

· 专家论坛 ·



专家介绍: 张维, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师。长期从事脑血管病、睡眠障碍防治及教学科研工作, 对老年高血压、脑血管病、睡眠障碍等疾病的研究和临床诊治有独到之处。社会兼职: 中国老年学和老年医学学会睡眠科学分会委员、中国医疗保健国际交流促进会睡眠分会委员、陕西省保健学会睡眠障碍专委会副主任委员、陕西省抗癫痫协会睡眠障碍与癫痫专业委员会委员、中国睡眠研究会西部委员会委员、陕西省医师协会睡眠专业委员会委员、咸阳市医学会神经病分会卒中联盟副秘书长、咸阳市神经内科质量控制中心委员。先后承担过国家自然科学基金及陕西省省级科研项目, 并多次获得省/市级科技进步奖和先进个人。

阻塞性睡眠呼吸暂停对急性缺血性卒中预后影响的研究现状及展望

李豆^{1,2}, 张维^{1,3}, 曾军燕³, 张宏阁^{1,2}, 梁欣怡^{1,2}, 张绒¹



扫描二维码
查看更多

【摘要】 急性缺血性卒中(AIS)是一种急性脑血管病变, 占有新发卒中的81.9%。阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是AIS的独立危险因素, 其可通过多种复杂的病理生理机制使AIS发生风险增加3~4倍, 并可能会进一步影响AIS的预后。近年来, 国内外关于OSA对AIS预后影响的研究增多, 但规范化治疗OSA对AIS患者神经功能恢复、心脑血管发病率和死亡率的影响近期才被探索。OSA仍是一种多见但缺乏诊疗的疾病, 在中国AIS患者的OSA诊疗率仅为1%。本研究对OSA促进AIS发病的机制、OSA对AIS预后影响的研究现状和机制及规范化治疗OSA对AIS预后的影响进行阐述与总结, 以期提高临床医师对AIS合并OSA患者的诊治水平, 并为进一步研究OSA对AIS预后的影响提供可靠依据。

【关键词】 缺血性卒中; 睡眠呼吸暂停, 阻塞性; 预后; 发病机制; 综述

【中图分类号】 R 743.3 R 749.79 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.166

Effect of Obstructive Sleep Apnea on the Prognosis of Acute Ischemic Stroke: Research Status and Prospect LI Dou^{1,2}, ZHANG Wei^{1,3}, ZENG Junyan³, ZHANG Hongge^{1,2}, LIANG Xinyi^{1,2}, ZHANG Rong¹

1. Neurological Department, Xianyang Hospital Affiliated to Yan'an University, Xianyang 712000, China

2. Medical School of Yan'an University, Yan'an 716000, China

3. Neurological Department, Meishan Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Hospital, Meishan 620000, China

Corresponding author: ZHANG Wei, E-mail: 43438444@qq.com

【Abstract】 Acute ischemic stroke (AIS) is an acute cerebrovascular disease, accounting for 81.9% of all new strokes. Obstructive sleep apnea (OSA) is an independent risk factor for AIS, which can increase the risk of AIS by 3-4 times through a variety of complex pathophysiological mechanisms, and may further affect the prognosis of AIS. In recent years, the research on the effect of OSA on the prognosis of AIS has increased, but the effect of standardized treatment of OSA on the recovery of neurological function, cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality of AIS has only been explored recently. OSA is still a common disease but lacks diagnosis and treatment. The diagnosis and treatment rate of OSA in AIS patients in China is only 1%. In this study, the mechanism of OSA promoting the occurrence of AIS, the research status and mechanism of the influence of OSA on the prognosis of AIS, and the influence of standardized treatment of OSA on the prognosis of AIS were elaborated and summarized, in order to improve the standardized diagnosis and treatment of AIS patients with OSA, and provide a reliable basis for further study of the influence of OSA on the prognosis of AIS.

