中华高血压杂志（中英文）
CHINESE JOURNAL OF HYPERTENSION
ISSN 1673-7245
CN 11-5540/R
主管：国家疾病预防控制局
主办：中华预防医学会
福建医科大学

高原地区阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征双重缺氧对高血压的影响研究进展

吴 雪，马晓峰，赵 翔

在线阅读 View online: https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024-0239

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

神经源性高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征非手术治疗1例

中华高血压杂志. 2023, 31(2): 190-192 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2023.02.018

血清微小RNA及体重指数与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征伴高血压发生风险的相关性

中华高血压杂志. 2023, 31(8): 782-784 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2023.08.017

肥胖和阻塞性睡眠呼吸暂停儿童的诊室血压监测

中华高血压杂志. 2023, 31(1): 44-44 https://doi.org/${suggestArticle.doi}

合并不同程度阻塞性睡眠呼吸暂停的高血压患者的主动脉根部直径

中华高血压杂志. 2023, 31(1): 100-100 https://doi.org/${suggestArticle.doi}

高血压患者阻塞性睡眠呼吸暂停筛查诊治流程

中华高血压杂志. 2024, 32(10): 906-918 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024.10.002

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征合并高血压患者全基因组甲基化及葡萄糖转运蛋白4基因的DNA甲基化与并发糖尿病的关系

中华高血压杂志. 2024, 32(5): 453-463 https://doi.org/10.16439/j.issn.1673-7245.2024.05.009

关注微信公众号，获得更多资讯信息

中华高血压杂志

·综 述·

高原地区阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征双重缺氧对高血压的影响研究进展

吴雪[1,2], 马晓峰[2], 赵翔[3]
1. 青海大学临床医学院, 青海 西宁 810000; 2. 青海省心脑血管病专科医院干部保健科;
3. 青海省心脑血管病专科医院急诊科

高血压是体循环动脉压升高所致的慢性心血管综合征, 其发生与发展受诸多因素影响。近年来, 许多研究表明缺氧在高血压的发病机制中起重要作用。暴露于高原长期慢性缺氧(chronic hypoxia), 会使交感神经激活、缺氧诱导因子及其下游靶基因激活、氧化应激增强, 造成血管损伤、收缩以及重构, 导致血压升高。而阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)除了特征性的慢性间歇性缺氧(chronic intermittent hypoxia)对血管本身造成的危害外, 与之伴随的内分泌失衡、夜间高碳酸血症、睡眠碎片化等均可影响机体动脉血压的调节, 加速高血压的发展进程。对于久居高原罹患 OSAHS 的患者, 存在"慢性缺氧+慢性间歇性缺氧"重叠缺氧状态, 而且受气候、社会、文化因素影响, 高血压发生发展进程、危险因素、临床表现及不良心血管预后都有独特性。因此, 探索和关注久居高原罹患 OSAHS 患者的高血压发病机制及临床表现尤为重要。

1 流行病学

低氧低压是高原最主要的环境特征, 生物体内氧气的生物利用度降低, 导致高原地区高血压患病率升高[1]。高原普通人群的高血压患病率可达 33.0%[2], 并且海拔与高血压患病率之间存在相关性。高海拔地区的高血压患病率高于中等海拔地区[3]。海拔每增加 100 m, 高血压的患病率增加 2%[4]。

近年来, OSAHS 发病率明显升高[5]。OSAHS 是指睡眠时因气道塌陷或气管痉挛导致呼吸道部分或完全阻塞, 造成夜间反复发生呼吸暂停和中断事件, 进而导致慢性间歇低氧血症和高碳酸血症的缺氧状态。慢性间歇性缺氧是 OSAHS 的主要特征, 即夜间低氧-常氧循环出现, 血氧最低可达 20% 甚至更低, 但随之即可恢复常氧水平, 夜间动脉血氧饱和度波动幅度大。同时, OSAHS 与高血压的发病和死亡均独立相关。30%～70% 的 OSAHS 患者合并高血压, 同时 30%～80% 的高血压患者合并 OSAHS, 在顽固性高血压患者中, OSAHS 患病率甚至超过 80%[6]。

研究表明, OSAHS 在高原的发病率高于平原; 在部分高海拔地区 OSAHS 患病率高达 26.9%; 高原地区 OSAHS 患病风险较低海拔地区高 1.82～1.91 倍[7-8]。然而, 由于大部分高海拔地区医疗资源有限, 对于 OSAHS 的认知及诊断存在明显不足。与正常高原人群相比, 慢性高原病患者表现出更为严重的呼吸暂停以及较低的平均血氧饱和度。通过比较汉族和藏族高原 OSAHS 的特征发现, 藏族人在 3 200 m 处表现出更严重的阻塞性睡眠呼吸暂停、低氧血症和更长的呼吸暂停持续时间, 并且与更高的心率和血压相关[9]。这可能与不同民族对缺氧环境的适应性不同有关。提示在高原 OSAHS 患者中遗传及民族因素在其疾病进展中可能起到相互作用[10]。以上研究提示高海拔、慢性高原病以及种族等可能是高原 OSAHS 的危险因素。

2 双重低氧影响血压的机制

久居高原罹患 OSAHS 的患者需要接受环境、慢性缺氧、夜间慢性间歇性缺氧以及高碳酸血症等挑战, 其中以慢性缺氧联合夜间慢性间歇性缺氧最为突出, 可使机体发生一系列病理生理变化, 从而对血压产生一定影响。

