

脑小血管病与睡眠障碍相关性的临床研究进展

张红梅¹, 张沈阳², 杨琼¹, 冀红¹, 陈旭东¹, 刘夏³, 王爱菊¹综述, 吴云成³审校

摘要: 脑小血管病(CSVD)是一组影响脑内小血管的病变,与认知障碍、步态异常、睡眠障碍等多种临床表现有关。近年来,CSVD与睡眠障碍之间的关系逐渐引起广泛关注。本文分别围绕脑小血管病与阻塞性或中枢性睡眠呼吸暂停低通气综合征、不宁腿综合征和失眠等睡眠障碍疾病之间的相关性研究作一综述,以及分析睡眠障碍引起脑小血管病的机制,并提出了未来研究方向。

关键词: 脑小血管病; 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 不宁腿综合征

中图分类号: R338.63; R743

文献标识码: A

The clinical research advances in the association between cerebral small vessel disease and sleep disorder ZHANG Hongmei, ZHANG Shenyang, YANG Qiong, et al. (Department of Neurology, Xiangshan First People's Hospital Medical and Health Group, Ningbo 315700, China)

Abstract: Cerebral small vessel disease (CSVD) is a spectrum of pathological conditions affecting intracranial small blood vessels and is associated with a variety of clinical manifestations, including cognitive impairment, gait abnormalities, and sleep disorders. In recent years, the association between CSVD and sleep disorders has attracted increasing attention. This article reviews the association of CSVD with various sleep disorders such as obstructive/central sleep apnea hypoventilation syndrome, restless legs syndrome, and insomnia, analyzes the mechanisms by which sleep disorders cause CSVD, and proposes potential directions for future research.

Key words: Cerebral small vessel disease; Obstructive sleep apnea hypoventilation syndrome; Restless legs syndrome

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)泛指脑内小的穿支动脉和小动脉、毛细血管及小静脉的各种病变所导致的临床、影像及病理表现的综合征,是老年人认知功能受损、生活能力下降、步态异常、睡眠障碍的主要原因之一^[1,2]。CSVD包括腔隙性脑梗死(lacunar infarct, LI)、脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)、血管周围间隙增大(enlarged perivascular spaces, EPVS)、脑微出血(cerebral microbleeds, CMB)、脑萎缩等^[3]。而睡眠障碍,如睡眠呼吸暂停综合征、失眠等,已证实与多种慢性病有关^[4],并被认为是引起无症状性CSVD及脑卒中、痴呆发生发展的主要风险因素。

鉴于CSVD和睡眠障碍在全球范围内的高发病率及其对健康的重大影响,研究者们开始关注这两者之间的潜在关联,并在此领域取得了显著进展。当前的研究表明,CSVD和睡眠障碍之间可能存在着复杂的关系。这一关系的揭示有望为CSVD提供预防和治疗的新策略。本文旨在综述当前关于CSVD与睡眠障碍相互关系的临床研究进展,为更好地制定预防措施和治疗方案提供借鉴。

1 脑小血管病与睡眠障碍的关系

1.1 脑小血管病与睡眠呼吸暂停综合征 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypoventilation syndrome, OSAHS)是睡眠呼吸障碍(sleep-disordered breathing, SDB)最常见的类型,其与CSVD的关联已得到广泛研究。OSAHS的特点是睡眠中出现呼吸暂停和低通气事件^[5],患者

的夜间间歇性低氧血症和再氧合损伤可能通过多种机制(如炎症反应、氧化应激、血脑屏障破坏、血流动力学异常等)损害脑小血管,从而增加CSVD风险^[6]。近期的一项系统综述和荟萃分析纳入了14项观察性研究,共4335例患者,结果显示,OSAHS患者较无OSAHS患者更易出现脑白质高信号和腔隙性脑梗死^[6]。此外,Liu等^[7]对283例短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)及轻型卒中患者的研究发现,OSAHS与CSVD之间存在显著关联,高OSAHS风险的患者表现出更高的CSVD负担,夜间低氧的持续时间和严重程度可能在CSVD的发病机制中起重要作用。研究强调,OSAHS的筛查和治疗可能对减轻CSVD的进展具有重要意义。

中枢性睡眠呼吸暂停(central sleep apnea, CSA)是由呼吸调节中枢功能失调引起的另一种睡眠期间的呼吸障碍,通常与心脏疾病、脑干损伤或其他神经系统疾病相关^[8]。相较于OSAHS,CSA的研究相对较少,但初步证据表明其与CSVD之间也存在显著

