

血脂代谢异常与 OSA

李艺然, 任 骏*

复旦大学附属中山医院心内科 上海心血管病研究所 上海

【摘要】阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是一种常见疾病,与冠心病、心律失常、高血压等心血管疾病(CVD)的风险增加相关。因为它与已知的心血管危险因素密切相关,包括肥胖、血脂异常、交感神经活动增强、胰岛素抵抗、氧化应激等。流行病学和临床研究表明,血脂代谢异常的发生发展与 OSA 关系密切,可能形成恶性循环:一方面,OSA 促进脂代谢紊乱,引起总胆固醇、三酰甘油(TG)、脂蛋白(LDL、HDL)等含量异常,这可能导致动脉粥样硬化,增加患心脏病的风险;另一方面,血脂代谢异常者,特别是血脂控制较差者,常常会出现 OSA、影响睡眠。本文将基于相关研究,探讨血脂代谢异常与 OSA 之间的关系,为未来血脂代谢异常及 CVD 的治疗提供新的策略。

【关键词】血脂代谢异常;睡眠;阻塞性睡眠呼吸暂停;持续正压通气治疗;褪黑素;交感神经系统

Dyslipidemia and OSA

Yiran Li, Jun Ren*

Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, China

【Abstract】 Obstructive sleep apnea (OSA) is a common disease associated with an increased risk of cardiovascular disease (CVD) such as coronary heart disease, arrhythmias and hypertension. Because it closely correlates with cardiovascular risk factors, including obesity, dyslipidemia, increased sympathetic activity, insulin resistance, oxidative stress, etc. Epidemiological and clinical studies have shown that the development of dyslipidemia is closely related to OSA, and may form a vicious circle. On the one hand, OSA promotes lipid metabolic disturbance, causing abnormal levels of total cholesterol, triacylglycerol (TG) and lipoprotein (LDL and HDL), which may lead to atherosclerosis as well as increase the risk of heart disease; on the other hand, people with abnormal lipid metabolism, especially in poor lipid control, often suffer from OSA and have sleep disorders. Based on relevant studies, this review will discuss the relationship between dyslipidemia and OSA, and may provide new strategies for future treatment of dyslipidemia and CVD.

【Keywords】 Dyslipidemia; Sleep; Obstructive sleep apnea (OSA); Continuous positive airway pressure (CPAP); Melatonin; Sympathetic nervous system

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)是睡眠呼吸障碍最常见的形式,多达 25%的中年女性和近 50%的中年男性可能患有此病[1],其特征是睡眠中反复出现部分或完全的上呼吸道阻塞,同时导致气流减少。多项研究已证明 OSA 的存在和严重程度与心血管疾病的发病率增加有明显的关系,如急性心血管事件(即中风、心肌梗死和夜间猝死)以及慢性心血管疾病(高血压、冠心病和

心力衰竭)[2-4]。

血脂代谢异常是指脂类物质在体内合成、分解、吸收、转运发生异常,使血液中脂质的一种或几种成分升高或降低,易诱发动脉粥样硬化和冠心病,加重了医疗资源的负担[5]。研究表明血脂代谢异常与 OSA 之间存在一种双向关系:一方面,OSA 会促进脂代谢紊乱,增加心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的患病风险;另一方面,血脂代谢异

*通讯作者。

常者较正常人更易出现 OSA、影响睡眠[6]。

1 OSA 对血脂代谢的影响

OSA 与脂质代谢之间的联系仍有待进一步研究。OSA 表现为间歇性缺氧 (intermittent hypoxia, IH) 和胸腔内压的大幅波动, 在此期间会发生急性生理应激, 包括动脉氧饱和度降低、交感神经活动增加和急性高血压[7]。其中, 肾上腺素能系统与血脂水平直接相关: 增强的交感神经活动可降低高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C) 并增加血清三酰甘油 (triglycerides, TG) 含量[8], 二者含量的变化与脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 浓度的降低也有关[9]; 除此之外, OSA 患者与正常对照相比, 总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 以及载脂蛋白水平均增加[10]; 而血脂代谢的异常与 OSA 的严重程度呈正相关[11]。

