

冠心病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征临床分析

李佳丽^{1,2}, 姚朱华², 马梅², 程立松², 周馨², 尹浩晔², 蔡洪滨², 杜建平², 高雪梅²

(1.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2.天津市人民医院心内科, 天津 300121)

摘要 目的:分析冠心病(CHD)合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAS)患者的临床资料,探讨两者之间的关系和临床特点。方法:选取经冠脉造影检查(CAG)确诊为冠心病且进行多导呼吸睡眠监测(PSG)的患者100例,依据呼吸暂停低通气指数(AHI)将患者分为对照组(AHI<5次/h)和实验组(AHI≥5次/h),其中包括轻度OSAS组(5≤AHI<15次/h)、中度OSAS组(15≤AHI<30次/h)、重度OSAS组(AHI≥30次/h),收集其临床资料与常规生化指标。结果:(1)体质指数(BMI)在重度OSAS组高于对照组、轻度OSAS组、中度OSAS组,差异有统计学意义(P 均<0.001);(2)甘油三酯(TG)在重度OSAS组高于对照组、轻度OSAS组,差异有统计学意义(P 分别为0.001、0.044);(3)糖化血红蛋白(HbA1c)在重度OSAS组高于对照组、轻度OSAS组,差异有统计学意义(P 分别为0.003、0.002);(4)超敏C反应蛋白(hs-CRP)在重度OSAS组高于对照组、轻度OSAS组,差异有统计学意义(P 分别为<0.000、0.039)。结论:相对于单纯冠心病患者而言,冠心病合并OSAS患者体质指数超标、糖脂代谢紊乱,并与OSAS病情程度呈正相关;冠心病合并重度OSAS患者存在慢性炎症过程。

关键词 冠心病;阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;相关性分析

中图分类号 R541.4

文献标志码 A

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)是指夜间睡眠过程中反复出现的上呼吸道完全或部分塌陷而导致呼吸暂停和通气不足,间歇性低氧血症,同时引起昼夜睡眠结构紊乱的一种临床综合征^[1]。OSAS与心血管疾病关系密切,研究显示,OSAS是冠心病和高血压的独立危险因素之一^[2-4]。国外流行病学资料显示OSAS患者发生冠心病的风险明显增加,冠心病患者合并OSAS预后较差^[5]。睡眠心脏健康研究大样本多中心研究证实,OSAS是冠心病患者死亡率的独立预测因子,合并OSAS的冠心病患者5年病死率比对照组增加62%^[6]。本研究通过观察冠心病患者中OSAS的发病率,探讨两者的临床相关性,为合并OSAS的冠心病患者的治疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2013年7月-2014年5月心血管内科经冠脉造影检查(CAG)确诊为冠心病且进行多导呼吸睡眠监测(PSG)的患者,最终入选患者100例。其中,对照组25例,试验组75例。根据1999年美国睡眠医学会确定成年人睡眠呼吸暂停的诊断标准:经PSG监测每夜7h睡眠过程中呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)≥5次/h,诊断为OSAS。排除标准:(1)心力衰竭患者,患

者左室射血分数<40%的心功能下降患者。(2)患者长期接受吸氧或者呼吸机治疗。(3)瓣膜疾病或心肌病。(4)变异性心绞痛或X综合征。(5)患者长期服用镇静安眠药物。(6)患者患有慢性阻塞性肺疾病、肺心病等影响检测结果的疾病。(7)患者患有中枢性睡眠呼吸暂停。(8)甲状腺疾病患者。(9)患者夜间症状严重无法坚持完成PSG或患者拒绝PSG。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料采集 所有入选冠心病患者均经详细询问病史,获取身高、体质量、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病史等临床资料,计算体质指数(BMI): $BMI = \text{体质量}(\text{kg}) / \text{身高}^2(\text{m}^2)$ 。