收稿日期:2024-12-20;修订日期:2025-02-10

基金项目:中国科技部脑计划重大项目(2021ZD0201900,2021ZD0201905);象山县科技计划项目(2023C6011)

作者单位:(1. 象山县第一人民医院医疗健康集团神经内科,浙江 宁波 315700;2. 徐州医科大学附属医院神经内科,江苏 徐州 221006;3. 上海交通大学医学院附属第一人民医院神经内科,上海 200080)

通信作者:王爱菊, E-mail: omega8281@163.com; 吴云成, E-mail: yunchw@medmail.com.cn

联系^[9]。Zhang等^[10]分析了CSVD患者与社区居民慢波睡眠时的脑电图频谱功率,发现CSA患者在慢波睡眠期间的脑电图高频活动增加,并且和血管周围间隙扩大的严重程度呈负相关。Plomaritis等^[11]研究表明,CSA患者常伴有中枢神经系统调节紊乱,可能进一步加重脑小血管病变。

1.2 脑小血管病与不宁腿综合征 不宁腿综合征(restless legs syndrome, RLS)是一种睡眠相关运动障碍,其临床特征为静息或睡眠状态下(尤以夜间为显著)出现的双下肢异常感觉体验及难以抑制的运动冲动,可导致失眠或慢性睡眠剥夺。Ferri等^[12]研究者通过一项针对性的研究,对63例参与者进行了深入分析,研究结果揭示,RLS患者群体中,小血管病变的累及范围相较于健康人群呈现出显著的扩大趋势,这一发现为RLS可能作为无症状CSVD的一个危险因素提供了有力支持,并可能与脑卒中的临床进展存在关联。Park等^[13]研究者发现,RLS患者骨架化平均扩散率峰值宽度这种新型的脑小血管病标志物值显著升高,提示其存在脑小血管病变特征。其水平随RLS严重程度递增而升高,且与年龄呈正相关。

1.3 脑小血管病与失眠等睡眠障碍 相比于睡眠呼吸障碍、RLS,失眠等睡眠障碍与CSVD之间关系的研究并不多。Yan等^[14]纳入89例CSVD伴白质高信号患者,研究发现在CSVD患者中,失眠不仅与认知功能下降相关,还可能通过影响海马灌注等脑血流动力学改变,进一步加剧认知障碍。Baril等^[15]对552例痴呆患者及无卒中对照组进行整夜多导睡眠监测,发现较浅的睡眠状态(如N1阶段延长和慢波睡眠缩短)与EPVS负担增加显著相关这表明睡眠质量下降可能与CSVD风险增加有关,失眠可能是睡眠问题与痴呆风险之间的关键纽带。此外,王继辉等^[16]研究指出小动脉硬化性CSVD患者中非呼吸相关性睡眠片段化现象较为普遍,且与认知功能障碍显著相关。孙蕴等^[17]对130例原发性失眠患者的研究也显示,WMH程度随睡眠障碍评分升高而加剧,MRI Fazekas分级为失眠症的临床评估提供了客观影像学依据。

2 睡眠障碍对CSVD的影响机制

睡眠障碍对CSVD的影响机制表现为以下5个方面。

2.1 血脑屏障破坏 睡眠障碍,如OSAHS和CSA,通过引发间歇性低氧血症和中枢神经系统过度激活,可能导致血脑屏障的结构和功能受损。这种损伤增加了血脑屏障的通透性,使得血液中的有害物质更容易穿透屏障进入脑组织^[4,18]。这些有害物质的积累不仅直接损害脑小血管的内皮细胞,还可能引发炎症反应和氧化应激,进一步加剧血脑屏障的破坏。这种恶性循环促进了CSVD的病理进展^[19]。

2.2 炎症反应 睡眠呼吸障碍(包括OSAHS和CSA)均可诱导机体的炎症反应和氧化应激。间歇性低氧血症和睡眠片段化导致炎症因子(IL-1 β 、IL-6)水平升高,这些因子在CSVD的发病机制中发挥核心作用^[4]。持续性的睡眠障碍可能导致慢性炎症状态,这种状态可能使血管壁持续暴露于炎症介质如IL-1 β 、IL-6和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)的破坏损伤之下,进而促进CSVD的发生和病情恶化^[20]。睡眠障碍(如OSAHS)可能通过诱发炎症反应,损害脑小血管的内皮细胞,然后加速CSVD的进展^[6]。