1.1 OSA 中血脂代谢相关生化指标的改变

高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 具有抗氧化特性, 在维持胆固醇稳态中具有重要作用[12]。然而在 OSA 患者中, HDL 在防止氧化脂质的形成方面功能失调, 这可能与 OSA 中增加的氧化应激有关, 并且在一定程度上增加了其患 CVD 的风险[13]。动脉粥样硬化是 CVD 的一个标志, 较高的低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 水平 (特别是氧化的 LDL) 可以促进这一进程[14, 15]。而伴随 OSA 每次呼吸暂停后动脉氧饱和度的下降与上升可能增加脂质的过氧化, 且与正常对照相比 OSA 患者体内的 LDL 对氧化应激更为敏感[16], 这能部分解释 OSA 促进动脉粥样硬化发生的原因。

LPL 通过水解富含 TG 的脂蛋白参与脂质的代谢, 其与 TG 浓度呈负相关, 与 HDL-C 浓度呈正相关[17]。OSA 中反复的呼吸暂停性低氧血症可降低 LPL 的浓度与活性, 而富含 TG 的脂蛋白浓度因此增加, 这会引发动脉壁中脂质的积累, 从而触发动脉粥样硬化的中心病变——早期炎症反应[9]。

1.2 血脂代谢紊乱与 OSA 严重程度的关系

OSA 以慢性间歇性缺氧 (chronic intermittent hypoxia, CIH) 为特征, 并根据呼吸暂停低通气指数 (apnoea-hypopnoea index, AHI) 划分严重程度: 轻度 ($5 \leq \text{AHI} < 15$), 中度 ($15 \leq \text{AHI} < 30$) 和重度 ($\text{AHI} \geq 30$) [7]。CIH 会延迟肝脏分泌脂蛋白或肠

道吸收乳糜微粒的清除, 并且通过增加循环中非酯化脂肪酸的传递而增加肝脏中磷脂和脂蛋白的合成, 导致高脂血症; 除此之外, CIH 还会引起脂质的过氧化, 以及通过降低脂肪细胞的胰岛素敏感性来干扰其抗脂解作用[18], 而代谢损伤的程度取决于缺氧刺激的严重程度[19]; CIH 这种促动脉粥样硬化的特性与基因或环境因素导致的、预先存在的血脂异常密切相关[20]。动物实验表明, 严重的 CIH 通过上调颈动脉体、心肌细胞、肝脏中 HIF-1 水平, 升高诱导脂蛋白分泌的 SCD-1 水平、降低促胆固醇逆转的 SR-B1 水平导致小鼠的高胆固醇血症, 通过血清、动脉壁中脂质的过氧化诱导 LDL 氧化、加速动脉粥样硬化的进程; 而轻中度 CIH 虽会导致脂质的过氧化, 但不会产生高脂血症或改变 SCD-1 水平[21, 22]。有严重呼吸障碍的 OSA 患者发生高脂血症的风险最大, 但即使是轻中度 OSA 患者, 脂质的过氧化也会增加, 加速动脉粥样硬化的进程[11]。

1.3 交感神经兴奋与血脂代谢

以 CIH 为特征的 OSA 可通过刺激颈动脉体增加交感神经的张力, 而去甲肾上腺素和皮质醇可以调节激素敏感脂蛋白 (hormone-sensitive lipoprotein, HSL) 的活性、改变 HDL-C 的合成以及促进脂解, 因此, 交感神经活动增加在 OSA 患者血脂异常的发展中起重要作用, 并提高 CVD 的患病风险[23]。 α -1 肾上腺素能受体阻滞剂 (如哌唑嗪、多沙唑嗪等) 已被证明对脂质代谢有多种潜在有益作用, 其中包括降低总胆固醇、TG、LDL-C 含量, 抑制 LDL-C 的氧化, 增加 HDL-C 的合成[8]。然而, β 肾上腺素能受体阻滞剂具有相反的作用。由于 β -2 受体的功能突变对 OSA 中脂质浓度没有影响, 因此这种机制可能依赖于 β -1 受体[24]。

