

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2019.07.008

· 综述 ·

## 阻塞性睡眠呼吸暂停与脑卒中相关性的研究进展

陈敬绵, 李宗军, 李培兰, 张通

中国康复研究中心北京博爱医院, 北京市 100068

通讯作者: 张通, E-mail: zt61611@sohu.com

### 摘要

阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)可以增加脑卒中风险, 脑卒中患者也易于并发 OSA。高龄、高体质量指数、男性、高血压和糖尿病为 OSA 患者并发脑卒中的危险因素, 严重的睡眠呼吸暂停与脑卒中后神经功能不良预后相关。OSA 后内皮功能紊乱、神经调节异常、代谢异常、脑血流动力学改变、高凝状态等多种病理生理机制可能导致脑卒中。持续正压通气(CPAP)是中重度 OSA 患者的标准治疗方法, 但尚不能证实 CPAP 可降低 OSA 患者发生包括脑卒中在内的心血管事件的风险。

**关键词** 阻塞性睡眠呼吸暂停; 脑卒中; 流行病学; 病理生理; 综述

### Advance in Relationship between Obstructive Sleep Apnea and Stroke (review)

CHEN Jing-mian, LI Zong-jun, LI Pei-lan, ZHANG Tong

Beijing Bo'ai Hospital, China Rehabilitation Research Center, Beijing 100068, China

**Correspondence to** ZHANG Tong, E-mail: zt61611@sohu.com

### Abstract

Obstructive sleep apnea (OSA) may increase the risk of stroke, and patients with stroke are also prone to suffer OSA. Advanced age, high body mass index, male, hypertension and diabetes are risk factors for stroke in OSA patients, and severe sleep apnea may also be associated with poor functional outcomes of stroke. Potential pathophysiological mechanisms may include endothelial dysfunction, abnormal neuromodulation, metabolic abnormalities, change of cerebral hemodynamic and hypercoagulability. Continuous positive airway pressure (CPAP) is the standard treatment for patients with moderate to severe OSA, but it has not been proved that CPAP can reduce the risk of cardiovascular events including stroke.

**Key words:** obstructive sleep apnea; stroke; epidemiology; pathophysiology; review

[中图分类号] R743.3 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2019)07-0783-05

[本文著录格式] 陈敬绵, 李宗军, 李培兰, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停与脑卒中相关性的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2019, 25(7): 783-787.

**CITED AS:** CHEN Jing-mian, LI Zong-jun, LI Pei-lan, et al. Advance in Relationship between Obstructive Sleep Apnea and Stroke (review) [J]. Chin J Rehabil Theory Pract, 2019, 25(7): 783-787.

脑卒中分为缺血性和出血性两种, 85% 为大脑特定区域因脑血流暂时或永久性减低而导致的缺血性脑卒中<sup>[1]</sup>。脑组织缺血继发血脑屏障破坏可诱发炎症反应、氧化应激反应、兴奋毒性和细胞凋亡等一系列病理生理改变<sup>[2]</sup>。出血性脑卒中的后遗症与缺血性脑卒中相似, 伴有病灶周围脑组织受压损伤, 蛛网膜下腔出血患者还会伴随血液细胞毒性作用和血管痉挛损伤<sup>[1]</sup>。

睡眠呼吸暂停(sleep apnea, SA)是指在睡眠过程中, 因上气

道部分或完全梗阻和/或呼吸中枢抑制, 导致呼吸中断和暂停  $\geq 10$  s 的现象, 分为阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)、中枢性睡眠呼吸暂停(central sleep apnea, CSA)和混合型睡眠呼吸暂停(mixed sleep apnea, MSA), 以 OSA 最为常见。OSA 通常伴有动脉血氧饱和度降低、二氧化碳潴留、酸中毒等病理生理改变, 可增加高血压、房颤、冠心病等心血管疾病的发生风险<sup>[3]</sup>。大型流行病学调查发现<sup>[4]</sup>, 中度和重度 OSA

