

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与颈动脉内膜中层厚度关系的研究进展

王亚南, 黄高忠

(上海交通大学附属第六人民医院特需医疗科, 上海市 200233)

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 动脉粥样硬化; 颈动脉内膜中层厚度

[摘要] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)以夜间反复低氧血症、高碳酸血症为特点。近年来发现 OSAHS 与中风、心力衰竭等动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)发病密切相关。而颈动脉内膜中层厚度(CIMT)可预测 ASCVD。故研究 OSAHS 与 CIMT 对于预防 OSAHS 患者动脉粥样硬化(As),甚至 ASCVD 意义重大。本文介绍了 OSAHS 的流行病学、OSAHS 导致 IMT 增厚的机制及相关治疗,为干预 OSAHS 患者的动脉粥样硬化进展提供参考和依据。

[中图分类号] R543.4

[文献标识码] A

Research progress on the relationship between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and carotid intima-media thickness

WANG Yanan, HUANG Gaozhong

(Department of Priority, Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China)

[KEY WORDS] obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; atherosclerosis; carotid intima-media thickness

[ABSTRACT] Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome(OSAHS) is characterized by recurrent hypoxemia and hypercapnia at night. Recent findings show that OSAHS is closely associated with atherosclerosis cardiovascular disease(ASCVD) such as stroke, heart failure. And carotid intima-media thickness(CIMT) can predict ASCVD. So it is significant for preventing atherosclerosis(As) in OSAHS patients to study the relationship between IMT and OSAHS. This review summarized the recent research progress on the relationship between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and carotid intima-media thickness, including human epidemiological and related mechanism studies and related treatments. It can provide a background reference for interrupting the progress of As in OSAHS patients.

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是夜间睡眠时,由于舌、咽肌张力降低^[1]等造成上气道阻塞引起低通气甚至呼吸暂停,从而导致血氧饱和度降低、高碳酸血症的一类临床综合征。已有众多研究证实 OSAHS 是中风^[2-3]、冠状动脉粥样硬化性心脏病^[4]、心力衰竭^[5]的危险因素,且与夜间胸痛^[6]关系密切。对动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerosis cardiovascular disease, ASCVD)终点事件的研究促进了中间标志物的研究。颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)增厚预示早期动脉粥样硬化,且能够预测 ASCVD 的发生。而

且, CIMT 被认为可能是连接 OSAHS 与 ASCVD 不良事件的核心机制。近年来关于 OSAHS 与 CIMT 关系的研究有了新的进展。本文就 OSAHS 与 CIMT 的关系,对相关研究做一综述。

1 OSAHS 的流行病学及与 ASCVD 的关系

1993 年美国 Young 等^[7]在威斯康星州 30~60 岁成年人中的调查结果显示男性中 OSAHS 的患病率为 4%, 女性为 2%。而随着肥胖人群的增加, 2013 年文献^[8]再次调查研究发现, OSAHS 的患病率较前增长, 在 30~70 岁成年人中, 约 14% 男性及

[收稿日期] 2018-12-04

[修回日期] 2019-01-23

[作者简介] 王亚南, 硕士研究生, 研究方向为心血管疾病、睡眠障碍, E-mail 为 17301810058@163.com。通信作者黄高忠, 博士, 主任医师, 研究方向为心血管疾病, E-mail 为 huanggaozhong@126.com。

