



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.04.005

http://www.lenkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.04.005

睡眠呼吸障碍与难治性高血压

杨超超 张瑞 韩学尧

[摘要] 睡眠呼吸障碍是一种常见但诊断率低、极易被忽视的疾病,与心脑血管不良事件的发生密切相关。其中,阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)综合征是睡眠呼吸障碍中最常见的类型,也是高血压的独立危险因素之一。而在高血压患者,尤其是难治性高血压(RH),OSA的患病率可高达80%左右。两种疾病之间存在双向关联。本文旨在汇总既往研究以阐明OSA和RH之间的联系及相应的治疗可能带来的获益,希望引起人们的重视,改善疾病预后,减轻社会和经济负担。

[关键词] 睡眠呼吸障碍; 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; 难治性高血压

[中图分类号] R766;R544.1 **[文献标识码]** A

高血压是导致心血管疾病发生和全因死亡的主要危险因素之一,其患病率逐渐增高,已成为全球性的公共卫生问题,尤其是难治性高血压(RH)危害更大。阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)综合征与RH密切相关。本文将从流行病学、病理生理机制和治疗等方面对

OSA和RH的关系做一综述。

一、疾病概述

睡眠呼吸障碍以睡眠期间发生呼吸异常为特征,可分为4大类:OSA综合征、中枢性睡眠呼吸暂停(CSA)综合征、睡眠相关低通气障碍和睡眠相关低氧血症障碍^[1],其中OSA是睡眠呼吸障碍中最常见的类型。

OSA以睡眠期间反复发生上呼吸道部分或完全

作者单位:100044 北京,北京大学人民医院内分泌科
通讯作者:韩学尧,E-mail:xueyaohan@sina.com

[42] Ayala-Ramirez M, Chougnat CN, Habra MA, et al. Treatment with sunitinib for patients with progressive metastatic pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(11):4040-4050.

[43] Hata J, Haga N, Ishibashi K, et al. Sunitinib for refractory malignant pheochromocytoma; two case reports [J]. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46(7):1309-1312.

[44] Yuan G, Liu Q, Tong D, et al. A retrospective case study of sunitinib treatment in three patients with Von Hippel-Lindau disease [J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(9):766-772.

[45] O'kane GM, Ezzat S, Joshua AM, et al. A phase 2 trial of sunitinib in patients with progressive paraganglioma or pheochromocytoma; the SNIPP trial [J]. *Br J Cancer*, 2019, 120(12):1113-1119.

[46] Baudin E, Goichot B, Berruti A, et al. First International Randomized Study in Malignant Progressive Pheochromocytoma and Paragangliomas (FIRSTMAPPP): an academic double-blind trial investigating sunitinib [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(Suppl 5):S621-S625.

[47] Wang K, Schutze I, Gulde S, et al. Personalized drug testing in human pheochromocytoma/paraganglioma primary cultures [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2022, 29(6):285-306.

[48] Hassan Nelson L, Fuentes-Bayne H, Yin J, et al. Lenvatinib as a Therapeutic Option in Unresectable Metastatic Pheochromocytoma and Paragangliomas [J]. *J Endocr Soc*, 2022, 6(5):bvac044.

[49] Jasim S, Suman VJ, Jimenez C, et al. Phase II trial of pazopanib in advanced/progressive malignant pheochromocytoma and paraganglioma [J]. *Endocrine*, 2017, 57(2):220-225.

[50] Nolting S, Maurer J, Spottl G, et al. Additive Anti-Tumor Effects of Lovastatin and Everolimus In Vitro through Simultaneous Inhibition of Signaling Pathways [J]. *PLoS One*, 2015, 10(12):e0143830.

[51] Oh DY, Kim TW, Park YS, et al. Phase 2 study of everolimus monotherapy in patients with nonfunctioning neuroendocrine tumors or pheochromocytomas/paragangliomas [J]. *Cancer*, 2012, 118(24):6162-6170.