【Key words】 Ischemic stroke; Sleep apnea, obstructive; Prognosis; Pathogenesis; Review

基金项目: 2019年咸阳市重点研发项目(2019k02-106); 咸阳市2020年度中青年科技领军人才计划项目

作者单位: 1.712000陕西省咸阳市, 延安大学咸阳医院神经内科 2.716000陕西省延安市, 延安大学医学院 3.620000四川省眉山市, 眉山心脑血管病医院神经内科

通信作者: 张维, E-mail: 43438444@qq.com

急性缺血性卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是一种急性脑血管病变, 占有新发卒中的81.9%, 其好发于中老年人群, 是导致全球居民残疾和死亡的主要原因之一^[1]。目前, AIS造成的社会负担巨大, 而积极识别和管理卒中的危险因素是降低其发病率的基础^[1]。阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnoea, OSA) 已被证实是AIS的独立危险因素, 其临床特征是睡眠过程中因上呼吸道阻塞而反复出现低通气或呼吸暂停, 进而导致机体出现间歇性低氧血症、胸膜腔内压改变及睡眠碎片化, 这不仅影响患者的生活质量, 还对患者的身心健康造成重大影响^[2]。据报道, 超过70%的AIS患者存在OSA, 其中重度OSA的比例高达30%, 同时OSA可通过多种复杂的病理生理机制使卒中风险增加3~4倍, 且会进一步影响AIS预后^[3-4]。近年来, 国内外有关OSA对AIS预后影响的研究不断增多, 但规范化治疗OSA对AIS患者神经功能恢复、心脑血管疾病发病率和死亡率的影响近期才被探索。本研究对近年来OSA促进AIS发病的机制、OSA对AIS预后影响的研究现状和机制及规范化治疗OSA对AIS预后影响的研究进行总结, 以期提高临床医师对AIS合并OSA患者的规范化诊治及为进一步研究OSA对AIS预后的影响提供可靠依据。

1 OSA促进AIS发病的机制

OSA促进AIS发病的潜在机制尚未明确, 可能是一个多因素作用的过程, 主要涉及以下方面: (1) 夜间反复发生低氧血症和高碳酸血症可引起血压波动, 当血压波动超过大脑自动调节机制时可能会对脑血管造成剪切力, 进而损伤脑血管和影响脑血流灌注, 长此以往可导致AIS的发生^[5]; (2) 间歇性缺氧-复氧及睡眠碎片化会增强氧化应激、炎症反应, 使活性氧、促炎因子等分泌增多, 进而损伤血管内皮细胞, 引发血管功能障碍和脂质过氧化, 进一步导致动脉粥样硬化形成、血液高凝状态和血压升高, 从而促进脑血管血栓形成^[6-7], 导致AIS的发生; (3) 交感神经过度刺激会导致血压和心率改变, 进一步引起脑灌注障碍^[8], 增加AIS的发生概率; (4) 胸膜腔内压升高可干扰静脉血液回流、减少心排血量, 导致左心室后负荷增加, 降低每搏输出量^[9], 从而导致脑血流减少 (即脑血流速度降低15%~20%) 及脑对缺氧的调节能力降低^[10-11], 引起AIS的发生^[12]; (5) 高血压、心律失常、血脂升高、动脉粥样硬化、糖尿病等是目前已知的可控的AIS危险因素, 而OSA可影响上述危险因素的发生和发展, 进而增加AIS的发生概率^[13-14]; (6) 近年研究表明, OSA可引起肠道菌群紊乱, 进而影响炎症、脂质紊乱和氧化三甲胺水平, 从而促进动脉粥样硬化的发生, 增加AIS的发病风险^[15]。此外, OSA与卵圆孔未闭并存可能与青年醒后卒中风险升高有关^[16], 在卵圆孔未闭的情况

下, 异常栓子 (如脂肪、气体、血栓、寄生虫、细菌) 从静脉系统反流到右心房, 然后通过未闭的卵圆孔到达左心房, 通过体循环进入颅内血管并形成栓塞, 从而导致AIS的发生。

2 OSA对AIS预后影响的研究现状

2.1 OSA的诊断标准尚未统一 多导睡眠仪是诊断OSA的“金标准”。呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI) 指在夜间睡眠中每小时呼吸暂停和低通气次数的总和, 其通常用于定义OSA及评价OSA的严重程度。但不同指南中有关OSA的诊断标准存在差异。因此, 在临床诊疗过程中或临床试验中的OSA诊断标准存在差异^[17-18]。

