

·临床研究·

# 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者合并脑梗死的危险因素分析

明宣<sup>1</sup>,杨樟<sup>2</sup>,楚兰<sup>2</sup>

作者单位  
1. 贵州医科大学神经病学教研室  
贵阳 550004  
2. 贵州医科大学附属医院神经内科  
贵阳 550004  
基金项目  
国家十三五重点研发项目(No. 2018YFC1311400/2018YFC1311403)  
收稿日期  
2021-05-06  
通讯作者  
楚兰  
chulan8999@yeah.net

**摘要 目的:**探讨阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者合并脑梗死的危险因素。**方法:**我科收治的脑梗死合并 OSAHS 患者 48 例纳入脑梗死组,同期收治的 OSAHS 未合并脑梗死者 95 例纳入非脑梗死组。完善头部核磁检查和多导睡眠脑电监测;收集患者临床资料(性别、年龄、高血压、糖尿病、冠心病、吸烟、饮酒、血脂相关指标、尿酸、肌酐等),采用 Logistic 回归分析 OSAHS 并发脑梗死的危险因素。**结果:**脑梗死组和非脑梗死组的年龄、体质量指数、肥胖、高血压病史、尿酸、肌酐、低密度脂蛋白(LDL-C)达标情况、白质高信号(WMH)负荷及 OSAHS 严重程度的差异具有统计学意义(均  $P<0.05$ )。Logistic 回归分析显示:高血压、LDL-C 不达标和 WMH 负荷及是 OSAHS 患者合并脑梗死的独立危险因素。**结论:**除了 OSAHS 严重程度之外,高血压、LDL-C 不达标和 WMH 负荷可能是 OSAHS 患者合并脑梗死的独立危险因素。

**关键词** 低密度脂蛋白胆固醇;脑梗死;阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;白质高信号

**中图分类号** R741;R741.02;R651 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210440

**本文引用格式:**明宣, 杨樟, 楚兰. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者合并脑梗死的危险因素分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(12): 748-750.

脑梗死是约占全部脑卒中的 70%<sup>[1]</sup>,其危险因素包括高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟等。阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)是指睡眠中反复出现呼吸暂停和低通气的综合征<sup>[2,3]</sup>。在脑卒中人群中,OSAHS 的检出率高达 61.9%<sup>[4,5]</sup>。研究表明,OSAHS 是脑梗死的危险因素<sup>[6]</sup>。但有研究指出,OSAHS 的一线治疗,如持续正气压道通气(continuous positive airway pressure, CPAP)等,并不能降低心脑血管疾病风险<sup>[7]</sup>。本研究拟分析 OSAHS 患者发生脑梗死的其他危险因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究为横断面研究。选择 2014 年 7 月至 2020 年 12 月我科收治的脑梗死合并 OSAHS 患者 48 例,均符合 OSAHS 诊疗指南<sup>[8]</sup>中 OSAHS 的诊断标准;均符合中国各类主要脑血管病诊断要点<sup>[9]</sup>中脑梗死诊断标准。排除:急性脑卒中 TOAST 分型为心源性栓塞型、不明原因型及其他原因型<sup>[9]</sup>脑梗死,中枢性睡眠呼吸障碍者<sup>[10]</sup>,合并冠心病、心肌梗死、房颤等心脏病史者,接受 CPAP 治疗者。纳入我科同期收治的 OSAHS 未合并脑梗死者 95 例。2 组一般资料差异无统计学意义,具有可比性( $P>0.05$ )。

本研究已获得贵州医科大学附属医院伦理委员会的批准。入组患者或其家属均自愿参加并签署了知情同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 完善检查 所有患者入组后完善各项检查,

包括头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查和多导睡眠脑电监测(polysomnography, PSG)。MRI 仪器为 Achieva 3.0 T X 系列(飞利浦公司),磁场强度为 3.0 T,扫描每层厚为 5 mm,每层间距为 0.5 mm。PSG 监测系统(美国 Nicolet 公司)导联的连接及数据分析均参照美国睡眠医学会手册中的评分标准<sup>[11]</sup>。