作者简介: 陈敬绵(1970-), 女, 汉族, 河北石家庄市人, 硕士, 副主任医师, 主要研究方向: 脑卒中筛查及诊治。通讯作者: 张通, 男, 汉族, 博士, 主任医师、教授, 博士生导师。

是脑卒中的独立危险因素。本文对近年关于OSA与脑卒中之间的关联及相关机制进行综述。

## 1 流行病学研究

### 1.1 OSA的流行病学特点

OSA的严重程度由每小时睡眠发生的呼吸暂停和/或低呼吸次数(apnea-hypopnea index, AHI)衡量。夜间睡眠监测平均每小时 $\geq 5$ 个事件可被诊为OSA, 其中AHI  $5 \sim < 15$ 为轻度,  $15 \sim < 30$ 为中度,  $\geq 30$ 为重度<sup>[5]</sup>。

Bixler等<sup>[6]</sup>的流行病学研究估计, 有症状的OSA在女性中的患病率为1%~2%, 在男性中为2%~4%。无论是否有症状, 9%的女性和24%的男性发现支持OSA的多导睡眠图证据, OSA的患病率在绝经后女性和老年人中偏高<sup>[7]</sup>。在过去的20余年里, 超重和肥胖患病率的增加导致OSA发病率上升。Kushida等<sup>[8]</sup>的研究表明, 60%~90%的OSA患者体质质量指数(body mass index, BMI) $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ , BMI $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ 预测OSA的敏感性为93%, 特异性为74%。体质质量每增加10%, 未来4年中至重度OSA的风险增加6倍<sup>[9]</sup>。随着我国生活水平的提高及生活压力的增加, 肥胖、酗酒、吸烟等相关高危因素增加, OSA发病率升高。一项回顾性分析表明<sup>[10]</sup>, OSA患病率呈逐年上升趋势, 患病高峰主要集中在40~69岁, 男性居多, 同时还随年龄增加而增加。并不是所有的OSA都与超重或肥胖有关, 颅面部特征、气道解剖和遗传学改变都可能增加睡眠期间发生呼吸异常的可能。

### 1.2 OSA增加脑卒中风险的流行病学证据

一项长达10年的前瞻性队列研究发现<sup>[11]</sup>, OSA与脑卒中和全因死亡的发生相关(RR = 2.24,  $P = 0.004$ ); 在对年龄、性别、种族、吸烟状况、饮酒状况、BMI, 以及有无糖尿病、高脂血症、房颤和高血压进行调整后, OSA与脑卒中或死亡的关联仍有显著性(RR = 1.97,  $P = 0.01$ ), 证实OSA增加脑卒中的风险, 这种影响独立于包括高血压在内的其他脑卒中危险因素。越来越多的观察性研究证实OSA是脑卒中的危险因素<sup>[12-14]</sup>。

出血性脑卒中约占所有类型脑卒中的10%~20%, Pawar等<sup>[15]</sup>认为, OSA也可致出血性脑卒中, 机制尚不明确, 可能与OSA诱发高血压有关。

### 1.3 脑卒中并发OSA的流行病学特点

脑卒中患者易于并发OSA也被越来越多研究者认可。50%~70%缺血性脑卒中患者发生以OSA为主的睡眠相关呼吸障碍, 显著高于普通人群<sup>[16]</sup>。Meta分析显示<sup>[17]</sup>, OSA(AHI $> 10$ )的患病率波动于34.5%~92.3% (随机效应患病率为61.9%, 95%CI 55.3%~68.5%); 严重OSA(AHI $> 30$ )的患病率为7.7%~50% (随机效应患病率为30.1%, 95%CI 23.1%~37%); 男性患病率65.5%, 平均患病年龄63.4岁, 平均BMI  $27.8 \text{ kg/m}^2$ ; 高龄、高BMI、男性、高血压和糖尿病为OSA患者并发脑卒中的危险因素; 两项研究发现OSA与住院时间延长有关, 一项长期研究报道严重的SA与功能不良结局相关。