2.2 OSA对AIS预后影响的评价指标较少 目前, 评价OSA对AIS预后影响的指标多为AHI和最低血氧饱和度。研究表明, AHI对伴有神经功能缺损的AIS患者的不良结局具有一定预测作用^[19]。但通过觉醒次数、觉醒时间、睡眠结构改变、平均动脉血氧饱和度持续<90%的时长及阻塞部位分型评估OSA对AIS预后影响的研究依然缺乏大数据支持^[3, 17]。近期研究表明, AHI可能不是评估OSA对AIS预后影响的最佳指标, 而最低血氧饱和度持续<90%的时长、睡眠结构改变和觉醒次数等可能会更好地评估OSA对心脑血管疾病和神经功能恢复的影响^[3, 17, 20]。在临床工作中, 中重度OSA患者常没有任何临床症状, 且缺氧时长和最低血氧饱和度的改变也不很严重^[17]。因此, 寻找能有效评估OSA对AIS预后影响的参考指标至关重要。

2.3 OSA对AIS预后影响的研究结果存在争议 近年来多数研究结果显示, 未经治疗的OSA是促进AIS发生、复发及预后不良的危险因素^[19, 21-23]。一项纳入305例AIS患者的单中心前瞻性研究结果显示, 与未合并OSA的AIS患者相比, 合并OSA的AIS患者早期神经功能恶化风险更高 (3.9%比14.4%), 且AHI可独立预测AIS的不良结局^[19]。LISABETH等^[24]与OTT等^[25]研究结果显示, AIS发病3个月后合并OSA患者的神经功能结局较差。此外, 一项纳入了88项研究的荟萃分析结果显示, OSA不仅是AIS患者预后不良的危险因素, 还可能增加AIS患者的长期死亡率^[26]。

与上述研究结果相反, 有学者认为OSA可能对因长期缺氧导致AIS的患者具有神经保护作用, 如FESTIC等^[27]回顾性分析了989例AIS患者, 结果显示, AIS合并OSA患者的未调整死亡率为1%, 而AIS未合并OSA患者的未调整死亡率为5.6%; 与未合并OSA的AIS患者相比, 合并OSA的AIS患者神经功能缺损程度较轻。ZHANG等^[28]回顾性分析了173例AIS发生前明确诊断为OSA的患者, 结果发现, OSA严重程度与AIS发病后3个月神经功能恢复情况呈负相关。近年一项针对大型卒中

数据库中行机械取栓的101 093例AIS患者的研究显示,与未合并OSA的卒中患者相比,既往诊断为OSA的AIS患者行机械取栓后死亡率和颅内出血风险更低^[29]。

但上述研究多为单中心研究,且样本量较少^[30],因此OSA对AIS预后的影响仍缺乏明确证据。此外,评估OSA对AIS预后影响的多数研究是在机械取栓前或未行相关手术治疗的卒中患者中进行的,事实上,近年来血管内治疗已经使AIS结局有所改善^[31]。因此,减少混杂因素及统一OSA的诊断标准对进一步探究OSA对AIS预后的影响十分重要。

3 OSA对AIS预后影响的机制

多数研究结果显示,OSA严重程度与AIS患者预后呈正相关^[32-33],其机制可能如下:(1)OSA导致的持续性夜间缺氧可能会阻碍缺血半暗带的恢复,从而增加患者不良预后发生风险^[34]。(2)AIS发生后OSA患者的睡眠碎片化进一步加重,这可能会干扰神经突触的可塑性^[35]。一般认为,OSA在慢波睡眠期可导致突触接触强度整体降低及睡眠效率下降,从而增加卒中不良预后发生风险^[36],但该机制目前仍不完善,尚需要进一步探讨。(3)AIS发生后患者上呼吸道的通畅性、睡眠时长、觉醒反应、睡眠效率、昼夜规律等均发生了明显变化,而这些变化均会加重OSA的严重程度,进而导致AIS患者预后不良^[37]。

但有学者认为,OSA对AIS患者可能存在神经保护作用^[27],其中缺血预处理机制已被证实可促进长期局灶性脑缺血后神经修复和血管生成^[38]。FESTIC等^[27]和ZHANG等^[28]研究表明,OSA患者长期睡眠期间反复发生缺氧、高碳酸血症,可诱导大脑中的神经保护适应,增加大脑对缺氧、缺血的耐受性,从而降低AIS合并OSA患者的死亡率。同时有动物实验表明,一定程度的高碳酸血症可通过诱导内源性抗凋亡机制而缩小局灶性脑缺血性损伤大鼠的脑梗死体积并改善其神经功能结局^[39]。虽然上述研究阐述了OSA对AIS可能产生神经保护作用的可能机制,但具体机制仍需进一步研究证实。

