

# 阻塞性睡眠呼吸暂停与脑小血管病影像学特征之间的相关性研究

李苑瑞<sup>1</sup>, 刘文字<sup>2</sup>, 赵鑫<sup>1</sup>, 司玮<sup>1</sup>, 杜敢琴<sup>1</sup>

**摘要:** **目的** 系统评估阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)与脑小血管病(CSVD)影像特征的关系,以期深入探索OSA在CSVD发生、发展中的潜在机制,并为优化临床管理策略提供新的科学依据。**方法** 收集自2021年5月—2023年10月期间入院的首发缺血性脑卒中合并CSVD的患者。完善头部MRI,评估CSVD影像学特征,并完善睡眠呼吸检测,计算OSA的特异性指标“低氧负荷(HB)”,并与传统指标对比,采用多因素Logistic回归分析研究这些缺氧指标与CSVD之间的关系,并绘制ROC曲线以比较缺氧指标与结局指标的相关性。**结果** 共纳入243例首发急性缺血性脑卒中患者,男性155例(63.8%),女性88例。多因素Logistic回归分析发现HB( $OR=1.037$ , 95% $CI$  1.020~1.055,  $P<0.001$ )和呼吸暂停低通气指数(AHI)( $OR=1.044$ , 95% $CI$  1.020~1.070,  $P<0.001$ )均与脑白质高信号(WMH)呈显著正相关。绘制ROC曲线结果显示,HB(AUC=0.722)与WMH的相关性优于AHI(AUC=0.670)。而睡眠期间血氧饱和度低于90%的时间总和(T90)、血氧饱和度下降指数(ODI)与WMH无关。OSA与扩大的血管周围间隙(EPVS)、脑微出血(CMB)、腔隙性脑梗死(LI)无相关性。**结论** 相较于传统评估指标,HB与WMH关联性更强,可作为OSA患者风险评估的更有效指标,为个体化干预提供精准依据。

**关键词:** 阻塞性睡眠呼吸暂停; 低氧负荷; 脑小血管病; 脑白质高信号; 呼吸暂停低通气指数  
**中图分类号:**R743 **文献标识码:**A

**Association between obstructive sleep apnea and radiological features of cerebral small vessel disease** LI Yuanrui<sup>1</sup>, LIU Wenyu<sup>2</sup>, ZHAO Xin<sup>1</sup>, SI Wei<sup>1</sup>, DU Ganqin<sup>1</sup>. (1. College of Clinical Medicine, Henan University of Science and Technology, Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang, 471003, China; 2. Henan Vocational College of Tuina, Luoyang 471023, China)

**Abstract:** **Objective** To systematically evaluate the association between obstructive sleep apnea (OSA) and the radiological features of cerebral small vessel disease (CSVD), to investigate the potential mechanism of OSA in the development and progression of cerebrovascular diseases, and to provide a new scientific basis for optimizing clinical management strategies. **Methods** The patients with first-episode ischemic stroke and CSVD who were admitted from May 2021 to October 2023 were enrolled according to the inclusion and exclusion criteria. Cranial MRI was performed to evaluate the radiological features of CSVD, and sleep respiration testing was conducted to calculate hypoxic burden (HB), a specific indicator for OSA, which was compared with traditional indicators. The multivariate logistic regression analysis was used to investigate the association between these hypoxic indicators and CSVD, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to compare the correlation between hypoxic indicators and outcome measures. **Results** A total of 243 patients with first-episode acute ischemic stroke were enrolled in this study, among whom there were 155 male patients (63.8%) and 88 female patients. The multivariate logistic regression analysis showed that both HB  $OR=1.037$ , 95% $CI$  1.020–1.055,  $P<0.001$ ) and apnea-hypopnea index (AHI) ( $OR=1.044$ , 95% $CI$  1.020–1.070,  $P<0.001$ ) were significantly positively correlated with white matter hyperintensities (WMH). The ROC curve analysis showed that the correlation between HB and WMH (AUC=0.722) was better than that between HB and AHI (AUC=0.670). However, sleep time with oxygen saturation below 90% and oxygen desaturation index were not associated with WMH. OSA was not associated with enlarged perivascular spaces, cerebral microbleeds, or lacunar infarction. **Conclusion** Compared with traditional indicators, HB has a stronger correlation with WMH and can be used as a more effective indicator for risk assessment in OSA patients, thereby providing a precise basis for individualized intervention.