## 2 OSA导致脑卒中的病理生理机制

OSA与脑卒中之间的关系复杂, 主要与内皮功能紊乱、神经调节异常、代谢异常、脑血流动力学改变、高凝状态、昼夜节律, 以及导致高血压、动脉粥样硬化和心律失常等卒中相关危险因素相关。

### 2.1 内皮功能紊乱

血管内皮损伤是OSA致脑卒中的原因之一。生理状态下, 血管内皮通过自分泌、内分泌和旁分泌三种途径分泌一系列血管活性物质, 调节血管紧张性, 抗血栓形成, 抑制平滑肌细胞增殖和血管壁炎症反应等。当血管内皮受到有害因素损伤后, 舒血管因子释放减少, 缩血管因子增多, 打破血管稳态, 导致一系列心血管事件的发生。

### 2.2 炎症反应和氧化应激反应

OSA患者夜间低氧和高碳酸血症可促使多种炎症因子释放, 如白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )以及超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP)等, IL-1又可促进其他炎性介质产生, 调节IL-6和TNF- $\alpha$ 生成。多元回归分析提示, hsCRP与AHI呈正相关<sup>[18]</sup>, 体内hsCRP升高提示存在慢性炎症活动。

IL-6可增加体内活性氧类物质(active oxygen species, ROS)含量, 引起氧化应激反应。氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用失衡, 导致炎症浸润, 增加蛋白酶分泌, 产生大量氧化中间产物, 并引起内皮功能紊乱。一方面, 氧化应激反应可改变内皮细胞的信号通路传导, 改变基因和蛋白质表达, 既激活交感神经又促进炎症反应, 致内皮功能紊乱<sup>[19]</sup>; 另一方面, 长期慢性周期性低氧血症可改变一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)的生物活性, 减少体内一氧化氮(nitric oxide, NO)浓度, 使NO抑制物相对增加, 从而导致内皮损伤<sup>[1]</sup>。

### 2.3 神经机制

OSA引发间歇性低氧血症, 可使患者交感神经活性升高<sup>[20]</sup>, 这是由睡眠中反复发生呼吸事件和觉醒所致<sup>[21]</sup>。呼吸暂停/低通气的反复发作可导致急性缺氧、高碳酸血症和气道负压升高, 激活化学感受器, 同时导致外周血管反复收缩<sup>[22]</sup>。交感神经激活水平峰值和动脉压力峰值, 与呼吸暂停终止和睡眠觉醒相一致<sup>[23]</sup>。颈动脉窦反射重调定也可能导致基础血压升高<sup>[24]</sup>。交感神经过度活跃可能导致脑血管和心血管疾病的风险增加<sup>[25]</sup>。

### 2.4 代谢机制

儿茶酚胺增加、睡眠不足<sup>[26]</sup>等OSA的病理生理特征可能与胰岛素抵抗有关<sup>[25,27]</sup>。OSA与葡萄糖耐受不良之间存在相关性, 此关联与BMI无关<sup>[28-29]</sup>。胰岛素抵抗相关的不良反应可能导致OSA患者发生脑卒中<sup>[25]</sup>。瘦素抵抗、脂联素水平降低和脑肠肽水平升高与OSA有关, 并可能加速动脉粥样硬化发展, 从而增加脑卒中风险<sup>[30-31]</sup>。

### 2.5 脑血流动力学改变

正常脑血管可通过自主调节维持脑血流量相对稳定, 但

OSA 患者夜间周期性低氧和高碳酸血症, 不仅可通过体内二氧化碳分压使脑血管自主调节功能异常, 还可引起脑动脉粥样硬化、交感神经兴奋等, 降低脑血管自主调节能力, 减少脑血流量而致灌注不足, 最终引起局部脑缺血或脑卒中发生<sup>[1]</sup>。OSA 患者夜间反复的呼吸暂停可使胸腔内负压增高, 增加回心血量, 使心脏前负荷增加; 血压升高后又使心脏后负荷增加, 致心肌收缩力下降, 脑血流量随之减少<sup>[1]</sup>。

