

- 2014, 13(1): 90-92.
- [41] Zhao T, Zhang ZN, Rong Z, et al. Immunogenicity of induced pluripotent stem cells [J]. Circ Res, 2011, 109(7): 720.
- [42] Guha P, Morgan JW, Mostoslavsky G, et al. Lack of immune response to differentiated cells derived from syngeneic induced pluripotent stem cells [J]. Cell Stem Cell, 2013, 12(4): 407-412.
- [43] Boyd AS, Rodrigues NP, Lui KO, et al. Concise review: Immune recognition of induced pluripotent stem cells [J]. Stem Cells (Dayton, Ohio), 2012, 30(5): 797.
- [44] Chintawar S, Hourez R, Ravello A, et al. Grafting neural precursor cells promotes functional recovery in an SCA1 mouse model [J]. J Neurosci, 2009, 29(42): 13126-13135.

阻塞型睡眠呼吸暂停综合征与脑白质病变的研究进展

王爱梅,容伟 综述 殷梅 审校

昆明医科大学第二附属医院,云南省昆明市 650101

摘要:睡眠呼吸暂停低通气综合征(SAHS)是指以呼吸结构异常伴低通气为特征的一类疾病,其中以阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)最为多见。近年来国内外大量研究表明 OSAHS 是导致脑白质病变(WMLs)的独立危险因素,而 WMLs 患者会出现认知功能损害、运动障碍和神经心理障碍等一系列严重影响正常生产生活的临床表现。目前,OSAHS 致 WMLs 的机制尚未完全明确,本文将从 OSAHS 致 WMLs 的可能机制、OSAHS 伴发 WMLs 的临床表现及治疗等方面综述 OSAHS 与 WMLs 的研究进展。

关键词:阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征;脑白质病变;病理生理;治疗方法

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.02.022

睡眠呼吸暂停低通气综合征(sleep apnea hypopnea syndrome, SAHS),也称为睡眠呼吸暂停综合征(sleep apnea syndrome, SAS),其中以阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)最为多见,OSAHS 是指睡眠过程中反复、频繁出现部分性或完全性的上呼吸道阻塞,导致间断性呼吸暂停和低通气的疾病^[1]。OSAHS 患者长时间间断的呼吸暂停和低通气会导致脑组织供血供氧的下降,从而出现脑组织特别是脑白质的损伤。目前,随着神经影像学技术的发展,脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)越来越受重视,其中的脑白质病变(white matter lesions, WMLs)引起了研究者极大的兴趣^[2]。大量的研究表明 OSAHS 患者 WMLs 的发生率较非 OSAHS 患者明显升高,而且随着 OSAHS 严重程度的

增加,WMLs 发生的风险增大,目前已有研究证明中重度 OSAHS 是 WMLs 的独立危险因素^[3]。

1 OSAHS 患者存在脑白质的损害

大量研究表明 OSAHS 患者存在特定的脑白质改变,Kacar 等^[4]通过对比 OSAHS 患者和正常人大脑多个部位的磁共振弥散加权成像的表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)时发现,OSAHS 患者双侧额叶白质区 ADC 值明显降低,说明 OSAHS 患者脑白质区存在细胞毒性水肿所致神经元损伤。Alchanatis 等^[5]的研究则通过对比重度 OSAHS 患者与健康志愿者多个脑区的单体素质子磁共振波谱成像发现重度 OSAHS 患者额叶白质区 N-乙酰天冬氨酸与肌酸的比例、胆碱与肌酸的比例都降低,表明 OSAHS 患者脑白质区存在严重的代谢紊乱。Chen 等^[6]采用弥散张量成像(diffusion

