

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征及其干预治疗对 心血管疾病的临床意义

段兴连¹ 综述 常静^{1,2} 审校

(1. 重庆医科大学研究生院, 重庆 400000; 2. 重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400000)

【摘要】已有多项临床和基础研究提出,阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征作为多种心血管疾病的独立危险因素,可增加高血压、冠心病及心律失常等多种心血管系统疾病的患病率及病死率,成为近年来研究热点之一。其常引起持续性、难治性高血压、各种复杂性心律失常、急性冠状动脉综合征等,经鼻持续气道正压通气治疗后可明显提高血压达标率,降低心律失常及心绞痛的发生频率,长期治疗可改善患者预后。

【关键词】阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;鼻持续气道正压通气;高血压;冠心病;心律失常

【中图分类号】R563.8; R54

【文献标志码】A

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.03.019

Clinical Significance of OSAHS and Its Intervention Therapy on Cardiovascular Disease

DUAN Xinglian¹, CHANG Jing^{1,2}

(1. Chongqing Medical University Graduate School, Chongqing 400000, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400000, China)

【Abstract】A number of clinical and basic studies have discussed that, as independent risk factors for cardiovascular disease, obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome may increase hypertension, coronary heart disease and arrhythmia, and other cardiovascular disease morbidity and mortality, and has become one of the hot topics in recent years. It often causes persistent and refractory hypertension, complex arrhythmias and acute coronary syndrome. After treatment with nasal continuous positive airway pressure, it can significantly improve the compliance rate of blood pressure, reduce the frequency of angina and arrhythmia and improve the prognosis of patients.

【Key words】Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; Nasal continuous positive airway pressure; Blood pressure; Coronary heart disease and arrhythmia.

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 属于一种全身性疾病,主要是指睡眠时气道塌陷,反复发作呼吸暂停与低通气,引起慢性间歇性低氧血症、高碳酸血症、胸腔负压增大、反复微觉醒及睡眠结构紊乱,从而导致一系列心、脑、肺血管疾病的临床综合征。

根据全世界多个国家的流行病学调查数据,估计全世界总人口 OSAHS 患病率 3% ~ 7%^[1]。据赵阳等^[2]对北京市朝阳区成人 OSAHS 的流行病学调查,推算该地区 OSAHS 患病率达 9.6%。作为一组发病率高,并发症多,危害性大的临床综合征,研究 OSAHS 及其干预治疗对心血管系统疾病的影响具有重要价值,然而根据魏晓等^[3]对山东省 17 个地市内科医

师对 OSAHS 的认知度的调查,提示 64.55% 的医师认为鉴别诊断患者是否有 OSAHS 风险具有重要意义。现就 OSAHS 诊治对心血管疾病患者的重要性及其干预治疗对心血管疾病的临床意义做一综述,以协助临床医师了解。

1 OSAHS 与高血压

1.1 流行病学

据多项调查结果显示,高血压发生率与 OSAHS 及其严重程度呈现明显相关性,2010 年《中国高血压防治指南》指出,30% 的高血压患者并发 OSAHS,50% ~ 80% 的 OSAHS 患者并发高血压。早在 2003 年,美国预防、检测、评估和治疗高血压全国联合委员会第 7 次报告 (JNC 7) 已明确指出 OSAHS 是继发性高血压

的首位病因^[4]。而且其常常表现为难治性高血压,约占难治性高血压的 85%^[5],已有研究证明其可能与同时合并醛固酮增多症有关,长期血压控制不佳更易并发靶器官损害。据 2000 年《新英格兰杂志》发表的一项 OSAHS 与高血压关系的前瞻性队列研究提示,对于阻塞性呼吸暂停低通气指数 (apnea hyponea index, AHI) ≥ 15 次/h 的 OSAHS 患者,随着患病时间延长,其 4 年后发生高血压风险增加 2.89 倍^[6],且根据 Li 等^[7]的调查发现高血压的发病率随着 AHI 的升高而增加。