4 规范化治疗OSA对AIS预后的影响

AIS与OSA均强调以综合治疗为主,但对于AIS合并OSA患者仍强调以治疗AIS为核心。目前,《中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2022》^[40]和《卒中相关睡眠障碍评估与管理中国专家共识2023》^[41]均指出,积极筛查并干预OSA可促进卒中患者功能恢复、降低卒中复发风险,但相关证据相对较弱,故不推荐常规对AIS患者进行OSA的筛查与治疗。此外,比较OSA不同治疗方法〔如减肥和运动、持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)、睡眠时保持颌骨向前的口腔器械、通过手术矫正咽部软组织或面部骨骼以扩大上呼吸道及舌下神经

电刺激等^[42]〕对AIS预后影响的研究很少,目前指南依然不推荐除CPAP外的其他治疗方法^[26]。

4.1 CPAP治疗OSA对AIS预后的影响 大多数关于CPAP在预防心脑血管事件方面的研究主要来源于AIS发生后进行睡眠监测而筛查出OSA患者的临床试验和荟萃分析,且各研究的治疗效果、治疗依从性、随访时间、纳入研究数量等均存在差异,这也导致了CPAP治疗OSA对降低AIS发生风险和复发风险、改善AIS预后效果的不一致。

有观察性试验^[43]和Meta分析^[44-45]结果显示,AIS发生后采用CPAP治疗OSA是安全的,其可以降低患者AHI、改善日间嗜睡与神经功能,尤其是CPAP依从性良好(佩戴呼吸机>4 h/晚)的OSA患者,治疗后可有效降低AIS发生风险、卒中复发率和死亡率^[46]。另外一项纳入5 757例年龄≥65岁卒中患者的回顾性队列研究结果也证实,良好的CPAP依从性与卒中发生风险每月降低2%有关^[47]。但多项随机临床试验结果表明,AIS标准化治疗与AIS标准化治疗联合CPAP强化治疗相比对AIS患者短期神经功能的改善效果无明显差异,也不支持将CPAP作为AIS的常规治疗措施^[48-50]。因此,目前仍缺乏CPAP治疗OSA可减少心脑血管事件(包括AIS)发生及改善AIS患者预后的直接证据。

除此之外,AIS发生后治疗OSA仍具有挑战性,AIS患者通常表现为意识状态改变、认知障碍且存在经鼻胃管,这些均会影响CPAP的依从性。研究表明,实施特定的CPAP依从性计划,包括住院期间的培训策略和出院后的远程医疗监测,可以提高AIS患者的CPAP依从性^[51-52]。因此,如何提高CPAP依从性仍是AIS合并OSA患者治疗方面的主要问题和研究热点^[53]。值得期待的是,正在进行的随机对照试验SMART(NCT03812653)^[54]与eSATIS(NCT02554487)^[55]旨在评估AIS发生后早期使用CPAP治疗OSA对患者神经功能恢复的影响,其有望支持采用CPAP改善AIS结局是有效且可行的。

4.2 其他方法治疗OSA对AIS预后的影响 《卒中相关睡眠障碍评估与管理中国专家共识2023》^[41]指出:

(1)AIS患者发生体位性OSA的比例较高,而睡眠体位指导治疗是简单、有效、依从性好且经济的治疗方法,对于轻中度体位性OSA合并卒中患者或不耐受/不接受CPAP治疗的体位性OSA合并卒中患者,应进行睡眠体位指导(I类推荐,B-R级证据)。(2)在病情允许的情况下,对卒中相关OSA患者减少液体负荷量及采用综合方式控制睡眠中的头侧液体转移可能减轻患者OSA的严重程度(II a类推荐,B-NR级证据)^[56]。(3)口咽部肌肉综合训练对卒中合并吞咽障碍的OSA患者具有一定改善作用(II a类推荐,B-R级证据)^[57]。虽然

上述方法可能会在一定程度上改善AIS患者的预后，但其有效性和证据的可靠性仍有待进一步考究。

综上，AIS与OSA存在多学科交叉，需要进一步加强学科之间的交流与协作，以提高AIS合并OSA患者的整体管理水平。目前，CPAP仍是治疗AIS合并OSA患者的最佳方法，但CPAP依从性、耐受性差，因此未来期待有更好的替代方案或改良方案。