收稿日期:2017-09-18;修回日期:2018-03-01

作者简介:王爱梅(1991-),女,在读硕士研究生,主要研究方向为脑血管疾病,认知功能障碍。

通信作者:殷梅(1969-),女,主任医师,硕士生导师,神经内科主任,神经病学教研室主任,主要研究方向为脑血管疾病、睡眠障碍和脱髓鞘疾病。E-mail:yinmeisl@sina.com。

tensor imaging, DTI) 检测 OSAHS 患者大脑神经纤维完整性时发现,与健康对照者相比,OSAHS 患者右侧颞叶中部和双侧顶叶等区域白质各向异性分数 (FA) 降低,而且 FA 值与 OSAHS 的严重程度呈负相关,说明 OSAHS 患者脑白质纤维完整性发生改变,且纤维受损程度与 OSAHS 的严重程度呈正相关。Castronovo^[7] 等的研究也表明 OSAHS 患者较非 OSAHS 患者更易发生 WMLs。Colla-Machado 等^[8] 统计发现 OSAHS 患者中出现皮质下白质病变者高达 66%。在 Oscar 等^[9] 关于 OSAHS 与 CSVD 的研究中,中重度 OSAHS 的皮质下血管源性损伤的可能性是轻度及非 OSAHS 患者的 4 倍,且 OSAHS 主要与 WMLs 有关,与腔隙性脑梗死和脑微出血之间的相关性并无统计学意义。Kim 等^[3] 进行了首次以社区为基础的 OSAHS 与脑白质关系的研究则发现,OSAHS 的严重程度与 WMLs 严重程度呈正相关,中重度 OSAHS 患者发生 WMLs 风险较无 OSAHS 者高 2 倍,OSAHS 患者出现的脑白质损害集中在额叶的比例高达 89%。

2 OSAHS 患者脑白质损害的可能机制

脑白质主要是由神经轴突和神经胶质细胞组成,缺乏神经元胞体和树突,脑白质区的轴突被少突胶质细胞形成的髓鞘包裹,主要传递信号分子,星形胶质细胞则主要维持脑白质区血流和能量的动态平衡,小胶质细胞能被多种细胞因子,神经递质激活,同时也能合成并释放一些细胞因子、趋化因子、活性氧自由基和神经营养因子,在神经退行性疾病和炎症过程中发挥重要作用^[10]。脑白质区域血供来自于软脑膜动脉的穿支动脉,这些小动脉管径在 0.1~0.4 mm 之间,多呈直角发出,相互间的吻合支很少,不能建立有效的侧支循环,在其供血末端形成动脉分水岭区,特别易受血流波动的影响^[11]。当血压变化、动脉硬化和动脉狭窄等各种原因引起局部血流异常时,大脑白质供血系统无法及时代偿适应,导致脑白质区呈现低灌注状态,产生慢性缺血缺氧改变。OSAHS 患者夜间间断性呼吸暂停和低通气过程中反复出现低血氧、高碳酸以及血压波动,小动脉发生痉挛、硬化和/或玻璃样变性^[12],脑白质区出现缺血缺氧性损害,主要表现为神经胶质细胞肿胀变性,少突胶质细胞消失,轴突脱髓鞘,相关的机制包括高血压、氧化应激和炎症反应等。

2.1 高血压

OSAHS 患者夜间反复出现的呼吸暂停导致间

断性低氧血症和高碳酸血症,使化学感受性反射介导的交感神经活动增强,在反射活动和呼吸恢复的过程中,出现一系列神经内分泌和血流动力学改变^[13],Morinaga 等^[14] 进行的一项横断面研究显示,在这一系列变化的影响下,OSAHS 患者与非 OSAHS 患者相比,其收缩压和舒张压均明显升高。其中的病理生理机制包括低氧引起反射性交感神经刺激,儿茶酚胺分泌剧增,引起心率和血压增加^[15],以及间断性的缺氧促进颈动脉体中血管紧张素 I 表达,激活了肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone-system, RAAS) 导致血压升高^[16,17],此外反复发生的大脑缺血缺氧和氧化应激反应增强使得脑血管自主调节能力减弱,血管内膜功能出现障碍,脑动脉发生硬化,出现持续性的高血压^[3,18]。而国内外的诸多研究均表明,高血压是 WMLs 的主要危险因素之一^[18],长期高血压极易导致 WMLs 的发生。Kokubo 等^[19] 的研究发现,夜间收缩压增高的水平与 WMLs 体积呈正相关。长期的高血压导致脑内小动脉内膜透明变性和纤维素样坏死,加剧脑动脉粥样硬化,引起脑小血管闭塞性改变,供血动脉少,侧支循环相对缺乏的脑白质区域则更容易发生缺血缺氧损害。可见,OSAHS 患者极易发生高血压后脑白质损害。