**Key words:** Obstructive sleep apnea; Hypoxic burden; Cerebral small vessel disease; White matter hyperintensities; Apnea-hypopnea index

睡眠对健康至关重要,睡眠障碍不仅影响生活质量,还与心脑血管疾病、糖尿病、认知功能障碍等多种疾病相关<sup>[1,2]</sup>。其中,睡眠呼吸障碍(sleep disordered breathing, SDB)被认为是脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)的重要危险因素<sup>[3]</sup>。

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea,

收稿日期:2025-04-30;修订日期:2025-07-30

基金项目:河南省重大科技专项(221100210500);河南省洛阳市科技局科技发展计划项目(2001028A);河南省教育厅项目(24A320004)

作者单位:(1. 河南科技大学临床医学院,河南科技大学第一附属医院神经内科,河南 洛阳 471003;2. 河南推拿职业学院,河南 洛阳 471023)

通信作者:杜敢琴, E-mail: dgq99@163.com

OSA)是最常见的SDB类型,全球30~69岁人群中约10亿人受其影响,且患病率持续上升<sup>[4,5]</sup>。OSA特征为反复的气道阻塞,导致间歇性低氧血症、睡眠碎片化和自主神经波动<sup>[6]</sup>。近期研究提示,OSA可能通过促进高血压和内皮功能障碍增加CSVD风险<sup>[7]</sup>,因此需要引起临床重视。

CSVD是指各种病因影响脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉所导致的一系列临床、影像、病理综合征。其主要影像学表现为脑白质高信号(WMH)、腔隙性脑梗死(LI)、扩大的血管周围间隙(EPVS)、脑萎缩、脑微出血(CMB)<sup>[8,9]</sup>。CSVD可从无症状进展至脑卒中、痴呆,对神经功能造成显著影响<sup>[10]</sup>,并与认知障碍、步态异常、情绪障碍及死亡风险增加相关<sup>[11]</sup>。OSA可能通过反复低氧及交感神经激活损伤小血管,导致WMH、LI、CMB等特征性病变<sup>[12-14]</sup>。荟萃分析表明,OSA患者WMH发生率是正常人的4倍,且严重OSA与LI风险增加相关<sup>[15]</sup>。其机制可能涉及交感神经过度激活、血管调节功能下降、炎症反应及氧化应激等<sup>[16]</sup>。研究提示,OSA与CSVD可能存在剂量依赖关系,需进一步探讨其潜在机制。

越来越多研究发现,OSA传统评估指标如呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)<sup>[17,18]</sup>、氧减指数(oxygen desaturation index, ODI)、睡眠期间血氧饱和度低于90%的时间总和(time with oxygen saturation below 90%, T90)可能存在局限性,不足以全面评估OSA严重程度<sup>[19]</sup>。近期研究提出“低氧负荷(hypoxic burden, HB)”作为新指标,它综合反映氧饱和和下降的深度与持续时间,比传统频率指标更能反映OSA相关低氧负荷,或可更好预测OSA相关疾病风险<sup>[20,21]</sup>。值得注意的是,OSA所致的间歇性低氧不仅导致血流动力学改变,还可诱发慢性炎症和免疫反应,而炎症在OSA相关心脑血管损伤中扮演关键角色<sup>[22]</sup>。系统性免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)是一个综合性炎症指标,不仅可以评估癌症、脑卒中预后<sup>[23]</sup>,还能反映OSA诱导的慢性炎症反应<sup>[24]</sup>,全身性炎症可能导致OSA患者患心血管疾病的风险增加<sup>[25]</sup>。因此,本研究通过分析受试者OSA相关评估指标、炎症反应指标及CSVD影像学特征的关系,来探讨OSA在CSVD发生、发展的潜在机制。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究纳入的临床数据来自河南科技大学第一附属医院自2021年5月—2023年10月期间入院的首发缺血性脑卒中患者。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2023》中急性缺血性脑卒中的诊断标准,并经头部核磁共振弥

散加权成像(DWI)证实;(2)一般情况相对稳定,能配合完成各项检查;(3)头部MRI显示存在WMH、LI、CMB、PVS中的1种或多种合并病变;(4)头部MRI和血液生化资料完整。排除标准:(1)诊断为脑出血或蛛网膜下腔出血;(2)正在接受持续气道正压通气治疗;(3)因意识障碍或需吸氧等原因无法完成睡眠呼吸监测;(4)MRI检查禁忌证(如幽闭恐惧症、体内有金属异物等);(5)存在严重器质性疾病(如颅内肿瘤、严重肝肾功能不全等);(6)有明确精神疾病病史;(7)存在卒中样发病的其他疾病(如线粒体脑肌病、自身免疫性脑炎等);(8)有明确的非血管源性的脑白质病变,如多发性硬化、成人脑白质发育不良、代谢性脑病等。