[52] Druce MR, Kaltsas GA, Fraenkel M, et al. Novel and evolving therapies in the treatment of malignant pheochromocytoma: experience with the mTOR inhibitor everolimus (RAD001) [J]. *Horm Metab Res*, 2009, 41(9):697-702.

[53] Deeks ED. Belzutifan: First Approval [J]. *Drugs*, 2021, 81(16):1921-1927.

[54] Kamihara J, Hamilton KV, Pollard JA, et al. Belzutifan, a Potent HIF2alpha Inhibitor, in the Pacak-Zhuang Syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(22):2059-2065.

[55] Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance [J]. *Annu Rev Pathol*, 2021, 16:223-249.

[56] Jimenez C, Subbiah V, Stephen B, et al. Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab in Patients with Progressive Metastatic Pheochromocytomas and Paragangliomas [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(8):2307.

[57] Economides MP, Shah AY, Jimenez C, et al. A Durable Response With the Combination of Nivolumab and Cabozantinib in a Patient With Metastatic Paraganglioma: A Case Report and Review of the Current Literature [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:594264.

[58] Stueven AK, Kayser A, Wetz C, et al. Somatostatin Analogues in the Treatment of Neuroendocrine Tumors: Past, Present and Future [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12):3049.

[59] Plouin PF, Bertherat J, Chatellier G, et al. Short-term effects of octreotide on blood pressure and plasma catecholamines and neuropeptide Y levels in patients with pheochromocytoma: a placebo-controlled trial [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1995, 42(3):289-294.

[60] Lamarre-Cliche M, Gimenez-Roqueplo AP, Billaud E, et al. Effects of slow-release octreotide on urinary metanephrine excretion and plasma chromogranin A and catecholamine levels in patients with malignant or recurrent pheochromocytoma [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2002, 57(5):629-634.

[61] Pasquali D, Rossi V, Conzo G, et al. Effects of somatostatin analog SOM230 on cell proliferation, apoptosis, and catecholamine levels in cultured pheochromocytoma cells [J]. *J Mol Endocrinol*, 2008, 40(6):263-271.

[62] Streit L, Moog S, Hugel S, et al. Somatostatin analogue pasireotide (SOM230) inhibits catecholamine secretion in human pheochromocytoma cells [J]. *Cancer Lett*, 2022, 524:232-244.

(收稿时间:2023-03-05)

(本文编辑:高婷)

塌陷阻塞为特征^[2],常有典型的夜间睡眠打鼾伴呼吸暂停、日间嗜睡[Epworth 嗜睡量表(ESS)评分 ≥ 9 分]等症状,其严重程度一般用呼吸暂停低通气指数(AHI)来衡量。AHI 是指在睡眠中平均每小时出现呼吸暂停和低通气的次数之和,呼吸暂停可使口鼻气流较基线减少 90% 以上,低通气可使口鼻气流较基线降低 $\geq 30\%$ 并伴血氧饱和度(SaO_2)下降 $\geq 4\%$ 或口鼻气流较基线降低 $\geq 50\%$ 并伴 SaO_2 下降 $\geq 3\%$,均持续至少 10 秒^[3]。正常人 AHI < 5 次/小时,轻度 OSA 的 AHI 为 5~15 次/小时,中度 OSA 的 AHI 为 15~30 次/小时,重度 OSA 的 AHI > 30 次/小时^[4]。通过多导睡眠图(PSG)监测睡眠期间呼吸暂停和低通气的频率是诊断 OSA 的金标准,但 OSA 诊断率普遍偏低。研究发现经 PSG 监测具有中到重度 OSA 的患者中,83%~94% 以往未诊断过 OSA^[5],OSA 与高血压、房颤、心力衰竭、冠心病、卒中等心血管疾病及 2 型糖尿病等代谢性疾病的发生密切相关^[4,6-7]。