2.3 氧化应激 睡眠障碍可能会导致氧化应激的增加,引起血管内皮功能紊乱^[21],从而减少一氧化氮(nitric oxide, NO)的产生。NO是一种关键的血管舒张因子,其减少可能导致血管收缩,增加CSVD的风险^[18,21]。RLS可能通过夜间缺氧,引起氧化应激从而加速CSVD的发生发展^[22]。

2.4 神经调节障碍 睡眠障碍可能会导致脑内毒性物质如 β -淀粉样蛋白的积累,这些物质的积累与CSVD的病理过程有关^[23]。例如,睡眠期间的间歇性低氧和微觉醒可能干扰大脑的清除机制,影响脑内废物的排除,从而推动CSVD的发展^[19,24]。OSA导致神经调节异常,与脑血管顺应性降低有关,促进CSVD发生发展,其潜在的病理机制联系可能是区域特异性的^[25]。

2.5 血压调节及血流动力学异常 睡眠呼吸障碍会在夜间造成血压升高及血流动力学异常。OSAHS患者常表现出夜间血压的显著升高^[26],而CSA患者则可能因中枢神经系统调节异常导致血压波动。这些血流动力学变化增加了CSVD负担,进一步加剧其病理进程^[27]。

3 研究方法与未来研究方向

3.1 研究方法 目前,探索CSVD与睡眠障碍之间关系的研究方法日益多样化和精细化。主要的研究手段包括流行病学研究设计(如队列研究和病例对照研究)、临床观察(如结合MRI和多导睡眠监测技术)以及基础科学研究(生物标志物的分析)。此外,随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)可用于评估治疗睡眠障碍对预防和治疗CSVD的潜在效果。通过前瞻性队列研究,系统地监测参与者的睡眠模式和CSVD生物标志物的变化,旨在揭示二者潜在的因果关系。这些研究方法为我们提供了深入理解两者关系的关键信息,并有助于识别睡眠障碍是否促进CSVD的发展,以及是否存在有效的干预措施来预防或减缓CSVD的进展。

3.2 未来研究方向 未来研究应聚焦于评估针对睡眠障碍的干预措施对延缓CSVD进展的潜在效果,并深入探讨OSAHS与CSVD之间的相互作用机制。此外,结合多模式成像技术,例如功能性磁共振成像和弥散张量成像,研究睡眠障碍对脑部微观

结构的影响,为制定更加精确的防治策略提供科学的基础^[28]。比如,Voldsbekk 等^[29]提出,大脑皮质微结构可能受到昼夜节律和睡眠剥夺的影响,其中T₁与T₂加权磁共振图像的比率可能与髓磷脂水平及树突密度的变化相关,为睡眠不足对大脑微观结构影响提供了新的研究视角。

4 结 论

总之,CSVD 与睡眠障碍的关系是临床上具有重要意义的研究领域,两者之间可能存在复杂的相互作用机制,对此进行深入研究将为 CSVD 的预防和治疗提供新的目标,并推动干预策略更有效、更精准的开发。通过多学科协作、高质量攻关,我们有望进一步揭示其潜在机制,并降低 CSVD 的发病率和致死率,改善患者的预后。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 张红梅负责论文设计、撰写论文;张沈阳、陈旭东负责论文修改;杨琼、冀红、刘夏负责文献收集;王爱菊、吴云成负责指导撰写论文并最后定稿。