2.2 炎症反应

大量研究表明在 OSAHS 患者中,许多血清炎症标志物的水平发生变化。Ifegane 等^[20] 的研究发现,OSAHS 患者的血清肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 水平明显高于非 OSAHS 患者。TNF 和 IL-6 是可信度较高且被广泛使用的炎症标记因子;PAI-1 是纤维蛋白溶解系统成员纤溶酶原激活剂的主要生理抑制剂,其升高很容易诱发血栓形成,加剧动脉粥样硬化。Bonanno 等^[21] 的研究则为我们提供了 OSAHS 患者血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和血清金属蛋白酶-9 (metalloproteinase-9, MMP-9) 明显高于正常人的证据。VEGF 是促进血管新生的一种功能活性蛋白;MMP-9 则是降解弹性蛋白的主要酶,能特异性的与细胞外基质各成分相结合,促进中膜平滑肌细胞向内膜迁移,其水平升高提示粥样硬化斑块的不稳定性。Lu 等^[22] 的研究发现,OSAHS 患者的血清核因子- κ B (NF- κ B) 和缺氧诱导因子-1 α (HIF-

1α) 明显增加,其增加水平与 OSAHS 严重程度呈正相关。NF- κ B 是一种可诱导二聚体核转录因子的共称,其通常以无活性状态存在于细胞质中,在多种炎症细胞因子的刺激下可被激活,进而影响机体的炎症反应;HIF- 1α 则是细胞适应低氧环境过程中调整恢复内环境稳定的一种转录调控因子。OSAHS 患者夜间间断性的呼吸暂停和低通气状态导致脑组织细胞呈现一个持续性的缺氧/复氧状态,促炎症转录因子 NF- κ B 和缺氧诱导因子- 1α 大量激活,炎症因子 TNF 和 IL-6 等生成增加,引发一系列炎症级联反应,血管内皮功能失调,体内的 VEGF 应激性增高,同时在因子 PAI-1 和 MMP-9 的作用下,动脉粥样硬化加剧,粥样斑块不稳定性增加,脑组织出现缺血性损害的风险增加,而由于脑白质区域供血系统的特殊性,无法及时代偿适应,则更容易受炎症反应影响出现 WMLs。

2.3 细胞端粒长度改变

端粒是真核细胞染色体末端的一小段 DNA-蛋白质复合体,它与端粒结合蛋白一起构成了特殊的“帽子”结构,在保持染色体完整性、控制细胞分裂周期以及决定细胞寿命中起着重要作用。2010 年 Barcelo 等^[23] 研究发现,与非 OSAHS 患者相比较,OSAHS 患者细胞端粒长度明显缩短,这种差异独立于年龄、血压、血脂、血糖、吸烟、肥胖和尿酸等水平存在。2016 年 Tempaku 等^[24] 的研究证实了 Barcelo 等^[23] 的研究,而且还指出中重度 OSAHS 患者细胞端粒缩短程度较轻度患者更明显。2014 年 Wikgren 等^[25] 的研究指出,细胞端粒缩短与大脑皮质下萎缩和 WMLs 密切相关。2016 年 Cho 等^[26] 对 OSAHS、端粒长度改变和 WMLs 三者间的相互关系做了研究,表明 OSAHS 患者夜间睡眠过程中反复发生的缺氧/复氧状态使脑细胞长期处于一个线粒体代谢紊乱和氧化应激增强的环境,端粒长度因此缩短加速,脑细胞寿命随着端粒长度的缩短而变化,当端粒长度缩短到一个极限水平时,细胞停止分化,走向死亡,脑组织即表现为皮质下萎缩和 WMLs。