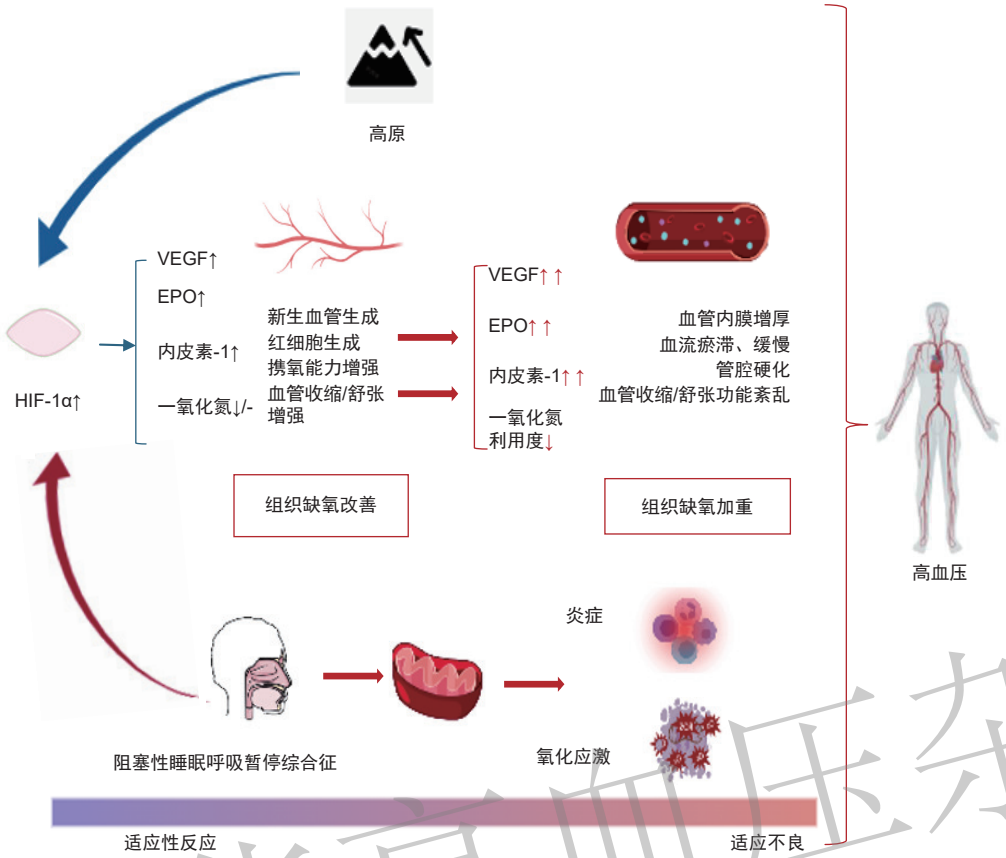
2.1 血管内皮功能障碍和血管重塑 缺氧可诱导氧化应激增强以及缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)表达增强, HIF 可启动多个缺氧靶基因的转录, 包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、内皮素-1 等(图 1)。这些缺氧靶基因会引起一系列信号转导的级联反应, 参与细胞氧供代谢、细胞增殖凋亡、炎症反应以及血管内皮功能障碍和血管重塑的病理生理过程, 与高血压及其并发症的发生和发展密切相关[11]。在大多数研究中, 高原慢性缺氧通常引起适应

doi: 10.16439/j.issn.1673-7245.2024-0239
基金项目: 2022 年青海省创新平台建设专项(2022-SF-L1)
通信作者: 马晓峰, E-mail: 13519750065@163.com

中华高血压杂志

性 HIF-1α 激活[12]，相比之下，OSAHS 引起的慢性间歇性缺氧和再氧合的循环与缺血再灌注导致的机体损伤相似，这种损伤通常会引起更严重的氧化应激。在慢性间歇性缺氧暴露后线粒体产生大量活性氧，活性氧累积进一步激活蛋白激酶 C，后者通过雷帕霉素靶标激活 HIF-1α 合成的同时又可通过脯氨酰羟化酶途径抑制 HIF-1α 降解，上述原因共同导致 OSAHS 患者 HIF-α 水平持续升高。故而慢性缺氧与慢性间歇性缺氧重叠作用将导致更加强烈并持续的氧化应激状态以及更高水平的 HIF-1α[13]。激活的 HIF-1α 会通过作用于 VEGF、EPO、内皮素-1、一氧化氮引起血管内皮结构功能障碍、血流动力学改变以及血管重塑。

2.1.1　VEGF 激活对血管内皮的影响　VEGF 在血管内膜增厚、新生血管形成、血管通透性增加并且在维持血管结构和功能中发挥调控作用[14]。但血管内膜过度增厚会增加氧从管腔扩散所需的距离而产生缺氧区，导致局部氧化应激，这反过来可能会加重血管内皮的炎症状态，加重内皮结构和功能障碍，影响高血压的发生发展。研究证实，VEGF 水平与高血压的不良预后明显相关[15]。



注：VEGF 为血管内皮生长因子；EPO 为促红细胞生成素；HIF-1α 为缺氧诱导因子-1α；↑为升高；↓为降低；-为不变 。

图 1　双重缺氧致缺氧诱导因子及其下游靶基因激活

在高原动物及人群血液中均发现 VEGF 水平显著升高[16-18]，这有助于适应高原缺氧环境[19]。在动物研究中发现，VEGF 水平与海拔梯度呈正相关。此外，性别相同的高海拔地区健康藏族居民的外周血 VEGF 水平显著高于中海拔地区居民，中海拔地区汉族居民的 VEGF 水平高于低海拔地区汉族居民[20]，提示高原血清 VEGF 水平与海拔水平有剂量依赖性，并且与高血压易感性增加相关。研究表明，OSAHS 患者血清 VEGF 水平高于健康对照组，且中重度 OSAHS 组高于轻度 OSAHS 组[21]。与之类似，OSAHS 患者夜间血压、血清 HIF-1α 及 VEGF 水平高于对照组，且夜间血压升高程度、血清 VEGF 水平与 OSAHS 严重程度呈正相关。这提示 OSAHS 患者夜间血压升高可能与循环中 HIF-1α、VEGF 异常增加有关。此外，HIF-1α 还可通过提高 VEGF mRNA 的稳定性来增强其活性。总之，慢性缺氧与慢性间歇性缺氧引起的 VEGF 升高程度受缺氧程度和时间影响。除此之外，VEGF 还可通过自分泌方式调节造血细胞，与另一个缺氧靶基因 EPO 产生协同作用。

