

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征诱导缺血性脑卒中的相关机制

史艳红¹ 综述 徐平² 审校

1. 遵义医学院, 贵州省遵义市 563000

2. 遵义医学院附属医院神经内科, 贵州省遵义市 563000

摘要:缺血性脑卒中和阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)的发病率在世界范围内正不断上升,二者关系密切。本文综述了OSAS主要通过氧化应激、内皮损伤、炎症、高同型半胱氨酸和高尿酸机制促使动脉粥样硬化形成,从而诱导缺血性脑卒中发生。另外,由OSAS导致的血压增高、血流动力学异常及代谢紊乱也参与缺血性脑卒中的发病过程。本文旨在对缺血性脑卒中的临床防治提供新的思路。

关键词:睡眠呼吸暂停,阻塞性;卒中;动脉粥样硬化;高血压;代谢紊乱;病理生理

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)是指由于上气道狭窄或阻塞所致的每晚7 h睡眠中呼吸暂停反复发作在30次以上,或平均每小时睡眠中呼吸暂停和低通气次数(睡眠呼吸暂停低通气指数) ≥ 5 次,伴有白天嗜睡、疲倦、反应迟钝及认知功能障碍的一组临床综合征。近年来研究发现OSAS与缺血性脑卒中有很高的并发率。而且研究数据表明,OSAS是缺血性脑卒中的独立危险因素^[1,2]。现将OSAS诱导缺血性脑卒中可能的病理生理机制综述如下。

1 动脉粥样硬化形成

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是缺血性脑卒中的首要病因,而OSAS是动脉粥样硬化性疾病的独立危险因素。提示OSAS可以促使动脉粥样硬化形成,诱导缺血性脑卒中的发生。主要表现在以下几个方面。

1.1 氧化应激

OSAS反复发生的低氧复氧过程类似缺血再灌注所造成的损伤,被认为是一种氧化应激。Jurado-Gamez等^[3]通过对OSAS患者血清中脂质过氧化标志物丙二醛(MDA)的研究,证实了重度OSAHS患者体内存在氧化应激损伤。氧化应激可使线粒体内活性氧(ROS)持续和过量增加。ROS可使低密度脂蛋白(LDL)氧化为低密度脂蛋白(OX-LDL),从而被巨噬细胞吞噬,转变为泡沫细胞,形成最早

的粥样硬化病变条纹。氧化应激可改变转录因子蛋白活化因子-1和核因子- κ B(NF- κ B),使前炎症基因表达增加,引起炎症反应。炎症过程中,中性粒细胞又释放大量ROS,参与氧化应激。过度的ROS还可诱导血管黏附因子表达增加、NO生物利用度降低、血管平滑肌增殖、血小板激活等,均有助于动脉粥样硬化的形成。另有研究揭示男性OSAS患者的觉醒和总的抗氧化能力呈负相关,并且和脂蛋白磷脂酶A2(LP-PLA2)水平呈正相关^[4]。说明OSAS患者抗氧化能力降低,氧化能力相对增强,斑块易损性增大。促使动脉粥样硬化形成,斑块脱落可致脑血栓形成。

1.2 血管内皮细胞受损

动脉粥样硬化形成过程中,内皮损伤是重要的始动环节。内皮的微颗粒(EMPs)和内皮祖细胞(EPCs)可反映内皮受损程度。研究证明OSAS受试者EMPs水平过表达,且与OSAS严重性、动脉粥样硬化程度相关^[5]。Jalic等^[6]发现,OSAS患者体内EPCs数量减少、内皮修复能力降低,可能是OSAS引起动脉粥样硬化的重要病理基础。OSAS患者反复缺氧导致氧化应激,使血管活性物质内皮素-1(ET-1)、血管紧张素等释放,致血管强烈收缩、内皮受损。损伤的血管内皮分泌多种黏附分子,增加白细胞、单核细胞在内皮的黏附,参与动脉粥样硬化形成。在缺氧刺激下,细胞合成一种缺氧

基金项目:“天士力”杯脑血管病科研基金重大项目(TSL2011005)

收稿日期:2012-06-05;修回日期:2012-09-14

作者简介:史艳红(1975-),女,主治医师,在读硕士研究生,主要从事脑血管病方向研究。

通讯作者:徐平(1963-),男,临床医学院副院长,科主任,教授,主任医师,医学博士,主要从事中枢神经系统感染及脑血管病方向研究。E-mail: xuping527@sohu.com。

诱导因子(HIF),激活缺氧感受基因,使血管内皮生长因子(VEGF)基因表达上调,VEGF蛋白合成增加,促进血管增生,可通过增加血供短暂缓解缺氧,但VEGF持续过量增高,则可能导致异常血管形成和血管通透性增加,参与血管重构和动脉粥样硬化。