5 小结

综上所述，AIS患者OSA发病率很高，二者之间有很强的因果关系，且OSA可能是AIS可控的危险因素，其可从多方面直接或间接地增加AIS不良预后发生风险，且目前CPAP是治疗合并AIS的OSA患者的主要手段。但大多数研究样本量较少，且存在纳入标准、CPAP治疗时间不统一等问题，故应谨慎解读CPAP治疗OSA对AIS预防和神经保护方面的研究结果^[58]。

6 不足与展望

据报道，全球有9.36亿30~69岁成年人罹患OSA，其中4.25亿为中度至重度OSA，男性发病率高于女性，但在中国AIS患者的OSA诊疗率仅为1%，远低于美国的20%^[59]。笔者认为我国OSA诊疗率低的原因可能如下：（1）临床医生主要对怀疑可能存在OSA的患者采用多导睡眠仪或便携式睡眠呼吸仪进行筛查^[41, 60]，对于轻中度或没有影响生活及睡眠质量的OSA患者极少进行临床干预；（2）临床医生对OSA的诊疗和关注度依然不高，缺乏对OSA患者的全程动态随访及对AIS发生后对患者进行动态多导睡眠仪或便携式睡眠呼吸仪监测^[61]；（3）患者对OSA的认知和重视程度远低于高血压、糖尿病、高脂血症等常见病^[17]。因此，目前OSA仍是一种常见但缺乏诊疗的疾病。

未来仍应关注AIS合并OSA患者以下方面的研究：

（1）提高CPAP依从性：按照指南规范治疗AIS，确保在不影响AIS患者其他治疗效果的前提下提高其对CPAP的依从性，确保每晚使用CPAP时间 ≥ 4 h（如通过提高佩戴呼吸机的舒适度和患者对治疗OSA的认知度而实现）^[41]，从而提高CPAP治疗OSA在预防AIS发生和保护神经功能方面研究的说服力；（2）对于不能耐受或无法接受CPAP的患者采用有效的替代治疗或改良方案，切实改善其治疗现状，从而为AIS合并OSA患者提供更多的治疗方案；（3）从实际出发，严格把控纳入与排除标准，最大限度地纳入更多不同严重程度OSA合并AIS的患者、延长随访时间，如充分利用智能手机及远程家庭监测系统工具、开展多中心研究，进一步明确治疗OSA对AIS预后的影响^[61]；（4）针对AIS合并OSA患者进行个性化治疗^[41]，这对从多方面预防AIS的发生和进展具有重要的临床意义。

作者贡献：李豆进行文章的构思与设计，撰写论

文；张宏阁、梁欣怡进行文献检索；李豆、张维进行论文的修订；曾军燕、张绒负责文章的质量控制及审校；张维对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 王拥军, 李子孝, 谷鸿秋, 等.中国卒中报告2020(中文版)(1)[J].中国卒中杂志, 2022, 17(5): 433-447.DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2022.05.001.
- [2] LABARCA G, GOWER J, LAMPERTI L, et al.Chronic intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea: a narrative review from pathophysiological pathways to a precision clinical approach [J].Sleep Breath, 2020, 24(2): 751-760.DOI: 10.1007/s11325-019-01967-4.
- [3] BAILLIEUL S, DEKKERS M, BRILL A K, et al.Sleep apnoea and ischaemic stroke: current knowledge and future directions [J].Lancet Neurol, 2022, 21(1): 78-88.DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00321-5.
- [4] SEILER A, CAMILO M, KOROSTOVTSEVA L, et al.Prevalence of sleep-disordered breathing after stroke and TIA: a meta-analysis [J].Neurology, 2019, 92(7): e648-654.DOI: 10.1212/WNL.0000000000006904.
- [5] GREGORI-PLA C, DELGADO-MEDEROS R, COTTA G, et al.Microvascular cerebral blood flow fluctuations in association with apneas and hypopneas in acute ischemic stroke [J].Neurophotonics, 2019, 6(2): 025004.DOI: 10.1117/1.NPh.6.2.025004.
- [6] RYAN S, TAYLOR C T, MCNICHOLAS W T.Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome [J].Circulation, 2005, 112(17): 2660-2667.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.556746.
- [7] RYAN S, TAYLOR C T, MCNICHOLAS W T.Predictors of elevated nuclear factor- κ B-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome [J].Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(7): 824-830.DOI: 10.1164/rccm.200601-066oc.
- [8] BRADLEY T D, FLORAS J S.Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences [J].Lancet, 2009, 373(9657): 82-93.DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61622-0.
- [9] YUMINO D, KASAI T, KIMMERLY D, et al.Differing effects of obstructive and central sleep apneas on stroke volume in patients with heart failure [J].Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(4): 433-438.DOI: 10.1164/rccm.201205-0894OC.
- [10] BÄLFORS E M, FRANKLIN K A.Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas [J].Am J Respir Crit Care Med, 1994, 150(6): 1587-1591.DOI: 10.1164/ajrccm.150.6.7952619.
- [11] PIZZA F, BIALLAS M, WOLF M, et al.Nocturnal cerebral hemodynamics in snorers and in patients with obstructive sleep apnea: a near-infrared spectroscopy study [J].Sleep, 2010, 33(2): 205-210.DOI: 10.1093/sleep/33.2.205.
- [12] PIZZA F, BIALLAS M, KALLWEIT U, et al.Cerebral hemodynamic changes in stroke during sleep-disordered breathing [J].Stroke, 2012, 43(7): 1951-1953.DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.656298.