高血压是 OSA 最常见的并发症之一,也是心脑血管疾病发生的最主要危险因素之一,致残率和致死率高。近年来尽管高血压的知晓率、治疗率和控制率都在逐步提高,但相当大一部分高血压病患者在经过持续临床治疗后血压控制仍不达标。据统计,约 10%~20% 的高血压病患者存在 RH^[8]。RH 是指在改善生活方式的基础上应用可耐受的足够剂量且合理的 3 种降压药物(包括利尿剂)至少治疗 4 周后,诊室和诊室外(包括家庭血压或动态血压监测)血压值仍在目标水平之上,或至少需要 4 种药物才能使血压达标^[9]。RH 的病因复杂,在排除药物治疗依从性差、白大衣高血压效应和测量不准确等引起的假性 RH 的基础上,遗传因素、不良生活方式(如肥胖、食盐摄入过量、过度饮酒、缺乏运动等)、应用拮抗降压药物(如非甾体类抗炎药、口服避孕药、免疫抑制剂等)及继发性高血压[如原发性醛固酮增多症(PA)、库欣综合征等内分泌性疾病、肾实质性和肾血管性疾病、主动脉缩窄及 OSA 等]均可导致 RH^[10]。长远来看,RH 患者发生心血管意外和靶器官损害等不良事件的概率是血压控制良好患者的 1.5 倍,预后更差^[8]。

二、流行病学

1. OSA 中 RH 的流行病学:OSA 是一种常见的与睡眠相关的呼吸紊乱。美国 Wisconsin 睡眠队列研究发现,在 30~70 岁的人群中,估计约 33.9% 男性及 17.4% 女性受其影响。其中,13.0% 男性及 5.6% 女性为中重度 OSA^[11]。全球有近 10 亿年龄在 30~69 岁的成年人可能患有 OSA,而我国 OSA 患者数量最

多^[12],患病率为 2%~4%^[13]。OSA 是高血压的独立危险因素之一,多达 50% 的 OSA 患者可能患有高血压^[14],我国 OSA 患者中高血压患病率为 49.3%^[15]。在 Hou 等^[16]进行的一项 Meta 分析中显示,OSA 患者发生 RH 的风险高于非 OSA 患者($OR = 2.842, 95\% CI 1.703 \sim 3.980$),在白种人群中尤为突出($OR = 4.406, 95\% CI 1.835 \sim 6.977$)。

此外,有研究发现 OSA 和高血压之间存在剂量-反应关系。Peppard 等^[17]开展的一项前瞻性研究对来自 Wisconsin 睡眠队列研究的 709 例参与者进行了为期 4 年的随访,发现 OSA 严重程度的增加与高血压患病率升高呈正相关;与对照组(AHI = 0 次/小时)相比,AHI = 0.1~4.9 次/小时、AHI = 5.0~14.9 次/小时、AHI ≥ 15 次/小时的 OR 值分别为 1.42(95% CI 1.13~1.78)、2.03(95% CI 1.29~3.17)、2.89(95% CI 1.46~5.64)。Johnson 等^[18]的研究也发现,在轻、中、重度 OSA 患者中,发生 RH 风险分别是非 OSA 的 1.65、1.83 及 3.50 倍。Hou 等^[16]和 Sapiña-Beltrán 等^[19]的研究均证实 OSA 和高血压之间存在这一剂量-反应关系。

2. RH 中 OSA 的流行病学:RH 与高龄、慢性肾脏疾病、肥胖及 OSA 相关。随着全球人口老龄化,这些疾病的患病率逐渐增加,RH 的患病率预计也会上升。一个纳入 91 项研究旨在估计 RH 全球患病率的 Meta 分析显示,在 3 207 911 例接受治疗的高血压患者群体中,RH 的患病率为 10.3%^[20]。Sapiña-Beltrán 等^[19]开展的一项多中心研究,招募来自 3 个国家的 284 例 RH 患者,发现其 OSA 患病率为 83.5%。Gonçalves 等^[21]进行的一项病例对照研究发现,OSA 在高血压患者中的患病率为 38%,在 RH 患者中为 71%。Demede 等^[22]也发现 RH 患者发生 OSA 风险是一般高血压患者的 2.46 倍。以上流行病学数据均提示 OSA 和 RH 之间存在双向关联,一种疾病的存在会增加另外一种疾病发生的风险。