5% 女性患有 OSAHS。而与此同时,人们对于 OSAHS 的认识、OSAHS 的诊断以及 OSAHS 患者接受治疗的现状并不乐观。

SHHS (sleep heart health study) 研究是关于 OSAHS 患者 ASCVD 的多中心、前瞻性队列研究^[5]。该研究纳入大于 40 岁且不伴有冠状动脉粥样硬化性心脏病的 4 422 名研究对象(1 927 位男性,2 495 位女性),对他们进行多导睡眠监测仪 (polysomnography, PSG) 检测。结果显示:有 24% 男性及 11% 女性(共 737 人)有中重度 OSAHS。而该研究中关于 OSAHS 诊断及治疗情况的调查结果显示,只有 208 人曾去医院被医生诊断为 OSAHS,且只有 79 人接受了相关治疗,包括持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP)、口器、手术等。并且在小于 70 岁男性中,排除了年龄、种族、体质指数 (body mass index, BMI)、吸烟状态的影响后,呼吸暂停低通气指数 (apnea-hypopnea index, AHI) 是心肌梗死、冠状动脉血运重建、冠心病导致死亡的独立危险因素。可见 OSAHS 不仅仅是一种常见的睡眠障碍,它更是一类全身性疾病。OSAHS 是高血压^[9]、高脂血症^[10] 等疾病的危险因素,同时又和高血压、高脂血症共同促进动脉粥样硬化的发生和发展。

OSAHS 与 ASCVD 关系密切,而研究 OSAHS 与 ASCVD 随访时间长,影响因素众多。有许多研究表明 CIMT 可预测 ASCVD 的发生^[11-14],且 CIMT 每增加 0.16 mm,患心肌梗死的风险增加 43%, 患中风的风险增加 47%^[13]。此外,与冠状动脉、下肢动脉内膜中层厚度相比,CIMT 更能代表全身动脉粥样硬化情况^[11]。

2 颈动脉内膜中层厚度是 OSAHS 患者预测 ASCVD 的有力标志物

Sarioglu 等^[15] 纳入了 158 位无 ASCVD 且无相关危险因素(包括高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟)的研究对象,对比了平均血小板容积 (mean platelet volume, MPV)、CIMT 与 OSAHS 的相关性,发现 CIMT 与 OSAHS 的严重程度、AHI、氧减指数 (oxygen desaturation index, ODI)、血氧饱和度小于 90% 的时间 (time duration with oxygen saturation less than 90%, T90) 均相关,而 MPV 则与其无相关性。因此,相较于 MPV, CIMT 与 OSAHS 关系更密切,更能预测 OSAHS 患者 ASCVD 的发生。Gorzewska 等^[16] 对比了

无 ASCVD 且无相关危险因素的 OSAHS 患者与年龄、性别、BMI 相匹配的健康对照组,结果显示 OSAHS 患者与对照组相比,CIMT 差异无统计学意义,表明 OSAHS 可能并不是孤立地与 ASCVD 相关,而是与相关危险因素一起共同促进 ASCVD 的发生。故在单纯的 OSAHS 患者中,CIMT 能否预测 ASCVD 的发生仍需要大样本多中心的实验研究证实。但此研究只纳入了实验组、对照组各 26 人。样本量太小会使实验结果产生偏倚。该研究中 OSAHS 患者的诊断采用便携式睡眠监测仪 (portable monitor, PM),有研究证实 PM 也能很好地诊断 OSAHS^[17],Zou 等^[18] 发现 PM 与 PSG 就 OSAHS 的诊断结果有良好的相关性,且 PM 在病人的接受度、依从性、开始治疗的时间上与 PSG^[19] 相比,差异无统计学意义。

弗雷明汉心血管事件危险评分 (framingham risk score, FRS)^[20] 常用来评估患者未来 10 年患心血管疾病的风险。Ozdemir 等^[21] 研究了 OSAHS 患者 CIMT 与 FRS 的关系,发现在重度 OSAHS 患者中,CIMT 与 FRS 无明显相关,增长的 CIMT 不能完全用 FRS 来解释,OSAHS 独立于其他传统危险因素导致 CIMT 增厚。故在 OSAHS 患者中,用传统的心血管危险因素来预测心血管事件的发生未必充分,在评估 OSAHS 患者的心血管疾病风险时,反映 OSAHS 严重程度的指标(如 AHI 等)也应考虑。