- [13] DALMAR A, SINGH M, HEIS Z, et al. Risk of atrial fibrillation and stroke after bariatric surgery in patients with morbid obesity with or without obstructive sleep apnea [J]. *Stroke*, 2021, 52 (7): 2266–2274. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031920.
- [14] PENGO M F, FAINI A, GROTE L, et al. Impact of sleep apnea on cardioembolic risk in patients with atrial fibrillation: data from the ESADA cohort [J]. *Stroke*, 2021, 52 (2): 712–715. DOI: 10.1161/strokeaha.120.030285.
- [15] 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.
- [16] MAN H H, XU Y T, ZHAO Z M, 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.
- [17] 黄东海. 浅谈成人阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征临床诊疗中的困惑 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2022, 28 (5): 1–5. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202222254.
- [18] JAVAHERI S, PEKER Y, YAGGI H K, et al. Obstructive sleep apnea and stroke: the mechanisms, the randomized trials, and the road ahead [J]. *Sleep Med Rev*, 2022, 61: 101568. DOI: 10.1016/j.smrv.2021.101568.
- [19] YOON C W, PARK H K, BAE E K, et al. Sleep apnea and early neurological deterioration in acute ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29 (2): 104510. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104510.
- [20] PEVERNAGIE D A, GNIDOVEC-STRAZISAR B, GROTE L, et al. On the rise and fall of the apnea-hypopnea index: a historical review and critical appraisal [J]. *J Sleep Res*, 2020, 29 (4): e13066. DOI: 10.1111/jsr.13066.
- [21] YAGGI H K, CONCATO J, KERNAN W N, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353 (19): 2034–2041. DOI: 10.1056/NEJMoa043104.
- [22] LEE LAU H, RUNDEK T, RAMOS A R. Sleep and stroke: new updates on epidemiology, pathophysiology, assessment, and treatment [J]. *Curr Sleep Med Rep*, 2019, 5 (2): 71–82. DOI: 10.1007/s40675-019-00142-1.
- [23] HASAN F, GORDON C, WU D A, et al. Dynamic prevalence of sleep disorders following stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis [J]. *Stroke*, 2021, 52 (2): 655–663. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029847.
- [24] LISABETH L D, SÁNCHEZ B N, LIM D, et al. Sleep-disordered breathing and poststroke outcomes [J]. *Ann Neurol*, 2019, 86 (2): 241–250. DOI: 10.1002/ana.25515.
- [25] OTT S R, FANFULLA F, MIANO S, et al. SAS Care 1: sleep-disordered breathing in acute stroke and transient ischaemic attack—prevalence, evolution and association with functional outcome at 3 months, a prospective observational polysomnography study [J]. *ERJ Open Res*, 2020, 6 (2): 334–2019. DOI: 10.1183/23120541.00334-2019.
- [26] BASSETTI C L A, RANDEATH W, VIGNATELLI L, et al. EAN/ERS/ESO/ESRS statement on the impact of sleep disorders on risk and outcome of stroke [J]. *Eur Respir J*, 2020, 55 (4): 1901104. DOI: 10.1183/13993003.01104-2019.