1.2 OSAHS 合并高血压的特点

由于交感神经兴奋及内皮功能紊乱等因素,OSAHS 除影响血压水平外,还影响血压的昼夜节律及变异性,常导致难治性高血压。正常人和大多数无 OSAHS 高血压患者血压曲线呈“杓型”,而据某观察性研究发现多数 OSAHS 患者,夜间血压下降率 $< 10\%$,即呈“非杓型”血压节律,且 OSAHS 患者较非 OSAHS 患者“血压晨峰”发生率高^[8]。据王仕超等^[9]的研究发现 OSAHS 合并高血压者非杓型血压曲线构成比为 56.1%,显著高于对照组的 13.1% 和单纯高血压组的 16.7%。并且有研究指出夜间血压的非杓型改变与患者的生存率相关^[10]。

1.3 经鼻持续气道正压通气治疗的影响

目前经鼻持续气道正压通气 (nasal continuous positive airway pressure, nCPAP) 仍是成人 OSAHS 并发高血压患者的主要治疗方法之一, nCPAP 在呼吸周期内给予气道内一定正压,可防止气道阻塞并改善肺的顺应性,从而纠正低氧、高碳酸血症,降低交感神经兴奋性,使血压得以控制。据新疆高血压研究所研究^[11]显示对 OSAHS 合并高血压患者,短期 nCPAP 治疗有助于降压,对降低清晨血压尤其舒张压效果显著,随治疗时间延长降压幅度及血压达标率增加。Litvin 等^[12]的研究显示 nCPAP 联合降压药物治疗可使重度 OSAHS 患者的臂压下降 $[(31.2 \pm 11.1) \text{ mm Hg} / (1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa})] (15.9 \pm 9.3) \text{ mm Hg}$, 中心动脉压下降 $(32.7 \pm 4.0) \text{ mm Hg} / (16.5 \pm 13.9) \text{ mm Hg}$; 但以上研究均存在样本量较小且 nCPAP 治疗时间偏短的问题,长期 nCPAP 治疗的疗效尚需大样本量对照研究来证实。

2 OSAHS 与冠心病

2.1 流行病学

有多项研究显示 OSAHS 为冠心病的独立危险因素。根据威斯康辛州睡眠组对威斯康辛州中南部的 17 978 例居民 24 年的随访调查发现,严重的睡眠呼吸紊乱患者 (AHI > 30) 占 4%,经校正年龄、性别、身体

质量指数 (body mass index, BMI) 和吸烟史后其发生冠心病或心力衰竭的风险为无睡眠呼吸紊乱者的 2.6 倍 (其中单纯冠心病风险约为 2.4 倍)^[13]。近期的研究表明急性心肌梗死患者中 OSAHS 的患病率为 34% ~ 79%,其中 Ben 等^[14]的研究表明在 ST 段抬高型心肌梗死患者中 OSAHS 的患病率达 79%,提示 OSAHS 与冠心病之间不可忽视的重要关系。

2.2 OSAHS 对冠心病的影响

有研究表明合并中重度 OSAHS 的冠心病患者较无或轻度 OSAHS 的患者而言,其冠状动脉粥样斑块面积明显增加 $[(461.3 \pm 250.4) \text{ mm}^3 \text{ vs } (299.2 \pm 135.6) \text{ mm}^3, P < 0.001]$ 心血管事件 (包括死亡、心绞痛、心肌梗死、脑卒中等) 的独立预测因素,较低危者的复合心血管事件发生率明显升高 (18.08% vs 6.6%; $P = 0.016$)^[15-16]。而 Correia 等^[17]以不稳定型心绞痛及非 ST 段抬高型心肌梗死患者为研究对象,完善 Berlin 睡眠质量问卷,结果提示为 OSAHS 中危人群,评分越高,其心血管终点事件发生率越高,呈现剂量反应性。完善冠状动脉造影后发现其中 42% 的人群表现为严重三支病变及左主干病变。可见随着 OSAHS 的严重程度加重冠状动脉病变越重,且明显影响冠心病患者的临床预后。