尽管 OSAHS 导致 CIMT 增厚的是否为因果关系尚未有一致结论,但是越来越多的研究发现它们关系密切。基于人群的横断面研究以及前瞻性队列研究的大部分均支持 OSAHS 患者的 CIMT 是增厚的。但仍需要大样本随机对照试验来进一步证实。

3 OSAHS 导致颈动脉内膜增厚的途径

炎症反应贯穿了动脉粥样硬化起始、病变进展及动脉粥样斑块破裂、出血、血栓形成的全过程。OSAHS 夜间缺氧复氧过程类似心肌的缺血再灌注,该过程中可产生大量自由基以及炎症因子,这些自由基及炎症因子的释放参与了颈部动脉粥样硬化的形成。

在神经通路方面,OSAHS 导致缺氧,促进交感神经兴奋,从而使肾素-血管紧张素系统持续激活,导致外周血管收缩、醛固酮分泌增加,从而引起血管内皮功能紊乱,发生血管内皮的损伤,加速斑块形成。

以下是 OSAHS 导致颈动脉内膜增厚的具体途径。

3.1 间歇性低氧血症、睡眠间断与颈动脉内膜中层厚度

氧减指数、血氧饱和度小于 90% 的时间均代表 OSAHS 患者夜间低氧血症严重程度。Suzuki 等^[22]研究表明 ODI、T90 均与 CIMT 有关,即夜间低氧血症参与颈动脉粥样硬化过程。缺血反应性充血(ischaemic reactive hyperaemia, IRH)是用来评价血管内皮功能的一项指标。Gamez 等^[23]研究通过评估 OSAHS 患者的 IRH,并比较与对照组的差异,发现夜间的 IRH 两组差异无统计学意义,而经历过一晚的间断缺氧等呼吸事件后,晨起时 OSAHS 组的 IRH 明显低于对照组,且差异有统计学意义。故夜间缺氧参与了内皮功能障碍的发生。并且,在本研究 ODI 是 IRH 的独立危险因素。内皮功能损伤是发生 CIMT 增厚的第一步,故同时也间接说明夜间低氧血症可能致 CIMT 改变。

Suzuki 等^[22]研究不仅证明夜间间断缺氧与 CIMT 有关,而且该研究还表明觉醒指数(arousal index, AI)与 CIMT 独立相关,在无夜间低氧血症发生的情况下,仍与 CIMT 呈正相关。即睡眠间断可能导致动脉粥样硬化。反复觉醒出现可导致交感神经兴奋、血压波动、胰岛素抵抗、糖耐量受损、血脂升高。慢性睡眠间断可致炎症因子水平升高,这些均参与动脉粥样硬化的进展。同时,动物实验中,慢性的睡眠片段化也可能导致内皮功能障碍以及血管结构改变^[24]。

3.2 鼾声与颈动脉内膜中层厚度

许多研究发现 OSAHS 患者夜晚由于上气道阻塞气流受限所发出的鼾声,可通过震动周围的颈动脉从而引起炎症反应,参与了颈动脉内膜增厚的过程。韩国的一项 7 330 人参与的横断面研究^[25],利用鼾声问卷对打鼾人的鼾声进行评估,发现鼾声评分与 CCA-IMT 独立相关,且在排除年龄、性别的影响后,打鼾人群发生颈动脉内膜增厚的几率是不打鼾人群的 1.31 倍(95% CI 1.16 ~ 1.49)。Kim 等^[26]的一项关于鼾声对颈动脉粥样硬化进程影响的前瞻性队列研究,对 3 129 名研究对象随访 4 年发现,打鼾并没有对颈动脉粥样硬化进程产生影响,在排除 ASCVD 危险因素及睡眠呼吸暂停的影响后,不同的打鼾频率组中 CIMT 四年间的变化差异无统计学意义。但这些研究对鼾声的评价有主观因素的影响,易产生回忆偏倚。而有研究通过频率与能量将鼾声量化,发现鼾声的能量在 0 ~ 20 Hz 与 652 ~ 1 500 Hz 时,与 CIMT 有相关性^[27]。关于鼾声的评估以及对 CIMT 的影响有待进一步研究。