2.1.2　EPO 激活对血流动力学的影响　EPO 通过增加红细胞数量以及提高血红蛋白浓度来提高机体氧气运输和释放，可在一定程度上减轻缺氧对组织器官的损伤。但 EPO 过度表达会引起一系列失代偿反应，造成红细胞结构、数量和功能异常病理改变，导致血流缓

中华高血压杂志

慢、微循环瘀滞等血流动力学改变,进而使小动脉管壁结构改变,管腔硬化加速或狭窄,增加外周血管阻力进而影响血压调节,导致高血压。同时,红细胞具有分泌一氧化氮的功能,参与机体血压调节[22]。

高原健康居民 EPO 水平、红细胞数量、血红蛋白浓度明显高于平原居民。高水平的血红蛋白浓度与世居高原的藏族人群高血压发病有关。此外,合并高原红细胞增多症的高血压患者更易发生致死致残的合并症如脑出血[23]。提示红细胞数量增多、血红蛋白浓度升高与高血压引发的不良事件相关。中重度 OSAHS 患者血清 HIF-1α、EPO 水平高于轻度 OSAHS 患者及正常组[24],但其红细胞压积不增加或仅有轻度增加。与之类似,在慢性间歇性缺氧暴露大鼠模型中,其红细胞压积仅在低 CO_2 水平增加,在等 CO_2 水平不增加,这提示 HIF-1α、EPO 参与慢性间歇性缺氧氧化应激过程,但在等 CO_2 水平时该反应是不敏感的。同样,在高原 OSAHS 患者中也发现血清 EPO 及血细胞比容与对照组间无明显差异,但其中性粒细胞、促炎细胞因子水平升高,提示在这类患者中 EPO 在调控红细胞数量及血红蛋白浓度方面产生了中和效应,但在炎症反应中产生了叠加效应。

2.1.3 内皮素-1 激活对血管内皮的影响 内皮素-1 是人体中最强且作用持续时间最久的血管收缩因子。内皮素-1 与内皮素受体 A(endothelin receptor A, ETA)结合可发挥血管加压效应,因此,内皮素-1 在调节微循环系统血流和维持循环系统功能方面发挥重要作用。此外,内皮素-1 也具有促血管内皮细胞增殖作用,可致血管壁增厚[25]。研究证实,内皮素-1 水平不仅与全身性血压升高相关,还与高血压、劲动脉病变、高血压脑出血的严重程度和预后相关[26-27]。

慢性缺氧是内皮素-1 释放的重要刺激因素,在慢性缺氧暴露的第 14 天,内皮素-1 前体分子的转录水平即可升高约 100 倍。高原居民血浆内皮素-1 及血压随海拔高度呈升高趋势,其机制与内皮素-1 水平升高致颈动脉体化学敏感性增加有关。研究证实,中重度 OSAHS 患者血浆内皮素-1 含量与内皮功能障碍高度相关[28],并且内皮素-1 水平随呼吸暂停低通气指数增加呈升高趋势,证实慢性间歇性缺氧是内皮素释放的刺激因素。此外,内皮素受体拮抗剂可抑制 OSAHS 患者夜间收缩压的增加,进一步证实了内皮素-1 在缺氧相关高血压中的作用。

由一氧化氮介导的内皮素-1 与内皮素受体 B(endothelin receptor B, ETB)的结合则发挥血管舒张效应,可抵消 ETA 的缩血管作用以及参与内皮素-1 的清除。

2.1.4 一氧化氮水平对血管内皮的影响 VEGF 和内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)可调控内皮细胞释放一氧化氮。一氧化氮有抗有丝分裂、扩张血管和抗血栓形成功能,是维持循环系统正常生理功能的重要调节因子。缺氧条件下,eNOS 基因表达下调使一氧化氮合成受抑[29],而氧化应激又可使其过量清除、生物利用度减低,致动脉压升高。

高原人群血浆一氧化氮及 eNOS 含量与海拔高度呈负相关。研究提示,久居高原人群的微循环功能障碍不仅与一氧化氮生物利用度有关,还与其他因素如氧化应激产物、炎症因子等的直接毒性或收缩作用有关。OSAHS 与一氧化氮水平的相关性已被证实[30]。在 OSAHS 高血压患者中,呼吸阻塞程度与一氧化氮水平呈负相关[31],并且一氧化氮/内皮素-1 降低与其认知障碍严重程度相关[32]。

研究证实,无论是慢性间歇性缺氧还是慢性缺氧都会引起血管活性因子中 VEGF、EPO、内皮素-1 合成增多,一氧化氮、eNOS 合成减少或利用度下降,舒血管因子和缩血管因子比例失调,进而导致血管内皮结构和功能紊乱。高原紫外线、低气压等环境因素与 OSAHS 的睡眠碎片化、高碳酸血症等病理因素混杂会引起高原 OSAHS 患者体内氧化/抗氧化平衡严重失调,机体处于强烈的氧化应激状态。氧化应激又通过活性氧的堆积导致炎症、线粒体功能障碍和脂质过氧化,直接或间接损伤血管内皮,加重血管内皮功能障碍。而血管内皮损伤与高血压互为因果。总而言之,在高原 OSAHS 患者中,缺氧、血管内皮细胞功能障碍、高血压三者的关系密不可分,缺氧和高血压是内皮损伤的始动因素,而内皮损伤的程度也可以反映缺氧和高血压病情的严重程度,血管内皮损伤又可进一步加重缺氧。