【参考文献】

- [1] Markus HS, de Leeuw FE. Cerebral small vessel disease: Recent advances and future directions[J]. *Int J Stroke*, 2023, 18(1): 4-14.
- [2] 侯雨桐, 李譔婷, 胡文立. 脑小血管病的诊断与鉴别诊断[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(7): 567-570.
- [3] Chojdak-Łukasiewicz J, Dziadkowiak E, Zimny A, et al. Cerebral small vessel disease: a review[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2021, 30(3): 349-356.
- [4] Semyachkina-Glushkovskaya O, Postnov D, Penzel T, et al. Sleep as a novel biomarker and a promising therapeutic target for cerebral small vessel disease: a review focusing on Alzheimer's disease and the blood-brain barrier[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6293.
- [5] Iannella G, Magliulo G, Greco A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: from symptoms to treatment[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(4): 257-270.
- [6] Chokesuwattanaskul A, Lertjitbanjong P, Thongprayoon C, et al. Impact of obstructive sleep apnea on silent cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med*, 2020, 68: 80-88.
- [7] Liu X, Lam DC, Mak HK, et al. Associations of sleep apnea risk and oxygen desaturation indices with cerebral small vessel disease burden in patients with stroke [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 956208.
- [8] Baillieux 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.
- [9] Culebras A. Central sleep apnea may be central to acute stroke[J]. *Sleep Med*, 2021, 77: 302-303.
- [10] Zhang M, Yu H, Wang F, et al. Electrical activity during slow-wave sleep and the relationship with enlarged perivascular spaces in arteriosclerotic cerebral small vessel disease[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2023, 40(1): 79-85.
- [11] Plomaritis P, Theodorou A, Lourentzos K, et al. Sleep-disordered breathing in acute stroke: A single-center, prospective, longitudinal study[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(3): 986.
- [12] Ferri R, Cosentino FII, Moussouttas M, et al. Silent cerebral small vessel disease in restless legs syndrome[J]. *Sleep*, 2016, 39(7): 1371-1377.
- [13] Park KM, Kim KT, Lee DA, et al. Small vessel disease in patients with restless legs syndrome evidenced by elevated peak width of skeletonized mean diffusivity [J]. *J Neurol Sci*, 2024, 467: 123310.
- [14] Yan W, Hou D, Li Z, et al. Reduced left hippocampal perfusion is associated with insomnia in patients with cerebral small vessel disease[J]. *CNS Spectr*, 2023, 28(6): 702-709.
- [15] Baril AA, Pinheiro AA, Himali JJ, et al. Lighter sleep is associated with higher enlarged perivascular spaces burden in middle-aged and elderly individuals[J]. *Sleep Med*, 2022, 100: 558-564.
- [16] 王继辉, 陈小东, 廖金池, 等. 非呼吸相关睡眠片段化对脑小血管病认知功能的影响[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(9): 653-657.
- [17] 孙 蕴, 姚林艳, 张兰花. 原发性失眠与 MR-Fazekas 量表脑白质高信号的相关性研究[J]. *影像研究与医学应用*, 2023, 7(7): 38-41, 46.
- [18] Lee G, Dharmakulaseelan L, Muir RT, et al. Obstructive sleep apnea is associated with markers of cerebral small vessel disease in a dose-response manner: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2023, 68: 101763.
- [19] Donovan LM, Kapur VK. Prevalence and characteristics of central compared to obstructive sleep apnea: analyses from the sleep heart health study cohort[J]. *Sleep*, 2016, 39(7): 1353-1359.
- [20] Wu B, Liu F, Sun G, et al. Correlation between obstructive sleep apnea and cerebral small vessel disease: a mendelian randomization study[J]. *Genes Genomics*, 2023, 45(9): 1179-1186.
- [21] Wu LY, Chai YL, Cheah IK, et al. Blood-based biomarkers of cerebral small vessel disease [J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 95: 102247.
- [22] Boulos MI, Murray BJ, Muir RT, et al. Periodic limb movements and white matter hyperintensities in first-ever minor stroke or high-risk transient ischemic attack[J]. *Sleep*, 2017, 40(3): zsw080.
- [23] Li X, Qin RR, Chen J, et al. Neuropsychiatric symptoms and altered sleep quality in cerebral small vessel disease[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 882922.
- [24] Ning J, Zhang W, Chen S F, et al. Association of sleep behaviors with white matter hyperintensities and microstructural injury: a cross-sectional and longitudinal analysis of 26 354 participants [J]. *Sleep*, 2023, 46(5): zsd020.
- [25] Lee WJ, Jung KH, Nam HW, et al. Effect of obstructive sleep apnea on cerebrovascular compliance and cerebral small vessel disease[J]. *PLoS One*, 2021, 16(11): e0259469.
- [26] Faraci FM, Scheer FAJL. Hypertension: causes and consequences of circadian rhythms in blood pressure [J]. *Circ Res*, 2024, 134(6): 810-832.
- [27] Kerkhofs D, Wong SM, Zhang E, et al. Blood-brain barrier leakage at baseline and cognitive decline in cerebral small vessel disease: a 2-year follow-up study[J]. *Geroscience*, 2021, 43(4): 1643-1652.
- [28] Zhu D, Zhang T, Jiang X, et al. Fusing DTI and fMRI data: a survey of methods and applications [J]. *Neuroimage*, 2014, 102(1): 184-191.
- [29] Voldsbekk I, Bjornerud A, Groote I, et al. Evidence for widespread alterations in cortical microstructure after 32 h of sleep deprivation[J]. *Transl Psychiatry*, 2022, 14, 12(1): 161.

引证本文:张红梅,张沈阳,杨 琼,等. 脑小血管病与睡眠障碍相关性的临床研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2025, 42(3): 227-229.