1.2 基线临床评估 本文纳入的基线数据均包括研究人群的基本信息[年龄、性别、体重指数(BMI)]、危险因素(高血压、糖尿病、心脏病、吸烟、饮酒)、实验室指标(血肌酐、总胆固醇、甘油三酯);完善心脏彩超收集心脏射血分数;采用磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)、经颅多普勒超声、颈部血管彩超或数字减影血管造影评估患者的颅内外血管狭窄情况。狭窄程度依据华法林-阿司匹林治疗症状性颅内病变(Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease, WASID)标准用于颅内血管,北美症状性颈动脉内膜切除术试验(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy, NASCET)标准用于颅外血管<sup>[26,27]</sup>进行评估,并记录50%~99%范围内的狭窄程度。采用患者发病后首次血常规结果计算SII,计算公式为血小板计数×中性粒细胞计数/淋巴细胞计数。根据患者入院后记录的体重和身高来计算BMI,定义BMI≥25的为超重,所有数据均由培训过的2名人员进行评估及录入。

1.3 影像学检查及CSVD评估 纳入患者均完成飞利浦3.0T或联影1.5T MRI检查,MRI序列包括T<sub>1</sub>加权成像(T<sub>1</sub>weighted imaging, T<sub>1</sub>WI)序列、T<sub>2</sub>加权成像(T<sub>2</sub>weighted imaging, T<sub>2</sub>WI)序列、T<sub>2</sub>液体衰减反转恢复序列(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)、DWI、表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)、MRA、磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)。根据小血管病神经影像学标准(Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging, STRIVE)<sup>[28]</sup>,由2名训练有素且对临床数据完全盲化的评分员独立完成。对于评分结果存在不一致的图像,最终由第3位经验丰富的神经病学专家进行复核和确定。

WMH定义为在T<sub>2</sub>WI或T<sub>2</sub>FLAIR序列上呈高信号,T<sub>1</sub>WI呈等信号或低信号,其病变范围可以是大小

不等的。根据年龄相关脑白质改变(Age-Related White Matter Changes, ARWMC)量表评分为0~30分, 两侧大脑半球根据5个不同区域分别评分, 分数相加计算总分<sup>[29]</sup>, 并以ARWMC评分>10作为分组的二分类阈值。EPVS定义为T<sub>2</sub>图像上的(<3 mm)小点状或线状高信号结构<sup>[30]</sup>。在基底节和半卵圆中心区域分别计数, 如两侧计数不对称, 则取较高值, 最终将两个区域的计数相加, 并以总数>10作为二分类阈值。LI用于描述直径为3~15 mm的圆形或卵形、皮质下、充满液体的空腔<sup>[31]</sup>。CMB表现为边界清楚的圆形或椭圆形低密度病灶, 一般认为其直径为2~5 mm<sup>[32]</sup>, LI和CMB均采用有无存在进行二分类。

1.4 睡眠呼吸监测及HB计算 使用 Alice Nightone 飞利浦便携式睡眠检测或澳大利亚康迪 Grael 多导睡眠监测(polysomnography, PSG), 就寝时间设定在22:00—次日6:00之间。注册多导睡眠图技术人员对睡眠阶段、呼吸事件、去饱和事件和觉醒进行评分。当气流减少≥90%至少10 s时, 会出现呼吸暂停, 而低通气是指气流减少≥30%, 持续至少10 s, 饱和度下降或微觉醒≥3%。将呼吸暂停和低通气事件的总数除以睡眠持续时间以计算AHI。HB值是计算每个呼吸事件相关氧饱和度曲线下的面积, 同时考虑每个去饱和事件的时间跨度和深度<sup>[33]</sup>。每条曲线的起点和终点都使用搜索窗口确定。该窗口是通过将呼吸事件相关氧饱和度的所有曲线与标记为时间0的每个呼吸事件的终点对齐来定义的。然后将特定搜索窗口内每条呼吸相关去饱和曲线下的面积相加并除以总睡眠持续时间(以小时为单位)以获得HB值<sup>[21]</sup>。