三、OSA 合并 RH 的病理生理机制

1. OSA 引起 RH 的病理生理机制:在正常睡眠期间,尤其是非快眼动(NREM)睡眠阶段,交感神经活动减弱,非交感神经活动增强,导致夜间血压和心率生理性下降^[23]。OSA 患者睡眠期间反复发生上呼吸道部分或完全塌陷,导致睡眠片段化、慢性间歇性低氧(CIH)、高碳酸血症和胸腔内负压明显增加,使得交感神经活动增强,心率加快、肾素-血管紧张素活化和血压升高^[24]。Maier 等^[25]进行的一项 Meta 分析发现,OSA 患者的肌肉交感神经活性与对照组相比显著升高,且回归分析发现 OSA 的严重程度与交感神经活性

之间呈正相关;该研究也证实 OSA 患者的平均血压、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)均高于对照组。此外 24 小时尿儿茶酚胺水平也是交感神经活动的标志之一,与 OSA 的严重程度呈正相关^[26]。而当 OSA 患者接受持续气道正压通气(CPAP)治疗后,儿茶酚胺水平和血压均可得到控制,提示交感神经活动在 OSA 和高血压之间起着重要作用^[27]。

此外,交感神经兴奋可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),CIH 本身也可激活 RAAS,通过促进血管收缩、水钠潴留进一步加重高血压,甚至导致 RH 的发生。一项研究 RAAS 与 OSA 关联的 Meta 分析发现,OSA 患者的血浆肾素活性、血管紧张素 II、血浆醛固酮、SBP、DBP 和心率较非 OSA 患者均升高,在非 RH 亚组中这一差异仍然存在(肾素除外),提示 OSA 和 RAAS 的关联是独立的^[28]。Ke 等^[29]进行的横断面研究也发现,血浆醛固酮水平和 24 小时尿醛固酮水平均与 OSA 严重程度呈正相关。CPAP 治疗可使中重度 OSA 合并 RH 患者 24 小时尿醛固酮水平降低^[30],这提示醛固酮在 OSA 诱导的高血压中发挥着作用。

CIH 还可引起部分肠腔内氧分压梯度的周期性下降,从而导致厌氧菌丰度增加^[31],主要表现为普雷沃菌属和脱硫弧菌属数量增加。CIH 还可使厚壁菌门丰度增加,拟杆菌门丰度降低,引起肠道微生态失调^[32],这可能参与高血压的发生。Durgan 等^[33]在动物实验中发现 OSA 中高血压的发生与高脂饮食(HFD)介导的肠道微生态失调之间存在联系,特别是产生短链脂肪酸(SCFA)的细菌减少,在啮齿动物中 SCFA 是直接的血管扩张剂,可降低血压^[34]。将 OSA-HFD 的大鼠肠微生态移植给正常饮食大鼠后,可观察到正常饮食大鼠既出现高血压又发生肠道微生态的改变,提示肠道微生态在 OSA 诱导的高血压中起一定作用^[33]。

CIH 和睡眠片段还可诱导氧自由基的产生,增加氧化应激,并激活炎症级联反应,引起内皮损伤,内皮素释放增加,从而使血管收缩、血压升高,随着缺氧状况的改善,内皮素的产生随之减少,血管扩张^[35]。OSA 患者夜间内皮素水平的周期性变化可能与 RH 的发生有关^[36-37]。

2. RH 引起 OSA 的病理生理机制:交感神经和 RAAS 的过度激活在高血压中也起着重要作用,可能通过增加醛固酮水平而诱发或加重 OSA。醛固酮是一种盐皮质激素,主要作用于肾远端小管上皮细胞,促进肾脏对 Na⁺ 和水的重吸收,以维持水盐平衡。过量的醛固酮可导致体内水钠潴留。一方面通过循环血量增加,使血压升高,另一方面可增加夜间体液向颈部的转移,导致咽部水肿和上呼吸道阻塞,从而加重