2.3 nCPAP 治疗的影响

Dunet 等^[18]在瑞士洛桑大学医院的睡眠调查研究中心选取了 41 例患者 (包括干预组 32 例及对照组 9 例),干预组进行 nCPAP 治疗至少 6 周。治疗前后利用 ^{82}Rb 心脏 PET/CT 来检测冷加压实验 (cold pressure testing, CPT) 时的心肌血流量 (myocardial blood flow, MBF),从而了解 nCPAP 治疗对冠状动脉内皮依赖性血管反应的影响。发现治疗前 OSAHS 组的 CPT-MBF 明显低于对照组,治疗后两者无明显差异,且经充分治疗的患者较未充分治疗的患者而言其 CPT-MBF 更低 $[(1.3 \pm 0.3) \text{ mL} / (\text{min} \cdot \text{g}) \text{ vs } (0.9 \pm 0.2) \text{ mL} / (\text{min} \cdot \text{g}), P = 0.001]$ 。由此可见 CPAP 治疗可明显改善 OSAHS 患者的冠状动脉血流。另外 Capodanno 等^[19]设计了一个前瞻性非随机对照研究,发现对于合并中重度 OSAHS 的冠心病患者,干预组经 CPAP 治疗后其 3 年的主要心脑血管不良事件发生率为 12%,明显低于对照组 44%,且存在性别差异,可明显改善患者预后。

3 OSAHS 和心律失常

3.1 流行病学

1983 年 Guilleminault 进行的一项回顾性研究报道了关于 OSAHS 和心律失常之间潜在的密切关系后大量报道,证实心律失常发生率与低氧及夜间呼吸暂

停严重程度呈正相关。据 Cintra 等^[20]对巴西圣保罗的流行病学调查数据显示, 92.3% 的严重 OSAHS 患者合并有心律失常。另外 Bitter 等^[21]的调查也发现心房颤动患者中 74% 的患者存在睡眠呼吸障碍, 其中 43% 为阻塞性睡眠呼吸暂停, 另外 31% 为中枢性睡眠呼吸暂停。另有研究发现合并 OSAHS 的脑卒中患者其发生心房颤动的风险亦明显升高, 且 Ng 等^[22]的 meta 分析提示经射频消融后的心房颤动患者, 若合并 OSAHS, 其心房颤动的复发风险增加 25%。

3.2 OSAHS 对心律失常的影响

OSAHS 可导致各种类型的夜间心律失常发生, 以缓慢性心律失常最常见, 且随着 OSAHS 严重程度加重, 心律失常发生率越高, 类型越多, 复杂程度加重。Monahan 等^[23]在其研究中发现睡眠呼吸障碍事件触发夜间心律失常的频率为正常呼吸患者的 18 倍。也有报道显示合并睡眠呼吸障碍的患者发生心房颤动 (4.8% vs 0.9%, $P=0.003$), 非持续性室性心动过速 (5.3% vs 1.2%, $P=0.004$), 复杂性室性心动过速 (25.0% vs 14.5%, $P=0.002$) 的频率明显高于呼吸正常者^[24]。根据郭辉等^[25]对 OSAHS 患者心律失常的发生及相关因素的研究发现, 随着 OSAHS 严重程度的加重, 心律失常的发生率逐渐增大 (轻度组 40.91%、中度组 55.56%、重度组 71.88%), 且 65% 的联合性心律失常出现在重度组, 缓慢性心律失常也多见于重度组。

3.3 nCPAP 治疗的影响

nCPAP 治疗不仅可以减慢合并 OSAHS 的心律失常患者的心室率而且可以明显减慢各类心律失常的发生及复发频率, 改善心律失常患者的生存率。2009 年 Maeno 等^[26]对一合并重度 OSAHS 的高度房室传导阻滞伴有心脏停搏的患者作了一例个案报道, 治疗前, 其发作期间心脏停搏时间达 6.4 s, 经 nCPAP 治疗 6 个月后其转为二度一型房室传导阻滞且心脏停搏时间均 <3 s。另一项研究入选 62 例合并有 OSAHS 的心房颤动射频消融术后患者, 发现未经 nCPAP 治疗的 OSAHS 患者 1 年内心房颤动的复发率约为接受 nCPAP 治疗者的 2.4 倍^[27]。足以见得 OSAHS 的诊断及治疗是心房颤动患者取得好的治疗效果的关键。

