

睡眠障碍对脑卒中的影响研究进展

张爱荣 冯瑞 曾嵘

山西医科大学第五临床医学院,山西 太原 030000

通信作者:曾嵘

【摘要】 脑卒中是致残、致死主要的原因之一,随着人口老龄化,脑卒中给医疗经费带来的挑战与日俱增。近年来,睡眠障碍的国内外研究呈上升趋势,其作为卒中的发病因素及机制也逐渐被认识。目前,呼吸相关性睡眠障碍尤其是阻塞性睡眠呼吸暂停被认为是卒中的独立风险因素,其卒中风险估计增加 1 倍,而对其他形式的睡眠障碍是否会增加卒中的风险研究较少。本文就睡眠障碍对脑卒中影响的研究做一综述,概括呼吸性与非呼吸性睡眠相关疾病对脑卒中的影响。

【关键词】 脑卒中;睡眠障碍;阻塞性睡眠呼吸暂停;呼吸相关性睡眠障碍;非呼吸性睡眠相关疾病

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 07-0891-04

基金项目: 中国卒中学会脑血管病全程管理项目启航基金(编号:2020017)

Research progress on the effect of sleep disturbance on stroke

ZHANG Airong, FENG Rui, ZENG Rong

The Fifth School of Clinical Medicine, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

Corresponding author: ZENG Rong

【Abstract】 Stroke is one of the leading causes of disability and death. With the aging population, the challenges posed by stroke to medical funding will grow. In recent years, the research on sleep disorders in China and abroad is on the rise, and it is gradually recognized as the pathogenesis and mechanism of stroke. Currently, respiratory-related sleep disorders, especially obstructive sleep apnea, are considered as independent risk factors for stroke, with the risk of stroke estimated to be doubled. There are few studies on whether other forms of sleep disorders increase the risk of stroke. This paper reviews the studies on the effect of sleep disorders on stroke, summarizes the effects of respiratory and non-respiratory sleep-related diseases on stroke.

【Key words】 Stroke; Sleep disorders; Obstructive sleep apnea; Breathing-related sleep disorders; Non-respiratory sleep-related diseases

1 脑卒中概述

脑卒中是危害中国居民健康问题的主要原因之一,具有发病率高、致残率高及复发率高的特征。根据国家统计局发布的报告,近 5 a 来,脑卒中发病率持续增加,已成为城市及农村地区第三大死亡原因,且呈年轻化趋势。相关数据表明,中国 2019 年脑卒中的发病率,缺血性为 1 700/10 万,出血性为 306/10 万,仅次于恶性肿瘤及心脏疾病。对公认的卒中危险因素干预,包括糖尿病、高血压病,有助于卒中

的预防^[1]。目前越来越多的研究发现,睡眠模式,也会增加卒中的风险,包括睡眠时间和睡眠障碍^[2]。

2 睡眠障碍分类

目前,根据分类标准的不同,睡眠障碍的种类多种多样。根据与呼吸的关系,可分为呼吸相关性睡眠障碍、非呼吸相关性睡眠障碍,其中呼吸相关性睡眠障碍主要包括阻塞性睡眠呼吸障碍(obstructive sleep apnea, OSA)、中枢性睡眠呼吸障碍(central

DOI: 10.12083/SYSJ.220319

本文引用信息:张爱荣,冯瑞,曾嵘. 睡眠障碍对脑卒中的影响研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(7): 891-894. DOI: 10.12083/SYSJ.220319

Reference information: ZHANG Airong, FENG Rui, ZENG Rong. Research progress on the effect of sleep disturbance on stroke[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(7): 891-894. DOI: 10.12083/SYSJ.220319

sleep apnea, CSA)和混合型睡眠呼吸障碍;非呼吸相关性睡眠障碍包括睡眠时间过长或过短、快动眼动睡眠行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD)、睡眠运动相关障碍等。

3 呼吸相关性睡眠障碍与脑卒中

3.1 阻塞性睡眠呼吸暂停 OSA 是一种呼吸控制障碍,因上气道在睡眠时反复塌陷导致呼吸暂停的频繁发生,亦或是持续性低通气伴循环性血氧饱和度降低及觉醒。一项关于 OSA 患病率的横断面研究显示,中国 OSA 的患病率为 11%(95% CI 5%~17%),其中女性为 12%(95% CI 5%~19%),男性为 12%(95% CI 5%~20%)^[3]。