此外,OSAHS 患者多并发肥胖、糖耐量异常、胰岛素抵抗、糖尿病、高血压、高脂血症,这些疾病也参与了 OSAHS 患者颈动脉内膜的增厚。可见,OSAHS 始终贯穿于动脉粥样硬化的危险因素当中。

4 OSAHS 患者的治疗

减重是 OSAHS 患者的有效治疗方法,已得到大量的前瞻性队列研究的证实^[28]。

持续气道正压通气用于治疗 OSAHS 给予正压通气,缓解气道狭窄情况,改善夜间低氧的同时,也减弱了鼾声带来的危害。近期新英格兰杂志发表了一项有中国人参与的关于利用 CPAP 治疗 OSAHS 伴有心血管疾病的人群,是否可减少 ASCVD 发生的 SAVE 研究^[29](sleepapneacardiovascular endpoints),结果表明:行 CPAP 治疗与对照组相比,关于 ASCVD 的发生率,差异无统计学意义;该研究指出 CPAP 用于 OSAHS 伴有 ASCVD 的二级预防是无效的。但 CPAP 治疗可以减弱鼾声带来的影响,改善 OSAHS 患者的生活质量、患者心情。关于 OSAHS 的 CPAP 治疗尚需要进一步的研究。

他汀是用来降低血脂中低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)的一类药物。近年来,关于他汀类药物的研究,发现他汀不仅可以调脂,还可以抑制炎症反应。Stumpf 等^[12]就 OSAHS 患者伴动脉硬化且服用他汀类药物与 OSAHS 患者伴动脉硬化未服用他汀类药物的人群相比,动脉硬化程度差异无统计学意义。但该研究中关于他汀类药物的类型、剂量、疗程等没有描述,可能产生偏倚,有待进一步研究。FRS 评分常被用来评估他汀类药物何时用于一级预防 ASCVD。当心血管事件高危患者的 FRS 评分大于 20% 时,他汀类药物用于一级预防 ASCVD 应启动。Horwood 等^[30]研究 FRS 用于 OSAHS 患者中指导他汀类药物的应用时,提出 OSAHS 患者以 FRS 评分指导他汀药物用于一级预防 ASCVD 时不必严格按照 20% 的标准,可以适当放宽他汀的应用指征。关于他汀类药物用于 OSAHS 患者的 ASCVD 预防仍需要多中心的、纵向的、前瞻性队列研究以及长期的随机对照实验的证实。

5 总结与展望

OSAHS 的患病率逐年增加,且是多种 ASCVD 的危险因素。本文就 OSAHS 与 CIMT 关系的研究,

总结出:CIMT 是预测动脉硬化性心血管疾病有力的标志物。OSAHS 患者中,CIMT 可预测动脉硬化性心血管疾病,且与 FRS 关系密切。OSAHS 通过夜间低氧、反复觉醒、鼾声等病理生理过程导致动脉粥样硬化,进一步引起动脉粥样硬化性心血管疾病的发生,这些已得到大量的临床研究的报道。故关于 OSAHS 患者心血管事件的一级预防以及已经患有动脉粥样硬化性心血管疾病的 OSAHS 患者的二级预防应引起我们的重视。而有研究显示 OSAHS 患者的一线治疗——CPAP 并不能改变其动脉粥样硬化性心血管事件的结局,这还需要进一步的随机对照实验的证实。而他汀类降脂药不仅可以降低血脂,还具有抗炎作用,故这可能会是未来关于 OSAHS 患者合并 CIMT 增厚治疗的一个研究方向。

[参考文献]