1.4 褪黑素与血脂代谢

褪黑素是人体大脑内松果体分泌的胺类激素, 其分泌主要受昼夜节律调控, 交感神经的兴奋会减少其释放[25]。OSA 患者体内褪黑素的合成和分泌紊乱, 可导致血脂代谢异常发病率升高。体内外研究表明, 褪黑素及其代谢衍生物具有较强的自由基清除特性, 可以减少对脂质的氧化损伤[26]。口服褪黑素可以通过减少肠道菌群来源的脂多糖来改善脂质的代谢紊乱[27]。

褪黑素还可以联合降脂药和降压药用于高脂血症及高血压的治疗。因为一般的降脂药和降压药都会

出现氧化自由基的产生或体内褪黑素水平的降低, 在这些治疗中辅以褪黑素十分重要。

1.5 CPAP 治疗对 OSA 患者血脂的影响

目前的研究证据表明, 持续正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 治疗对于 OSA 患者的血脂代谢产生有利影响, 且对于较年轻、严重肥胖的患者效果更好[28]。对于长期充分依从 CPAP 治疗、脂质水平异常的患者, CPAP 可以降低其总胆固醇、TG、LDL-C 含量, 增加 HDL-C 含量[29, 30]; 降低 LDL 对氧化作用的敏感性, 对脂质的过氧化产生有益作用[31]; 增加 LPL 浓度, 改善炎症反应[9]; 通过恢复 OSA 患者褪黑素分泌的生理节律[32], 减轻脂质代谢紊乱。尽管如此, 仍有阴性研究结果质疑上述有益影响, 这可能与样本量小、随访期短、患者的依从性差或纳入人群标准不同等因素有关[33, 34]。

2 血脂代谢异常对睡眠的影响

睡眠受多种因素影响, 脂质代谢异常会导致多系统功能紊乱或器官损害, 使睡眠调控机制失衡。首先, 血脂代谢紊乱易引起动脉粥样硬化和冠心病, 导致心脏泵血能力下降诱发脑供血不足, 引起睡眠障碍; 其次, 脂质代谢异常与肥胖密切相关[35], 而肥胖则是 OSA 的主要危险因素之一[2]; 另外, 血清 LPL 的含量与胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 有显著的相关性[36], IR 与高脂血症均可导致外周神经功能障碍, 这种慢性并发症也是造成睡眠障碍的重要原因[37]; 此外, 调血脂药物 (如他汀类) 的使用与包括失眠在内的睡眠障碍风险增高有关[38]。高血脂与 CVD 作为慢性疾病, 易导致抑郁、焦虑等心理障碍, 引起睡眠质量的下降。

3 结语

OSA 与血脂代谢异常互相影响, OSA 促进脂代谢紊乱, 而血脂控制较差者常会出现 OSA、影响睡眠。所以在治疗方面, 一方面, 纠正夜间 CIH、改善睡眠结构、提高睡眠质量可以减轻脂质代谢紊乱、降低 CVD 的患病风险; 另一方面, 血脂水平的稳定可改善机体代谢, 改善睡眠质量。OSA 与脂质代谢之间的联系仍有待进一步研究, 现阶段进行的实验有一些不足之处: 首先, 多导睡眠监测 (polysomnography, PSG) 是确诊 OSA 及严重程度分级的金标准, 虽然其操作复杂、价格昂贵; 问卷评价虽简单易行、但无法保证结果的真实客观。其

次, CPAP 治疗对脂质代谢的影响没有根据随机、安慰剂对照的原则设计实验, 因为 CPAP 安慰剂治疗的测量困难性; 另外, 动物实验所使用的 CIH 方案难以转化到临床; 以及关于未成年脂代谢紊乱患者的研究还比较少。