OSA 是缺血性脑卒中的重要危险因素,一项涵盖 107 例患者的 Logistic 回归分析显示,OSA 在醒后卒中患者中高度流行($OR=3.25, 95\% CI=1.397 \sim 8.38, P=0.0053$)^[4]。OSA 不仅影响卒中的发病率及病死率,且合并 OSA 的卒中患者预后更差。一项包括 638 例的关于 OSA 与中国脑卒中患者预后相关性的 meta 分析显示,与对照组相比,合并 OSA 的中国脑卒中患者预后更差,随访 1 个月($MD=3.11, 95\% CI 2.42 \sim 3.79, P<0.001$)、3 个月($MD=2.05, 95\% CI 1.35 \sim 2.76, P<0.001$)和 6 个月($MD=2.98, 95\% CI 0.68 \sim 5.28, P=0.01$)后其神经功能缺损的 NIHSS 评分和 1 个月($MD=0.60, 95\% CI 0.25 \sim 0.95, P<0.001$)、3 个月($MD=0.7, 95\% CI 0.49 \sim 0.91, P<0.001$)和 6 个月($MD=0.71, 95\% CI 0.53 \sim 0.89, P<0.001$)的 mRS 评分均高于对照组^[5]。

OSA 增加卒中风险的机制尚不十分清楚,就潜在病理生理学得出结论,因常见高血压及糖尿病等混杂因素的存在而变得复杂。目前的研究^[6-8]表明,OSA 促进动脉粥样硬化的直接因素包含诱导血管内皮功能障碍、促进炎症反应、影响氧化应激过程或日间和夜间交感神经兴奋,亦可通过诱发高凝状态、继发性高血压、胰岛素抵抗、糖尿病和血脂异常等间接机制促进动脉粥样硬化。脑动脉粥样硬化又是导致缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)的重要原因之一。近年来,因 OSA 可引起肠道菌群紊乱,进而互相影响导致动脉硬化的发生,其中的机制广受关注,同时为 OSA 导致脑卒中提供了新的研究导向^[9]。此外,OSA 与卵圆孔未闭并存可能与青年卒中的风险相关^[10]。

3.2 中枢性睡眠呼吸暂停 CSA 是由于睡眠期间呼吸中枢驱动的暂时减少或缺失而导致气流反复发作

的减少或停止。虽然没有 OSA 普遍,但它是睡眠医学中经常遇到的问题,约占临床患者的 5%~10%^[11]。

较少研究调查了 CSA 与卒中事件之间的关联,在一项针对老年人的 6 a 观察性研究中,CSA 与卒中发病率较高相关[发病率 11.28/(1 000 人·年)]^[12]。另一项由 394 名无卒中老年受试者组成的前瞻性人群队列研究不同呼吸参数与卒中风险之间的相关性,CSA 是与老年卒中相关的特定呼吸事件^[13]。

关于 CSA 增加卒中事件的机制,目前多数研究提示 CSA 与无症状颅外而非颅内动脉狭窄患者的自主神经功能障碍有关^[14-15],颈动脉病变尤其是颈内动脉狭窄是 IS 的主要原因,约占其发病率的 30%^[15]。此外,CSA 与偶发房颤有关,房颤是 IS 的重要危险因素^[16]。

4 非呼吸性睡眠障碍与脑卒中

4.1 睡眠时间 基于文化及地域的差异,对于睡眠时间的定义有所不同,多数研究将睡眠时间 < 6 h 定义为短睡眠时间,将睡眠时间 > 8~9 h 视为长睡眠时间。

睡眠时间长短以“U”型表现方式与卒中的关系呈现,过长或过短的睡眠时间均会增加卒中的发生率,与短睡眠时间相比,长睡眠时间更易导致卒中的发生^[17]。一项包括 79 881 名受试者长达 15 a 的前瞻性研究表明,长睡眠时间会增加总卒中尤其是 IS 的风险,而短睡眠时间会增加出血性卒中的风险^[18]。另一项包含 82 795 加拿大人的研究提示,睡眠时间 ≥ 10 h/晚与 < 70 岁的人卒中风险增加有关^[19]。

长睡眠时间与血液 C 反应蛋白、白细胞介素 6、纤维蛋白原和总白细胞数升高以及白蛋白水平降低有关,而短睡眠时间可能通过激活交感神经活动和下丘脑-垂体-肾上腺轴来增加皮质醇水平^[20],可进一步导致高血压和损伤脑组织,并加速卒中的发展。睡眠时间短还会导致胰岛素抵抗,从而改变血管内皮功能,导致纤维蛋白溶解异常和全身炎症,并升高高敏感性 C 反应蛋白水平和高凝状态^[21],这些因素都会增加卒中风险。