- [1] Zaidi FN, Meadows P, Jacobowitz O, et al. Tongue anatomy and physiology, the scientific basis for a novel targeted neurostimulation system designed for the treatment of obstructive sleep apnea[J]. *Neuromodulation*, 2013, 16(4): 376-386.
- [2] Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(19): 2034-2041.
- [3] 杨秀平, 赵尧辉, 冯玉婧, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与脑梗死的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(7): 713-716.
- [4] Bouloukaki I, Mermigkis C, Kallergis EM, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular disease: the influence of C-reactive protein[J]. *World J Exp Med*, 2015, 5(2): 77-83.
- [5] Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure; the sleep heart health study[J]. *Circulation*, 2010, 122(4): 352-360.
- [6] 王钊, 姚晓光, 汪迎春, 等. 冠状动脉狭窄<50%的夜间胸痛与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(2): 143-146.
- [7] Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults[J]. *N Engl J Med*, 1993, 328(17): 1230-1235.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Adedayo AM, Olafiranye O, Smith D, et al. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: evidence and underlying mechanism[J]. *Sleep Breath*, 2014, 18(1): 13-18.
- [11] Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis[J]. *J Intern Med*, 1994, 236(5): 567-573.
- [12] Stumpf MJ, Schaefer CA, Krycki J, et al. Impairment of vascular strain in patients with obstructive sleep apnea[J]. *PLoS One*, 2018, 13(2): e0193397.
- [13] Lorenz MW, Kegler S, Steinmetz H, et al. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS)[J]. *Stroke*, 2006, 37(1): 87-92.
- [14] Lorenz MW, Gao I, Ziegelbauer K, et al. Predictive value for cardiovascular events of common carotid intima media thickness and its rate of change in individuals at high cardiovascular risk - Results from the PROG-IMT collaboration [J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0191172.
- [15] Sarioglu N, Demirpolat G, Erel F, et al. Which is the ideal marker for early atherosclerosis in obstructive sleep apnea (OSA)-carotid intima-media thickness or mean platelet volume? [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 1674-1681.
- [16] Gorzewska A, Specjalski K, Drozdowski J, et al. Intima-media thickness in patients with obstructive sleep apnea without comorbidities[J]. *Lung*, 2013, 191(4): 397-404.
- [17] Oktay B, Rice TB, Atwood CW, et al. Evaluation of a single-channel portable monitor for the diagnosis of obstructive sleep apnea[J]. *J Clin Sleep Med*, 2011, 7(4): 384-390.
- [18] Zou JY, Meng LL, Liu YP, et al. Evaluation of a 2-channel portable device and a predictive model to screen for obstructive sleep apnea in a laboratory environment[J]. *Respir Care*, 2015, 60(3): 356-362.
- [19] Rosen CL, Auckley D, Bena R, et al. A multisite randomized trial of portable sleep studies and positive airway pressure autotitration versus laboratory-based polysomnography for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea: the HomePAP study [J]. *Sleep*, 2012, 35(6): 757-767.
- [20] Wilson PW, Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories[J]. *Circulation*, 1998, 97(18): 1837-1847.
- [21] Ozdemir C, Conkbayir I, Kuru A, et al. Correlation between the intima-media thickness and Framingham risk score in patients with sleep apnea syndrome[J]. *J Thorac Dis*, 2013, 5(6): 751-757.
- [22] Suzuki M, Shimamoto K, Sekiguchi H, et al. Arousal index as a marker of carotid artery atherosclerosis in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Sleep Breath*, 2019, 23(1): 87-94.
- [23] Gamez BJ, Marin MC, Chaparro JL, et al. Relationship of oxidative stress and endothelial dysfunction in sleep apnoea[J]. *Eur Respir J*, 2011, 37(4): 873-879.
- [24] Carreras A, Zhang SX, Peris E, et al. Chronic sleep fragmentation induces endothelial dysfunction and structural vascular changes in mice[J]. *Sleep*, 2014, 37(11): 1817-1824.
- [25] Lee YH, Kweon SS, Choi BY, et al. Self-reported snoring and carotid atherosclerosis in middle-aged and older adults; the Korean Multi-Rural Communities Cohort Study[J]. *J Epidemiol*, 2014, 24(4): 281-286.