1.2.2 资料收集 根据统一标准收集入组患者的临床资料,包括性别、年龄、吸烟、饮酒、高血压病史、糖尿病病史、体质量指数(body mass index, BMI)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、三酰甘油(triglyceride, TG)、尿酸(uric acid, UA)、肌酐(creatinine, Cre)及阻塞性睡眠呼吸暂停低通气指数(Apnea-Hypopnea index, AHI)。统一标准为:①高血压病史:目前正在服用抗高血压药物治疗,或在未使用降压药物情况下,收缩压 $\geq 140$  mmHg 或舒张压 $\geq 90$  mmHg;②糖尿病病史:既往有确切糖尿病史,正在使用降血糖药物,或至少 2 次随机血糖 $>11.1$  mmol/L 或空腹血糖 $>7.0$  mmol/L;③吸烟: $>10$  支/d,饮酒: $>100$  g/d,连续 5 年以上;④AHI $\leq 5$  次/h 定义为无 OSAHS,  $>5$  次/h 定义为有 OSAHS;5 次/h $<$ AHI $\leq 15$  次/h 为轻度 OSAHS, 15 次/h $<$ AHI $\leq 30$  次/h 为中度 OSAHS,  $>30$  次/h 为重度 OSAHS;⑤BMI $>28$  kg/m<sup>2</sup> 定义为肥胖;⑥ Fazekas 评分<sup>[12]</sup>0~1 级定为轻度白质高信号(white matter hyper-intensity, WMH), 2~3 级定为重度 WMH;⑦依据心血管病危险分层<sup>[13-15]</sup>评估个体心血管事件发生风险,并在排除首诊脑梗死对心血管病

危险分层影响情况下评估LDL-C达标情况。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0软件处理数据。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示;不符合正态分布时,以中位数和四分位间距[M(Q<sub>L</sub>,Q<sub>U</sub>)]表示,独立样本均数t检验或Mann-Whitney U检验;计数资料以率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;多因素Logistic回归分析危险因素;并绘制列线图; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床资料比较

脑梗死组和非脑梗死组的年龄、BMI、肥胖、高血压病史、UA、Cre、LDL-C达标情况、WMH负荷及OSAHS严重程度的差异有统计学意义(均 $P<0.05$ ),见表1。

2.2 OSAHS患者合并脑梗死的危险因素分析

以脑梗死作为结局指标,为因变量,纳入表1中有统计学意义的自变量建立多因素Logistic回归模型,分析OSAHS患者并发脑梗死的危险因素。结果显示:除了OSAHS严重程度之外,高血压、LDL-C不达标和WMH负荷是OSAHS患者合并脑梗死的独立危险因素,见表2。

3 讨论

脑卒中是当前我国首位疾病致死原因<sup>[16]</sup>,脑梗死是占比最高的脑卒中类型。我国脑梗死一级及二级预防指南<sup>[17,18]</sup>均指出OSAHS与脑梗死相关。OSAHS会导致睡眠破碎和间歇性低氧血症等,与高血压、血管内皮细胞功能紊乱、胰岛素抵抗、脂质代谢异常等血管病危险因素有明确相关性<sup>[19]</sup>。研究指出,OSAHS是脑梗死的独立危险因素<sup>[20]</sup>。最新的高证据级别研究发现,与既往研究结论不同<sup>[21]</sup>,CPAP作为OSAHS的一线治疗手段,并不能降低OSAHS患者发生脑梗死的风险<sup>[22]</sup>。探讨OSAHS患者合并脑梗死的危险因素对于脑梗死的病因学研究尤为重要。

本研究结果显示,高血压是OSAHS患者并发脑梗死的独立危险因素之一。高血压是脑卒中最重要危险因素<sup>[23]</sup>,OSAHS则是高血压的致病因素之一。OSAHS患者中高血压患病率较高<sup>[24]</sup>,而顽固性高血压患者中OSAHS患病率较高<sup>[25]</sup>。其机制可能为交感神经系统及肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活及氧化应激和内皮功能不全<sup>[26]</sup>。CPAP虽能明确地降低