一项基于 6 370 名受试者探讨睡眠时间与 IS 亚型的研究中,调整了性别、生活方式等混杂因素后,睡眠时间与 IS 各亚型的关系均以“U”型呈现。相较于每天 7 h 的睡眠时长,过长或过短的睡眠时间均会增加 IS 的风险。其中,大动脉粥样硬化型卒中发生风险的增加与过长或过短睡眠时间均有关,而小动脉闭塞型卒中和不明原因型卒中的风险在短睡眠时

间的研究中较对照组增加了 0.75 倍^[22]。

4.2 快动眼睡眠行为障碍 RBD 是指在快速眼动睡眠过程中出现梦幻发生和复杂的运动行为, 伴随多导睡眠图中正常快速动眼 (rapid eye movement, REM) 睡眠肌失调的支持证据, 称为无张力性 REM 睡眠。

关于 RBD 增加卒中风险的研究很少, 一项关于可能的 REM 睡眠行为障碍 (possible rapid eye movement sleep behavior disorder, pRBD) 和卒中的前瞻性研究, 以 12 003 名无卒中、帕金森及痴呆病史的受试者为研究对象进行 3 a 随访, 初始存在 pRBD 患者与对照组相比, 卒中风险高出 157% (95% CI 59% ~ 313%), 其中, IS 风险增加 1.93 (95% CI 1.07 ~ 3.46), 而出血性卒中风险增加 6.61 (95% CI 2.27 ~ 19.27)^[23]。

4.3 睡眠运动相关障碍 不宁腿综合征 (Willis-Ekbom disease, RLS/WED) 是一种常见的累及神经系统的感觉-运动障碍, 其昼夜节律由不可控制的移动腿的冲动定义, 在不活动或晚上休息期间恶化, 通常导致睡眠中断。睡眠中周期性的肢体运动 (periodic limb movements of sleep, PLMS) 是 90% 的 RLS 患者出现的臀部、膝盖和脚踝的反复屈曲。

目前关于 RLS 是否是脑卒中的危险因素仍存在争议。一方面, 在 GUPTA 等^[24]的研究中, 单侧或非对称性卒中前 RLS 是卒中的预测因素, 而 SHIINA 等^[25]研究发现, 急性脑卒中 RLS 患者更常出现双侧肢体症状。另一项平均随访 3.7 a 的 1 093 名终末期肾病患者的研究中, RLS 患者与对照组相比卒中风险更高 [调整后的风险比 (*aHR*) 2.82, 95% CI 2.02 ~ 4.11 和 *aHR* 2.41, 95% CI 1.55 ~ 3.75], 且随 RLS 严重程度的增加, 卒中风险增加 [轻度, 95% CI 1.89 (0.87 ~ 4.16); 中度, 95% CI 2.42 (1.50 ~ 3.90); 重度, 95% CI 2.64 (1.49 ~ 4.91)]^[26]。另一方面, 两项基于欧洲人群的前瞻性队列研究——多特蒙德健康研究 (随访 2.1 a) 和波美拉尼亚健康研究 (随访 4 a)——分析 5 620 名参与者发现, RLS 与卒中事件之间没有显著关联^[27]。另一项研究比较了 74 例正常对照者、53 例 RLS < 10 a 患者、44 例 RLS > 10 a 患者的 MRI 扫描结果^[28], 由一名研究者对每位受试者的 MRI 扫描进行小血管疾病面积和体积评分, 与对照组和 RLS < 10 a 的受试者相比, RLS > 10 a 受试者的平均小血管疾病面积和体积较高, 对照组和 RLS < 10 a 受试者之间的平均小血管疾病面积和体积差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

关于 PLMS, 最近的一项荟萃分析发现, PLMS 患者脑血管事件的频率增加 ($OR=1.27$, 95% CI 1.04 ~ 1.54, $P=0.019$)^[29]。RLS/PLMS 可能通过影响睡眠时的血压及心率变化^[30]、增加淋巴细胞活化, 激活炎症因子 (IL-6、IL-1b 和 IL-17)、C 反应蛋白和肿瘤坏死因子- α 、脂蛋白相关磷脂酶 A2, 以及引起交感神经兴奋^[31]等方式增加脑卒中的风险。

5 睡眠与脑卒中之间的关系

性别对睡眠和脑卒中中也存在一定影响, 一项关于定量睡眠参数的荟萃分析显示, 一部分研究在健康成年男性和女性中使用多导睡眠仪或体动记录仪, 当按性别分析时, 与同年龄段男性相比, 女性的总睡眠时间更长和慢波活动 (drowsing slow activity, SWA) 百分比更高。研究发现, SWA 是衡量慢波睡眠 (slow-wave sleep, SWS) 期间睡眠强度的指标, 在不同年龄段的女性中更大, 且受女性衰老的影响较小。在睡眠剥夺后, 女性在恢复睡眠方面也具有更大的 SWA, 表明从睡眠丧失中恢复的能力存在性别差异。