1.3 炎症

大量研究发现 OSAS 患者体内各种炎症因子水平增加,如 NF- κ B、C 反应蛋白(CRP)、IL-6、TNF- α 、黏附分子和基质金属蛋白酶(MMP)等,参与动脉粥样硬化形成的各个阶段。

NF- κ B 是一种重要的转录调节因子,参与 AS 发生的多种基因表达的调控,是 AS 发生、发展的始动因素之一。OSAS 患者反复间断低氧激活 NF- κ B 及其介导的炎症通路。下游产物 TNF- α 和 IL-6 等炎症因子又可以磷酸化激活 NF- κ B 的活化因子 IKK,并水解 NF- κ B 的抑制因子 I- κ B。使得整个炎症反应过程呈现级联放大效应。CRP 是最敏感、最常用的炎症标志。CRP 不仅可以刺激细胞黏附分子和其它炎症因子过表达,诱导炎症反应,促进内皮细胞凋亡并介导巨噬细胞吞噬 HDL;还参与血小板活化及血栓形成过程^[7]。研究发现 OSAS 与 CRP 的增高独立相关^[8]。提示 OSAS 患者可通过炎症反应、动脉粥样硬化形成及血栓形成等机制诱发缺血性脑卒中。OSAS 患者呼吸暂停引起交感神经兴奋性增高,血儿茶酚胺类物质增多,从而 IL-6 分泌增多,IL-6 可影响糖与脂质的代谢,参与内皮损伤和动脉粥样硬化。Tamaki 等^[11]发现 OSAS 患者睡眠后外周血单核细胞 TNF 较睡眠前升高。OSAS 患者长期反复缺氧引起免疫系统活性改变,上调单核细胞合成 TNF- α 。TNF- α 可诱导黏附分子表达,还可诱导血管内皮细胞凋亡而加重血管壁损伤。Tamaki 等^[9]还发现重度 OSAS 患者睡眠后的单核细胞化学诱导蛋白-1(MCP-1)、MMP-9 较睡眠前升高,长期经鼻持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)治疗后可降低。表明 OSAS 低氧应激激活炎症介质 MCP-1,参与白细胞或单核细胞的迁移。MMP-9 可降解内皮细胞基底膜和细胞外成分,使内膜通透性增加,导致 LDL 沉积。MMP-9 还可使纤维帽崩溃影响斑块的稳定性,导致脑血栓形成。

另外,中、重度 OSAS 的血清 YKL-40 水平显著升高,参与了急、慢性炎症反应,促进小血管形成、

细胞黏附和血管平滑肌细胞的迁移^[10]。sCD40L 通过 CD40-CD40L 通路促进多种炎症介质、血管内皮生长因子等释放,参与动脉粥样硬化形成。而且 sCD40L 被认为是 OSAS 病情评价指标^[11]。巨噬细胞迁徙抑制因子(MIF)是一个抑制糖皮质激素抗炎效果的前炎症因子。Edwards 等^[12]发现 OSAS 患者血液中 MIF 水平升高,并且和 OSAS 的严重性相关。说明 OSAS 患者体内存在炎症反应。Arnaud 等^[13]研究发现模拟 OSAS 的间断低氧(IH)小鼠模型体内保护性抗炎因子 IL-10 分泌降低,可促使炎症反应,成为动脉粥样硬化形成的潜在因素。

1.4 高同型半胱氨酸

研究发现,老年 OSAS 患者血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平较老年非 OSAS 患者和非老年 OSAS 患者均升高,且与丙二醛、谷胱甘肽及呼吸暂停指数有关^[14]。从而认为老年 OSAS 患者血清 Hcy 升高,其机制可能与氧化应激有关。超氧化物歧化酶(SOD)能逆转 Hcy 刺激的 NF- κ B 活化和 MCP-1 表达,表明 Hcy 氧化生成高半胱氨酸时产生过量活性氧,可激活 NF- κ B 和 MCP-1,产生炎症级联反应,参与动脉粥样硬化的形成。有研究报道显示,血中高同型半胱氨酸是脑内大动脉粥样硬化的独立危险因素,且尸检证明脑内大动脉狭窄在致命性卒中中普遍存在^[15]。提示同型半胱氨酸水平升高可通过形成动脉粥样硬化诱导缺血性脑卒中发生。

1.5 高尿酸

许多研究显示血中持续的高尿酸导致尿酸盐结晶沉淀在动脉内,损伤血管内皮,参与了动脉粥样硬化的发生和发展。Hira 等^[16]研究发现,OSAS 患者睡眠前后血尿酸水平均较正常对照组明显升高,且尿酸水平与 OSAS 缺氧程度呈正相关。提示了高尿酸可能是 OSAS 患者形成动脉粥样硬化的危险因素之一。