3 OSAHS 伴发脑白质病变时的临床表现

OSAHS 是多种疾病的高危因素^[12],有研究报道 WMLs 患者发生卒中的风险是正常人的 3 倍,出现痴呆的风险是正常人的 2 倍^[27]。Tracy 等^[28] 的研究表明,OSAHS 患者伴发 WMLs 时,其包括记忆力、执行能力和工作速度在内的认知功能明显受

损,且上述功能损害程度与 WMLs 体积呈正相关关系,可能是由于脑白质病变损伤了起到认知功能联络作用的长联合纤维所致。此外,Antonelli Incalzi 等^[29] 的研究还发现,OSAHS 伴发 WMLs 患者会出现神经心理障碍,特别是以兴趣减退和思维迟缓为主的抑郁症状。Wu 等^[30] 研究认为 WMLs 越严重,神经心理障碍症状持续时间越长,预后越差。Demain 等^[31] 研究则发现,WMLs 还会使患者出现步态平衡障碍,主要表现为协调性差、走路慢和易跌倒等。可见,OSAHS 患者若不采取及时有效的治疗措施,任其继续发展出现 WMLs,将会严重影响患者的认知功能、工作能力和生活质量,加剧家庭和社会负担。

4 OSHAS 患者伴发脑白质病变的治疗

当 OSAHS 患者伴发 WMLs 时采取一些治疗措施可产生一定的效果。Castronovo 等^[7] 在对 OSAHS 患者伴发 WMLs 是否可逆的研究中发现,持续正压通气治疗 (continuous positive airway pressure, CPAP) 对 OSAHS 伴发 WMLs 患者脑白质的恢复是有帮助的。在该研究中,17 例 OSAHS 患者在 CPAP 治疗前,治疗 3 个月时和治疗 12 个月时分别接受 DTI 检测和神经心理学量表测试,结果显示,治疗 3 个月后,OSAHS 患者脑白质病变局部得到了恢复,12 个月的治疗后患者所有脑区的脑白质异常几乎完全恢复,且治疗后患者的记忆力、注意力、执行功能和生活质量都得到了明显的改善,这些改变也在 Canessa 等^[32] 的研究中得到了证实。此外,Chen 等^[33] 的研究表明,中药“加味涤痰汤”的使用可明显改善此类患者的生活质量。而 Holcombe 等^[34] 的研究则证实长期规律使用阿司匹林对此类患者 WMLs 的改善无明显益处。

5 结论

OSAHS 患者夜间间断性的呼吸暂停和低通气导致脑组织处于反复缺氧/复氧状态,大脑血流波动性增加,氧化应激增强,诱发持续性高血压,炎症级联反应,以及脑细胞端粒缩短加速,最终导致供血动脉少,侧支循环缺乏的脑白质区域发生病变。伴发 WMLs 的 OSAHS 患者会出现认知功能障碍、运动障碍和神经心理障碍等,若不对 OSAHS 伴发 WMLs 患者采取及时有效的干预措施,任其继续发展则会降低其生活质量,加剧社会负担。因此,提高对 OSAHS 的认识,尽早采取有效干预措施,防止 OSAHS 病情加重并发 WMLs 是我们临床医务工

作者关注的重点。此外,更多针对 OSAHS 伴发 WMLs 患者的经济有效治疗手段的发现与认识,是我们今后研究的重点,同时也对 WMLs 的防治具有重大意义和前景。