## 2.6 血液高凝状态

OSA 患者血液高凝状态是致脑血管恶性事件的重要前提。OSA 患者红细胞增多是长期低氧血症的结果; 慢性炎症反应可使血浆纤维蛋白原增加, 造成血小板聚集和多种凝血因子活性增加<sup>[32]</sup>, 引起血液黏滞度增加, 促进血栓形成。OSA 患者体内 D-二聚体升高, 可能与夜间间断低氧有关<sup>[33]</sup>。有文献报道<sup>[34]</sup>, AHI 与凝血酶原时间(prothrombin time, PT)之间存在相关性, 中到重度 OSA 患者可有 PT 与凝血酶原国际比值(international normalized ratio, INR)异常。OSA 患者高凝状态的具体机制尚不明确, 有观点认为可能与交感神经兴奋相关, 也有证据表明 OSA 可作为血小板活化和动脉血栓形成的独立因素。

## 2.7 昼夜节律

脑卒中的起病时间具有明显昼夜节律, 昼夜节律对心血管事件有影响, 血压控制、睡眠周期、唤醒机制与急性血栓形成之间存在相互作用<sup>[35]</sup>。OSA 患者在睡眠时间(0~6 a.m.)有一个心源性猝死高峰, 这与无 OSA 的患者和一般人群在此期间心源性猝死的发生率最低形成鲜明对比<sup>[36]</sup>。OSA 患者在睡眠过程中发生的多种病理生理机制异常可解释脑卒中和夜间猝死风险的增加, 包括交感神经活动增强、血小板聚集和严重心律失常<sup>[23,32,37-38]</sup>。

## 2.8 并发其他脑卒中相关危险因素

### 2.8.1 高血压

OSA 患者高血压发病率为 35%~80%, 受 OSA 严重程度影响; 约 40%~50% 高血压患者并发 OSA<sup>[39]</sup>。机制主要考虑为交感神经兴奋、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)激活、化学感受器敏感性改变和内皮功能受损等<sup>[1]</sup>。但 OSA、高血压和脑卒中三者之间的关系尚存在争议, 大部分支持证据主要是来自流行病学调查和部分治疗效果相关性。

### 2.8.2 动脉粥样硬化

OSA 患者血管功能异常已经被证实与心血管事件的风险相关<sup>[40]</sup>, 而最常见导致血管功能异常的原因是动脉粥样硬化。动脉粥样硬化是脑卒中的危险因素之一。OSA 所致的多种炎症因子释放并产生慢性炎症反应, 可促进动脉粥样硬化形成, 从而使 OSA 患者最终发生脑卒中。

OSA 患者反复发生缺氧-复氧过程会增加炎症转录因子生成, 引起 IL-6、TNF- $\alpha$  等多种炎症因子释放, 最终导致动脉粥样硬化性斑块形成。炎症因子 hsCRP 可进入已经形成的斑块中, 促进其摄取低密度脂蛋白, 进一步加剧斑块形成。血管内

皮功能受损是动脉内膜增厚和动脉粥样硬化形成的重要病理学基础。ROS 等物质可通过氧化应激反应造成血管内皮功能紊乱, 从而导致动脉粥样硬化并诱发脑卒中。OSA 并发脑卒中的患者, 颈动脉内膜明显增厚, 且与神经功能缺损程度评分、低密度脂蛋白胆固醇、hsCRP 和纤维蛋白原水平呈正相关; 并发缺血性脑卒中的 OSA 患者, 不稳定斑块更多<sup>[41]</sup>。此外, 血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid protein A, SAA) 作为敏感的急性时相炎症反应因子, 在 OSA 患者中有较高含量。SAA 可通过氧化应激反应使基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 生成增加, 这种蛋白酶可致斑块破裂, 增加斑块的不稳定性<sup>[42]</sup>, 引发缺血性脑卒中。