OSAHS患者的血压,但是效应较小,多为2~4 mmHg左右<sup>[27]</sup>,在顽固性高血压中CPAP的降压效果也同样不明显<sup>[28]</sup>。在OSAHS患者中,单独CPAP对于OSAHS合并高血压患者其降压效果不佳,还需同时使用药物协同降压<sup>[29]</sup>,以更好地降低脑梗死的风险。

本研究发现,LDL-C不达标是OSAHS患者合并脑梗死的最重要危险因素。虽然本研究中2组间LDL-C的数值差异无统计学意义,但结合目前依据心血管病危险分层风险设定的LDL-C目标值,LDL-C不达标的OSAHS患者合并脑梗死是LDL-C达标者的17.63倍。目前我国一级预防指南中提出了LDL-C的建议目标值,但在二级预防中未提及明确的LDL-C目标值。本研究依据心血管病危险分层评估的LDL-C目标值达到与否,能有效评估OSAHS患者合并脑梗死的风险。本研究中还发现LDL-C与OSAHS之间相关性较弱,与目前最新研究结果相符<sup>[30]</sup>。这表明OSAHS患者中强调血脂管理的重要性与迫切性。

本研究还发现WMH负荷也是OSAHS患者合并脑梗死的危险因素。WMH指位于脑白质的异常影像学表现,在MRI上的T<sub>2</sub>WI及FLAIR序列呈高信号,在CT上表现为低密度。血管源性WMH属于脑小血管病范畴,常常无临床症状,也被称为沉默的脑血管病。流行病学调查发现,随年龄的增长,WMH的检出率逐渐增加,其发病机制尚不明确<sup>[31]</sup>。WMH与血管性认知功能下降、日常生活能力减退和脑卒中的发生及预后紧密相关<sup>[32,33]</sup>。Del Brutto等<sup>[34]</sup>研究表明,中度至重度OSAHS的个体发生WMH是无至轻度OSAHS个体的4倍。Huang等<sup>[35]</sup>的荟萃分析也表明,OSAHS与WMH独立相关。本研究显示WMH负荷是OSAHS患者合并脑梗死的独立危险因素,临床上需重视合并及早干预治疗。

本研究尚存在某些局限性:本研究为横断面研究;本研究是单中心研究,病例缺少多元化性且病例量有限;可能有其他的重要危险因素而本研究未纳入。

综上所述,除了OSAHS严重程度之外,高血压、LDL-C不达标和WMH负荷可能是OSAHS患者合并脑梗死的独立危险因素,临床应予重视并及早干预,降低脑梗死发生及再发的风险。

参考文献

[1] Wang Wenzhi, Jiang Bin, Sun Haixin, et al. Prevalence, Incidence, and

表1 脑梗死组与无脑梗死组临床资料比较[例或( $\bar{x}\pm s$ )或例(%)或M(Q<sub>L</sub>,Q<sub>U</sub>)]

