

难治性高血压中睡眠呼吸暂停低通气综合征 与血浆醛固酮水平的相关性

梁二鹏 综述 张慧敏 审校

(中国医学科学院 北京协和医学院 阜外心血管病医院, 北京 100037)

【摘要】睡眠呼吸暂停低通气综合征是引起高血压的独立危险因素。既往研究发现难治性高血压患者约 80% 患有睡眠呼吸暂停低通气综合征, 且难治性高血压患者中有超过 20% 的患者血浆醛固酮水平升高。现将对难治性高血压患者中睡眠呼吸暂停低通气综合征与醛固酮水平的相关性进行综述。

【关键词】睡眠呼吸暂停低通气综合征; 血浆醛固酮水平; 难治性高血压

【中图分类号】R544.1; R563.9

【文献标志码】A

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.008

The Relationship Between Plasma Aldosterone Concentration and Sleep Apnea Hypopnea Syndrome in Resistant Hypertension

LIANG Erpeng, ZHANG Huimin

(State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Fuwai Hospital National Center for Cardiovascular Disease, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

【Abstract】Sleep apnea hypopnea syndrome is an independent risk factor that can cause hypertension. It has a strong relationship with cardiovascular disease. Resistant hypertension is a problem that is hard to resolve. Previous studies have found that about 80% of patients with resistant hypertension are suffering sleep apnea hypopnea syndrome and there are also a few studies which identified that the increase of plasma aldosterone concentration is common in resistant hypertension, with a prevalence of 20%. This review aims to discuss the relationship between sleep apnea hypopnea syndrome and plasma aldosterone concentration in the patients with resistant hypertension.

【Key words】Sleep apnea hypopnea syndrome; Plasma aldosterone concentration; Resistant hypertension

1 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与难治性高血压

睡眠呼吸暂停低通气综合征是指各种原因导致睡眠状态下反复出现呼吸暂停和/或低通气, 引起低氧血症、高碳酸血症、睡眠中断, 从而使机体发生一系列病理生理改变的临床综合征。可分为三型: 中枢型、阻塞型和混合型, 临床以阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 多见。

研究发现, OSAS 与高血压有密切关系。30% ~ 40% 的高血压患者患有 OSAS, 而 OSAS 患者中 50% ~ 56% 患有高血压^[1]。Sleep Heart Health Study (SHHS) 纳入了 6 132 例未患高血压的患者, 经过平均 3 年的随访, 发现基线呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea in-

dex, AHI) > 30 次/h 的患者比基线 AHI < 1.5 次/h 的患者发生高血压的风险高 1.37 倍 (95% CI 1.03 ~ 1.38, $P = 0.005$)^[2]。Wisconsin Sleep Cohort Study (WSCS) 纳入 709 例受试者, 经过 4 年随访, 发现高血压的发病率随 OSAS 的程度加重而增加, 与基线 AHI = 0 次/h 的患者相比, 基线 AHI 为 0.1 ~ 4.9、5.0 ~ 14.9、 ≥ 15 次/h 的受试者随访时发生高血压的风险分别增高 1.42 倍 (95% CI 1.13 ~ 1.78)、2.03 倍 (95% CI 1.29 ~ 3.17)、2.89 倍 (95% CI 1.46 ~ 5.64)^[3]。JNC 7 也将 OSAS 列为引起高血压的继发因素之一, 指出 OSAS 可以引起难治性高血压 (resistant hypertension, RH)^[4]。

Logan 等^[5]的研究结果显示: 41 例 RH 的患者中

有 34 例(83%)经多导睡眠仪检测被诊断为 OSAS。Muxfeldt 等^[6]的研究结果显示:422 例 RH 患者中有 347 例达到 OSAS 的诊断标准。Dernaika 等^[7]的研究共纳入了 98 例 OSAS 合并高血压的患者,分为 RH 组($n=42$)与可控高血压组($n=56$)。经过持续正压通气治疗(continuous positive airway pressure, CPAP)1 年,RH 组平均动脉压下降 5.6 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 3 kPa)(95% *CI* -2.0 ~ -8.7 mm Hg, $P=0.03$),其血压下降程度显著高于可控高血压组(-0.8 mm Hg, 95% *CI* -2.9 ~ 3.3 mm Hg, $P=0.53$),且 RH 组 71% 的患者治疗后降压药物停用或减量,可控高血压组治疗前后降压药物种类和数量无明显改变。以上研究表明 OSAS 与 RH 的关系密切。

综上所述,RH 人群中 OSAS 的患病率高,经过针对 OSAS 的特异性治疗后 RH 患者血压得到明显改善,因此,RH 患者中 OSAS 在血压升高机制中扮演着重要角色。这对临床治疗 RH 有指导意义。