- [27] FESTIC N, ALEJOS D, BANSAL V, et al. Sleep apnea in patients hospitalized with acute ischemic stroke: underrecognition and associated clinical outcomes [J]. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14 (1): 75–80. DOI: 10.5664/jcsm.6884.
- [28] ZHANG L, MENG R, SHANG S L, et al. Obstructive sleep apnea before ischemic stroke: clinical relevance to infarction volume and neurological recovery [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28 (8): 2132–2139. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.04.008.
- [29] LAPOW J M, DICPINIGAITIS A J, PAMMAL R S, et al. Obstructive sleep apnea confers lower mortality risk in acute ischemic stroke patients treated with endovascular thrombectomy: national inpatient sample analysis 2010–2018 [J]. *J Neurointerv Surg*, 2022, 14 (12): 1195–1199. DOI: 10.1136/neurintsurg-2021-018161.
- [30] 仲琳, 苏小凤, 何子君, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停对中国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.
- [31] GOYAL M, MENON B K, VAN ZWAM W H, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials [J]. *Lancet*, 2016, 387 (10029): 1723–1731. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.
- [32] BROWN D L, SHAFIE-KHORASSANI F, KIM S, et al. Sleep-disordered breathing is associated with recurrent ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2019, 50 (3): 571–576. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023807.
- [33] 陈左然, 王铁军, 董立平, 等. 急性缺血性脑卒中合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值的变化及短期预后 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2022, 22 (12): 878–882. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.12.007.
- [34] CANANZI S G, WHITE L A, BARZEGAR M, et al. Obstructive sleep apnea intensifies stroke severity following middle cerebral artery occlusion [J]. *Sleep Med*, 2020, 67: 278–285. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.01.014.
- [35] ZUNZUNEGUI C, GAO B, CAM E, et al. Sleep disturbance impairs stroke recovery in the rat [J]. *Sleep*, 2011, 34 (9): 1261–1269. DOI: 10.5665/SLEEP.1252.
- [36] DE VIVO L, BELLESI M, MARSHALL W, et al. Ultrastructural evidence for synaptic scaling across the wake/sleep cycle [J]. *Science*, 2017, 355 (6324): 507–510. DOI: 10.1126/science.aah5982.
- [37] BAGLIONI C, NISSEN C, SCHWEINCH A, et al. Polysomnographic characteristics of sleep in stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (3): e0148496. DOI: 10.1371/journal.pone.0148496.
- [38] TREGUB P, KULIKOV V, MOTIN Y, et al. Combined exposure to hypercapnia and hypoxia provides its maximum neuroprotective effect during focal ischemic injury in the brain [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24 (2): 381–387. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.003.
- [39] TAO T, LIU Y, ZHANG J Y, et al. Therapeutic hypercapnia