综上所述, OSAHS 与各类心血管疾病关系密切, 两者相互作用, 但其机制尚不明确, 另外 nCPAP 治疗对 OSAHS 合并各类心血管疾病的疗效确切, 是目前公推的首选治疗手段, 但尚需大量试验研究来证实两者之间的相互作用机制及 nCPAP 治疗对 OSAHS 合并心血管系统疾病患者的长期有效性, 且患者的依从性尚有待考察。

[参 考 文 献]

- [1] Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2008, 5(2): 136-143.
- [2] 赵阳, 李建瑞, 王利伟, 等. 北京市朝阳区成人打鼾及阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征流行病学调查[J]. *中国医药导报*, 2013, 10(27): 108-111.
- [3] 魏晓, 蔡晓岚, 李学忠. 心脏内科临床医师对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的认知度调查[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2012, 26(2): 15-17.
- [4] Jones DW, Hall JE. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and evidence from new hypertension trials[J]. *Hypertension*, 2004, 43(1): 1-3.
- [5] Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, et al. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension[J]. *Chest*, 2007, 131(2): 453-459.
- [6] 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.
- [7] Li J, Chen X, Sun J. Is the grading system of the severity of the OSAHS used presently rational or not?: from the view of incidence of hypertension in different severity groups[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2014, 271(9): 2561-2564.
- [8] 曾利, 史忠, 邓国兰, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对原发性高血压患者心率变异和血压节律的影响[J]. *中华高血压杂志*, 2010, 18(2): 124-128.
- [9] 王仕超, 王宝军, 姜长春, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与高血压的相关性[J]. *国际脑血管病杂志*, 2010, 18(2): 91-96.
- [10] Sayk F, Becker C, Teckentrup C, et al. To dip or not to dip: on the physiology of blood pressure decrease during nocturnal sleep in healthy humans[J]. *Hypertension*, 2007, 49(5): 1070-1076.
- [11] 盛红宇, 汪迎春, 姚晓光, 等. 短期持续正压通气治疗对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并高血压患者清晨和睡前血压水平的影响[J]. *中华高血压杂志*, 2015, 23(6): 574-578.
- [12] Litvin AY, Sukmarova ZN, Elfimova EM, et al. Effects of CPAP on "vascular" risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2013, 9: 229-235.
- [13] Hla KM, Young T, Hagen EW, et al. Coronary heart disease incidence in sleep disordered breathing: the Wisconsin Sleep Cohort Study[J]. *Sleep*, 2015, 38(5): 677-684.
- [14] Ben AH, Boussaid H, Hamdi I, et al. Prevalence and predictors of obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction[J]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2014, 63(2): 65-70.
- [15] Tan A, Hau W, Ho HH, et al. OSA and coronary plaque characteristics[J]. *Chest*, 2014, 145(2): 322-330.
- [16] Jesus EV, Dias-Filho EB, Mota BM, et al. Suspicion of obstructive sleep apnea by Berlin Questionnaire predicts events in patients with acute coronary syndrome[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2010, 95(3): 313-320.
- [17] Correia LC, Souza AC, Garcia G, et al. Obstructive sleep apnea affects hospital outcomes of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes[J]. *Sleep*, 2012, 35(9): 1241-1245A.
- [18] Dunet V, Rey-Bataillard V, Allenbach G, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on coronary vasoreactivity measured by Rb cardiac PET/CT in obstructive sleep apnea patients[J]. *Sleep Breath*, 2015, Oct 8 [Epub ahead of print].
- [19] Capodanno D, Milazzo G, Cumbo M, et al. Positive airway pressure in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea syndrome[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2014, 15(5): 402-406.
- [20] Cintra FD, Leite RP, Storti LJ, et al. Sleep apnea and nocturnal cardiac arrhythmia: a populational study[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2014, 103(5): 368-374.