随着生活方式的改变, 脂代谢紊乱以及相关 CVD 患者人数逐年上升, 改善其症状、提高生活质量刻不容缓, 通过治疗 OSA、改善睡眠延缓病情进展的研究应当成为焦点。此外, OSA 患者的 CVD 风险分层仍需优化; 并且进一步探索如何更好地识别应接受治疗的 OSA 患者以预防或减轻其 CVD 的患病风险。综合以上的论述, 临床医务人员在关注饮食控制、运动管理以及药物治疗的同时, 应加强对 OSA 的干预, 良好的睡眠状况可能成为改善病情的关键。

参考文献

- [1] Heinzer R., Vat S., Marques-Vidal P., et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study[J]. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(4):310-8.
- [2] Yeghiazarians Y., Jneid H., Tietjens J. R., et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association[J]. *Circulation*. 2021;144(3):e56-e67.
- [3] Tietjens J. R., Claman D., Kezirian E. J., et al. Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy[J]. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(1): e010440.
- [4] Javaheri S., Barbe F., Campos-Rodriguez F., et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences[J]. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):841-58.
- [5] Zhao X., Li X., Xu H., et al. Relationships between cardiometabolic disorders and obstructive sleep apnea: Implications for cardiovascular disease risk[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(2):280-90.
- [6] Stelmach-Mardas M., Mardas M., Iqbal K., et al. Dietary and cardio-metabolic risk factors in patients with Obstructive Sleep Apnea: cross-sectional study[J]. *PeerJ*.

- 2017;5:e3259.
- [7] Lattimore J. D., Celermajer D. S., Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(9):1429-37.
- [8] Chapman N., Chen C. Y., Fujita T., et al. Time to re-appraise the role of alpha-1 adrenoceptor antagonists in the management of hypertension?[J]. *J Hypertens*. 2010; 28(9): 1796-803.
- [9] Iesato K., Tatsumi K., Saibara T., et al. Decreased lipoprotein lipase in obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Circ J*. 2007;71(8):1293-8.
- [10] Can M., Açıkgöz Ş, Mungan G., et al. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea[J]. *Chest*. 2006;129(2):233-7.
- [11] Li J., Savransky V., Nanayakkara A., et al. Hyperlipidemia and lipid peroxidation are dependent on the severity of chronic intermittent hypoxia[J]. *J Appl Physiol* (1985). 2007;102(2):557-63.
- [12] Zanotti I., Potì F., Cuchel M. HDL AND REVERSE CHOLESTEROL TRANSPORT IN HUMANS AND ANIMALS: LESSONS FROM PRE-CLINICAL MODELS AND CLINICAL STUDIES[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2021:159065.
- [13] Tan K. C., Chow W. S., Lam J. C., et al. HDL dysfunction in obstructive sleep apnea[J]. *Atherosclerosis*. 2006; 184(2): 377-82.
- [14] Feres M. C., Fonseca F. A., Cintra F. D., et al. An assessment of oxidized LDL in the lipid profiles of patients with obstructive sleep apnea and its association with both hypertension and dyslipidemia, and the impact of treatment with CPAP[J]. *Atherosclerosis*. 2015; 241(2): 342-9.
- [15] Karkinski D., Georgievski O., Dzekova-Vidimliski P., et al. Obstructive Sleep Apnea and Lipid Abnormalities[J]. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017;5(1):19-22.
- [16] Adedayo A. M., Olafiranye O., Smith D., et al. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: evidence and underlying mechanism[J]. *Sleep Breath*. 2014;18(1):13-8.
- [17] Wu S. A., Kersten S., Qi L. Lipoprotein Lipase and Its Regulators: An Unfolding Story[J]. *Trends Endocrinol Metab*. 2021;32(1):48-61.
- [18] Wood I. S., de Heredia F. P., Wang B., et al. Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity[J]. *Proc Nutr Soc*. 2009;68(4):370-7.
- [19] Drager L. F., Jun J., Polotsky V. Y. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: implications for atherosclerosis[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17(2):161-5.
- [20] Barros D., García-Río F. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: from animal models to clinical evidence[J]. *Sleep*. 2019;42(3).
- [21] Li J., Thorne L. N., Punjabi N. M., et al. Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice[J]. *Circ Res*. 2005;97(7):698-706.
- [22] Roche O., Deguiz M. L., Tiana M., et al. Identification of non-coding genetic variants in samples from hypoxemic respiratory disease patients that affect the transcriptional response to hypoxia[J]. *Nucleic Acids Res*. 2016; 44(19): 9315-30.
- [23] Prabhakar N. R., Kumar G. K., Peng Y. J. Sympatho-adrenal activation by chronic intermittent hypoxia[J]. *J Appl Physiol* (1985). 2012;113(8):1304-10.
- [24] Bartels N. K., Börgel J., Wiecek S., et al. Risk factors and myocardial infarction in patients with obstructive sleep apnea: impact of beta2-adrenergic receptor polymorphisms[J]. *BMC Med*. 2007;5:1.
- [25] Reiter R. J., Tan D. X., Rosales-Corral S., et al. The universal nature, unequal distribution and antioxidant functions of melatonin and its derivatives[J]. *Mini Rev Med Chem*. 2013;13(3):373-84.
- [26] Zhang H. M., Zhang Y. Melatonin: a well-documented antioxidant with conditional pro-oxidant actions[J]. *J Pineal Res*. 2014;57(2):131-46.
- [27] Rong B., Wu Q., Reiter R. J., et al. The Mechanism of Oral Melatonin Ameliorates Intestinal and Adipose Lipid Dysmetabolism Through Reducing Escherichia Coli-Derived Lipopolysaccharide[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021.