2.2 神经内分泌异常 缺氧是动脉血压调节的刺激因素之一。动脉血中氧分压降低除了刺激化学感受器兴奋,诱导交感神经张力增加以外,还可使下丘脑-垂体-肾上腺轴同步激活。交感神经不仅可以通过改变神经元活动调整呼吸节律,而且可以通过体液调节改变全身血流量分布,使外周血管收缩引起血压升高。此外,下丘脑-垂体-肾上腺轴激素可通过水钠潴留、增加血管对儿茶酚胺敏感性等途径引起血压升高。一般来说,高原低氧暴露通常引起机体适应性反应,而 OSAHS 则可触发一系列病理生理学改变。

2.2.1 缺氧对下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响 低压低氧暴露早期,除了促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone, ACTH)诱导皮质醇分泌增加以外,激活的交感神经还可通过儿茶酚胺等物质增强肾上腺对 ACTH 的敏感性,从而导致循环皮质醇水平升高,且这种皮质醇水平升高与氧分压、海拔高度、暴露时间具有相关性,最终通过升高血压、改变心输出量等途径

中华高血压杂志

提高对高海拔的耐受性[33]。随着缺氧时间延长，机体失代偿致下丘脑-垂体-肾上腺轴的节律发生紊乱，引起促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)、精氨酸加压素、ACTH、糖皮质激素分泌失衡，随后水钠潴留、血管收缩致血压升高，肥胖、胰岛素抵抗、血脂紊乱和高凝状态致不良心血管事件发生增加。在 OSAHS 患者中亦发现高水平的 ACTH、皮质醇，且激素水平与夜间呼吸暂停事件数、夜间觉醒次数呈正相关，而持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)治疗可使循环皮质醇正常化，提示慢性间歇性缺氧是 ACTH、皮质醇分泌的刺激因素之一。此外，夜间睡眠碎片化及昼夜节律紊乱可致日间皮质醇水平生理性下降减慢、夜间皮质醇水平增加。在非 OSAHS 的库欣综合征患者中发现，其睡眠效率减低、觉醒频率增加，表明高水平糖皮质激素可对睡眠产生负面影响[34]。

久居高原罹患 OSAHS 的患者，这种双重缺氧模式、睡眠障碍、极端的气候环境以及交感神经持续激活等因素可显著影响下丘脑-垂体-肾上腺轴的生理活动，因此预计这类患者的皮质醇浓度会更高，形成代谢紊乱、血压升高、睡眠障碍加重的恶性循环。

2.2.2　缺氧引起交感神经持续激活　在高原暴露早期，机体主要表现为血压、通气量、心率变化以及自主神经失衡(交感神经兴奋/副交感神经抑制)、酸碱平衡改变等一系列适应性反应。随着暴露时间延长，则主要表现为交感神经持续兴奋和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)激活，引起血压升高及血液重新分配[35]。但交感神经兴奋机制仅在初入高原时是通过化学反射介导的，随着对高原的适应，这种化学驱动逐渐减少。然而，即使对暴露于高原的受试者采用提高吸入气氧浓度、15 min 内输注 1 000 mL 生理盐水增加容量负荷的方式消除化学感受性反射和压力感受性反射，其交感神经仍处于过度激活状态，提示缺氧引起的化学感受性反射和脱水引起的压力反射在高海拔条件下并不是使交感神经过度激活的主要原因，但目前其交感神经持续兴奋的机制仍不明确，可能涉及外周自主神经反射和中枢神经通路的改变[36]。可以肯定的是，高原缺氧暴露会导致压力反射依赖性自主神经功能障碍[37]，主要表现为压力感受器敏感性降低，动脉压力反射功能受损，交感神经过度激活[38]，导致血压升高。

OSAHS 患者夜间反复出现缺氧-复氧事件，处于间断性低氧血症和高碳酸血症的病理状态，氧分压降低和二氧化碳分压升高可直接刺激化学感受器，兴奋交感神经，刺激儿茶酚胺释放，收缩外周血管，使血压升高。此外，OSAHS 患者睡眠期间呼吸暂停开始时，胸腔内负压更负，使回心血量增多；而当呼吸暂停结束时，胸腔内负压减小，回心血量减少；回心血量的改变可以直接刺激压力感受器引起交感神经兴奋、RAAS 激活，收缩外周血管，使血压升高。这种夜间交感神经活动增强和血压升高会延续至白天。与慢性缺氧类似，OSAHS 患者和慢性间歇性缺氧暴露的啮齿类动物也表现出压力反射功能减弱以及循环血管活性激素水平升高。但慢性间歇性缺氧诱导的自主神经改变依赖于颈动脉体，并且在慢性间歇性缺氧诱导的高血压中起主要作用。这种机制目前尚未完全阐明，但可能与以下机制有关：①慢性间歇性缺氧通过内皮素-1 与颈动脉体内的 ETA受体结合诱导颈动脉体缺氧超敏反应，使颈动脉体对缺氧反应增强；②慢性间歇性缺氧通过降低颈动脉体一氧化氮水平减弱其对颈动脉体化学感受器放电的抑制作用[39]；③慢性间歇性缺氧通过增加位于颈动脉体球细胞中的功能性血管紧张素 II 受体数量来增加颈动脉体缺氧敏感性；④颈动脉体中促炎性因子含量增加也与其对缺氧敏感性增强有关。研究发现，低氧低压暴露可增加颈动脉体感觉活动并增强颈动脉体感觉神经对随后急性缺氧的反应[40]，这可能加重高原 OSAHS 患者夜间交感神经兴奋。