2 血压增高

高血压是缺血性脑卒中最常见的危险因素之一。流行病学调查发现,45%~48%的 OSAS 患者伴有高血压。美国高血压评价和防治委员会第 7 次报告中已经明确将 OSAS 列为继发性高血压主要病因之一^[17]。OSAS 患者反复呼吸暂停引起交感神经兴奋性持续增强,血儿茶酚胺及皮质醇长期升高,导致血压增高。研究已证实,OSAS 患者低氧血症可激活肾素-血管紧张素(RAS)系统,导致 Ang

II 生成;以及血管内皮细胞受损,分泌 NO 减少、ET 明显增多,均使血管收缩、血压升高。任筱璐等^[18]研究证明 OSAS 患者体内高水平的血小板源性生长因子(PDGF)可刺激血管平滑肌细胞的分类增殖,使血管壁变厚,管腔变小,阻力增高,从而导致血压升高。研究表明,OSAS 患者血浆神经肽 Y (NPY)水平升高明显,合并高血压者升高更明显^[19]。长期高浓度 NPY 可使血管收缩,平滑肌细胞 DNA 和蛋白合成增加,血管重构,参与 OSAS 相关高血压的病理过程。

3 血流动力学及血液成分的异常

OSAS 患者低氧和高碳酸血症导致颅内压增高,抑制脑灌注,脑血管的自动调节能力降低,每次呼吸暂停或低通气时脑血流量减少可超过 50%,且平均血流速度也大幅度下降,再加上低氧血症的作用,加重了脑缺血。反复间断的呼吸道阻塞使胸内压升高,回心血量增加,与长期血压增高、炎性细胞因子影响心肌收缩力等因素共同导致心脏结构及功能改变,使心输出量下降。脑部血供减少。OSAS 与心律失常相关,可不同程度地影响血流动力学的变化,诱发卒中的发生。OSAS 患者长期慢性缺氧可使红细胞生成素(EPO)分泌增加,引起继发性红细胞增多,血液粘稠度增大。中、重度 OSAS 患者血小板膜上 P-选择素(P-sel)含量明显升高,且活化增强,可导致纤维蛋白清除下降。这些均造成微循环淤滞,甚至微血栓的形成,诱发缺血性脑卒中。

4 代谢紊乱

OSAS 可导致机体代谢紊乱,且回归分析证实 OSAS 是代谢综合征的独立危险因素。代谢综合征包括一系列促使缺血性脑卒中发生、发展的危险因素。OSAS 与肥胖互为因果。OSAS 患者瘦素和抵抗素水平均明显增高。而瘦素和抵抗素均能通过升高血糖,增加脂肪合成,导致肥胖。脂联素可抑制 ROS 的产生,还可提高胰岛素敏感性,有抗动脉粥样硬化作用。Kim 等^[20]研究发现重度 OSAS 患者的脂联素水平降低,说明其抗动脉粥样硬化能力降低。当前证据支持 OSAS 和胰岛素抵抗(IR)存在独立的相关性,且随着 OSAS 程度的增加 IR 亦加重。Pamidi 等^[21]发现有 83% 的 2 型糖尿病患者存在不被认知的 OSAS,并且 OSAS 不断增长的严重性和较差的血糖控制存在独立相关性。OSAS 患者交感神经持续兴奋,儿茶酚胺过度分泌,可通过糖原

分解、异生及胰高血糖素作用等途径导致 IR 及高胰岛素血症。炎症因子通过激活 NK- κ B 通路抑制正常的酪氨酸磷酸化,减弱胰岛素受体与胰岛素的结合导致 IR。ROS 可引起胰岛 β 细胞 DNA 损伤,使胰岛 β 细胞凋亡。间歇低氧和血脂异常独立相关的证据也在不断增加。间断缺氧可以通过 HIF-1 α 上调肝脏脂质和脂蛋白的合成。另外,嗜睡,活动减少,可使糖代谢下降,转化为脂肪。

目前,缺血性脑卒中尚无有效的治疗办法,因此对其危险因素的控制尤为重要。CPAP 被证明对 OSAS 患者卒中的危险及康复的治疗是有效的,但是没有研究表明对 OSAS 的治疗可降低所有的卒中危险。随着 OSAS 诱发缺血性脑卒中机制的进一步明确,可为 OSAS 的治疗提供更完善的理论指导。