1.2.2 实验室检查 所有入选患者常规禁食12h,清晨空腹抽取静脉血,测定常规生化指标,包括总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)。HbA1c采用抗凝全血在日本TOSOH公司G7型自动HbA1c分析仪上检测,试剂为日本东芝株式会社生产。hs-CRP采用胶乳凝集反应法,其他指标采用酶法,均应用美国雅培公司c16000型全自动生化分析仪测定。

1.2.3 心功能评价 所有入选患者行心脏彩超检查,检测左室射血分数(LVEF),测量仪器采用PHILIPS HD15彩色多普勒超声诊断仪,探头频率3.5 MHz。所有彩超检查均由同一名高年资超声科医

师完成,采用于心尖四腔切面及心尖两腔切面 Simpson 双平面方法测量 LVEF,该指标测量 3 次后求平均值。

1.2.4 PSG 检查 入选对象均接受便携 Embleta 睡眠监测系统整夜睡眠监测,检查当天不使用镇静剂和(或)催眠药。对入选患者从晚 10 时至次日早晨 5 时行 PSG 检查,监测患者口鼻气流、胸腹运动、指端血氧饱和度、心率、鼾声、体位等参数,监测时间每晚不少于 7 h。次日患者检测结果经软件自动分析后进行人工校正。呼吸暂停是指睡眠过程口鼻呼吸气流完全停止 10 s 以上;低通气是指睡眠过程中呼吸气流强度较基础水平降低 50%以上,并伴有血氧饱和度较基础水平下降 $\geq 4\%$ 。睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea,AHI)是指平均每小时睡眠中的呼吸暂停次数与低通气次数之和。根据美国睡眠医学会确定成年人睡眠呼吸暂停的诊断标准,将所有患者分为:对照组(AHI<5 次/h)和试验组,包括:轻度 OSAS 组($5 \leq \text{AHI} < 15$ 次/h)、中度 OSAS 组($15 \leq \text{AHI} < 30$ 次/h)、重度 OSAS 组($\text{AHI} \geq 30$ 次/h)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件对上述数据进行分析,所有计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料比较

采用 t 检验,多组均数间采用方差分析;计数资料用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料的比较 见表 1。4 组患者的性别、年龄、吸烟史、饮酒史、高血压和糖尿病的发生率等无显著性差异。BMI 在重度 OSAS 组高于对照组、轻度 OSAS 组、中度 OSAS 组,差异有统计学意义(P 均 <0.001)。

2.2 各组患者实验室检查结果 见表 2。TG 在重度 OSAS 组高于对照组、轻度 OSAS 组,差异有统计学意义(P 分别为 0.001、0.044);HbA1c 在重度 OSAS 组高于对照组、轻度 OSAS 组,差异有统计学意义(P 分别为 0.003、0.002);hs-CRP 在重度 OSAS 组高于对照组、轻度 OSAS 组,差异有统计学意义(P 分别为 <0.000 、0.039)。

2.3 各组患者 PSG 参数比较 见表 3。各组患者睡眠监测结果显示,AHI、减氧饱和度指数(ODI)、平均血氧饱和度、最低血氧饱和度与血氧饱和度低于 90% 的时间(TST)均具有显著性差异($P < 0.001$)。但是对照组和轻度 OSAS 组之间、中度 OSAS 组与重度 OSAS 组之间平均血氧饱和度无显著性差异。

表 1 各组患者基本情况比较

组别	例数	性别(男/女)	年龄/岁	BMI/(kg/m ²)	吸烟/例数	饮酒/例数	高血压/例数	糖尿病/例数
对照组	25	18/7	59.5 \pm 3.1	25.4 \pm 2.0	18	13	12	10
轻度 OSAS 组	25	19/6	58.1 \pm 3.3	25.8 \pm 2.0	12	6	14	14
中度 OSAS 组	24	17/7	58.7 \pm 3.1	26.0 \pm 3.6	13	5	17	16
重度 OSAS 组	26	18/8	59.6 \pm 4.1	31.2 \pm 2.8	17	8	18	19
P		0.957	0.375	<0.001	0.301	0.081	0.289	0.088
χ^2/F		0.314(χ^2)	1.048	26.98	3.654(χ^2)	6.724(χ^2)	3.755(χ^2)	6.537(χ^2)