2.2.3　交感神经激活引起激素、神经递质改变　高原 OSAHS 患者神经调节涉及多种机制的复杂整合，其交感神经过度激活引起儿茶酚胺分泌、RAAS 激活等在高血压发生发展过程中发挥重要作用[41-42](图 2)。

OSAHS 患者和高原人群均具有较高水平的儿茶酚胺[43-44]。研究报道，高原居民由于交感神经持续兴奋、肾上腺素受体被长期占用，其肾上腺素受体下调[45]。但最新动物实验发现，为应对高原低氧低温环境，心血管对肾上腺素刺激的敏感性增加，致血压升高[46]。经 CPAP、改良悬雍垂腭咽成形术等治疗后 OSAHS 患者儿茶酚胺及血压水平均可下降，提示交感神经活动在 OSAHS 相关高血压中起中介作用[47-48]。

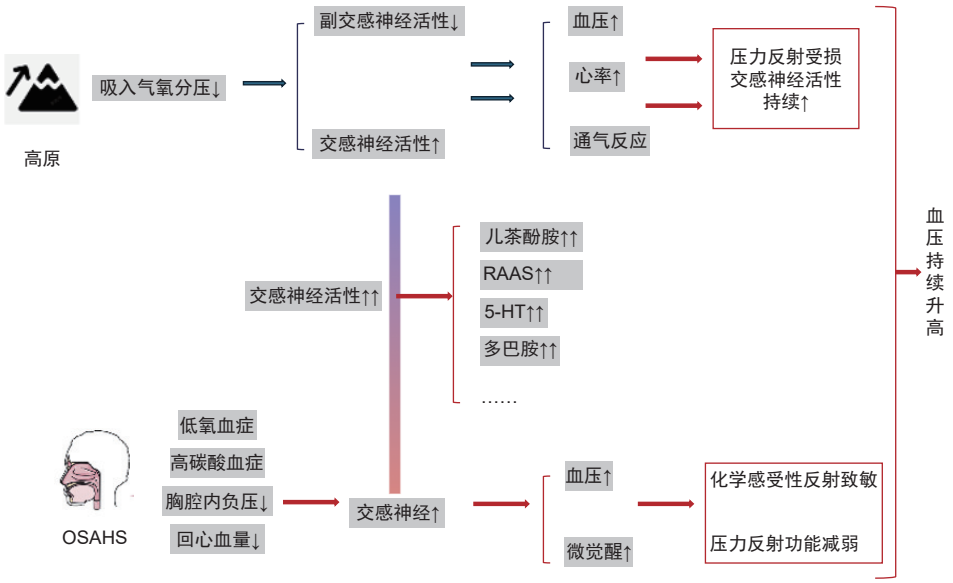
除了儿茶酚胺水平升高外，高原居民、OSAHS 患者均存在 RAAS 激活。据报道，OSAHS 患者心率、收缩压、血浆肾素活性、醛固酮水平、血管紧张素 II 水平升高与呼吸暂停低通气指数相关[49-50]。RAAS 活性、去甲肾上腺素及加压素水平在久居高原人群平均动脉压升高中发挥重要作用[51]。

5-羟色胺是一种与睡眠呼吸密切相关的神经递质。外周血中的 5-羟色胺可通过肺牵张反射、颈动脉压力感受器、化学感受器等方式参与睡眠觉醒周期、呼吸节律以及颏舌肌舒缩的调节，因而对睡眠呼吸发挥重要的调节作用[52]。除此之外，5-羟色胺还可通过促进血管平滑肌细胞的收缩、增殖和迁移，促进血小板黏附致微循环障碍等途径参与血压调节。OSAHS

中华高血压杂志

患者循环中 5-羟色胺水平高于健康人，且 5-羟色胺水平与 OSAHS严重程度呈正相关[53]。高原动物及居民也具有较高水平的 5-羟色胺，并且与通气反应及外周化学反应感受器敏感性相关[54-55]。

此外，多巴胺水平升高也参与了高原高血压、OSAHS相关高血压的发生发展[56-57]。



注：OSAHS 为阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征；RAAS 为肾素-血管紧张素-醛固酮系统；5-HT 为 5-羟色胺；↑为升高；↓为降低。

图 2　缺氧引起交感神经激活

3　高原 OSAHS 罹患高血压患者的临床特征

如上所述，高原人群和 OSAHS 患者都存在着交感神经流出增强，压力反射敏感性降低的自主神经功能障碍，自主神经功能障碍可表现为睡眠期间自发的微觉醒，睡眠质量差、睡眠周期性呼吸减少等睡眠障碍以及血压昼夜节律的异常。