| 组别    | 例数                 | 男/女             | 年龄/岁            | BMI/(kg/m <sup>2</sup> ) | 肥胖               | 吸烟                 | 饮酒               | 糖尿病         | 高血压            |
|-------|--------------------|-----------------|-----------------|--------------------------|------------------|--------------------|------------------|-------------|----------------|
| 非脑梗死组 | 95                 | 63/32           | 56.2±14.0       | 25.2±1.2                 | 22(23.2)         | 38(40.0)           | 24(25.3)         | 13(13.7)    | 33(34.7)       |
| 脑梗死组  | 48                 | 39/9            | 61.8±12.9       | 27.3±2.9                 | 20(41.7)         | 26(54.2)           | 16(33.3)         | 14(29.2)    | 43(89.6)       |
| P值    |                    | 0.062           | 0.021           | 0.002                    | 0.022            | 0.108              | 0.310            | 0.050       | 0.000          |
| 组别    | HDL-c/<br>(mmol/L) | TC/<br>(mmol/L) | TG/<br>(mmol/L) | UA/<br>(μmol/L)          | Cre/<br>(μmol/L) | LDL-c/<br>(μmol/L) | LDL-c/<br>达标/不达标 | WMH/<br>轻/重 | OSAHS<br>轻/中/重 |
| 非脑梗死组 | 1.1(0.9,1.4)       | 4.61±0.96       | 1.64(1.22,2.51) | 359.3±88.6               | 70.3±15.8        | 2.7±0.8            | 67/28            | 79/16       | 41/22/32       |
| 脑梗死组  | 1.1(0.9,1.2)       | 4.67±1.13       | 1.69(1.27,2.58) | 399.0±89.3               | 80.5±13.1        | 2.9±0.9            | 6/42             | 24/24       | 8/14/26        |
| P值    | 0.239              | 0.736           | 0.824           | 0.013                    | 0.000            | 0.352              | 0.000            | 0.000       | 0.006          |

表 2 OSAHS 患者合并脑梗死的危险因素分析

| 变量         | $\beta$ 值 | SE   | $\chi^2$ (Wald) | P值   | OR(95%CI)         |
|------------|-----------|------|-----------------|------|-------------------|
| 高血压        | 2.17      | 0.59 | 13.69           | 0.00 | 8.8(2.78, 27.79)  |
| LDL-C(不达标) | 2.87      | 0.60 | 22.81           | 0.00 | 17.6(5.43, 57.23) |
| WMH 负荷     | 1.58      | 0.58 | 7.33            | 0.01 | 4.84(1.55,15.18)  |

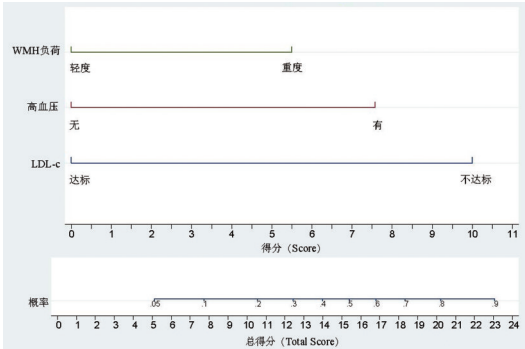


图 1 OSAHS 患者合并脑梗死危险因素分析列线图

Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults[J]. Circulation, 2017, 135: 759-771.

[2] Parasram Melvin, Segal Alan Z. Sleep Disorders and Stroke: Does Treatment of Obstructive Sleep Apnea Decrease Risk of Ischemic Stroke [J]? Curr Treat Options Neurol, 2019, 21: 29.

[3] Veasey Sigrid C, Rosen Ilene M. Obstructive Sleep Apnea in Adults[J]. N Engl J Med, 2019, 380: 1442-1449.

[4] Benjafield Adam V, Ayas Najib T, Eastwood Peter R, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7: 687-698.

[5] Dong Ruifang, Dong Zhiling, Liu Hongmei, et al. Prevalence, Risk Factors, Outcomes, and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Cerebrovascular Disease: A Systematic Review[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27: 1471-1480.

[6] Li Min, Hou Wen-Shang, Zhang Xiao-Wei, et al. Obstructive sleep apnea and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies[J]. Int J Cardiol, 2014, 172: 466-469.

[7] Patil S P, Ayappa I A, Caples S M, 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, 335-343.

[8] 中华医学会呼吸病学分会. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35: 9-12.

[9] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国各类主要脑血管病诊断要点 2019[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52: 710-715.

[10] Javaheri S, Dempsey J A. Central sleep apnea[J]. Compr Physiol, 2013, 3: 141-163.

[11] Berry RB, Gamaldo CE, Harding SM, et al. AASM Scoring Manual Version 2.2 Updates: New Chapters for Scoring Infant Sleep Staging and Home Sleep Apnea Testing[J]. J Clin Sleep Med, 2015, 11: 1253-1254.