### 2.8.3 心律失常

OSA 可能增加发生房颤(atrial fibrillation, AF)的风险<sup>[43]</sup>。Javaheri 等<sup>[44]</sup>发现 OSA 与房颤之间存在相关性, 但由于纳入的患者均为男性, 存在潜在的性别偏倚。Mehra 等<sup>[45]</sup>对比 OSA 患者和非 OSA 患者的夜间多导睡眠监测结果, 证实 OSA 患者房颤患病率比非 OSA 患者高, 经过校正性别、年龄、BMI 以及并发冠心病等混杂因素, OSA 患者房颤的患病率是非 OSA 患者的 4 倍(OR = 4.02, 95%CI 1.03~15.74)。越来越多的流行病学研究证实 OSA 与房颤的关联, 而房颤因其易并发心房内血栓, 是公认的脑卒中主要危险因素之一; 一项前瞻性研究提出<sup>[46]</sup>, 房颤可以是 OSA 致脑卒中的主要机制。

## 3 治疗的影响

持续正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)是中重度 OSA 患者的标准治疗方法<sup>[47]</sup>。已有多个研究探讨 CPAP 治疗 OSA 与心血管疾病(包括脑卒中)结局之间的关联, 但证据质量均偏低。Abuzaid 等<sup>[48]</sup>的 Meta 分析显示, CPAP 并未减少脑卒中发生风险(RR = 1.01,  $P = 0.86$ ), 但亚组分析显示, 每天接受 CPAP 治疗 > 4 h 的患者, 主要心血管不良事件的发生风险降低(RR = 0.70,  $P = 0.02$ )。Yu 等<sup>[49]</sup>的 Meta 分析显示, CPAP 治疗并未减低患者发生脑卒中的风险。但纳入的研究证据质量欠佳, 依然不能得出令人信服的结论。da Silva Paulitsch 等<sup>[50]</sup>的 Meta 分析同样显示, CPAP 治疗不能显著降低脑卒中风险(RR = 0.77,  $P = 0.31$ ), 也不能降低全因死亡或心肌梗死的风险。尽管如此, 相关研究发现<sup>[51-54]</sup>, CPAP 有助于减少脑卒中后抑郁、嗜睡和打鼾症状, 可以促进神经系统功能、认知功能以及运动功能的恢复, 提升整体生活质量。因此, 尽管尚未有研究得出 CPAP 能够改善心血管事件等硬终点的结论, 但其对于改善相关症状还是有一定的益处。

高血压和肥胖是脑卒中的主要危险因素, 而高血压和肥胖与 OSA 的密切联系可能加重脑卒中的危险。CPAP 纠正 OSA 的病理生理影响, 但高血压与肥胖带来的卒中风险可能掩盖了 CPAP 治疗产生的益处, 且难以通过统计学方法进行校正。此外, CPAP 作为一种辅助治疗, 其治疗依从性难以保障, 这或许也是影响 CPAP 治疗发挥作用的干扰因素。

另外, 尽管口咽肌运动疗法、药物治疗及手术均可作为



OSA患者的治疗手段,但目前尚缺乏相关证据证实此类治疗方法与脑卒中发生风险的关联。其他治疗方式是否可降低OSA患者的卒中风险,还需要更加深入的研究。

#### 4 结论与展望

诸多证据证实OSA是发生脑卒中的重要危险因素,脑卒中患者并发OSA的风险高于普通人群,两者之间存在复杂的关联。OSA可通过内皮功能紊乱、神经调节异常、代谢异常、脑血流动力学改变、高凝状态以及继发高血压、动脉粥样硬化和心律失常等机制导致脑卒中发生。CPAP是中重度OSA患者的标准治疗方法,但目前尚不能证实CPAP可降低OSA患者发生包括脑卒中在内的心血管事件的风险,未来还需要高质量的临床研究予以证实。增加对CPAP治疗的依从性、探索降低心血管风险所需的夜间CPAP阈值水平,或许有助于后续研究。