OSA^[38]。此外,有研究发现醛固酮过量可能会损害机体对氯化钠的味觉敏感性,导致食盐摄入量增多,进一步促进水钠潴留^[39]。

Sim 等^[40]对 3 428 例高血压患者进行的一项回顾性研究发现,醛固酮增多症患者 OSA 的患病率高于非醛固酮增多症患者(18% 比 9%)。Buffolo 等^[41]开展的一项多种族多中心横断面研究发现 PA 患者 OSA 患病率为 67.6% (白种人群中为 64.4%,我国人群中为 70.0%),且白种人群中 PA 患者血浆醛固酮水平与 OSA 严重程度呈正相关。PA 患者在经手术或药物治疗后 AHI 可从 22.5 降至 12.3,明显改善 OSA 的严重程度^[42]。这些均提示醛固酮可能促进了 OSA 的发生发展,此外,应用醛固酮受体拮抗剂改善 RH 和 OSA 的研究也进一步支持了这一观点。Yang 等^[43]进行了一项随机对照试验(RCT)以检验螺内酯是否可改善 RH 患者的血压并降低 OSA 的严重程度,发现在常规降压药物治疗的基础上每天加用螺内酯 20mg,12 周后随访可观察到 AHI、动态血压和血浆醛固酮水平均显著下降,这一结果与之前 Gaddam 等^[44]的研究一致。同样,Krasińska 等^[45]开展了一项 RCT 以评估依普利酮在 RH 和 OSA 中所起的作用,研究发现在标准降压治疗的基础上加用依普利酮 3 个月后,血压和 AHI 水平均显著降低,这为依普利酮在 RH 合并 OSA 患者中的应用提供了临床依据。

以上研究均提示 OSA 和 RH 在病理生理机制上也存在双向关联,OSA 可通过交感神经活性增强、RAAS 过度激活、水钠潴留等参与高血压甚至 RH 的发生,而 RH 患者的水钠潴留和咽部水肿可引起上呼吸道阻塞,从而加重 OSA,形成恶性循环。

四、OSA 合并 RH 的治疗和管理

1. OSA 的治疗和管理:OSA 的有效治疗方法包括行为干预、医疗器械支持和外科手术。行为干预包括减重、锻炼、避免仰卧睡姿等,可作为无症状或症状轻微患者的初始治疗方案;医疗器械支持包括 CPAP 和口腔矫治器等,前者是 OSA 的主要治疗手段,后者则适用于轻中度 OSA 及不能耐受 CPAP 的患者;外科手术包括悬雍垂腭咽成形术(UPPP)、双颌前移术、舌下神经刺激等,通常推荐给有明确解剖异常或不能耐受 CPAP 治疗的有症状 OSA 患者^[2]。

CPAP 通常是中重度 OSA 患者的首选治疗方案。对于合并 RH 的 OSA 患者,CPAP 治疗可改善血压水平。Labarca 等^[46]开展的一项 Meta 分析,纳入 10 项 RCT 共 606 例受试者以确定 CPAP 对 OSA 和 RH 患者的疗效,研究发现 CPAP 治疗可降低患者血压,尤其是

夜间血压,并可使醛固酮分泌轻微减少。这一结果与之前 Lei 等^[47]进行的研究一致。Lozano 等^[48]进行的一项前瞻性 RCT,将 75 例中重度 OSA 和 RH 患者随机分为两组,其中一组仅接受常规降压治疗,另一组在降压治疗的基础上接受 CPAP 治疗,结果发现经 CPAP 治疗 3 个月后,24 小时 DBP 较基线平均下降 4.9 mmHg,而仅接受常规治疗的患者无明显变化,这为 CPAP 治疗 OSA 和 RH 提供了依据。相关研究还发现每晚使用 CPAP \geq 5.8 小时的患者日间平均血压、24 小时 SBP 和 24 小时 DBP 均有显著改善,进一步强调了良好的 CPAP 依从性对于显著降低血压的重要性。随后的 HIPARCO-2 研究对 OSA 合并 RH 患者 59 个月的随访发现,依从性良好的长期 CPAP 治疗可显著降低血压水平,尤其是夜间血压,还可显著减少服用降压药物的种类^[49]。Cardoso 等^[50]对接受 CPAP 治疗的中重度 OSA 合并 RH 患者进行的随访(平均时间 5 年)发现,CPAP 治疗可使总心血管事件(CVEs)、主要 CVEs 和全因死亡率分别下降 37%、49% 和 63%,提示长期 CPAP 治疗对 OSA 合并 RH 患者可能长期获益。