2 醛固酮与 RH

在 RH 患者中,有超过 20% 的患者血浆醛固酮质量浓度(plasma aldosterone concentration, PAC)偏高。Calhoun 等^[8]的研究发现,在所纳入的 88 例 RH 患者中有 20% 被诊断为原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)。Eide 等^[9]的研究运用 PAC 和尿醛固酮分泌量作为诊断 PA 的标准,发现在 90 例 RH 患者中,有 23% 被诊断为 PA。Sang 等^[10]调查了 1 656 例 RH 患者后发现,有 494 例(29.8%)患者 ARR(al-dosterone renin ratio) > 20。Pimenta 等^[11]纳入 97 例 RH 患者,定义 PA 为血浆肾素活性(plasma renin activity, PRA) < 1 ng/(mL · h)且 24 h 尿醛固酮水平 ≥ 12 $\mu\text{g}/24\text{ h}$,最终 28 例(28.9%)患者达到 PA 诊断标准。

运用醛固酮受体拮抗剂可以有效改善 RH 患者的血压情况并减少所用降压药物种类。Chapman 等^[12]纳入 1 141 例 RH 患者,加用螺内酯治疗,经过平均 1.3 年随访发现血压下降 21.9/9.5 mm Hg(95% *CI* 20.8 ~ 23.0/9.0 ~ 10.1 mm Hg, $P<0.010$)。Vaclavik 等^[13]探究了小剂量螺内酯对于 RH 患者血压的影响,该试验纳入 161 例 RH 患者,给予 25 mg 螺内酯治疗 8 周,最终 150 例完成试验,包括螺内酯治疗组($n=74$)和安慰剂组($n=76$),经过对比,螺内酯治疗组血压下降明显:收缩压 -10.5 mm Hg($P<0.001$),舒张压 -3.5 mm Hg($P<0.05$),且诊室收缩压 < 140 mm Hg 的比率在螺内酯组为 73%,而在对照组为 41% ($P<0.001$)。Williams 等^[14]的研究纳入 335 例 RH 患者,在基线降压药物基础上分别加用螺内酯、多沙唑嗪、

比索洛尔以及安慰剂,最终 230 例患者完成随访,经过比较发现,螺内酯降低家庭自测血压方面优于其他。Dahal 等^[15]的 meta 分析显示,醛固酮受体拮抗剂可以有效降低 RH 患者的血压。

综上所述,在 RH 患者中部分患者 PAC 升高,针对醛固酮受体拮抗剂治疗可以有效改善患者的血压情况,PAC 在 RH 的发生与发展中起到重要作用。

3 OSAS 与 PAC

目前有证据显示 OSAS 和 PAC 在 RH 患者中有一定的相关性。Pratt-Ubunama 等^[16]纳入了 71 例 RH 患者和 29 例患有相同程度 OSAS 但不伴有 RH 的患者,对其进行 PAC 检测发现,在 71 例 RH 患者中 PAC 和 AHI 有相关性[相关系数(spearman, ρ) = 0.44, $P=0.000\ 2$],而在 29 例不伴有 RH 的患者中 PAC 和 AHI 不具有相关性。Calhoun 等^[17]的研究中纳入了 114 例 RH 患者,根据 Berlin 评分将其中的 72 例患者列为高度可能性的 OSAS 患者和低可能性的 OSAS 患者,对两组患者分别进行 PRA 以及 24 h 尿醛固酮含量测定,前者诊断 PA 的比率是后者的近似 2 倍(36% vs 16%, $P<0.05$)。

针对 RH 患者中 OSAS 和 PAC 的关系可以有两种假设:(1)可能是 OSAS 的间断性低氧血症激活了肾素-血管紧张素-醛固酮系统导致 PAC 升高;(2)可能是 PAC 升高加重了 OSAS。

针对第一种假设,有研究证实低氧可以引起 PAC 升高,Raff 等^[18]所进行的动物试验($n=39$)证明高碳酸血症和低氧血症可以增加 PAC,且与 PRA 无关。袁春华等^[19]发现经过 8 周间断性夜间缺氧和睡眠剥夺刺激后,试验组 SD 大鼠($n=8$)的 PRA、PAC 较对照组($n=8$)明显升高[PRA:(1.30 ± 0.10) $\mu\text{g}/(\text{L} \cdot \text{h})$ vs (0.24 ± 0.08) $\mu\text{g}/(\text{L} \cdot \text{h})$, $P<0.01$; PAC:(164.38 ± 14.21) ng/L vs (85.76 ± 7.83) ng/L, $P<0.01$]。Lykouras 等^[20]纳入了 19 例 AHI > 10 次/h 的 OSAS 患者,检测 PAC 并与健康对照组相比,发现两者 PAC 没有明显差异[(140.6 ± 25.2) pg/mL vs (133.2 ± 18.5) pg/mL, $P=0.223$],但针对 OSAS 进行 CPAP 治疗后 PAC 并未降低。Meston 等^[21]的研究将 101 例男性 OSAS 患者分为 CPAP 治疗组($n=52$)和对照组($n=49$),经过 30 d 后发现,不论是治疗组还是对照组相比于治疗前 PAC 均有所升高。Lloberes 等^[22]运用 CPAP 治疗 RH 合并 OSAS 患者,发现经过 CPAP 治疗,58 例 RH 患者 PAC 无明显下降[(692.5 ± 240.99) pmol/L vs (628.79 ± 249.3) pmol/L, $P<0.182$ 。Svatikova 等^[23]的研究纳入 21 例中、重度 OSAS 患者和 19 例未