参 考 文 献

- [1] Valham F, Moee T, Rabben, et al. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. *Circulation*, 2008, 118 (9): 955-960.
- [2] Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: The sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(2): 269-277.
- [3] Jurado-Gamez B, Bujalance Cabrera C, Caballero Ballesteros L, et al. Association of cellular adhesion molecules and oxidative stress with endothelial function in obstructive sleep apnea. *Intern Med*, 2012, 51(4): 363-368.
- [4] Bekci TT, Kayrak M, Kiyici A, et al. The Association Among Lipoprotein-associated Phospholipase A2 Levels, Total Antioxidant Capacity and Arousal in Male Patients with OSA. *Int J Med Sci*, 2011, 8(5): 369-376.
- [5] Yun CH, Jung KH, Chu K, et al. Increased Circulating Endothelial Microparticles and Carotid Atherosclerosis in Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Neurol*, 2010, 6(2): 89-98.
- [6] Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation*, 2008, 117(17): 2270-2278.
- [7] Li Rong, Ren Meiping, Wu Jianbo. C-reactive protein: an inflammatory marker or a risk maker in atherothrombosis. *J Luzhou Med Colleg*, 2011, 34(6): 666-670.
- [8] Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, et al. The Impact of Obstructive Sleep Apnea on Metabolic and Inflammatory Markers in Consecutive Patients with Metabolic Syndrome. *PLoS One*, 2010, 5(8): e12065.
- [9] Tamaki S, Yamauchi M, Fukuoka A, et al. Production of

Inflammatory Mediators by Monocytes in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Intern Med, 2009, 48(15): 1255-1262.

[10] 杭燕萍,肖永龙,张德平,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清 YKL40 变化及其临床意义. 临床肺科杂志, 2011, 16(6): 857-859.

[11] 黄华兴,陈飞鹏,陈晓军. sCD40L 与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征并发冠心病的研究. 现代医药卫生, 2011, 27(8): 1127-1129.

[12] Edwards KM, Tomfohr LM, Mills PJ, et al. Macrophage migratory inhibitory factor (MIF) may be a key factor in inflammation in obstructive sleep apnea. Sleep, 2011, 34(2): 161-163.

[13] Arnaud C, Poulain L, Lévy P, et al. Inflammation contributes to the atherogenic role of intermittent hypoxia in apolipoprotein-E knock out mice. Atherosclerosis, 2011, 219(2): 425-431.

[14] Wang L, Li J, Xie Y, et al. Association between serum homocysteine and oxidative stress in elderly patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. Biomed Environ Sci, 2010, 23(1): 42-47.

[15] 李爱松,李婧,任长虹,等. 动脉粥样硬化相关基因与缺血性卒中的相关性研究进展. 国际神经病学神经外

科学杂志, 2011, 38(5): 477-481.

[16] Hira HS, Shukla A, Kaur A, et al. Serum uric acid and lactate levels among patients with obstructive sleep apnea syndrome: which is a better marker of hypoxemia? Ann Saudi Med, 2012, 32(1): 37-42.

[17] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension, 2003, 42(6): 1206-1252.

[18] 任筱璐,任寿安. 血小板源性生长因子在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者中的变化及意义. 中国医疗前沿, 2010, 5(22): 4-5.

[19] Yao XG, Yan ZT, Li NF, et al. Serum neuropeptide Y level in hypertensive patients with obstructive sleep apnea syndrome. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi, 2010, 38(6): 510-513.

[20] Kim J, Lee CH, Park CS, et al. Plasma Levels of MCP-1 and Adiponectin in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2010, 136(9): 896-899.

[21] Pamidi S, Aronsohn RS, Tasali E. Obstructive sleep apnea: role in the risk and severity of diabetes. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2010, 24(5): 703-715.

癫痫发作后状态的研究进展

潘楠楠,王敏,沈红卫 综述 郑乃智 审校

中国海洋大学附属医院神经科,山东省青岛市 266011

摘要:癫痫发作后状态或者称之为癫痫发作严重程度是癫痫发作结束后患者综合临床表现。癫痫发作后状态涉及癫痫终止及脑可塑性改变并影响患者生活质量。探讨癫痫发作后状态机制的意义在于寻找启动及终止癫痫发作的因素,从而防止癫痫或其关键过程。本文对癫痫发作后状态的定义、机制、临床评价进行综述。

关键词:癫痫;发作后状态;机制

癫痫(epilepsy, EP)发病机制复杂,治疗较为困难。40%以上患者丧失劳动能力。因而其防治研究是神经科重点。治愈癫痫就是消除痫性活动的发生和维持持续的终止状态。癫痫临床研究中,发作的启动和发作过程通常比发作终止以及发作

后状态(postictal state, PIS)得到了更多关注^[1]。PIS涉及癫痫的终止及脑的可塑性改变。在过去,尽管有发作频率和每次发作持续时间等指标的观察,但癫痫PIS或者称之为癫痫发作严重程度缺乏系统研究。国内也没见到相关研究报道。

基金项目:青岛市卫生局(2011-WSZD046)

收稿日期:2012-06-01;修回日期:2012-09-22

作者简介:潘楠楠(1983-),女,在读硕士研究生,主要从事难治性癫痫发病机制的研究。

通讯作者:郑乃智(1963-),男,副主任医师,博士,主要从事癫痫发病机制及治疗方面的研究。E-mail:zhengnaizhi2007@126.com。