#### 【参考文献】

- [1] Lyons O D, Ryan C M. Sleep apnea and stroke [J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(7): 918-927.
- [2] Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz M A. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view [J]. *Trends Neurosci*, 1999, 22(9): 391-397.
- [3] Bauters F, Rietzschel E R, Hertegonne K B, et al. The link between obstructive sleep apnea and cardiovascular disease [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2016, 18(1): 1.
- [4] Arzt M, Young T, Finn L, et al. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(11): 1447-1451.
- [5] Berry R B, Ryals S, Wagner M H. Use of chest wall EMG to classify hypopneas as obstructive or central [J]. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14(5): 725-733.
- [6] Bixler E O, Vgontzas A N, Lin H M, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(3 Pt 1): 608-613.
- [7] Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults [J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(17): 1230-1235.
- [8] Kushida C A, Efron B, Guilleminault C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Ann Intern Med*, 1997, 127(8 Pt 1): 581-587.
- [9] Peppard P E, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing [J]. *JAMA*, 2000, 284(23): 3015-3021.
- [10] 赵显超,程金湘,雷革胜,等. 单中心8037例睡眠障碍患者的流行病学及临床特征分析[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(8): 579-584.
- [11] Yaggi H K, Concato J, Kernan W N, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(19): 2034-2041.
- [12] Munoz R, Duran-Cantolla J, Martinez-Vila E, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly [J]. *Stroke*, 2006, 37(9): 2317-2321.
- [13] Kokkarinen J. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(7): 950.
- [14] Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia M A, Reyes-Nunez N, et al. Role of sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy in the incidence of stroke or coronary heart disease in women [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(12): 1544-1550.
- [15] Pawar N H, O'Riordan J A, Malik P, et al. Obstructive sleep apnea: an unusual cause of hemorrhagic stroke [J]. *Cureus*, 2017, 9(9): e1718.
- [16] Barone D A, Krieger A C. Stroke and obstructive sleep apnea: a review [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2013, 15(7): 334.
- [17] Dong R, Dong Z, Liu H, 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(6): 1471-1480.
- [18] Guven S F, Turkmani M H, Ciftci B, et al. The relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and the severity of obstructive sleep apnea. % A Guven SF [J]. *Sleep Breath*, 2012, 16(1): 217-221.
- [19] Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia—revisited—the bad ugly and good: implications to the heart and brain [J]. *Sleep Med Rev*, 2015, 4(20): 27-45.
- [20] Winklewski P J, Frydrychowski A F. Cerebral blood flow, sympathetic nerve activity and stroke risk in obstructive sleep apnoea. Is there a direct link? [J]. *Blood Press*, 2013, 22(1): 27-33.
- [21] Fletcher E C. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea [J]. *Sleep*, 2003, 26(1): 15-19.
- [22] Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome—an oxidative stress disorder [J]. *Sleep Med Rev*, 2003, 7(1): 35-51.
- [23] Somers V K, Dyken M E, Clary M P, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea [J]. *J Clin Invest*, 1995, 96(4): 1897-1904.
- [24] Ward S, Ryan S, Mc Nicholas W T, et al. Comparison of baroreflex sensitivity measures for assessing subjects with obstructive sleep apnea [J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2006, 1: 3572-3575.
- [25] Somers V K, White D P, 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 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(8): 686-717.