[12] Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging[J]. AJR Am J Roentgenol, 1987, 149: 351-356.

[13] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51: 666-682.

[14] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国无症状脑梗死诊治共识[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51: 692-698.

[15] 中国胆固醇教育计划(CCEP)工作委员会, 中国医疗保健国际交流促进会, 动脉粥样硬化性血栓疾病防治分会, 中国老年学和老年医学学会心血管病分会等. 中国胆固醇教育计划调脂治疗降低心血管事件专家建议(2019)[J]. 中华内科杂志, 2020, 59: 18-22.

[16] Zhou Maigeng, Wang Haidong, Zhu Jun, et al. Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990-2013: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. Lancet, 2016, 387: 251-272.

[17] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑血管病一级预防指南 2019[J]. 中华神经科杂志, 52: 684-709.

[18] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48: 258-273.

[19] Jensen MLF, Vestergaard MB, Tønnesen P, et al. Cerebral blood flow, oxygen metabolism, and lactate during hypoxia in patients with obstructive sleep apnea[J]. Sleep, 2018, 41.

[20] Culebras Antonio, Anwar Sanam. Sleep Apnea Is a Risk Factor for Stroke and Vascular Dementia[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2018, 18: 53.

[21] Schipper Mirjam H, Jellema Korne, Thomassen Bregje J W, et al. Stroke and other cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnea and the effect of continuous positive airway pressure[J]. J Neurol, 2017, 264: 1247-1253.

[22] McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea[J]. N Engl J Med, 2016, 375: 919-923.

[23] Feigin Valery L, Roth Gregory A, Naghavi Mohsen, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. Lancet Neurol, 2016, 15: 913-924.

[24] Hou Haifeng, Zhao Yange, Yu Wenqing, et al. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: A systematic review and meta-analysis[J]. J Glob Health, 2018, 8: 010405.

[25] Oscullo Grace, Sapiña-Beltrán E, Torres Gerard, et al. The Potential Role of Obstructive Sleep Apnoea in Refractory Hypertension[J]. Curr Hypertens Rep, 2019, 21: 57.

[26] Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management[J]. Curr Cardiol Rep, 2020, 22: 6.

[27] Batton D, Stradling JR, Barbé F, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: a meta-analysis using individual patient data from four randomised controlled trials[J]. Thorax, 2014, 69: 1128-1135.

[28] Labarca Gonzalo, Schmidt Alexia, Dreyse Jorge, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and resistant hypertension (RH): Systematic review and meta-analysis[J]. Sleep Med Rev, 2021, 58: 101446.

[29] Baran Ronni, Grimm Daniela, Infanger Manfred, et al. The Effect of Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Obstructive Sleep Apnea-Related Hypertension[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22: 2300.

[30] Fadaei Reza, Safari-Faramani Roya, Rezaei Mohammad, et al. Circulating levels of oxidized low-density lipoprotein in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis[J]. Sleep Breath, 2020, 24: 809-815.

[31] Wardlaw Joanna M, Smith Colin, Dichgans Martin. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications[J]. Lancet Neurol, 2019, 18: 684-696.

[32] Hasan Tasneem F, Barrett Kevin M, Brott Thomas G, et al. Severity of White Matter Hyperintensities and Effects on All-Cause Mortality in the Mayo Clinic Florida Familial Cerebrovascular Diseases Registry[J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94: 408-416.

[33] Ryu Wi-Sun, Woo Sung-Ho, Schellingerhout Dawid, et al. Stroke outcomes are worse with larger leukoaraiosis volumes[J]. Brain, 2017, 140: 158-170.

[34] Del Brutto Oscar H, Mera Robertino M, Zambrano Mauricio, et al. 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: 10-12.

[35] Huang Yuhong, Yang Chunsong, Yuan Ruozhen, et al. Association of obstructive sleep apnea and cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Sleep, 2020, 43.

(本文编辑:唐颖馨)