3.1　睡眠障碍　OSAHS 患者由于上呼吸道阻塞导致夜间反复发生呼吸暂停和中断事件，具有夜间打鼾、憋醒、微觉醒、日间嗜睡等临床特征。在高原地区，由于对缺氧或二氧化碳水平变化的敏感性增加会表现出一种适应性通气反应——高海拔周期性呼吸(periodic breathing at high altitudes)，即深呼吸-快速呼吸-中枢性呼吸暂停交替。据报道，与常压低氧相比，高原低压缺氧模式对夜间呼吸和睡眠结构的影响更加显著，并且更易导致高海拔周期性呼吸。而夜间周期性呼吸可导致频繁觉醒，导致睡眠结构紊乱[58-59]，引起睡眠障碍。在高原 OSAHS 患者中，呼吸暂停低通气指数、平均呼吸暂停时间、最长呼吸暂停时间和血氧饱和度＜90%均随海拔高度升高而升高，平均脉搏氧饱和度、最低脉搏血氧饱和度和心率随海拔升高而显著降低[60-61]。因此，患者睡眠参数的改变是继发于中枢性睡眠呼吸暂停的，并且与海拔高度相关，这表明在这类患者中阻塞性和中枢性事件是相互关联的，中枢性事件继发于机体对低氧低压过度通气反应，并且进一步促进阻塞性事件发生[62]。乙酰唑胺可以通过降低周期性呼吸发生比例、提高血氧饱和度以及利尿作用来降低高原 OSAHS 患者的血压[63]。此外，夜间氧疗能降低周期性呼吸发生率以及呼吸暂停低通气指数，有效提高睡眠效率[64-65]。但上述研究样本量较小，仍需进一步扩大样本量研究证实。

3.2　循环系统改变　在高原进行的一项回顾性研究中发现，与单纯高血压组相比，OSAHS 合并高血压患者夜间血压升高且波动大，提示这类患者更易发生血压昼夜节律异常，并且与其夜间睡眠质量差密切相关。同时，在该研究中观察到应用同种降压药治疗后，OSAHS 合并高血压组降压效果差，血压控制率低，这提示这类患者更应采用降压药联合夜间氧疗(如 CPAP)改善缺氧，控制血压，从而降低心血管不良事件。

由于夜间呼吸暂停事件的频发，高原 OSAHS 患者夜间心肌细胞严重缺氧及交感神经与迷走神经失衡，易致夜间心律失常，猝死风险升高。此外，高原 OSAHS 合并高血压患者发生室性早搏、右束支传导阻滞、房室传导阻滞、窦性心动过缓的风险增高，预后欠佳。

慢性间歇性缺氧与慢性缺氧重叠可致肺动脉压升高，因此这类患者心脏结构改变以右心房、右心室增大为主，肺循环阻力升高致右心负荷加重；血压控制欠佳可引起左心负荷加重，因此其心力衰竭发生概率升高，预后恶化。

3.3　认知障碍　与平原地区患者相比，OSAHS 患者在中等海拔地区可表现出较严重的临床症状(如白天

中华高血压杂志

过度嗜睡、注意力不集中、记忆问题和情绪变化)以及较严重的低氧血症，这与血管和呼吸系统疾病的风险增加有关[66]。研究发现，高原 OSAHS 患者脑功能区变化与平原组不同，这与其认知功能障碍有关[7]。

4　结语与展望

如本文介绍，高原 OASHS 患者具有“重叠缺氧”的特征，具有双向和剂量-反应关系，OASHS 可加速高原适应性反应向适应不良转变，而高原适应性通气反应又反过来加重 OSAHS 严重程度，导致高血压发病率升高且控制欠佳。这种复杂的病理机制涉及血管内皮损伤、氧化应激增强、炎症反应及神经内分泌调控等多方面因素。此外，在评估这类患者罹患高血压的危险因素时，除传统因素外，更应关注高原暴露时间和程度、气候、饮食、民族等因素。但目前针对这种重叠缺氧模式下高血压的模型较少。

为改善高原 OASHS 相关高血压患者的预后和生活质量，未来的研究方向包括：①深入探讨慢性缺氧与慢性间歇性缺氧下的分子机制，特别是 HIF-1α、VEGF、EPO、内皮素-1 等因子之间的相互作用以及对血压的影响；②分析基因多态性对高原 OSAHS 相关高血压的影响；③制定特异性诊断标准并优化治疗方案，如评估 CPAP 在高原地区的有效性；④寻找新的药物靶点，如开发针对上述因子的抑制剂；⑤长期追踪这类患者的心血管健康状况，以评价现有干预措施的效果；⑥研究昼夜节律变化，探索改善睡眠质量对血压控制的影响。

参考文献

[1] Mamdouh H, Alnakhi WK, Hussain HY, et al. Prevalence and associated risk factors of hypertension and pre-hypertension among the adult population: findings from the Dubai Household Survey, 2019[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2022, 22(1): 18.

[2] Zhang X, Zhang Z, Ye R, et al. Prevalence of hypertension and its relationship with altitude in highland areas: a systematic review and meta-analysis[J]. Hypertens Res, 2022, 45(8): 1225-1239.

[3] 唐召云, 何杨, 陈聪, 等. 跨高原地区纳西族农村人群缺血性心血管疾病发病风险评估[J]. 中国全科医学, 2022, 25(36): 4522-4527.

[4] Zhang Y, Yang Y, Wu X, et al. The association between altitude and the prevalence of hypertension among permanent highlanders[J]. Hypertens Res, 2022, 45(11): 1754-1762.

[5] 苏小凤, 刘霖, 仲琳, 等. 中国阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患病率的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(10): 1187-1194.

[6] 黄楷壮. 高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停的研究进展[J]. 内科, 2022, 17(3): 289-292.

[7] Qin Z, Kang D, Feng X, et al. Resting-state functional magnetic resonance imaging of high altitude patients with obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 15546.

[8] Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(8): 687-698.

[9] Tan L, Li T, Luo L, et al. The characteristics of sleep apnea in Tibetans and Han long-term high altitude residents[J]. Nat Sci Sleep, 2022, 14: 1533-1544.

[10] Heiniger G, Walbaum S, Sartori C, et al. Altitude-induced sleep apnea is highly dependent on ethnic background (Sherpa vs. Tamang)[J]. High Alt Med Biol, 2022, 23(2): 165-172.

[11] Zhang A, Nakano D, Morisawa N, et al. Effects of molidustat, a hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor, on sodium dynamics in hypertensive subtotally nephrectomized rats[J]. J Pharmacol Sci, 2021, 146(2): 98-104.