1.5 统计学方法 采用R4.4.1软件和IBM SPSS 22.0软件进行统计学分析。本研究纳入的临

床资料中的连续变量采用( $\bar{x} \pm s$ )或中位数(四分位数间距)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示, 分类变量则以频数(百分比)[ $n(\%)$ ]表示。描述参与者的基线特征。在基线特征分析中, 研究对象根据WMH进行分组(ARWMC评分≤10与>10), 以比较不同脑白质损伤负荷人群的临床特征及OSA相关缺氧指标的分布差异。需要强调的是, 该分组分析仅用于描述性分析, 旨在刻画不同WMH负荷状态下的临床和睡眠特征, 而不适用于因果推断。使用多因素Logistic回归研究缺氧指标即HB、AHI、ODI、T90与CSVD影像特征的关系, 并进行亚组分析, 随后绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC curve)以比较缺氧指标与CSVD的相关性。再使用多分类Logistic回归分析来研究缺氧指标与TOAST卒中分型之间存在的关系。针对每个结局构建了3个模型。在模型1中, 调整了包括年龄和性别在内的协变量。在模型2中, 建立模型一, 进行单因素Logistic回归分析, 在模型二中调整了包括年龄和性别在内的协变量。在模型三中, 调整了年龄、性别、BMI、高血压、糖尿病、心脏病、吸烟、饮酒、颅内血管狭窄、颅外血管狭窄、射血分数、总胆固醇、甘油三酯、肌酐、SII。计算比值比(OR)及其95%置信区间(95%CI),  $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

研究期间共纳入243例患者。男性155例(63.8%), 女性88例(36.2%), 平均年龄( $60.71 \pm 10.84$ )岁。BMI≥25的患者137例(56.4%)。ARWMC评分>10分的患者有130例, 这类患者年龄显著高于ARWMC评分≤10分的患者( $P < 0.001$ ), 其HB、AHI也高于ARWMC评分≤10的患者( $P < 0.001$ ) (见表1)。

表1 人口统计学和临床特征

变量	总例数( $n=243$ )	ARWMC评分≤10分( $n=113$ )	ARWMC评分>10分( $n=130$ )	$P$ 值
年龄[ $M(P_{25}, P_{75})$ , 岁]	62.00(54.00, 68.00)	56.00(52.00, 66.00)	65.00(58.00, 69.00)	<0.001
性别[ $n(\%)$ ]				0.578
女性	88(36.2)	43(38.1)	45(34.6)	
男性	155(63.8)	70(61.9)	85(65.4)	
BMI≥25 [ $n(\%)$ ]	137(56.4)	56(49.6)	81(62.3)	0.046
高血压[ $n(\%)$ ]	138(56.8)	55(48.7)	83(63.8)	0.017
糖尿病[ $n(\%)$ ]	68(28.0)	30(26.5)	38(29.2)	0.642
心律失常房颤[ $n(\%)$ ]	24(9.9)	14(12.4)	10(7.7)	0.221
吸烟[ $n(\%)$ ]	64(26.3)	21(18.6)	43(33.1)	0.011
饮酒[ $n(\%)$ ]	63(25.9)	22(19.5)	41(31.5)	0.032
颅内血管狭窄[ $n(\%)$ ]	84(34.6)	31(27.4)	53(40.8)	0.029



续表

变量	总例数( <i>n</i> =243)	ARWMC 评分≤10 分( <i>n</i> =113)	ARWMC 评分>10 分( <i>n</i> =130)	<i>P</i> 值
颅内血管狭窄[ <i>n</i> (%)]	26(10.7)	9(8.0)	17(13.1)	0.198
射血分数[ <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> ),mmol/L]	62.00(59.00,65.00)	62.00(59.00,65.00)	62.00(58.00,65.00)	0.380
胆固醇[ <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> ),mmol/L]	4.46(3.68,5.04)	4.42(3.67,5.04)	4.47(3.70,5.02)	0.840
甘油三酯[ <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> ),μmol/L]	1.54(1.17,1.94)	1.60(1.18,1.93)	1.46(1.17,1.94)	0.572
肌酐[ <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	62.00(54.65,69.00)	63.00(55.00,73.00)	59.00(53.00,66.75)	0.062
SII[ <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	906.37(649.59,1336.95)	940.04(712.06,1383.75)	850.26(613.55,1224.36)	0.085
HB[ <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	35.90(26.55,53.50)	29.20(21.90,38.40)	42.20(33.65,57.67)	<0.001
AHI[ <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> ),次/h]	20.50(13.50,28.20)	17.50(9.10,22.90)	23.25(16.10,35.38)	<0.001
T90[ <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> ),min]	3.31(0.26,10.33)	2.62(0.24,9.81)	3.36(0.30,10.88)	0.401
ODI[ <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> ),次]	19.20(10.00,33.25)	17.00(8.40,31.30)	22.00(10.82,33.77)	0.107