一项关于 1 397 例平均年龄 67 岁患者的前瞻性多中心队列研究发现, 在 IS 患者中, 女性和男性之间颅内动脉粥样硬化的患病率差异无统计学意义, 与男性相比, 女性的颅外动脉粥样硬化较少见^[32]。而颅内动脉粥样硬化的危险因素因性别不同病理生理机制不同, 男性与饮酒、过量吸烟有关, 而女性则与高血压和糖尿病有关。

6 总结与展望

睡眠障碍和卒中均是常见病、多发病, 具有双向关系, 值得专门研究。本文中注意力集中在一些睡眠障碍与卒中事件之间的关系上, 值得注意的是, 睡眠障碍与脑卒中及睡眠障碍形式的发生均不是单一的, 如急性脑卒中患者易合并 OSA 与 RLS, 而 RLS 与 OSA 的发生高度重合, 除睡眠对卒中发病及预后的影响, 性别也影响睡眠和卒中形式。目前多导睡眠图仍是睡眠障碍诊断的金标准, 导致许多睡眠障碍疾病未被及早发现和治疗, 对于呼吸相关性睡眠障碍, 早期进行干预有助于改善预后。而对于长或短睡眠时间、RBD、睡眠运动障碍等常见非呼吸相关性睡眠障碍, 认识其对卒中的危害并早期干预, 有助于睡眠障碍和脑卒中患者更广泛地获益。