- [28] Xu H., Yi H., Guan J., et al. Effect of continuous positive airway pressure on lipid profile in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Atherosclerosis*. 2014; 234(2): 446-53.
- [29] Dorkova Z., Petrasova D., Molcanyiova A., et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome[J]. *Chest*. 2008;134(4):686-92.
- [30] Cuhadaroglu C., Utkusavas A., Ozturk L., et al. Effects of nasal CPAP treatment on insulin resistance, lipid profile, and plasma leptin in sleep apnea[J]. *Lung*. 2009; 187(2): 75-81.
- [31] Barceló A., Miralles C., Barbé F., et al. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea[J]. *Eur Respir J*. 2000; 16(4): 644-7.
- [32] Barnaś M., Maskey-Warzęchowska M., Bielicki P., et al. Diurnal and nocturnal serum melatonin concentrations after treatment with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Pol Arch Intern Med*. 2017;127(9):589-96.
- [33] Robinson G. V., Pepperell J. C., Segal H. C., et al. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials[J]. *Thorax*. 2004; 59(9): 777-82.
- [34] Michailidis V., Steiropoulos P., Nena E., et al. Continuous positive airway pressure treatment: effect on serum lipids in patients with obstructive sleep apnoea[J]. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:231-8.
- [35] 邓华聪, 临床内科杂志刘东方 %J. 肥胖症与脂质代谢[J]. 2003(03):116-8.
- [36] Kobayashi J., Nohara A., Kawashiri M. A., et al. Serum lipoprotein lipase mass: clinical significance of its measurement[J]. *Clin Chim Acta*. 2007;378(1-2):7-12.
- [37] 杨秀颖, 张莉, 陈熙, et al. 2型糖尿病周围神经病变机制研究进展[J]. 2016(5):598-602.
- [38] Szymd B., Rogut M., Białasiewicz P., et al. The impact of glucocorticoids and statins on sleep quality[J]. *Sleep Med Rev*. 2021;55:101380.

收稿日期: 2021 年 10 月 22 日

出刊日期: 2021 年 11 月 23 日

引用本文: 李艺然, 任骏, 血脂代谢异常与 OSA [J]. 国际临床研究杂志, 2021, 5(4) : 57-61.

DOI: 10.12208/j.ijcr.20210041

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2021 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。 <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS