatment adherence on health-related quality of life[J]. *Sleep Breath*, 2020, 24(2): 533 - 540.
- [3] Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus

- study[J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(4): 310–318.
- [4] Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, *et al*. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(8): 687–698.
- [5] 苏小凤, 李建华, 韩继明, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停相关性高血压患者药物治疗的研究进展[J]. *中华保健医学杂志*, 2021, 23: 311–314.
- [6] 蒋雪龙, 陈冬梅, 王勤, 等. 汉族及维吾尔族阻塞性睡眠呼吸暂停患者高血压、糖尿病发病情况: 基于7年的电话随访研究[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(23): 2902–2906.
- [7] Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, *et al*. Association of hypertension and sleep-disordered breathing[J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160(15): 2289–2295.
- [8] Hou H, Zhao Y, Yu W, *et al*. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Glob Health*, 2018, 8(1): 10405.
- [9] O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, *et al*. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the sleep heart health study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(12): 1159–1164.
- [10] Cano-Pumarega I, Durán-Cantolla J, Aizpuru F, *et al*. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: longitudinal study in the general population: the vitoria sleep cohort[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(11): 1299–1304.
- [11] Somers VK, Dyken ME, Clary MP, *et al*. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea[J]. *J Clin Invest*, 1995, 96(4): 1897–1904.
- [12] Qin H, Steenbergen N, Glos M, *et al*. The different facets of heart rate variability in obstructive sleep apnea[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 642333.
- [13] Parati G, Ochoa JE, Bilo G, *et al*. Obstructive sleep apnea syndrome as a cause of resistant hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2014, 37(7): 601–613.
- [14] Wu ZH, Tang Y, Niu X, *et al*. The role of nitric oxide (NO) levels in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a meta-analysis[J]. *Sleep Breath*, 2021, 25(1): 9–16.
- [15] Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive sleep apnea, hypertension, and cardiovascular risk: epidemiology, pathophysiology, and management[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22(2): 6.
- [16] Ren R, Li Y, Zhang J, *et al*. Obstructive sleep apnea with objective daytime sleepiness is associated with hypertension[J]. *Hypertension*, 2016, 68(5): 1264–1270.
- [17] Ip MS, Lam B, Ng MM, *et al*. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(5): 670–676.
- [18] Mehrtash M, Bakker JP, Ayas N. Predictors of continuous positive airway pressure adherence in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Lung*, 2019, 197(2): 115–121.
- [19] Charčūnaitė K, Gauronskaitė R, Alekytė G, *et al*. Evaluation of obstructive sleep apnea phenotypes treatment effectiveness[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(4): 335.
- [20] Trzepizur W, Cistulli PA, Glos M, *et al*. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus mandibular advancement device for the treatment of severe obstructive sleep apnea: an individual participant data meta-analysis[J]. *Sleep*, 2021, 44(7): zsab015.
- [21] Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, *et al*. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American academy of sleep medicine clinical practice guideline[J]. *J Clin Sleep Med*, 2019, 15(2): 335–343.
- [22] Walker A, Naughton MT, Shaw L, *et al*. Depression scores improve with continuous positive airway pressure in specialized sleep clinics: real-world data[J]. *J Clin Sleep Med*, 2021, 17(6): 1201–1209.
- [23] Seda G, Matwiyoff G, Parrish JS. Effects of obstructive sleep apnea and CPAP on cognitive function[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2021, 21(7): 32.
- [24] Hoyos CM, Yee BJ, Wong KK, *et al*. Treatment of sleep apnea with CPAP lowers central and peripheral blood pressure independent of the time-of-day: a randomized controlled study[J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(10): 1222–1228.
- [25] Huang Z, Liu Z, Luo Q, *et al*. Predictors of blood pressure fall with continuous positive airway pressure treatment in hypertension with coronary artery disease and obstructive sleep apnea[J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(7): 853–859.
- [26] Lei Q, Lv Y, Li K, *et al*. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of six randomized controlled trials[J]. *J Bras Pneumol*, 2017, 43(5): 373–379.
- [27] Oscullo G, Sapiña-Beltrán E, Torres G, *et al*. The potential role of obstructive sleep apnoea in refractory hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2019, 21(8): 57.
- [28] Navarro-Soriano C, Martínez-García MA, Torres G, *et al*. Long-term effect of CPAP treatment on cardiovascular events in patients with resistant hypertension and sleep apnea. data from the HIPARCO-2 study[J]. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)*, 2021, 57(3): 165–171.
- [29] Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, *et al*. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Lung*, 2007, 185(2): 67–72.
- [30] Schein AS, Kerkhoff AC, Coronel CC, *et al*. Continuous positive airway pressure reduces blood pressure in patients with obstructive sleep apnea; a systematic review and meta-analysis with 1000 patients[J]. *J Hypertens*, 2014, 32(9): 1762–1773.
- [31] Parati G, Pengo MF, Lombardi C. Obstructive sleep apnea and hypertension: why treatment does not consistently improve blood pressure[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2019, 21(4): 30.
- [32] Lozano L, Tovar JL, Sampol G, *et al*. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial[J]. *J Hypertens*, 2010, 28(10): 2161–2168.
- [33] Wang X, Qiu J, Wang Y, *et al*. Beneficial response of blood pressure to short-term continuous positive airway pressure in Chinese patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome[J]. *Blood Press Monit*, 2018, 23(4): 175–184.
- [34] Thunström E, Manhem K, Rosengren A, *et al*. Blood pressure response to losartan and continuous positive airway pressure in hypertension and obstructive sleep apnea[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(3): 310–320.

(收稿日期: 2021-09-22; 接受日期: 2021-12-08)