7 参考文献

[1] WANG J, WEN X, LI W, et al. Risk Factors for Stroke in the Chi-

- nese Population: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(3): 509–517. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.12.002.
- [2] PETROV M E, HOWARD G, GRANDNER M A, et al. Sleep duration and risk of incident stroke by age, sex, and race: The REGARDS study [J]. *Neurology*, 2018, 91(18): e1702–e1709. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006424.
- [3] 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. DOI: 10.7507/1672-2531.202106103.
- [4] MOHAMMAD Y, ALMUTLAQ A, AL-RUWAITA A, et al. Stroke during sleep and obstructive sleep apnea: there is a link [J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(5): 1001–1005. DOI: 10.1007/s10072-019-03753-2.
- [5] 仲琳, 苏小凤, 何子君, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停对中国脑卒中患者预后影响的 Meta 分析 [J]. *中华灾害救援医学*, 2022, 10(1): 8–14. DOI: 10.13919/j.issn.2095-6274.2022.01.003.
- [6] 蒋光峰, 张金慧, 李薇. OSAHS 患者血清 NO、VEGF、HIF-1 α 水平的变化及临床意义 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 26(18): 807–810. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2012.18.015.
- [7] LIN X, CHEN G, QI J, et al. Effect of continuous positive airway pressure on arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2016, 273(12): 4081–4088. DOI: 10.1007/s00405-016-3914-8.
- [8] 明宣, 杨樟, 楚兰. 阻塞性睡眠呼吸暂停与脑小血管病的研究进展 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(16): 1450–1457. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.17.019.
- [9] 吴慧, 姜秀峰. 阻塞性睡眠呼吸暂停诱发肠道菌群紊乱与动脉粥样硬化关系的进展 [J]. *中国微生态学杂志*, 2020, 32(10): 1233–1237. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202010026.
- [10] MAN H, XU Y, ZHAO Z, et al. The coexistence of a patent foramen ovale and obstructive sleep apnea may increase the risk of wake-up stroke in young adults [J]. *Technol Health Care*, 2019, 27(S1): 23–30. DOI: 10.3233/THC-199004.
- [11] MUZA R T. Central sleep apnoea—a clinical review [J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(5): 930–937. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.45.
- [12] BAILLIEUL S, REVOL B, JULLIAN-DESAYES I, et al. Diagnosis and management of central sleep apnea syndrome [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2019, 13(6): 545–557. DOI: 10.1080/17476348.2019.1604226.
- [13] MUÑOZ R, DURÁN-CANTOLLA J, MARTINEZ-VILA E, et al. Central sleep apnea is associated with increased risk of ischemic stroke in the elderly [J]. *Acta Neurol Scand*, 2012, 126(3): 183–188. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01625.x.
- [14] RUPPRECHT S, HOYER D, HAGEMANN G, et al. Central sleep apnea indicates autonomic dysfunction in asymptomatic carotid stenosis: a potential marker of cerebrovascular and cardiovascular risk [J]. *Sleep*, 2010, 33(3): 327–333. DOI: 10.1093/sleep/33.3.327.
- [15] EHRHARDT J, SCHWAB M, FINN S, et al. Sleep apnea and asymptomatic carotid stenosis: a complex interaction [J]. *Chest*, 2015, 147(4): 1029–1036. DOI: 10.1378/chest.14-1655.
- [16] TUNG P, LEVITZKY Y S, WANG R, et al. Obstructive and Central Sleep Apnea and the Risk of Incident Atrial Fibrillation in a Community Cohort of Men and Women [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(7): e004500. DOI: 10.1161/JAHA.116.004500.
- [17] LENG Y, CAPPUCCIO F P, WAINWRIGHT N W, et al. Sleep duration and risk of fatal and nonfatal stroke: a prospective study and meta-analysis [J]. *Neurology*, 2015, 84(11): 1072–1079. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001371.
- [18] TITOVA O E, MICHAËLSSON K, LARSSON S C. Sleep Duration and Stroke: Prospective Cohort Study and Mendelian Randomization Analysis [J]. *Stroke*, 2020, 51(11): 3279–3285. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029902.
- [19] JOUNDI R A, PATTEN S B, WILLIAMS J V A, et al. Association Between Excess Sleep Duration and Risk of Stroke: A Population-Based Study [J]. *Can J Neurol Sci*, 2021; 1–6. DOI: 10.1017/cjn.2021.242.
- [20] VGONTZAS A N, LIAO D, BIXLER E O, et al. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension [J]. *Sleep*, 2009, 32(4): 491–497. DOI: 10.1093/sleep/32.4.491.
- [21] CHIANG J K. Short duration of sleep is associated with elevated high-sensitivity C-reactive protein level in Taiwanese adults: a cross-sectional study [J]. *J Clin Sleep Med*, 2014, 10(7): 743–749. DOI: 10.5664/jcsm.3862.
- [22] 李曼, 吴瑶, 田耀华, 等. 睡眠时长与不同缺血性脑卒中亚型的相关性 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2019, 23(7): 790–795. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2019.07.010.
- [23] MA C, PAVLOVA M, LIU Y, et al. Probable REM sleep behavior disorder and risk of stroke: A prospective study [J]. *Neurology*, 2017, 88(19): 1849–1855. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003902.
- [24] GUPTA A, SHUKLA G, MOHAMMED A, et al. Restless legs syndrome, a predictor of subcortical stroke: a prospective study in 346 stroke patients [J]. *Sleep Med*, 2017, 29: 61–67. DOI: 10.1016/j.sleep.2015.05.025.
- [25] SHIINA T, SUZUKI K, OKAMURA M, et al. Restless legs syndrome and its variants in acute ischemic stroke [J]. *Acta Neurol Scand*, 2019, 139(3): 260–268. DOI: 10.1111/ane.13055.
- [26] LIN C H, SY H N, CHANG H W, et al. Restless legs syndrome is associated with cardio/cerebrovascular events and mortality in end-stage renal disease [J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(1): 142–149. DOI: 10.1111/ene.12545.
- [27] SZENTKIRÁLYI A, VÖLZKE H, HOFFMANN W, et al. A time sequence analysis of the relationship between cardiovascular risk factors, vascular diseases and restless legs syndrome in the general population [J]. *J Sleep Res*, 2013, 22(4): 434–442. DOI: 10.1111/jsr.12040.
- [28] FERRI R, COSENTINO F I, MOUSSOUTTAS M, et al. Silent Cerebral Small Vessel Disease in Restless Legs Syndrome [J]. *Sleep*, 2016, 39(7): 1371–1377. DOI: 10.5665/sleep.5966.
- [29] LIN T C, ZENG B Y, CHEN Y W, et al. Cerebrovascular Accident Risk in a Population with Periodic Limb Movements of Sleep: A Preliminary Meta-Analysis [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2018, 46(1/2): 1–9. DOI: 10.1159/000490065.
- [30] PENNASTRI M H, MONTPLAISIR J, FRADETTE L, et al. Blood pressure changes associated with periodic leg movements during sleep in healthy subjects [J]. *Sleep Med*, 2013, 14(6): 555–561. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.02.005.
- [31] VAN LEEUWEN W M, LEHTO M, KARISOLA P, et al. Sleep restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP [J]. *PLoS One*, 2009, 4(2): e4589. DOI: 10.1371/journal.pone.0004589.
- [32] VOIGT S, VAN OS H, VAN WALDERVEEN M, et al. Sex differences in intracranial and extracranial atherosclerosis in patients with acute ischemic stroke [J]. *Int J Stroke*, 2021, 16(4): 385–391. DOI: 10.1177/1747493020932806.