参 考 文 献

- [1] Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/american College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health) [J]. Circulation, 2008, 118(10): 1080-1111.
- [2] Wardlaw JM, Smith C. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging [J]. Neurology, 2013, 12(5): 483-497.
- [3] Kim H, Yun CH, Thomas RJ, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for cerebral white matter change in a middle-aged and older general population [J]. Sleep, 2013, 36(5): 709-715B.
- [4] Kacar E, Sarinc Ulasli S, Günay E, et al. Assessment of neural alterations in obstructive sleep apnoea syndrome: can apparent diffusion coefficient measurements be useful? [J]. Clin Respir J, 2016, 10(2): 189-197.
- [5] Alchanatis M, Deligiorgis N, Zias N, et al. Frontal brain lobe impairment in obstructive sleep apnoea: a proton MR spectroscopy study [J]. Eur Respir J, 2004, 24(6): 980-986.
- [6] Chen HL, Lu CH, Lin HC, et al. White matter damage and systemic inflammation in obstructive sleep apnea [J]. Sleep, 2015, 38(3): 361-370.
- [7] Castronovo V, Scifo P, Castellano A, et al. White matter integrity in obstructive sleep apnea before and after treatment [J]. Sleep, 2014, 37(9): 1465-1475.
- [8] Colla-Machado PE, Luzzi AA, Balian NR, et al. Prevalence of silent cerebrovascular lesions in patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. Rev Neurol, 2016, 62(3): 113-117.
- [9] Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M. Relationship between obstructive sleep apnea and neuroimaging signatures of cerebral small vessel disease in community-dwelling older adults The Atahualpa Project [J]. Sleep Med, 2017, 37(6): 10-12.
- [10] osenzweig S, Carmichael ST. The axon-glia unit in white matter stroke: mechanisms of damage and recovery [J]. Brain Res, 2015, 1623(6): 123-134.
- [11] Anstrom JA, Brown WR, Moody DM, et al. Anatomical analysis of the developing cerebral vasculature in premature neonates: absence of precapillary arteriole-to-venous shunts [J]. Pediatr Res, 2002, 52(4): 554-560.
- [12] 朱榆红,殷梅.睡眠呼吸暂停低通气综合征致脑卒中的研究进展[J].内科急危重症杂志,2013,19(2): 69-72.
- [13] Ahmad M, Makati D. Review of and Updates on Hypertension in Obstructive Sleep Apnea [J]. Int J Hypert, 2017, 2017: 1848375.
- [14] Morinaga Y, Matsumura K, Kansui Y, et al. Impact of obstructive sleep apnea on blood pressure and cardiovascular risk factors in Japanese men: A cross-sectional study in work-site group [J]. Clin Exp Hypert, 2018, 40(1): 73-78.
- [15] Somers VK, Dyken ME. Autonomic and hemodynamic responses and interactions during the Mueller maneuver in humans [J]. J Auton Nerv Syst, 1993, 44(2-3): 253-259.
- [16] Jin ZN. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system [J]. J Geriatr Cardiol, 2016, 13(4): 333-343.
- [17] Fung ML, Tipoe GL. Mechanisms of maladaptive responses of peripheral chemoreceptors to intermittent hypoxia in sleep-disordered breathing [J]. Sheng Li Xue Bao, 2014, 66(1): 23-29.
- [18] Kwon HS, Lim YH, Kim HY, et al. Association of ambulatory blood pressure and heart rate with advanced white matter lesions in ischemic stroke patients [J]. Am J Hypert, 2014, 27(2): 177-183.
- [19] Kokubo M, Shimizu A, Mitsui T, et al. Impact of night-time blood pressure on cerebral white matter hyperintensity in elderly hypertensive patients [J]. Geriatr Gerontol Int, 2015, 15(1): 59-65.
- [20] Ifergane G, Ovanyan A, Toledano R, et al. Obstructive Sleep Apnea in Acute Stroke: A Role for Systemic Inflammation. Stroke [J]. J Cerebr Circ, 2016, 47(5): 1207-1212.
- [21] Bonanno A, Riccobono L, Bonsignore MR, et al. Relaxin in Obstructive Sleep Apnea: Relationship with Blood Pressure and Inflammatory Mediators [J]. Respiration, 2016, 91(1): 56-62.
- [22] Lu D, Li N, Yao X. Potential inflammatory markers in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome [J]. Bosn Basic Med Sci, 2017, 17(1): 47-53.
- [23] Barceló A, Piérola J, López-Escribano H, et al. Telomere shortening in sleep apnea syndrome [J]. Respir Med, 2010, 104(8): 1225-1229.
- [24] Tempaku PF, Mazzotti DR, Hirotsu C, et al. The effect of the severity of obstructive sleep apnea syndrome on telomere