

阻塞性睡眠呼吸暂停相关性高血压治疗手段研究

曾仁华 易茜 张诗周 盛张英俊*
湖南医药学院 湖南怀化 418000

摘要: 阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA) 是高血压发病机制之一, 而 OSA 相关性高血压患者比普通的高血压患者血压更难控制, 猝死率更高。在国内主要治疗 OSA 的手段包括药物干预、持续气道正压通气 (CPAP)、非持续气道正压通气 (non-CPAP) 及外科手术等, 各有优缺点, 本文通过对 OSA 相关性高血压形成机制及该病的不同治疗手段的研究进展做一综述, 旨在为进一步推广下颌前移器治疗 OSA 相关性高血压提供参考。

关键词: 阻塞性睡眠呼吸暂停; 高血压病; 下颌前移器

阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 是指睡眠时上气道塌陷堵塞所致呼吸暂停和通气不足^[1], 引起呼吸暂停及低通气反复发作 30 次以上, 或呼吸暂停低通气指数 (apnea-hypopnea index, AHI) ≥ 5 次/h。其特点是反复发作的完全或部分上气道阻塞, 导致没有或减少气流进入肺部。这些事件通常持续 10 到 30 秒, 导致大声打鼾, 呼吸反复中断, 降低血氧饱和度, 以及白天的慢性嗜睡和疲劳。而呼吸反复中断和伴随的低氧血症最终将导致血压升高, 其中以夜间血压升高更为明显^[2]。据调查显示, 目前十分之三以上的高血压患者合并有 OSA, 而一半以上的 OSA 患者患有高血压^[3]。目前已经证实 OSA 严重程度与高血压水平密切相关^[4], 最新高血压指南更是直接指出了 OSA 是导致继发性高血压的重要因素^[5], 而这类由 OSA 导致的血压升高的疾病被定义为 OSA 相关性高血压。

OSA 相关性高血压与普通高血压患者相比, 更易形成非杓型高血压, 即夜间血压增高更为明显^[6], 或根据患者自身呼吸暂停周期性血压选择性升高。这是因为 OSA 相关性高血压患者的血压与患者睡眠时间、低氧程度、神经兴奋程度等有着密切联系, 往往伴有晨起头痛、疲惫感等。随着疾病的发展最终引起冠心病、左心室肥厚、心律失常、心力衰竭等多种心血管危重疾病^[10]。但上述情况并不是不可逆的, 比如在有效治疗 OSA 之后, 患者高血压及其他心血管疾病也可以得到一定的改善^[16]。所以早期发现和治疗 OSA 对预防高血压靶器官损害及心血管事件具有重要意义。

目前, 临床治疗 OSA 相关性高血压的方法包括药物干预、持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP)、非持续气道正压通气 (non-continuous positive airway pressure, non-CPAP) 及外科手术等。

一、OSA 影响血压的相关机制

虽然在高血压指南中已经提出了 OSA 对高血压形成、靶器官损害及其他心血管疾病发生的重要性, 但 OSA 引起高血压的机制却并没有统一的定论^[10]。已得到认可的相关机制包括以下几点。①交感神经系统活动增强和血浆儿茶酚胺水平增加^[11]: 患者因为呼吸道阻塞而出现长期缺氧, 造成外周化学感受器的敏感性、交感神经活性增加, 从而引起血浆儿茶酚胺水平、肾素、血管紧张素释放增多, 最终导致血管收缩, 血压升高。②内分泌紊乱导致的升压机制^[12]: 血管内皮接收到缺氧信号可被刺激而释放出内皮素, 内皮素有缩血管作用, 从而导致血压升高。③慢性非特异性的炎症反应^[13]: 反复气道阻塞引起的间歇性缺氧, 还促进活性氧的产生, 激活炎症反应, 最终损害血管内皮功能, 导致血压升高。④睡眠分裂^[14]: OSA 患者存在通气异常, 可通气减少, 也可出现过度通气, 这与患者睡眠时会出现呼吸暂停和因为呼吸不畅而异常觉醒有关, 而人体觉醒状态时血压会较睡眠状态时增高, 这可能和交感神经的兴奋有关。⑤呼吸暂停期间胸内压增高所致的机械效应^[15]: 对于 OSA 患者来说, 上呼吸道的阻塞导致患者不能进行正常的呼吸, 需要进一步增加呼吸做功, 才能补偿因为呼吸道阻塞而导致的通气不足, 而这种情况下胸腔内负压会增大, 增大的腹腔压力通过机械效应, 导致室间隔偏移和左右心室的前后负荷增加, 最终引起血压增高。