[12] Zhang P, Li Z, Yang F, et al. Novel insights into plasma biomarker candidates in patients with chronic mountain sickness based on proteomics[J]. Biosci Rep, 2021, 41(1): BSR20202219.

[13] Pena E, El Alam S, Siques P, et al. Oxidative stress and diseases associated with high-altitude exposure[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(2): 267.

[14] 邓林华, 温玉, 张运娇, 等. 血管内皮功能障碍与高血压关系的研究进展[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(10): 935-940.

[15] 郑海军, 戴凯茜, 娄晓辉, 等. 缺氧诱导因子-1α/血管内皮生长因子通路表达与高血压脑出血破入脑室患者颅内压及预后的相关性[J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(3): 283-286.

[16] Soliman MM, Aldhahrani A, Althobaiti F, et al. Characterization of the impacts of living at high altitude in taif: oxidative stress biomarker alterations and immunohistochemical changes[J]. Curr Issues Mol Biol, 2022, 44(4): 1610-1625.

[17] O'Brien KA, Murray AJ, Simonson TS. Notch signaling and cross-talk in hypoxia: a candidate pathway for high-altitude adaptation[J]. Life (Basel), 2022, 12(3): 437.

[18] Bai J, Li L, Li Y, et al. Genetic and immune changes in Tibetan high-altitude populations contribute to biological adaptation to hypoxia[J]. Environ Health Prev Med, 2022, 27: 39.

[19] Mallet RT, Burtscher J, Pialoux V, et al. Molecular mechanisms of high-altitude acclimatization[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(2): 1698.

[20] 哈小琴, 贾庆华, 李兵, 等. 不同海拔不同民族健康人群 EPCs 数、VEGF 和 HIF-1α 浓度的研究[J]. 西北国防医学杂志, 2020, 41(10): 595-601.

[21] 赵洪焕, 韩素桂, 陈艳梅, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者 VEGF、CTRP5 和 NLR 的检测及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(9): 1117-1120,1124.

[22] Tsuda K. Red blood cell abnormalities and hypertension[J]. Hypertens Res, 2020, 43(1): 72-73.

[23] 炜桑, 小平措. 合并红细胞增多症对高原高血压患者脑出血风险的影响[J]. 海军医学杂志, 2020, 41(6): 681-684.

[24] 罗婧, 郭军红. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清 HIF-1α、EPO 水平与认知的相关性[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(9): 1433-1437.

[25] Trensz F, Bortolamiol C, Kramberg M, et al. Pharmacological characterization of aprocitentan, a dual endothelin receptor antagonist, alone and in combination with blockers of the renin angiotensin system, in two models of experimental hypertension[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2019, 368(3): 462-473.

[26] 宋晓琳. 原发性高血压患者血管紧张素Ⅱ、内皮素-1 水平与颈动脉病变的关系[J]. 心脑血管病防治, 2021, 21(3): 280-281,290.

[27] 康康, 范超平, 蔡盈盈. 高血压脑出血患者高迁移率族蛋白-1、铁蛋白、血管内皮素-1 的表达及其临床意义[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(1): 74-77.

[28] Harańczyk M, Konieczyńska M, Płazak W. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea patients[J]. Sleep Breath, 2022, 26(1): 231-242.