注:SII,系统性免疫炎症指数;HB,低氧负荷;ODI,氧减指数;T90,睡眠期间血氧饱和度低于90%的时间总和。

2.1 HB对CSVD影像学特征的多因素 Logistic 回归分析 采用多因素 Logistic 回归分析 HB 与 CSVD 影像学特征(包括WMH、PVS、LI和CMB)的关系,结果显示HB与WMH存在显著相关性。在调整了年龄和性别后(模型2),关联仍然显著(*OR*=1.033, 95%*CI* 1.018~1.050, *P*<0.001)。在模型3中进一步调整了其他协变量,仍具有相关性(*OR*=1.037, 95%*CI* 1.020~1.055, *P*<0.001),而PVS、LI、CMB与HB无相关性(见表2)。

表2 HB对CSVD的多因素 Logistic 回归分析

变量	Model	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
WMH	Model1	1.035	1.020~1.051	<0.001
	Model2	1.033	1.018~1.050	<0.001
	Model3	1.037	1.020~1.055	<0.001
EPVS	Model1	1.004	0.991~1.017	0.528
	Model2	1.004	0.991~1.017	0.562
	Model3	1.005	0.992~1.019	0.428
LI	Model1	1.006	0.993~1.020	0.350
	Model2	1.006	0.992~1.020	0.437
	Model3	1.008	0.993~1.023	0.290
CMB	Model1	1.001	0.987~1.016	0.839
	Model2	1.002	0.988~1.016	0.774
	Model3	1.001	0.986~1.016	0.907

注:Model1为模型一,未调整变量。Model2为模型二,调整了年龄和性别。Model3为模型三,调整了年龄、性别、BMI、高血压、糖尿病、心脏病、吸烟、饮酒、颅内血管狭窄、颅外血管狭窄、射血分数、胆固醇、甘油三酯、肌酐、全身免疫炎症指数。HB,低氧负荷;WMH,脑白质高信号;EPVS,扩大的血管周围间隙;CMB,脑微出血;LI,腔隙性脑梗死。

2.2 AHI对CSVD影像学特征的多因素 Logistic 回归分析 使用多因素 Logistic 回归分析评估 AHI 与 CSVD 影像学特征之间的关联。结果显示 AHI 与 WMH 存在统计学意义。在调整危险因素后,模型2(*OR*=1.046, 95%*CI* 1.024~1.071, *P*<0.001)、模型3中都显示 AHI 与 WMH 存在相关性(*OR*=1.044, 95%*CI* 1.020~1.070, *P*<0.001)。而EPVS、LI、CMB与AHI无关(见表3)。ODI、T90与CSVD影像学特征之间无明显关联。

表3 AHI对CSVD的多因素 Logistic 回归分析

变量	Model	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
WMH	Model1	1.049	1.027~1.073	<0.001
	Model2	1.046	1.024~1.071	<0.001
	Model3	1.044	1.020~1.070	<0.001
EPVS	Model1	1.008	0.989~1.026	0.414
	Model2	1.007	0.988~1.025	0.486
	Model3	1.008	0.989~1.028	0.417
LI	Model1	1.007	0.988~1.026	0.470
	Model2	1.003	0.984~1.023	0.736
	Model3	1.000	0.979~1.020	0.971
CMB	Model1	1.005	0.984~1.025	0.649
	Model2	1.005	0.985~1.026	0.607
	Model3	1.008	0.986~1.030	0.455

注:Model1为模型一,未调整变量。Model2为模型二,调整了年龄和性别。Model3为模型三,调整了年龄、性别、BMI、高血压、糖尿病、心脏病、吸烟、饮酒、颅内血管狭窄、颅外血管狭窄、射血分数、胆固醇、甘油三酯、肌酐、全身免疫炎症指数。AHI,呼吸暂停低通气指数;WMH,脑白质高信号;EPVS,扩大的血管周围间隙;CMB,脑微出血;LI,腔隙性脑梗死。

2.3 HB和AHI在预测WMH中的分析 本研究发现HB和AHI均与WMH相关。为进一步比较HB和AHI与WMH的相关性,绘制了ROC曲线图(见图3)。结果发现:HB的曲线下面积(AUC)为0.711(95%CI 0.643~0.779,  $P<0.001$ );AHI的AUC为0.674(95%CI 0.606~0.741,  $P<0.001$ )。