二、CPAP 对 OSA 相关性高血压的治疗作用

OSA 相关性高血压与普通高血压患者相比, 更易

基金项目: 2023 年大学生创新创业训练计划项目 -34

课题项目: 湖南省教育厅资助科研项目 (18C1135), 湖南省教育厅资助教学改革项目 (HNJG-2021-1216)

通信作者: 张英俊, E-mail: 530159265@qq.com

形成非杓型高血压,即夜间血压增高更为明显^[16],或根据患者自身呼吸暂停周期性血压选择性升高。这是因为OSA相关性高血压患者的血压与患者睡眠时间、低氧程度、神经兴奋程度等有着密切联系,临床表现为往往伴有晨起头痛、疲惫感等。随着疾病的发展最终引起冠心病、左心室肥厚、心律失常、心力衰竭等多种心血管危重疾病^[10]。但上述情况并不是不可逆的,比如在有效治疗OSA之后,患者高血压及其他心血管疾病也可以得到一定的改善^[16]。所以早期发现和治疗OSA对预防高血压靶器官损害及心血管事件具有重要意义。

三、MADs对OSA相关性高血压的治疗作用

(一) 单纯MADs对OSA相关性高血压的治疗作用

下颌前移器(Mandibular Advancement Devices, MADs)是OSA患者的主要的non-CPAP治疗方法。对成人OSA患者,MADs并不引起永久性的组织结构改变,而是通过物理方式改变下颌的位置,使得上气道周围解剖结构关系直接或间接发生改变,从而减轻或消除上气道的阻塞情况^[7]。

目前OSA相关性高血压的患者(多为重度OSA患者,中轻度患者因症状较轻而只使用药物治疗。)常使用每日服用降压药物合并CPAP治疗控制血压^[8,9],效果显著,但临床依从性不高。

而对于MADs是否同样能有助于控制OSA相关性高血压仍存在争议,现回顾近年来MADs治疗OSA相关性高血压患者的国内外研究进行综述。

CPAP是中重度OSAS高血压患者的一线治疗,可降低患者血压水平,尤其是夜间血压水平^[17]。然而,CPAP的降压效果存在个体差异。有些OSA不能耐受CPAP治疗,而很多轻中度患者容易因为CPAP死亡价格昂贵、操作麻烦、影响睡眠等缺点而放弃治疗或依从性差^[18],而MADs治疗方法刚好能替代不愿接受CPAP治疗且夜间血压难以控制的人群,使得这类患者受益。

Cistulli等^[19]在2004年首次报道MADs可降低OSA患者的高血压,且疗效与CPAP治疗相当后,越来越多的研究表明MADs可能是一种更好地应用于临床治疗OSA相关性高血压的方法。2013年Andrén等^[20]将72例OSA患者随机分为下颌骨推进组(活动组)和假装置组(对照组)。治疗前和治疗3个月后的血压结果差异提示在OSA相关性高血压患者中,MADs治疗对降低血压有一定的作用,但效果不是很理想。但排除基线血压正常的患者后,治疗效果明显增强。另外排除患者的基线AHI ≤ 15 的未患有OSA的患者,两组间对比降压效果也显著增强。考虑MADs对治疗OSA相关性高血压患者比