- [21] Bitter T, Langer C, Vogt J, et al. Sleep-disordered breathing in patients with atrial fibrillation and normal systolic left ventricular function[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2009, 106(10): 164-170.
- [22] Ng CY, Liu T, Shehata M, et al. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 108(1): 47-51.
- [23] Monahan K, Storfes-Isser A, Mehra R, et al. Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(19): 1797-1804.
- [24] Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(8): 910916.
- [25] 郭辉, 李学文. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者心律失常的发生及相关因素的研究[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2015, 29(05): 1-4.
- [26] Maeno K, Kasai A, Setsuda M, et al. Advanced atrioventricular block induced by obstructive sleep apnea before oxygen desaturation[J]. *Heart Vessels*, 2009, 24(3): 236-240.
- [27] Fein AS, Shvilkin A, Shah D, et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(4): 300-305.

收稿日期: 2015-12-17 修回日期: 2016-01-21

胰岛素清除率下降机制及其对大血管损伤作用的研究进展

蔡鹏 综述 王旭开 审校

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所心血管内科, 重庆 400042)

【摘要】 目前全球冠心病等大血管损伤性疾病患者数量逐渐增加, 经大量临床研究证明肥胖病、2 型糖尿病及非酒精性脂肪肝病等疾病与大血管损伤性疾病的发生和发展密切相关, 而上述疾病的共同点不只是胰岛素抵抗, 胰岛素清除率的改变亦是该类疾病的一项共同特征。随着血管损伤相关因素的研究逐渐深入, 胰岛素清除率改变亦表现出其与大血管病变的紧密联系。

【关键词】 胰岛素清除率; 血管损伤; 动脉粥样硬化; 高胰岛素血症;

【中图分类号】 R587.1; R543

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.03.020

Mechanism and Large Vascular Injury Effect of Insulin Clearance Decrease

CAI Peng, WANG Xukai

(Department of Cardiology, Daping Hospital of The Third Military University, Chongqing 400042, China)

【Abstract】 The number of patients with large vascular injuries like coronary heart disease is gradually increasing. A large number of clinical studies demonstrate the diseases such as obesity, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease are closely related to the occurrence and development of large vascular injury diseases. The commonality of these large vascular injury diseases is not only insulin resistance, however insulin clearance changes also appear to be closely associated with the lesion of large vessels.

【Key words】 Insulin clearance; Vascular injury; Atherosclerosis; Hyperinsulinemia

多项前瞻性研究表明, 机体血浆胰岛素水平与冠心病、颈动脉粥样硬化等大血管疾病的发病风险密切相关^[1], 高胰岛素血症致大血管动脉粥样硬化的作用机制亦逐渐被阐释。胰岛素清除率、胰岛素敏感性及胰岛素分泌系数是血浆胰岛素水平的决定因素, 其中胰岛素清除率的作用大于其他两者^[2], 近年科研人员发现非酒精性脂肪肝等所导致的胰岛素清除率改变与大血管疾病的发生与发展有着密切联系, 胰岛素清

除率降低导致大血管损伤的作用机制亦逐渐被揭示。

1 胰岛素清除过程

目前研究发现人体 95% 的胰岛素在胰岛 β 细胞内质网的核糖体中合成, 而肝脏、皮肤等其他器官亦存在微弱的产生胰岛素的作用。胰岛素原为胰岛素的前体, 其在激素原转换酶 2 (PC2) 和激素原转换酶 3 (PC3) 及羧肽酶 H 的作用下脱去连接胰岛素和 C 肽分子两侧的两个碱基氨基酸, 产生等量的胰岛素和 C

基金项目: 国家自然科学基金(81170281)

作者简介: 蔡鹏 (1987—), 硕士, 主要从事心血管病学研究。Email: doubleboy1987@sina.com

通信作者: 王旭开, 教授, 博士生导师。Email: wangxuk@163.com