

阻塞性睡眠呼吸暂停与高血压的研究进展

张晓玲 冯颖青*

暨南大学附属珠海医院（珠海市人民医院） 广东 珠海 519000

摘要：阻塞性睡眠呼吸暂停综合征作为高血压的独立危险因素，其在人群中的发病率不断上升，与高血压可能存在相互影响的关系，OSA患者睡眠紊乱引起交感神经活性增强以及间歇性低氧。目前OSA的治疗方式多样，需要更加个体化的治疗方案以适应不同患者的具体病情、生理特点、生活方式。

关键词：阻塞性睡眠呼吸暂停；高血压；生理机制；治疗方向

阻塞性睡眠呼吸暂停（Obstructive sleep apnea, OSA）是睡眠障碍的常见疾病之一，其主要特点是睡眠时上气道反复发生完全或部分塌陷，导致呼吸暂停或低通气，现在研究认为OSA是高血压的独立危险因素，而高血压作为现代社会最常见的慢性病之一，血压管理至关重要。

1 OSA 相关性高血压的流行病学

OSA是最常见的睡眠呼吸障碍类型之一，全球约有9.36亿人受到影响，其中4.25亿为中-重度OSA患者。中国中-重度OSA患者约6600万，占30-69岁人群的8.8%^[1]。研究显示，OSA与高血压存在剂量反应关系，OSA越严重，高血压患病率越高。此外，OSA与高血压的关联在性别、种族上存在差异，男性和白种人中，OSA与高血压的关联更强。尽管二者可能存在双向关系，临床上通常不会同时诊断出两者，但发现其中一种疾病时，需要关注另一种疾病的可能。

2 OSA 相关性高血压的临床特征

OSA的成因复杂，受性别、年龄、种族等因素影响，核心特征是睡眠时咽部气道周期性狭窄和阻塞。解剖学因素如颈围、舌位和气道结构异常是主要诱因之一，遗传易感性也起重要作用。然而，部分OSA患者的咽部塌陷情况与无OSA者无异，提示非解剖学因素如咽部扩张肌功能减退、低呼吸唤醒阈值和高循环增益在OSA发病中起关键作用。OSA相关高血压通常表现为舒张压升高和夜间高血压，且隐匿性高血压和非杓型血压常见，血压变异性显著。24小时动态血压监测有助于检测夜间血压及变异性情况，夜间血压变异性可以解释OSA患者夜间心血管事件高发的现象。肥胖、性别和年龄是影响OSA与高血压关系的常见因素。随着年龄增长，OSA患病率下降而高血压上升，男性OSA患病率高于女性，但绝经后女性患病率接近男性。研究还显示，OSA

与慢波睡眠时间密切相关，慢波睡眠越短，患高血压的风险越大。

3 OSA 相关性高血压的发病机制

3.1 交感神经兴奋

当睡眠中发生阻塞性呼吸暂停时，膈肌收缩引起的胸内负压无法平衡大气压力，导致血管扩张、血管内压下降和右心房充盈压力降低。此时，压力感受器将信号传递到孤束核，触发交感神经活动增加，导致心率加快、肾素-血管紧张素系统激活，血压升高。夜间反复缺氧通过刺激外周化学感受器，加剧交感神经活动，尤其是在呼吸暂停后呼吸恢复时。快速眼动睡眠期间，呼吸肌控制减弱，OSA严重程度与偶发性高血压及非杓型高血压密切相关。研究表明，呼吸暂停低通气指数（Apnea hypopnea index AHI）与血压升高呈线性关系，长期的呼吸暂停和氧饱和度降低增加交感神经系统活动。颈动脉体作为主要外周化学感受器，对低氧、二氧化碳增加等变化高度敏感，通过介导交感神经病理性激活，进而增加肾素分泌、升高血压。间歇性缺氧引起的化学感受器敏感和交感神经过度活跃是OSA高血压的核心机制^[2]，已在多项研究中得到证实。