表 2 各组患者实验室检查结果

组别	例数	总胆固醇/(mmol/L)	甘油三酯/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)	空腹血糖/(mmol/L)	HbA1c/%	hs-CRP/(mg/L)
对照组	25	4.6 \pm 0.5	1.6 \pm 0.8	2.5 \pm 0.5	5.9 \pm 1.7	5.6 \pm 0.7	1.3 \pm 0.2
轻度 OSAS 组	25	4.6 \pm 0.6	2.0 \pm 0.8	2.7 \pm 0.7	6.0 \pm 1.1	5.6 \pm 0.6	2.2 \pm 0.2
中度 OSAS 组	24	4.9 \pm 0.7	2.0 \pm 0.7	2.8 \pm 0.9	6.2 \pm 1.9	5.8 \pm 0.6	2.3 \pm 0.2
重度 OSAS 组	26	4.9 \pm 0.4	2.4 \pm 0.5	3.0 \pm 0.5	6.5 \pm 1.7	6.2 \pm 0.4	2.3 \pm 0.2
P		0.060	0.001	0.061	0.541	<0.001	<0.001
F		2.551	5.833	2.537	0.722	6.043	166.927

表 3 各组患者 PSG 参数比较

组别	例数	AHI/(次/时)	ODI	平均血氧饱和度	最低血氧饱和度	TST/min	LVEF/%
对照组	25	3.6 \pm 1.7	3.5 \pm 1.2	94.2 \pm 1.7	88.1 \pm 2.1	3.93 \pm 1.0	60.0 \pm 3.3
轻度 OSAS 组	25	10.5 \pm 1.5	8.3 \pm 1.3	93.2 \pm 1.0	84.8 \pm 2.5	8.5 \pm 1.2	60.6 \pm 5.4
中度 OSAS 组	24	19.0 \pm 2.2	22.5 \pm 1.5	90.6 \pm 1.0	78.8 \pm 3.4	18.0 \pm 2.1	57.3 \pm 5.1
重度 OSAS 组	26	56.3 \pm 1.7	55.3 \pm 1.6	89.8 \pm 1.3	59.5 \pm 3.6	28.4 \pm 1.6	57.7 \pm 2.8
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.057
F		4403.584	7151.600	62.125	477.300	1273.893	2.588

3 讨论

作为影响人类健康的常见疾病,冠心病的预防与治疗引起人们日益重视,其发病因素错综复杂,积极控制危险因素在疾病的治疗中起着重要作用。冠心病的病理变化是动脉粥样硬化,研究表明,动脉粥样硬化是一个慢性的炎症反应过程。OSAS通过氧化应激、内皮功能损害、胰岛素抵抗等引发慢性炎症,导致冠心病的发生发展。

OSAS患者在夜间睡眠过程中出现呼吸暂停和低通气,常伴有打鼾、睡眠结构紊乱,频繁发生血氧饱和度下降,白天嗜睡、注意力不集中等病症,并可导致冠心病、糖尿病等多器官、多系统损害^[7]。引起以肥胖、血脂紊乱、高血压、高血糖等代谢综合征为主要表现的病理生理改变。

流行病学调查,与同样肥胖的非OSAS患者相比,OSAS患者体内有更多的脂肪堆积,AHI与BMI呈正相关^[8]。同时,肥胖又通过多种病理生理学机制导致OSAS,体内脂肪堆积增多,游离脂肪酸增加,导致高脂血症。本研究的结果也与此相符,随着OSAS病情程度的加重,BMI随之增加,组间差异有统计学意义。OSAS与肥胖互为因果,BMI已成为人们公认的OSAS发病的预测指标。