- roid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease [J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(21): 2467-2472.
- [25] Abbas JM, Chakraborty J, Akanji AO, et al. Hypothyroidism results in small dense LDL independent of IRS traits and hypertriglyceridemia [J]. *Endocr J*, 2008, 55(2): 381-389.
- [26] Saric MS, Jurasic MJ, Sovic S, et al. Dyslipidemia in subclinical hypothyroidism requires assessment of small dense low density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C) [J]. *Rom J Intern Med*, 2017, 55(3): 159-166.
- [27] Sonmez A, Nikolic D, Dogru T, et al. Low-and high-density lipoprotein subclasses in subjects with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Clin Lipidol*, 2015, 9(4): 576-582.
- [28] Shen H, Xu Y, Lu J, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol was associated with future cardiovascular events in chronic kidney disease patients [J]. *BMC Nephrol*, 2016, 17(1): 143.
- [29] Filler G, Taheri S, McIntyre C, et al. Chronic kidney disease stage affects small, dense low-density lipoprotein but not glycated low-density lipoprotein in younger chronic kidney disease patients: a cross-sectional study [J]. *Clin Kidney J*, 2018, 11(3): 383-388.
- [30] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版) [J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10): 937-953.
- [31] Kucera M, Oravec S, Hirnerova E, et al. Effect of atorvastatin on low-density lipoprotein subpopulations and comparison between indicators of plasma atherogenicity: a pilot study [J]. *Angiology*, 2014, 65(9): 794-799.
- [32] Nishikido T, Oyama J, Keida T, et al. High-dose statin therapy with rosuvastatin reduces small dense LDL and mda-LDL: The standard versus high-dose therapy with rosuvastatin for lipid lowering (SARD) trial [J]. *J Cardiol*, 2016, 67(4): 340-346.
- [33] Knopp RH, Gitter H, Truitt T, et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia [J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(8): 729-741.
- [34] Parini P, Melhuish TA, Wotton D, et al. Overexpression of transforming growth factor β induced factor homeobox 1 represses NPC1L1 and lowers markers of intestinal cholesterol absorption [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 275: 246-255.
- [35] Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, et al. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(22): 2072-2082.
- [36] Tsunoda T, Nozue T, Yamada M, et al. Effects of ezetimibe on atherogenic lipoproteins and glucose metabolism in patients with diabetes and glucose intolerance [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 100(1): 46-52.
- [37] Kubo M, Miyoshi T, Kimura, et al. Add-on ezetimibe reduces small dense low-density lipoprotein cholesterol levels without affecting absorption of eicosapentaenoic acid in patients with coronary artery disease: a pilot study [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2014, 14(5): 387-392.
- [38] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1500-1509.
- [39] Zhang Y, Xu RX, Li S, et al. Association of plasma small dense LDL cholesterol with PCSK9 levels in patients with angiographically proven coronary artery disease [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25(4): 426-433.
- [40] Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, et al. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 8.
- (此文编辑 朱雯霞)

(上接第 638 页)

- [26] Kim J, Pack A, Maislin G, et al. Prospective observation on the association of snoring with subclinical changes in carotid atherosclerosis over four years [J]. *Sleep Med*, 2014, 15(7): 769-775.
- [27] Lee GS, Lee LA, Wang CY, et al. The frequency and energy of snoring sounds are associated with common carotid artery intima-media thickness in obstructive sleep apnea patients [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30559.
- [28] Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing [J]. *JAMA*, 2000, 284(23): 3015-3021.
- [29] McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(10): 919-931.
- [30] Horwood F, Gruber A, Sithole J, et al. Cardiovascular disease risk assessment in patients with obstructive sleep apnoea: clinical utility of the Framingham risk equation for initiating statins [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(2): 181-182.
- (此文编辑 朱雯霞)