3.2 肾素-血管紧张素-醛固酮系统

肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）由肾素、血管紧张素II（Ang II）和醛固酮组成，参与水盐稳态、血压调节和心血管重塑。研究表明，OSA患者Ang II、血压和心率水平更高，即使排除其他因素，结论仍显著，表明OSA对RAAS有独立影响^[3]。间歇性缺氧会激活局部RAS，导致自噬过度，这与炎症反应密切相关。Ang II通过促进血管平滑肌细胞（Vascular smooth muscle cell VSMCs）的增殖和迁移，导致血管内膜增厚。Ang-（1-7）是Ang II的反调节介质，具有抗炎和抗纤维化作用，有改善气道重塑的作用。此外，醛固酮与OSA相关高血压密切相关，研究表明原发性醛固酮增多症（Primary

通讯作者：冯颖青，通讯邮箱：651792209@qq.com。

aldosteronism PA) 在高血压合并OSA的患者中较为常见, 因此建议进行筛查。不过, 也有大型研究表明, PA在OSA患者中的患病率并不高于一般高血压人群。

3.3 氧化应激和内皮损伤

间歇性缺氧引发全身和局部炎症, 通过氧化应激和反复缺氧-复氧循环, 导致活性氧(ROS)增加和抗氧化能力下降, 是OSA患者心血管并发症的关键机制。通过激活炎症核因子- κ B(NF- κ B)和相关细胞因子, 如TNF- α 、IL-6和IL-8、细胞间粘附分子-1和环加氧酶-2促进炎症反应, OSA通过抑制PI3K/Akt通路减少舒血管因子一氧化氮(NO), 并通过Erk1/2通路增加收缩血管因子内皮素-1(ET-1), 导致血管收缩和血压升高。缺氧会诱导缺氧诱导因子-1(HIF-1)的激活, 导致炎症反应和内皮损伤。同时, HIF-1作为转录因子, 诱导ET-1和NF- κ B的表达并产生级联反应^[4]。HIF-1和NF- κ B被认为是OSA相关炎症和心血管后果的关键调节因子, 进一步研究这些通路或为OSA治疗提供新策略。

3.4 肠道微生物

健康的肠道微生物群对宿主生理机能至关重要。研究发现, 高血压患者的潜在致病菌类群更加丰富, 而有益的短链脂肪酸产生菌减少, 导致肠道通透性增加, 如脂多糖(lipopolysaccharide LPS)穿过肠道屏障进入血液循环, 通过刺激巨噬细胞和单核细胞, 诱发炎症并损害内皮功能。在OSA高血压动物模型中, 肠道菌群紊乱, 高脂饮食加剧这一失调并升高血压^[4]。研究表明, 肠道菌群失调与OSA诱导的高血压存在因果关系, 调节微生物群可能成为有效治疗方法。OSA患者的肠道炎症通过白细胞介素-17a传导, 影响睡眠和代谢, 最终升高血压。

3.5 其他

根据液体滞留假说, 白天液体积聚在腿部, 夜间平卧时液体移至颈部, 增加上气道压力和塌陷性, 从而提高OSA风险。少量液体积聚(100-200ml)即可扩张上气道软组织, 增加打鼾和OSA风险。夜间腿围变化与颈围和AHI变化密切相关。肥胖作为高血压和OSA的独立危险因素, 内脏脂肪组织分泌醛固酮和醛固酮释放因子, 增加肾上腺醛固酮生成。瘦素可通过Ca²⁺依赖机制直接激活CYP11B2, 不依赖于RAAS或交感神经系统增加醛固酮生成。一项研究发现AHI降低与静脉碳酸氢盐浓度下降相关, 碳酸酐酶抑制剂通过维持呼吸性酸中毒刺激呼吸, 展现出治疗OSA及相关高血压的潜力。另外, 代谢功能紊乱与OSA患者血管内皮功能障碍密切相关。

4 治疗

4.1 生活方式干预

生活方式改变是OSA相关高血压患者管理的重要组成部分, 减重在OSA和高血压的指南中均被推荐。利拉鲁肽作为GLP-1受体激动剂, 能有效减轻体重并显著降低AHI。替西帕肽(GIP和GLP-1双受体激动剂)在SURMOUNT-OSA试验中显示出改善AHI、体重、缺氧等多项指标的效果, 尤其显著降低收缩压(-7.6mmHg, 95%CI: -10.5至-4.8 $P < 0.001$)。对于生活方式和药物治疗无效的肥胖患者, 代谢手术也有助于缓解OSA。结构化锻炼早被建议用于控制血压, 但久坐行为普遍, 研究推荐“多动、少坐、多运动”作为替代, 特别适合无法进行结构化锻炼的群体。此外, 减少酒精摄入、戒烟有助于降低OSA严重程度及其对血压的影响。