治疗单纯患有高血压的患者更有效,且在中重度OSA相关性高血压患者中效果更明显。2017年Gagnadoux等^[21]将150名有严重OSA但无明显心血管疾病的患者随机分为下颌前移器组和假装置组,两个月后并没有发现各组之间在动态血压上没有任何区别,这可能表明相较于严重的OSA,在高血压合并OSA的MADs治疗疗效问题中,基线升高的程度可能比OSA严重程度更重要,且MADs治疗对血压正常的OSA患者可能无降压作用。

但2018年Rietz等^[22]在周期4个月的双盲随机对照试验中,通过收集正常血压的OSA患者并行MADs治疗,定期采集24小时动态血压数据后发现女性实验组与对照组结果之间有统计学意义,而男性之间无统计学意义。但因为该实验影响因素多,需要足够大的样本量实验结果才有更高的可信性,而Rietz等的实验女性组的结果可信性就不高,样本量太小(27名女性)容易造成实验误差,结论并不可靠,不能说明MADs治疗对血压正常的OSA患者可能有降压作用,仍需进一步扩大样本量论证上述结论。

2014年刘建捷等^[23]还认为MADs治疗OSA合并难治性高血压也有一定的疗效,他们对确诊为OSA合并难治性高血压的患者进行为期13周的MADs治疗,结果经MADs治疗、纠正睡眠呼吸暂停13周后,MADs组睡前收缩压由(141 \pm 11)mmHg降至(131 \pm 14)mmHg,舒张压由(104 \pm 10)mmHg降至(95 \pm 8)mmHg;晨起收缩压由(147 \pm 17)mmHg降至(129 \pm 14)mmHg,舒张压由(108 \pm 14)mmHg降至(90 \pm 7)mmHg,各指标治疗前后比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。而非MADs组患者13周后各项血压参数差异均无统计学意义。

(二) MADs联合降压药对OSA相关性高血压的治疗作用

更多的研究表明MADs联合降压药物治疗OSA相关性高血压能取得更好的降压效果。2014年刘建捷^[24]等人在继续使用原降压药(种类和剂量不变)的基础上对21例轻、中度OSA相关性高血压患者睡眠时行MADs治疗,治疗前及治疗后13周晨起收缩压由(147.3 \pm 16.8)mmHg降至(128.7 \pm 13.5)mmHg,舒张压由(108.1 \pm 13.6)mmHg降至(89.6 \pm 7.4)mmHg,有统计学意义($P < 0.05$)。同年管增娥等^[25]同样在不调整降压药物的基础上对21个OSA相关性高血压患者加用MADs治疗,分别记录第1个月、第3个月后血压与治疗前血压对比,发现MADs可有效控制OSA、明显改善高血压症状,且治疗周期越长,效果越好。

但为了使实验更加有说服力,要确定OSA需要客观的诊断评估,BP是一个生物参数,在几分钟,几天内变

化很大。而刘建捷等人的研究都只是进行了简单的诊室血压测量，而没有考虑到血压随时间的变化。此外，包括多导睡眠图检查（完全多导睡眠图或心脏或肺气肿检测）因为成本太高，在高血压的临床管理中是不常进行的，所以很多研究选择Epworth睡眠质量量表（ESS）或者其他适用于睡眠呼吸暂停的问卷，这导致缺乏标准化诊断性评估。

（三）CPAP和MADs治疗OSA相关性高血压的比较

CPAP指在根据患者自主呼吸规律，在呼吸周期内通过外力施加一定程度的气道内正压，从而一定程度上对抗OSA患者的气道萎陷，增加功能残气量，改善肺顺应性，最终提高氧合作用^[26]。通常方法是通过CPAP呼吸机供氧并连接面罩将持续的正压气流送入气道。

2013年Phillips等^[27]的研究将126例中重度OSA患者随机分为两组，一组通过CPAP治疗，一组通过MADs治疗，研究结果提示总体上两组均改善了血压，无统计学差异，且嗜睡、驾驶模拟器性能和疾病特有的生活质量在这两种治疗上都有相似的改善，可以解释为CPAP的更大的有效性被MADs的更高的依从性所抵消，从而产生这种结果。