OSAS患者夜间睡眠过程中反复的慢性间歇性低氧、觉醒过程中交感神经及下丘脑-垂体-肾上腺轴反复激活,使儿茶酚胺分泌增加、胰岛素敏感性降低,导致胰岛素抵抗^[9]。胰岛素抵抗患者出现血糖升高,脂肪合成增多,出现糖脂代谢紊乱^[10-11]。本研究显示HbA1c在重度OSAS组高于对照组、轻度OSAS组,TG在重度OSAS组高于对照组、轻度OSAS组,但本研究中未显示TC、LDL各项在不同程度OSAS患者中有统计学差异,可能与患者均为冠心病患者,早已存在血脂异常,同时,他汀类药物的应用也可能对各组的血脂情况有一定的影响。

hs-CRP能够反映动脉内膜慢性炎症的活动程度,是健康人发生心肌梗死的独立预测因子^[12]。OSAS患者反复缺氧-再氧化过程启动了全身氧化应激和炎症反应机制。OSAS的夜间睡眠缺失、低氧、高碳酸血症,增加交感神经兴奋性,血儿茶酚胺增多,促使活化巨嗜细胞分泌IL-6,IL-6刺激血管平滑肌细胞增殖,诱导肝细胞产生大量的hs-CRP,使内皮细胞处于炎症状态^[13]。本研究结果显示hs-CRP在重度OSAS组高于对照组、轻度OSAS组,提示重度OSAS存在慢性系统性炎症。因此,抗炎治疗可能对冠心病合并OSAS患者有益。

OSAS可能对患者的心脏结构及左室功能产生

影响^[14],但本研究结果显示,不同程度OSAS患者左室射血分数无明显统计学意义,可能与入选的冠心病患者程度有关,另外患者早期接受ACEI类或ARB类药物治疗,抑制心室肌重塑。

总之,冠心病合并OSAS患者体形肥胖、糖脂代谢紊乱,且存在慢性炎症过程。因此,对冠心病合并OSAS患者在常规治疗冠心病、OSAS的基础上,指导患者控制体质质量、积极降低血脂、控制血糖及抗炎治疗可能对患者有益。本研究样本量小,可能存在遗漏和不足,未来需要更大样本的前瞻性研究以进一步证实冠心病与OSAS之间的关系。

参考文献:

- [1] Butt M, Dwivedi G, Khair O, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 139(1): 7
- [2] Prinz C, Bitter T, Piper C, et al. Sleep apnea is common in patients with coronary artery disease[J]. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 2010, 160(13/14): 349
- [3] Brostrom A, Sunnergren O, Johansson P, et al. Symptom profile of undiagnosed obstructive sleep apnoea in hypertensive outpatients in primary care: a structural equation model analysis[J]. *Qual Prim Care*, 2012, 20(4): 287
- [4] Vijayan V K. Morbidities associated with obstructive sleep apnea[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2012, 6(5): 557
- [5] Somers V K, White D P, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease - An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(8): 686
- [6] Schulz R, Grebe M, Eisele H J, et al. Munich, Germany: 1983[J]. *Med Klin*, 2006, 101(4): 321
- [7] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会. 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会咽喉学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊断和外科治疗指南[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 44(2): 95
- [8] Vgontzas A N, Papanicolaou D A, Bixler E O, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: Relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(3): 1151
- [9] Tentolouris N, Liatis S, Katsilambros N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2006, 1983: 129
- [10] 周燕, 唐灵, 陈梅晞, 等. 老年阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者血清脂联素、抵抗素的变化及其与胰岛素抵抗的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(24): 3621
- [11] 李小平, 罗蓉, 高兴玉, 等. 糖耐量减低老年患者中血清抵抗素和脂联素水平的研究[J]. *医学综述*, 2010, 16(17): 2685
- [12] Drager L F, Bortolotto L A, Lorenzi M C, et al. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(5): 613
- [13] Meier-Ewert H K, Ridker P M, Rifai N, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(4): 678
- [14] Cho I J, Pyun W B, Gij S. The influence of the left ventricular geometry on the left atrial size and left ventricular filling pressure in hypertensive patients, as assessed by echocardiography[J]. *Korean Circ J*, 2009, 39(4): 145

(2014-05-28 收稿)