- [26] Spiegel K, Knutson K, Leproult R, et al. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2005, 99(5): 2008-2019.
- [27] Makino S, Handa H, Suzukawa K, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome, plasma adiponectin levels, and insulin resistance [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006, 64(1): 12-19.
- [28] Alshehri M A, Alharthi S R, Alsawat A A, et al. Clinical characteristics of type 2 diabetics who are at high risk for obstructive sleep apnea [J]. *Med Arch*, 2018, 72(4): 249-252.
- [29] Punjabi N M, Polotsky V Y. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2005, 99(5): 1998-2007.
- [30] Ursavas A, Ilcol Y O, Nalci N, et al. Ghrelin, leptin, adiponectin, and resistin levels in sleep apnea syndrome: role of obesity [J]. *Ann Thorac Med*, 2010, 5(3): 161-165.
- [31] Masserini B, Morpurgo P S, Donadio F, et al. Reduced levels of adiponectin in sleep apnea syndrome [J]. *J Endocrinol Invest*, 2006, 29(8): 700-705.
- [32] Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, et al. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea and arrhythmias: new updates [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2017, 18(7): 490-500.
- [33] Shitrit D, Peled N, Shitrit A B, et al. An association between oxygen desaturation and D-dimer in patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Thromb Haemost*, 2005, 94(3): 544-547.
- [34] Hong S N, Yun H C, Yoo J H, et al. Association between hypercoagulability and severe obstructive sleep apnea [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 143(10): 996-1002.
- [35] Reilly D F, Curtis A M, Cheng Y, et al. Peripheral circadian clock rhythmicity is retained in the absence of adrenergic signaling [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(1): 121-126.
- [36] Gami A S, Howard D E, Olson E J, et al. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(12): 1206-1214.
- [37] Oga T, Chin K, Tabuchi A, et al. Effects of obstructive sleep apnea with intermittent hypoxia on platelet aggregability [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2009, 16(6): 862-869.
- [38] Patel N, Donahue C, Shenoy A, et al. Obstructive sleep apnea and arrhythmia: a systemic review [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 228: 967-970.
- [39] Lombardi C, Tobaldini E, Montano N, et al. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and cardiovascular system [J]. *Med Lav*, 2017, 108(4): 276-282.
- [40] Shiina K, Tomiyama H, Takata Y, et al. Concurrent presence of metabolic syndrome in obstructive sleep apnea syndrome exacerbates the cardiovascular risk: a sleep clinic cohort study [J]. *Hypertens Res*, 2006, 29(6): 433-441.
- [41] 殷梅,朱榆红,张圣,等.阻塞性睡眠呼吸暂停综合征致缺血性脑卒中的发病机制[J].*中风与神经疾病杂志*, 2013, 30(2): 171-172.
- [42] 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.
- [43] Gami A S, Pressman G, Caples S M, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea [J]. *Circulation*, 2004, 110(4): 364-367.
- [44] Javaheri S, Parker T J, Liming J D, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations [J]. *Circulation*, 1998, 97(21): 2154-2159.
- [45] Mehra R, Benjamin E J, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(8): 910-916.
- [46] Poli M, Philip P, Taillard J, et al. Atrial fibrillation is a major cause of stroke in apneic patients: a prospective study [J]. *Sleep Med*, 2017, 2(30): 251-254.
- [47] Qaseem A, Holty J E, Owens D K, et al. Management of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159(7): 471-483.
- [48] Abuzaid A S, Al Ashry H S, Elbadawi A, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes with continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(4): 693-699.
- [49] Yu J, Zhou Z, McEvoy R D, et al. Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA*, 2017, 318(2): 156-166.
- [50] da Silva Paulitsch F, Zhang L. Continuous positive airway pressure for adults with obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials [J]. *Sleep Med*, 2019, 54: 28-34.
- [51] Sandberg O, Franklin K A, Bucht G, et al. Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study [J]. *Eur Respir J*, 2001, 18(4): 630-634.
- [52] Ryan C M, Bayley M, Green R, et al. Influence of continuous positive airway pressure on outcomes of rehabilitation in stroke patients with obstructive sleep apnea [J]. *Stroke*, 2011, 42(4): 1062-1067.
- [53] Aaronson J A, Hofman W F, van Bennekom C A, et al. Effects of continuous positive airway pressure on cognitive and functional outcome of stroke patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial [J]. *J Clin Sleep Med*, 2016, 12(4): 533-541.
- [54] Bravata D M, Concato J, Fried T, et al. Continuous positive airway pressure: evaluation of a novel therapy for patients with acute ischemic stroke [J]. *Sleep*, 2011, 34(9): 1271-1277.

(收稿日期:2019-03-01 修回日期:2019-05-14)