MADs治疗虽然比CPAP治疗痛苦轻、副作用小，但对比上述两种治疗方法均未使用过的患者来说，MADs仍会给患者带来不适^[4]，它对口健康的依赖和它需要一段时间才能被患者适应是MADs主要的应用限制。除此之外，治疗时还可能会出现轻微的牙齿和下颌骨疼痛等副作用。这些都可能导致患者会因为不能忍受而未按要求规范治疗。且MADs存在多种设计类型^[7]，MADs设计的多样性可能是相同研究因为使用了不同类型的MADs而造成了降压结果偏差的原因，但具体是否会存在降压效果的差异，暂无相关研究证明，需要进一步设计不同类型的MADs对OSA相关性高血压患者治疗的影响。下颌推的调整也是影响OSA相关性高血压患者治疗的重要因素，合适患者的MADs调整能达到最佳的治疗效果，而过小的调整会使治疗效果欠佳，过大的调整会产生更多的副作用。因此如何调整MADs需要专业人士来评判^[28]，而没有专业人士参与可能对实验产生较大的影响，使实验缺乏可信度。MADs除上述缺点外，美国睡眠障碍协会标准（1995年）还强调了在重度OSA患者、在需要紧急治疗的病人（如司机在车轮上睡着）或患有并发症的患者中，CAPA的治疗比MADs治疗更好，因为CAPA是立即有效的，而MADs治疗需要一个适应期，直到获得最佳。这也提示了研究者需要获得MADs治疗OSA相关性高血压更准确的实验结果需要设计更充分的实验周期。

四、小结与展望

综上所述，MADs对OSA相关性高血压有显著的有利影响，MADs可有效降压OSA相关性高血压，联合药物治疗效果更好，且MADs与CPAP相比，它更轻巧舒适、简便便宜、依从性更好，所以MADs可能更适合长期的治疗，尤其是轻、中度的OSA病例和因下颌骨推进而导致上呼吸道增大的患者更有可能因此受益，为OSA相关性高血压治疗提供了新方法。但在相关的MADs治疗OSA相关性高血压的研究中可能存在导致实验结果差异的重要混杂因素，如患者依从性、是否有专业牙科医生的参与、样本量多少、指标评判标准的选择、联合不同药物治疗高血压、日常锻炼、饮食习惯变化等等。现国内仍欠缺多中心、大样本、实验设计排除所有干扰因素的MADs治疗OSA相关性高血压的实验，若能设计更干扰因素更小的实验，或者提出更具有说服力的“MADs能有效治疗阻塞性睡眠呼吸暂停相关性高血压患者”的新观点，可能会打破治疗睡眠呼吸暂停相关性高血压困难的僵局，为阻塞性睡眠呼吸暂停相关性高血压患者提供新的治疗选择。

参考文献

- [1]CHANG HP, CHEN YF, DU JK. Obstructive sleep apnea treatment in adults[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2020, 36(1): 7-12.
- [2]MASPERO C, GIANNINI L, GALBIATI G, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: a literature review[J]. Minerva Stomatol, 2015, 64(2): 97-109.
- [3]GONZAGA C, BERTOLAMI A, BERTOLAMI M, et al. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases[J]. J Hum Hypertens, 2015, 29(12): 705-12.
- [4]DREDLA BK, CASTILLO PR. Cardiovascular Consequences of Obstructive Sleep Apnea[J]. Curr Cardiol Rep, 2019, 21(11): 137.
- [5]郑颖, 蔡广研, 陈香美. 《ISH2020全球高血压实践指南》对我国肾性高血压管理的启示[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(42): 3281-3284.
- [6]BOUZERDA A. Cardiovascular risk and obstructive sleep apnea[J]. Pan Afr Med J, 2018, 29: 47.
- [7]CHAN A, SUTHERLAND K, CISTULLI PA. Mandibular advancement splints for the treatment of obstructive sleep apnea[J]. Expert Rev Respir Med, 2020, 14(1): 81-88.
- [8]戴瑞, 张良良. 高血压合并OSAHS患者CPAP治疗的临床分析[J]. 新疆医学, 2019, 49(6): 607-609.