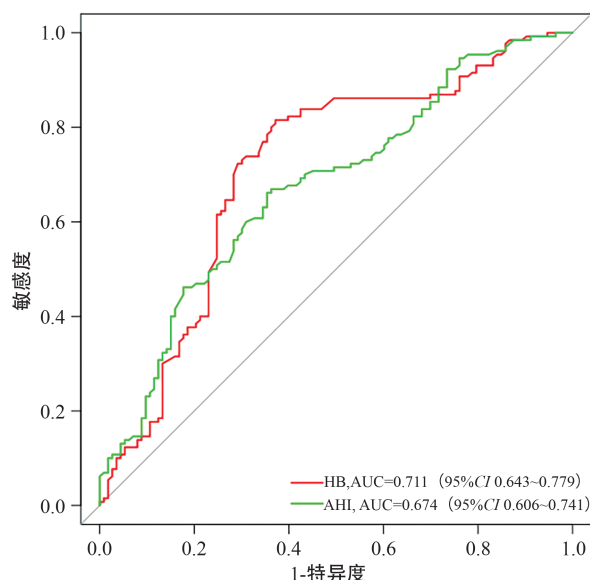


图3 HB和AHI对WMH的ROC曲线比较

### 3 讨论

本研究发现AHI和HB与WMH呈正相关,而ODI和T90无显著关联。既往研究表明,OSA可能增加WMH负担,进而提高认知障碍、痴呆及脑卒中风险<sup>[34]</sup>。多项研究支持OSA相关的夜间低氧血症与WMH相关,并发现AHI升高与WMH分级增加有关<sup>[35,36]</sup>。OSA可能通过多重机制影响WMH形成。呼吸暂停与低通气事件引发低氧血症和高碳酸血症,激活交感神经,导致血压波动和脑血流变化,损伤小血管。低氧-再氧合循环诱导氧化应激,损害血管内皮,加剧脑缺血<sup>[37]</sup>。此外,间歇性低氧可引发炎症、促进动脉粥样硬化,并破坏血脑屏障,加速神经纤维退变<sup>[38]</sup>。

本研究纳入的临床数据经分析显示,OSA与EPVS无明显关联。目前,有研究分析了OSA与EPVS之间的关系,但不同临床研究对OSA与EPVS之间的关系存在不一致的结果。既往系统评价发现中重度OSA与无症状性脑梗死和WMH存在相关性,而与EPVS无关<sup>[14]</sup>。也有学者发现,EPVS严重程度随着

OSA睡眠障碍的增加而恶化<sup>[39]</sup>,且重度OSA患者的平均EPVS体积分数高于轻度OSA患者<sup>[40]</sup>。血管周围间隙是大脑中动脉和静脉周围的间质流体填充通道,它在原始淋巴系统中发挥作用,对间质消除产生一定影响,并被称为类淋巴系统<sup>[41]</sup>。参与脑脊液的类淋巴系统将通过大脑再循环,与间质流体交换,并清除大脑中的蛋白质废物<sup>[42]</sup>。淋巴清除率受时间和周期调节,而液体运输是通过睡眠实现的,并在清醒时受到抑制<sup>[43]</sup>。然而,目前关于血管周围间隙扩大的机制尚无定论。OSA患者由于夜间反复微觉醒、慢性间歇性缺氧,可能是其参与EPVS发生发展的基础。

关于OSA与LI和CMB之间的关系,目前的研究结果较少,且结果仍不一致。Del Brutto等<sup>[44,45]</sup>在校正相关危险因素后发现中重度的OSA患者与CMB和LI无关,OSA在无卒中的人群中与CMB、LI无相关性。相反的,Song等<sup>[12]</sup>研究发现OSA与CMB存在关联。Alvarez-Sabín等<sup>[46]</sup>在欧洲高血压患者中校正危险因素后发现重度OSA与无症状LI独立相关。Koo等<sup>[47]</sup>发现中度至重度OSA可能是CMB的独立预测因素之一。而一项荟萃分析显示OSA与CMB无关联<sup>[1]</sup>。这提示我们需要更多高质量的研究来进一步探讨。

近年来,越来越多的证据表明,OSA的传统评估指标(如AHI、ODI、T90)在预测心脑血管疾病发生风险方面存在一定局限性。这些指标主要反映呼吸事件的频率或某一特定阈值的低氧状态,但无法全面评估OSA相关的低氧负荷及其对心脑血管系统的影响。HB作为一种新的OSA严重程度标志物,逐渐受到关注,并被认为是能够更准确地评估心脑血管疾病的发病率及死亡率<sup>[48]</sup>。本研究结果进一步支持了这一观点,发现相比AHI、T90、ODI,HB与WMH之间的相关性更强,且HB水平越高,WMH的发生风险越大。相较于传统指标,HB能够更全面地捕捉OSA引起的夜间缺氧负荷及其病理生理效应,尤其在心血管健康评估方面具有更高的临床应用价值。因此,在临床实践中,评估睡眠呼吸暂停患者时,HB应作为重要的生理指标,用于更精准地评估其心脑血管风险,并指导个体化干预策略的制定。