然而,大多数系统综述和 Meta 分析均显示 CPAP 降压幅度相对较小,只能使平均血压下降 2~3 mmHg,患者通常还需要服用降压药物来实现最佳的血压控制^[51],尽管目前指南仍没有对 OSA 合并高血压患者降压药物的选用进行优先推荐^[9]。

2. RH 的治疗和管理:RH 的治疗首先要评估药物治疗依从性,并考虑到继发性高血压的可能,针对病因治疗可有效改善血压。其他治疗还涉及生活方式干预、药物治疗和器械治疗。生活方式干预包括减重、低钠饮食和锻炼等。药物治疗即在使用钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂、噻嗪类利尿剂 3 种不同类型的降压药物治疗后血压控制仍不达标的前提下,酌情加用 α 受体阻滞剂、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂(如螺内酯、依普利酮)等药物。器械治疗包括经导管去肾交感神经术(RDN)和压力感受性反射激活疗法^[10]等。

综上所述,醛固酮水平升高导致体内水钠潴留,一方面可升高血压,另一方面可通过增加体液向颈部转移而加重 OSA。此外,Badran 等^[52]发现心血管组织中盐皮质激素受体的过度激活可能通过与 OSA 相似的机制(如交感神经兴奋、氧化应激、炎症等)促进心血管疾病的发生,这提示醛固酮受体拮抗剂在治疗 RH 合并 OSA 中可能起到的有益作用。

另外一种可能对 RH 合并 OSA 患者有效的治疗方法是 RDN。肾交感神经通过肾素释放增加、水钠潴留和肾血流改变参与高血压的发生发展。同时,水钠

潴留可增加咽周积液而导致上呼吸道阻塞,加重 OSA^[53],因此推测通过 RDN 破坏肾交感神经或许可为 RH 合并 OSA 患者提供新的治疗方法。Warchol-Celinska 等^[54]在最近开展的一项 RCT 中发现 RDN 降低了 RH 和 OSA 患者的诊室血压和动态血压,同时伴随着 OSA 严重程度改善。但这种方法目前尚存在争议,仍需更多的证据来支持这一推测。

综上所述,OSA 和 RH 在流行病学、病理生理机制和治疗等方面互相影响,关联密切,二者的发生发展严重影响着患者的身体健康和和生活质量,应引起医患双方的共同重视。但二者之间的确切作用机制尚不明确,治疗所带来的获益也存在一些分歧,仍需更多的研究提供充足的证据以支持 OSA 和 RH 之间可能的相互作用。