患 OSAS 健康人,经过检测,PAC 水平不受 OSAS 本身以及 CPAP 治疗的影响,并做出推断:OSAS 的早期间断性的低氧不引起肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活,但不排除长时间间断性低氧或高血压及其他合并症会引起 PRA 和 PAC 的增加。综上所述,OSAS 是否会引起 PAC 的增加并不十分明确,仍需更多的研究证实这一推论。

针对第二种假设有研究证实 PAC 可能是引起 OSAS 加重的原因。Gonzaga 等^[24]的研究中纳入了 109 例 RH 患者,根据 PRA 质量浓度以及 24 h 尿醛固酮分泌量将其分为高 PAC 组和低 PAC 组,经过研究发现,高 PAC 组有更高的 AHI (19.9 次/h vs 10.0 次/h, $P = 0.049$),且在高 PAC 组中 PAC 和 24 h 尿醛固酮质量浓度与 AHI 有相关性 ($\rho = 0.568$, $P = 0.0009$; $\rho = 0.533$, $P = 0.002$)。此外有研究证实运用醛固酮受体拮抗剂可以改善合并 OSAS 的 RH 患者的 AHI, Gaddam 等^[25]的研究纳入了 12 例 RH 合并 OSAS 患者(平均年龄 56 岁,平均身体质量指数 36.8 kg/m^2),在利尿剂和血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂治疗不中断的基础上,经过 8 周螺内酯治疗后患者的 AHI $[(39.8 \pm 19.5) \text{ 次/h vs } (22.0 \pm 6.8) \text{ 次/h}, P < 0.05]$ 、低氧指数 $[(13.6 \pm 10.8) \text{ 次/h vs } (6.7 \pm 6.6) \text{ 次/h}, P < 0.05]$ 、体质量、诊室以及动态血压均有明显改善。对此的解释:醛固酮可以引起水钠潴留,夜间液体重新分布导致咽周水肿引起上呼吸道狭窄,加重 OSAS,对此国外学者进行了相关的研究,Shiota 等^[26]对 27 例非肥胖患者运用抗休克裤下肢加压后测量颈围及上呼吸道横截面积的方法,发现下肢加压引起液体回流增多时,颈围增加,而上呼吸道横截面积减少。White 等^[27]进行的试验共纳入 46 例 AHI > 10 次/h 的 OSAS 患者,分为穿弹力袜组 ($n = 22$) 和不穿弹力袜组 ($n = 23$),经过比较发现前者 AHI 有明显下降 $[(32.4 \pm 20.0) \sim (23.8 \pm 15.5) \text{ 次/h vs } (31.2 \pm 25.0) \sim (30.3 \pm 23.8) \text{ 次/h}, P = 0.042]$,下肢液体潴留量明显减少 ($P = 0.028$),而上气道横截面积明显增加 ($P = 0.006$)。

4 总结

目前研究已经证实在 RH 患者中 OSAS 与 PAC 呈正相关,但经过 CPAP 治疗的 OSAS 并未见 PAC 降低。运用醛固酮受体拮抗剂治疗 RH 伴有 OSAS 的患者发现 AHI 有所降低,因此血浆醛固酮的增高导致 RH 人群 OSAS 的严重程度可能增加,其中的机制可能是醛固酮增加引起水钠潴留,进而导致上气道阻力增加引起 OSAS 加重;但是目前仍然需要大规模的临床试验

来证实。

[参考文献]