### 4 结论

本研究发现,OSA传统评估指标(AHI、ODI、T90)在预测心脑血管风险方面存在局限,而HB作为一种新的低氧负荷标志物,与WMH关系更为密

切,表明其在OSA相关脑血管疾病中的关键作用。因此,HB可作为OSA患者风险评估的重要指标,为个体化干预策略提供更精准的指导。

**伦理学声明:** 本研究方案经河南科技大学第一附属医院伦理委员会审批(批号:2022-03-B127),患者均签署知情同意书。

**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:** 李苑瑞负责论文设计、文献收集、研究过程的实施、数据收集、统计学分析、绘制图表及撰写论文;刘文字负责数据收集、研究过程的实施;赵鑫负责文献收集、撰写论文;司玮负责文献收集;杜敢琴负责拟定写作思路、论文设计、指导撰写论文、论文修改并最后定稿。

### [参考文献]

- [1] Binjibr MA, Alalawi IS, Alzahrani RA, et al. The worldwide prevalence of sleep problems among medical students by problem, country, and COVID-19 status: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of 109 studies involving 59427 participants[J]. *Curr Sleep Med Rep*, 2023: 1-19.
- [2] Dewald JF, Meijer AM, Oort FJ, et al. The influence of sleep quality, sleep duration and sleepiness on school performance in children and adolescents: A meta-analytic review [J]. *Sleep Med Rev*, 2010, 14(3): 179-189.
- [3] Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: Highlights and modifications [J]. *Chest*, 2014, 146 (5): 1387-1394.
- [4] Mehra R, Chung MK, Olshansky B, et al. Sleep-disordered breathing and cardiac arrhythmias in adults: Mechanistic insights and clinical implications: A scientific statement from the American heart association[J]. *Circulation*, 2022, 146(9): e119-e136.
- [5] 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.
- [6] Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2008, 118(10): 1080-1111.
- [7] Lloyd EE, Durgan DJ, Martini SR, et al. Pathological effects of obstructive apneas during the sleep cycle in an animal model of cerebral small vessel disease [J]. *Hypertension*, 2015, 66 (4): 913-917.
- [8] Smith EE, Schneider JA, Wardlaw JM, et al. Cerebral microinfarcts: The invisible lesions [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11 (3): 272-282.
- [9] van Veluw SJ, Shih AY, Smith EE, et al. Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(9): 730-740.
- [10] Dupré N, Drieu A, Joutel A. Pathophysiology of cerebral small vessel disease: A journey through recent discoveries[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(10): e172841.
- [11] Debette S, Schilling S, Duperron MG, et al. Clinical significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: A systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(1): 81-94.
- [12] Song TJ, Park JH, Choi KH, et al. Moderate-to-severe obstructive sleep apnea is associated with cerebral small vessel disease [J]. *Sleep Med*, 2017, 30: 36-42.
- [13] 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.
- [14] Huang Y, Yang C, Yuan R, et al. Association of obstructive sleep apnea and cerebral small vessel disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep*, 2020, 43(4): zsz264.
- [15] 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.
- [16] Douglas Bradley T, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences [J]. *Lancet*, 2009, 373 (9657): 82-93.
- [17] Osorio RS, Martínez-García MÁ, Rapoport DM. Sleep apnoea in the elderly: A great challenge for the future [J]. *Eur Respir J*, 2022, 59(4): 2101649.
- [18] Kainulainen S, Töyräs J, Oksenberg A, et al. Severity of desaturations reflects OSA-related daytime sleepiness better than AHI[J]. *J Clin Sleep Med*, 2019, 15(8): 1135-1142.
- [19] Malhotra A, Ayappa I, Ayas N, et al. Metrics of sleep apnea severity: Beyond the apnea-hypopnea index [J]. *Sleep*, 2021, 44(7): zsab030.
- [20] Azarbarzin A, Sands SA, Stone KL, et al. The hypoxic burden of sleep apnoea predicts cardiovascular disease-related mortality: The Osteoporotic Fractures in Men Study and the Sleep Heart Health Study[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(14): 1149-1157.
- [21] Trzepizur W, Blanchard M, Ganem T, et al. Sleep apnea-specific hypoxic burden, symptom subtypes, and risk of cardiovascular events and all-cause mortality [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(1): 108-117.
- [22] Kim M, Cho SW, Won TB, et al. Associations between systemic inflammatory markers based on blood cells and polysomnographic factors in obstructive sleep apnea[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2023, 16(2): 159-164.
- [23] Huang YW, Yin XS, Li ZP. Association of the systemic inflammation index (SII) and clinical outcomes in patients with stroke: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1090305.