[29] 王艳炜, 李霞, 耿彬, 等. 长期高盐所致高血压大鼠主动脉 eNOS 蛋

中华高血压杂志

白表达及主动脉血管平滑肌细胞 BKCa 电流的变化[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(13): 2154-2158.
[30] Wu ZH, Tang Y, Niu X, et al. The role of nitric oxide (NO) levels in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a meta-analysis[J]. Sleep Breath, 2021, 25(1): 9-16.
[31] 赵营, 翁军, 马英, 等. 高血压合并 OSAHS 患者 PSG 与血清 ET-1、NO、Hcy、LP 及 CRP 水平的相关性研究[J]. 中国医药导报, 2021, 18(13): 93-95,99.
[32] 朱晓颖, 崔紫阳, 刘聪辉, 等. NO/ET-1 比值及 Hcy 水平与 OSAHS 患者认知功能障碍的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(11): 59-63.
[33] Vanderhaeghen T, Timmermans S, Watts D, et al. Reprogramming of glucocorticoid receptor function by hypoxia[J]. EMBO Rep, 2022, 23(1): e53083.
[34] Akset M, Poppe KG, Kleynen P, et al. Endocrine disorders in obstructive sleep apnoea syndrome: a bidirectional relationship[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2023, 98(1): 3-13.
[35] Alvarez-Araos P, Jiménez S, Salazar-Ardiles C, et al. Baroreflex and chemoreflex interaction in high-altitude exposure: possible role on exercise performance[J]. Front Physiol, 2024, 15: 1422927.
[36] Simpson LL, Stembridge M, Siebenmann C, et al. Mechanisms underpinning sympathoexcitation in hypoxia[J]. J Physiol, 2024, 602(21): 5485-5503.
[37] Beltrán AR, Arce-Álvarez A, Ramirez-Campillo R, et al. Baroreflex modulation during acute high-altitude exposure in rats[J]. Front Physiol, 2020, 11: 1049.
[38] Berthelsen LF, van Diepen S, Steele AR, et al. Duration at high altitude influences the onset of arrhythmogenesis during apnea[J]. Eur J Appl Physiol, 2022, 122(2): 475-487.
[39] Iturriaga R, Alcayaga J, Chapleau MW, et al. Carotid body chemoreceptors: physiology, pathology, and implications for health and disease[J]. Physiol Rev, 2021, 101(3): 1177-1235.
[40] Wang B, Peng YJ, Su X, et al. Olfactory receptor 78 regulates erythropoietin and cardiorespiratory responses to hypobaric hypoxia[J]. J Appl Physiol (1985), 2021, 130(4): 1122-1132.
[41] Prabhakar NR, Peng YJ, Nanduri J. Adaptive cardiorespiratory changes to chronic continuous and intermittent hypoxia[J]. Handb Clin Neurol, 2022, 188: 103-123.
[42] Simpson LL, Busch SA, Oliver SJ, et al. Baroreflex control of sympathetic vasomotor activity and resting arterial pressure at high altitude: insight from Lowlanders and Sherpa[J]. J Physiol, 2019, 597(9): 2379-2390.
[43] 马艳丽, 马晓虎. 高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者血浆儿茶酚胺、血浆醛固酮水平的相关研究[J]. 宁夏医学杂志, 2019, 41(2): 136-138.
[44] Ilyin EA, Larina IM, Nosovskii AM. Adrenocortical and sympathoadrenal systems, energy metabolism substrates in human blood during one-year exposure to hypobaric hypoxic, hypokinesia, and isolation[J]. Hum Physiol, 2023, 49(7): 793-799.
[45] Voelkel NF, Hegstrand L, Reeves JT, et al. Effects of hypoxia on density of beta-adrenergic receptors[J]. J Appl Physiol, 1981, 50(2): 363-366.
[46] Wearing OH, Nelson D, Ivy CM, et al. Adrenergic control of the cardiovascular system in deer mice native to high altitude[J]. Curr Res Physiol, 2022, 5: 83-92.
[47] Green M, Ken-Dror G, Fluck D, et al. Meta-analysis of changes in the levels of catecholamines and blood pressure with continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2021, 23(1): 12-20.
[48] Takeda Y, Kimura F, Takasawa S. Possible molecular mechanisms of hypertension induced by sleep apnea syndrome/intermittent hypoxia[J]. Life (Basel), 2024, 14(1):157.
[49] Loh HH, Lim QH, Chai CS, et al. Influence and implications of the renin-angiotensin-aldosterone system in obstructive sleep apnea: an updated systematic review and meta-analysis[J]. J Sleep Res, 2023, 32(1): e13726.
[50] Nicholl DDM, Hanly PJ, Zalucky AA, et al. Nocturnal hypoxemia severity influences the effect of CPAP therapy on renal renin–angiotensin–aldosterone system activity in humans with obstructive sleep apnea[J]. Sleep, 2021, 44(5): zsaa228.
[51] Palubiski LM, O'Halloran KD, O'Neill J. Renal physiological adaptation to high altitude: a systematic review[J]. Front Physiol, 2020, 11: 756.
[52] Moriya R, Kanamaru M, Okuma N, et al. Optogenetic activation of DRN 5-HT neurons induced active wakefulness, not quiet wakefulness[J]. Brain Res Bull, 2021, 177: 129-142.
[53] 王晶华. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血压及血浆 5-HT 的变化[D]. 长春:吉林大学, 2006.
[54] Zhong Z, Zhou S, Xiang B, et al. Association of peripheral plasma neurotransmitters with cognitive performance in chronic high-altitude exposure[J]. Neuroscience, 2021, 463: 97-107.
[55] Bai Z, Voituron N, Wuren T, et al. Role of glutamate and serotonin on the hypoxic ventilatory response in high-altitude-adapted plateau Pika[J]. Respir Physiol Neurobiol , 2015, 212: 39-45.
[56] Falla M, Giardini G, Angelini C. Recommendations for traveling to altitude with neurological disorders[J]. J Cent Nerv Syst Dis, 2021, 13: 11795735211053448.
[57] Angelini C. High altitude neurology[J]. J Integrated Health, 2024, 3(1): 173-180.
[58] Patrician A, Anholm JD, Ainslie PN. A narrative review of periodic breathing during sleep at high altitude: from acclimatizing lowlanders to adapted highlanders[J]. J Physiol, 2024, 602(21): 5435-5448.
[59] Tan L, Li Y, Chen H, et al. Sleep at high altitude: a bibliometric study and visualization analysis from 1992 to 2022[J]. Heliyon, 2024, 10(1): e23041.
[60] Hao L, Peng K, Bian Q, et al. Assessing the contribution of mild high-altitude exposure to obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome comorbidities[J]. Front Neurol, 2023, 14: 1191233.
[61] Wang H, Li X, Li J, et al. Sleep, short-term memory, and mood states of volunteers with increasing altitude[J]. Front Psychiatry, 2022, 13: 952399.
[62] Rojas-Córdova S, Torres-Fraga MG, Rodríguez-Reyes YG, et al. Altitude and breathing during sleep in healthy persons and sleep disordered patients: a systematic review[J]. Sleep Sci, 2023, 16(1): 117-126.
[63] 王椿清, 焦文成, 杜丽娜. 高原睡眠障碍发生机制及其防治药物[J]. 医药导报, 2022, 41(12): 1816-1821.
[64] 璐谭, 向东唐. 高原地区睡眠呼吸障碍特征及治疗的研究进展[J]. 四川大学学报(医学版), 2023, 54(2): 246.
[65] Sun X, Luo J, Wang Y. Comparing the effects of supplemental oxygen therapy and continuous positive airway pressure on patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Sleep Breath,2021,25(4): 2231-2240.
[66] Patiño MC, Bueno Florez SJ, Gallo L, et al. Gender and polysomnographic profiles findings in obstructive sleep apnea syndrome patients living in high altitude[J]. Nat Sci Sleep, 2021, 13: 547-556.

收稿日期:2024-07-11 **责任编辑**:张刘锋

中华高血压杂志