- [1] Dudenbostel T, Calhoun DA. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone[J]. *J Hum Hypertens*, 2012, 26(5): 281-287.
- [2] Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study[J]. *JAMA*, 2000, 283(14): 1829-1836.
- [3] 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.
- [4] Program NHBP. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure[M]. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US), 2004.
- [5] Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension[J]. *J Hypertens*, 2001, 19(12): 2271-2277.
- [6] Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimaraes GM, et al. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 2014, 27(8): 1069-1078.
- [7] Dernaika TA, Kinasevit GT, Tawk MM. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea[J]. *J Clin Sleep Med*, 2009, 5(2): 103-107.
- [8] Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, et al. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension[J]. *Hypertension*, 2002, 40(6): 892-896.
- [9] Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, et al. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment[J]. *J Hypertens*, 2004, 22(11): 2217-2226.
- [10] Sang X, Jiang Y, Wang W, et al. Prevalence of and risk factors for primary aldosteronism among patients with resistant hypertension in China[J]. *J Hypertens*, 2013, 31(7): 1465-1471, 1471-1472.
- [11] Pimenta E, Stowasser M, Gordon RD, et al. Increased dietary sodium is related to severity of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism[J]. *Chest*, 2013, 143(4): 978-983.
- [12] Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension[J]. *Hypertension*, 2007, 49(4): 839-845.
- [13] Vaclavik J, Sedlak R, Jarkovsky J, et al. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT)[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(27): e162.
- [14] Williams B, Macdonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(1008): 2059-2068.
- [15] Dahal K, Kunwar S, Rijal J, et al. The effects of aldosterone antagonists in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized and nonrandomized studies[J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(11): 1376-1385.
- [16] 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.
- [17] Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, et al. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea[J]. *Chest*, 2004, 125(1): 112-117.
- [18] Raff H, Roarty TP. Renin, ACTH, and aldosterone during acute hypercapnia and hypoxia in conscious rats[J]. *Am J Physiol*, 1988, 254(3 Pt 2):

R431-R435.

- [19] 袁春华,徐劲松,宋宁燕,等. 间歇缺氧、睡眠剥夺大鼠血浆肾素、血管紧张素 II、醛固酮的含量变化[J]. 江西医药,2010, 45(2):106-108.
- [20] Lykouras D, Theodoropoulos K, Sampsonas F, et al. The impact of obstructive sleep apnea syndrome on renin and aldosterone[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2015,19(21):4164-4170.
- [21] Meston N, Davies R J, Mullins R, et al. Endocrine effects of nasal continuous positive airway pressure in male patients with obstructive sleep apnoea[J]. *J Intern Med*,2003,254(5):447-454.
- [22] Lloberes P, Sampol G, Espinel E, et al. A randomized controlled study of CPAP effect on plasma aldosterone concentration in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea[J]. *J Hypertens*,2014,32(8):1650-1657.
- [23] Svatikova A, Olson LJ, Wolk R, et al. Obstructive sleep apnea and aldosterone[J]. *Sleep*,2009,32(12):1589-1592.
- [24] Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI, et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension[J]. *J Clin Sleep Med*,2010,6(4):363-368.
- [25] Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report[J]. *J Human Hypertens*,2009,24(8):532-537.
- [26] Shiota S, Ryan CM, Chiu KL, et al. Alterations in upper airway cross-sectional area in response to lower body positive pressure in healthy subjects[J]. *Thorax*,2007,62(10):868-872.
- [27] White LH, Lyons OD, Yadollahi A, et al. Effect of below-the-knee compression stockings on severity of obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Med*,2015,16(2):258-264.

收稿日期:2015-06-18 修回日期:2016-01-28

原发性高血压与水盐代谢相关基因研究进展

王月 综述 周建中 审校

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科,重庆 400016)

【摘要】原发性高血压是心血管疾病中最常见的疾病,其发病受遗传、环境及个人生活等因素影响。水盐代谢异常为原发性高血压发病机制之一,与水盐代谢相关的基因可能与原发性高血压的发病相关。现就原发性高血压与水盐代谢相关基因的研究进展做一综述。

【关键词】水盐代谢;基因;原发性高血压**【中图分类号】**R544.1**【文献标志码】**A**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.009

Research Progress of Relationship Between Water-salt Metabolism Related Genes and Essential Hypertension

WANG Yue, ZHOU Jianzhong

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】 Essential hypertension is the most common cardiovascular disease, and is influenced by genetics, environmental, and personal behavioral factors. The disorder of water-salt metabolism is one of the most important mechanisms of this disease, and its related genes may play an important role in the development of essential hypertension. This article reviews the current research progress of relationship between water-salt metabolism related genes and essential hypertension.

【Key words】 Water-salt metabolism; Gene; Hypertension

高血压是心血管疾病中发病率最高的疾病,可导致心、脑、肾、血管等靶器官的损害。原发性高血压

(essential hypertension, EH) 在高血压患者中占 95%, 其发病原因尚不明确,故无法对其主要病因进行针对

作者简介:王月(1990—),在读硕士,主要从事高血压研究。Email:154284744@qq.com.

通信作者:周建中(1964—),主任医师,硕士,主要从事高血压、冠心病、心力衰竭、心律失常研究。Email:115155663@qq.com