4.2 改善气道通气

OSA治疗的核心目标是保持上气道通畅, 稳定呼吸并确保通气。持续气道正压通气(Continuous Positive Airway Pressure CPAP)是首选疗法, 不过临床中也需要个体化应用, 其在OSA相关高血压中的效果受OSA严重程度、高血压类型、患者依从性等因素影响。对于肥胖和非肥胖OSA患者, CPAP与减肥的联合治疗效果更佳。由于就医意识低、诊断率和依从性差, 需普及替代疗法。口腔矫治器对OSA相关高血压也有很好治疗作用, 在一些患者中的降压效果甚至优于CPAP。下颌前移装置调节下颌位置, 在降低24小时平均动脉血压方面不逊于CPAP。小型研究也表明扩张括约肌咽成形术联合降压药可改善OSA相关高血压。对于CPAP依从性差的患者, 舌下神经刺激可作为替代疗法, 显著改善AHI, 但对血压影响有限。吸气肌肉锻炼可改善压力反射敏感性、迷走神经张力及血管内皮功能。氧疗在OSA管理中的作用尚不确定, 在大多数情况下不建议使用。

4.3 药物治疗

目前高血压指南未针对OSA合并高血压提供具体建议, 但因OSA患者交感神经和RAAS系统活跃, 相关药物成为重点。除了利尿剂, 与其他降压药物相比, 阿替洛尔在降低夜间血压方面展现出显著的效果, 卡维地洛和硝苯地平在降低夜间血压方面也有一定疗效。ACE抑制剂和ARB抑制剂也常用于治疗, 氯沙坦的降压效果较小, 但结合CPAP治疗可进一步改善。在减少氧化应激方面, 维生素C、N-乙酰半胱氨酸有一定的治疗效果。对于环路增益较高的患者群体, 乙酰唑胺展现出多重治疗效益。益生元和益生菌有利于加强肠黏膜的屏障功能和优化免疫调节。

4.4 手术治疗

很多证据表明肾神经消融术(renal denervation,

RDN)可能促进OSA合并高血压患者充分和持续降低血压,具有改善血压变异性、降低夜间血压的潜力。明确存在气道梗阻的患者,外科手术解决梗阻有效降低OSA患者的血压,甚至降低术后降压药力度。不过作为有创治疗,应用受限。

总结

OSA人群发生的间歇性缺氧、高碳酸血症以及睡眠片段化造成交感神经兴奋、RASS系统活化、氧化应激和内皮损伤,肠道菌群失调、体液重新分布等机制也参与升高血压。HIF-1信号可能为OSA人群治疗高血压提供特异性调控靶点。对于新发现的机制及治疗方案还需开展更多的临床试验去验证。

参考文献

[1]Benjafield A V, Ayas N T, Eastwood P R, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis[J]. *The lancet respiratory medicine*, 2019,7(8):687-698.

[2]阿丽亚·阿不力孜, 祖柏旦·阿布汉, 陈玉岚, 等.

高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者发生动脉硬化风险预测模型的建立与验证[J]. *中国现代医学杂志*, 2024,34(18):48-56.

[3]Loh H H, Lim Q H, Chai C S, et al. Influence and implications of the renin-angiotensin-aldosterone system in obstructive sleep apnea: An updated systematic review and meta-analysis.[J]. *Journal of sleep research*, 2023,32(1):e13726.

[4]Gras E, Belaidi E, Briançon-Marjollet A, et al. Endothelin-1 mediates intermittent hypoxia-induced inflammatory vascular remodeling through HIF-1 activation. [J]. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 2016,120(4):437-443.

[5]Durgan D J, Ganesh B P, Cope J L, et al. Role of the Gut Microbiome in Obstructive Sleep Apnea-Induced Hypertension.[J]. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 2016,67(2):469-474.