- improves functional recovery and attenuates injury via antiapoptotic mechanisms in a rat focal cerebral ischemia/reperfusion model [J]. *Brain Res*, 2013, 1533: 52–62. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.08.014.
- [40] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2022 [J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55 (10): 258–273. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220714-00548.
- [41] 于逢春, 张晨. 卒中相关睡眠障碍评估与管理中国专家共识 2023 [J]. *中国卒中杂志*, 2023, 18 (2): 221–239. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2023.02.013.
- [42] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 成人阻塞性睡眠呼吸暂停基层诊疗指南 (2018年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18 (1): 21–29. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.01.007.
- [43] HABA-RUBIO J, VUJICA J, FRANC Y, et al. Effect of CPAP treatment of sleep apnea on clinical prognosis after ischemic stroke: an observational study [J]. *J Clin Sleep Med*, 2019, 15 (6): 839–847. DOI: 10.5664/jcsm.7832.
- [44] BRILL A K, HORVATH T, SEILER A, et al. CPAP as treatment of sleep apnea after stroke: a meta-analysis of randomized trials [J]. *Neurology*, 2018, 90 (14): e1222–1230. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005262.
- [45] LABARCA G, DREYSE J, DRAKE L, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in the prevention of cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis [J]. *Sleep Med Rev*, 2020, 52: 101312. DOI: 10.1016/j.smrv.2020.101312.
- [46] LIN H J, YEH J H, HSIEH M T, et al. Continuous positive airway pressure with good adherence can reduce risk of stroke in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *Sleep Med Rev*, 2020, 54: 101354. DOI: 10.1016/j.smrv.2020.101354.
- [47] WICKWIRE E M, BAILEY M D, SOMERS V K, et al. CPAP adherence is associated with reduced risk for stroke among older adult Medicare beneficiaries with obstructive sleep apnea [J]. *J Clin Sleep Med*, 2021, 17 (6): 1249–1255. DOI: 10.5664/jcsm.9176.
- [48] SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE M, SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE A, BERTRAN S, et al. Effect of obstructive sleep apnoea and its treatment with continuous positive airway pressure on the prevalence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome (ISAACC study): a randomised controlled trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (4): 359–367. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30271-1.
- [49] BARLINN K, JAKUBICEK S, SIEPMANN T, et al. Autotitrating bilevel positive airway pressure in large vessel Steno-occlusive stroke patients with suspected sleep apnea: a multicenter randomized controlled study [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 667494. DOI: 10.3389/fneur.2021.667494.
- [50] MCEVOY R D, ANTIC N A, HEELEY E, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (10): 919–931.
- [51] KHOT S, BARNETT H, DAVIS A, et al. Intensive continuous positive airway pressure adherence program during stroke rehabilitation [J]. *Stroke*, 2019, 50 (7): 1895–1897. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.024795.
- [52] KOTZIAN S T, SALETU M T, SCHWARZINGER A, et al. Proactive telemedicine monitoring of sleep apnea treatment improves adherence in people with stroke—a randomized controlled trial (HOPES study) [J]. *Sleep Med*, 2019, 64: 48–55. DOI: 10.1016/j.sleep.2019.06.004.
- [53] KHOT S P, BARNETT H M, DAVIS A P, et al. Novel and modifiable factors associated with adherence to continuous positive airway pressure therapy initiated during stroke rehabilitation: an exploratory analysis of a prospective cohort study [J]. *Sleep Med*, 2022, 97: 43–46. DOI: 10.1016/j.sleep.2022.05.013.
- [54] BROWN D L, DURKALSKI V, DURMER J S, et al. Sleep for stroke management and recovery trial (sleep SMART): rationale and methods [J]. *Int J Stroke*, 2020, 15 (8): 923–929. DOI: 10.1177/1747493020903979.
- [55] DUSS S B, BRILL A K, BAILLIEUL S, et al. Effect of early sleep apnoea treatment with adaptive servo-ventilation in acute stroke patients on cerebral lesion evolution and neurological outcomes: study protocol for a multicentre, randomized controlled, rater-blinded, clinical trial (eSATIS: early Sleep Apnoea Treatment in Stroke) [J]. *Trials*, 2021, 22 (1): 83. DOI: 10.1186/s13063-020-04977-w.
- [56] BROWN D L, YADOLLAHI A, HE K, et al. Overnight rostral fluid shifts exacerbate obstructive sleep apnea after stroke [J]. *Stroke*, 2021, 52 (10): 3176–3183. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032688.
- [57] QIAN S R, ZHANG X M, WANG T, et al. Effects of comprehensive swallowing intervention on obstructive sleep apnea and dysphagia after stroke: a randomized controlled trial [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31 (8): 106521. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106521.
- [58] BOULOS M I, DHARMAKULASEELAN L, BROWN D L, et al. Trials in sleep apnea and stroke: learning from the past to direct future approaches [J]. *Stroke*, 2021, 52 (1): 366–372. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.031709.
- [59] BENJAFIELD A V, AYAS N T, EASTWOOD P R, 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5.
- [60] BOULOS M I, KAMRA M, COLELLI D R, et al. SLEAP SMART (sleep apnea screening using mobile ambulatory recorders after TIA/stroke): a randomized controlled trial [J]. *Stroke*, 2022, 53 (3): 710–718. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.033753.
- [61] BOULOS M I. The case for improving the detection and treatment of obstructive sleep apnea following stroke [J]. *Can Med Assoc J*, 2023, 195 (10): E374–375. DOI: 10.1503/cmaj.230240.

(收稿日期: 2023-03-07; 修回日期: 2023-05-22)

(本文编辑: 谢武英)