参 考 文 献

- [1] Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications[J]. Chest, 2014, 146(5): 1387-1394.
- [2] Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review[J]. JAMA, 2020, 323(14): 1389-1400.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(1): 9-12.
- [4] Cowie MR, Linz D, Redline S, et al. Sleep Disordered Breathing and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(6): 608-624.
- [5] Chen X, Wang R, Zee P, et al. Racial/Ethnic Differences in Sleep Disturbances: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. Sleep, 2015, 38(6): 877-888.
- [6] Zhang R, Zhang P, Zhao F, et al. Association of Diabetic Microvascular Complications and Parameters of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Type 2 Diabetes [J]. Diabetes Technol Ther, 2016, 18(7): 415-420.
- [7] Zhang P, Zhang R, Zhao F, et al. The prevalence and characteristics of obstructive sleep apnea in hospitalized patients with type 2 diabetes in China [J]. J Sleep Res, 2016, 25(1): 39-46.
- [8] Brant LCC, Passaglia LG, Pinto-Filho MM, et al. The Burden of Resistant Hypertension Across the World [J]. Curr Hypertens Rep, 2022, 24(3): 55-66.
- [9] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟, 中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会, 等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版) [J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.
- [10] Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association [J]. Hypertension, 2018, 72(5): e53-e90.
- [11] Peppard PE, Young T, Barnett JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults [J]. Am J Epidemiol, 2013, 177(9): 1006-1014.
- [12] 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.
- [13] 中华医师协会睡眠医学专业委员会. 成人阻塞性睡眠呼吸暂停多学科诊疗指南 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(24): 1902-1914.
- [14] Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A. Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 1998, 7(4): 353-357.
- [15] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组. 睡眠呼吸暂停人群高血压患病率的多中心研究 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(12): 894-897.
- [16] Hou H, Zhao Y, Yu W, et al. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: A systematic review and meta-analysis [J]. J Glob Health, 2018, 8(1): 010405.
- [17] Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension [J]. N Engl J Med, 2000, 342(19): 1378-1384.
- [18] Johnson DA, Thomas SJ, Abdalla M, et al. Association Between Sleep Apnea and Blood Pressure Control Among Blacks [J]. Circulation, 2019, 139(10): 1275-1284.
- [19] Sapiña-Beltrán E, Torres G, Benitez I, et al. Prevalence, Characteristics, and Association of Obstructive Sleep Apnea with Blood Pressure Control

in Patients with Resistant Hypertension [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2019, 16(11):1414-1421.

[20] Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF, et al. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients [J]. *Heart*, 2019, 105(2):98-105.

[21] Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study [J]. *Chest*, 2007, 132(6):1858-1862.

[22] Demede M, Pandey A, Zizi F, et al. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea in the primary-care setting [J]. *Int J Hypertens*, 2011, 2011:340929.

[23] 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):841-858.

[24] Monahan KD, Leuenberger UA, Ray CA. Effect of repetitive hypoxic apnoeas on baroreflex function in humans [J]. *J Physiol*, 2006, 574(Pt 2):605-613.

[25] Maier LE, Matenchuk BA, Vucenovic A, et al. Influence of Obstructive Sleep Apnea Severity on Muscle Sympathetic Nerve Activity and Blood Pressure: a Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Hypertension*, 2022, 79(9):2091-2104.

[26] Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22(2):6.

[27] 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.

[28] 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.

[29] Ke X, Guo W, Peng H, et al. Association of aldosterone excess and apnea-hypopnea index in patients with resistant hypertension [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:45241.

[30] de Souza F, Muxfeldt ES, Margallo V, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on aldosterone excretion in patients with obstructive sleep apnoea and resistant hypertension: a randomized controlled trial [J]. *J Hypertens*, 2017, 35(4):837-844.

[31] Albenberg L, Espipova TV, Judge CP, et al. Correlation between intraluminal oxygen gradient and radial partitioning of intestinal microbiota [J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(5):1055-1063, e8.

[32] Liu W, Du Q, Zhang H, et al. The gut microbiome and obstructive sleep apnea syndrome in children [J]. *Sleep Med*, 2022, 100:462-471.

[33] Durgan DJ, Ganesh BP, Cope JL, et al. Role of the Gut Microbiome in Obstructive Sleep Apnea-Induced Hypertension [J]. *Hypertension*, 2016, 67(2):469-474.

[34] Mashaqi S, Gozal D. Obstructive Sleep Apnea and Systemic Hypertension: Gut Dysbiosis as the Mediator? [J]. *J Clin Sleep Med*, 2019, 15(10):1517-1527.

[35] Marcus JA, Pothineni A, Marcus CZ, et al. The role of obesity and obstructive sleep apnea in the pathogenesis and treatment of resistant hypertension [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2014, 16(1):411.

[36] Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, et al. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure [J]. *J Hypertens*, 1999, 17(1):61-66.

[37] Gjørup PH, Sadauskiene L, Wessels J, et al. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease [J]. *Am J Hypertens*, 2007, 20(1):44-52.