- [24] Güneş ZY, Günaydın FM. The relationship between the systemic immune-inflammation index and obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Breath*, 2024, 28(1): 311-317.
- [25] Kókturk O, Ciftci TU, Mollarecep E, et al. Elevated C-reactive protein levels and increased cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Int Heart J*, 2005, 46(5): 801-809.
- [26] Mead GE, Sposato LA, Sampaio Silva G, et al. A systematic review and synthesis of global stroke guidelines on behalf of the World Stroke Organization[J]. *Int J Stroke*, 2023, 18(5): 499-531.
- [27] Liu CY, Chen CQ. Intra- and extracranial atherosclerotic stenosis in China: Epidemiology, diagnosis, treatment and risk factors[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(22): 3368-3379.
- [28] Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease—advances since 2013[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(7): 602-618.
- [29] Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT[J]. *Stroke*, 2001, 32(6): 1318-1322.
- [30] Doubal FN, MacLulich AMJ, Ferguson KJ, et al. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease[J]. *Stroke*, 2010, 41(3): 450-454.
- [31] Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: A systematic review[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(7): 611-619.
- [32] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8): 822-838.
- [33] Martínez-García MA, Sánchez-de-la-Torre M, White DP, et al. Hypoxic burden in obstructive sleep apnea: Present and future[J]. *Arch Bronconeumol*, 2023, 59(1): 36-43.
- [34] Carvalho DZ, McCarter SJ, St Louis EK, et al. Association of polysomnographic sleep parameters with neuroimaging biomarkers of cerebrovascular disease in older adults with sleep apnea[J]. *Neurology*, 2023, 101(2): e125-e136.
- [35] Patel SK, Hanly PJ, Smith EE, et al. Nocturnal hypoxemia is associated with white matter hyperintensities in patients with a minor stroke or transient ischemic attack[J]. *J Clin Sleep Med*, 2015, 11(12): 1417-1424.
- [36] Zacharias HU, Weihs A, Habes M, et al. Association between obstructive sleep apnea and brain white matter hyperintensities in a population-based cohort in Germany[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(10): e2128225.
- [37] Lanfranchi P, Somers VK. Obstructive sleep apnea and vascular disease[J]. *Respir Res*, 2001, 2(6): 315-319.
- [38] Muñoz Maniega S, Chappell FM, Valdés Hernández MC, et al. Integrity of normal-appearing white matter: Influence of age, visible lesion burden and hypertension in patients with small-vessel disease[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(2): 644-656.
- [39] Jia Y, Liu C, Li H, et al. Enlarged perivascular space and its correlation with polysomnography indicators of obstructive sleep apnea[J]. *Nat Sci Sleep*, 2021, 13: 863-872.
- [40] Lin S, Lin X, Chen S, et al. Association of MRI indexes of the perivascular space network and cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Radiology*, 2024, 311(3): e232274.
- [41] Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$ [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(147): 147ra111.
- [42] Hauglund NL, Pavan C, Nedergaard M. Cleaning the sleeping brain—the potential restorative function of the lymphatic system[J]. *Curr Opin Physiol*, 2020, 15: 1-6.
- [43] Nedergaard M, Goldman SA. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia[J]. *Science*, 2020, 370(6512): 50-56.
- [44] Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M, et al. Relationship between obstructive sleep apnea and neuroimaging signatures of cerebral small vessel disease in community-dwelling older adults. The Atahualpa Project[J]. *Sleep Med*, 2017, 37: 10-12.
- [45] Del Brutto OH, Peinado CD, Mera RM, et al. Neuroimaging signatures of cerebral small vessel disease and risk of falls in stroke-free older adults living in rural Ecuador. The Atahualpa Project[J]. *J Neurol Sci*, 2019, 402: 133-135.
- [46] Alvarez-Sabín J, Romero O, Delgado P, et al. Obstructive sleep apnea and silent cerebral infarction in hypertensive individuals[J]. *J Sleep Res*, 2018, 27(2): 232-239.
- [47] Koo DL, Kim JY, Lim JS, et al. Cerebral microbleeds on MRI in patients with obstructive sleep apnea[J]. *J Clin Sleep Med*, 2017, 13(1): 65-72.
- [48] Azarbarzin A, Sands SA, Younes M, et al. The sleep apnea-specific pulse-rate response predicts cardiovascular morbidity and mortality[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(12): 1546-1555.

---

引证本文:李苑瑞,刘文字,赵鑫,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停与脑小血管病影像学特征之间的相关性研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2026,43(1):28-34.