[38] Loh HH, Sukor N. Primary aldosteronism and obstructive sleep apnea: What do we know thus far? [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:976979.

[39] Adolf C, Görgé V, Heinrich DA, et al. Altered Taste Perception for Sodium Chloride in Patients With Primary Aldosteronism: A Prospective Cohort Study [J]. *Hypertension*, 2021, 77(4):1332-1340.

[40] Sim JJ, Yan EH, Liu IL, et al. Positive relationship of sleep apnea to hyperaldosteronism in an ethnically diverse population [J]. *J Hypertens*, 2011, 29(8):1553-1559.

[41] Buffolo F, Li Q, Monticone S, et al. Primary Aldosteronism and Obstructive Sleep Apnea: A Cross-Sectional Multi-Ethnic Study [J]. *Hypertension*, 2019, 74(6):1532-1540.

[42] Wolley MJ, Pimenta E, Calhoun D, et al. Treatment of primary aldosteronism is associated with a reduction in the severity of obstructive sleep apnoea [J]. *J Hum Hypertens*, 2017, 31(9):561-567.

[43] Yang L, Zhang H, Cai M, et al. Effect of spironolactone on patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2016, 38(5):464-468.

[44] Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report [J]. *J Hum Hypertens*, 2010, 24(8):532-537.

[45] Krasínska B, Miazza A, Cofta S, et al. Effect of eplerenone on the severity of obstructive sleep apnea and arterial stiffness in patients with resistant arterial hypertension [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2016, 126(5):330-339.

[46] Labarca G, Schmidt A, Dreysse J, 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.

[47] Lei Q, Lv Y, Li K, et al. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of six randomized controlled trials [J]. *J Bras Pneumol*, 2017, 43(5):373-379.

[48] Lozano L, Tovar JL, Sampol G, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial [J]. *J Hypertens*, 2010, 28(10):2161-2168.

[49] Navarro-Soriano C, Torres G, Barbé F, et al. The HIPARCO-2 study: long-term effect of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension: a multicenter prospective study [J]. *J Hypertens*, 2021, 39(2):302-309.

[50] Cardoso CRL, Salles GF. Prognostic importance of obstructive sleep apnea and CPAP treatment for cardiovascular and mortality outcomes in patients with resistant hypertension: a prospective cohort study [J]. *Hypertens Res*, 2023, 46(4):1020-1030.

[51] Ou YH, Tan A, Lee CH. Management of hypertension in obstructive sleep apnea [J]. *Am J Prev Cardiol*, 2023, 13:100475.

[52] Badran M, Bender SB, Gozal D. Cardiovascular Disease in Obstructive Sleep Apnea: Putative Contributions of Mineralocorticoid Receptors [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3):2245.

[53] Linz D, Mancia G, Mahfoud F, et al. Renal artery denervation for treatment of patients with self-reported obstructive sleep apnea and resistant hypertension: results from the Global SYMPPLICITY Registry [J]. *J Hypertens*, 2017, 35(1):148-153.

[54] Warchol-Celinska E, Prejbisz A, Kadziela J, et al. Renal Denervation in Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: Randomized Proof-of-Concept Phase II Trial [J]. *Hypertension*, 2018, 72(2):381-390.

(收稿时间:2023-03-04)

(本文编辑:高婷)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《临床内科杂志》2023 年重点内容安排

第一期 人体微生态与临床实践

第二期 肿瘤免疫治疗相关不良反应多学科诊疗

第三期 特发性炎症性肌病的诊疗进展

第四期 内分泌相关难治性高血压的诊疗进展

第五期 经导管主动脉瓣植入术的研究进展

第六期 代谢性疾病与肾损伤

第七期 急性缺血性卒中的介入再通治疗

第八期 嗜酸粒细胞增多相关性肺疾病诊疗进展

第九期 胰腺疾病的诊疗进展

第十期 靶向药物结合造血干细胞移植治疗血液恶性肿瘤进展

第十一期 内分泌代谢罕见病的诊疗进展

第十二期 慢性乙型肝炎的抗病毒治疗