

· 临床研究 ·

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征老年患者血管内皮功能变化及其与冠心病的关系

王虹 张希龙 殷凯生 胡玲 贾恩志 杨玉

【摘要】 目的 探讨老年阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)患者血管内皮功能变化与冠心病(CHD)的内在联系。方法 随机选择 31 例无 OSAS、无心血管疾病的老年单纯鼾症者为对照组, 45 例老年中、重度 OSAS 患者为 OSAS 组, OSAS 组内又分为有 CHD(16 例)和无 CHD(29 例)两个亚组。测定和比较组间的血浆一氧化氮(NO)、内皮素(ET)及其比值的动态变化及 OSAS 组内 CHD 有和无的区别。结果 与对照组相比, OSAS 组患者的 NO 水平明显降低[(27.69 ± 9.17) vs (61.90 ± 13.47) μmol/L], ET 水平明显增高[(58.08 ± 14.21) vs (34.77 ± 8.23) ng/L], NO/ET 比值明显下降[(0.47 ± 0.18) vs (1.72 ± 0.97), 均 $P < 0.01$]。CHD 的发生率在 OSAS 组达 35.6%。与对照组相比, OSAS 组中不伴 CHD 者降低的 NO 水平(35.53 ± 9.39) μmol/L、升高的 ET 水平(47.78 ± 11.13) ng/L 和下降的 NO/ET 比值(0.75 ± 0.13) 已有显著性差异($P < 0.05$); 伴有 CHD 者的 NO 水平(22.17 ± 8.76) μmol/L、ET 水平(69.14 ± 12.17) ng/L 和 NO/ET 比值(0.32 ± 0.14) 较对照组相差更为明显($P < 0.01$)。结论 OSAS 老年患者存在明显的血管内皮功能障碍, 尤以 CHD 者为甚, 血管内皮功能损伤可能是 OSAS 患者并发 CHD 的原因。

【关键词】 睡眠呼吸暂停, 阻塞性; 一氧化氮; 内皮, 血管; 冠状动脉疾病

Association between functional changes in vascular endothelium and coronary heart disease in elderly patients with obstructive sleep apnea syndrome

WANG Hong, ZHANG Xilong, YIN Kaisheng, Hu Ling, JIA Enzhi, YANG Yu
Department of Respiratory Medicine, The First Affiliated Hospital of
Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the association between functional changes in vascular endothelium and coronary heart disease (CHD) in elderly patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). **Methods** Thirty-one simple elderly snorers without OSAS and cardiovascular diseases were randomly selected as control group. Forty-five elderly patients with moderate or severe degree of obstructive sleep apnea syndrome were recruited as OSAS group, which was further divided into two subgroups, CHD subgroup (14 patients) and non-CHD subgroup (31 patients). The changes in plasma concentrations of nitric oxide (NO) and endothelin (ET) were tested and compared between groups. **Results** Compared with control group, in OSAS group there was a significant lower NO level [(27.69 ± 9.17) vs (61.90 ± 13.47) μmol/L, $P < 0.01$], higher ET level [(58.08 ± 14.21) vs (34.77 ± 8.23) ng/L, $P < 0.01$], and lower ratio of NO/ET [(0.47 ± 0.18) vs (1.72 ± 0.97), $P < 0.01$]. The incidence of CHD in OSAS group was 35.6%. Comparison between control group and non-CHD OSAS subgroup showed that the decreased NO level, increased ET level (47.78 ± 11.13) ng/L and declined NO/ET ratio in non-CHD group were statistically significant ($P < 0.05$). Such differences were more significant between control group and CHD OSAS subgroup ($P < 0.01$). **Conclusions** Vascular endothelial function was significantly impaired in elderly patients with OSAS, especially in those with both OSAS and CHD. Impairment of vascular endothelial function may be one of the causes of complicated CHD in elderly OSAS patients.

【Key words】 sleep apnea syndrome, obstructive; nitric oxide; endothelia, vascular; coronary heart disease

作者单位: 210029 南京, 南京医科大学第一附属医院呼吸科(王虹, 张希龙, 殷凯生, 胡玲, 杨玉); 210029 南京, 南京医科大学第一附属医院心血管内科(贾恩志)

作者简介: 王虹, 女, 医学博士, 主任医师

通讯作者: 王虹, 电话: 025-3714511-6705

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 和冠心病 (coronary heart disease, CHD) 都是老年人的常见疾病, 由于 OSAS 老年患者中 CHD 发生率较高, 心血管并发症可导致猝死, 彼此间的相互关系、发病机制以及 OSAS 患者睡眠期已引起临床的高度关注^[1-4]。为此, 作者于 2001 年 10 月至 2002 年 6 月对南京医科大学第一附属医院 45 例老年中、重度 OSAS 患者观察了血浆一氧化氮 (nitric oxide, NO)、内皮素 (endothelin, ET) 及其比值的动态变化, 以探讨 OSAS 与冠心病的内在联系。

1 材料与方 法

1.1 对象及分组 OSAS 组由 45 例中、重度 OSAS 患者组成, 年龄 60~76 岁 (66 ± 4) 岁, 其中男性 32 例, 女性 13 例。经病史询问、血压、心电图、心脏 B 超、心功能及血生化测定, 部分患者做动态心电图、心脏 SPECT 扫描检查。根据 1979 年国际心脏病协会和 WHO 诊断标准, 将 OSAS 组患者再分为: 伴有 CHD 组 16 例, 均为 CHD 心绞痛患者, 其中 6 例合并血压升高, 7 例左室舒张功能减退, 2 例左室收缩功能减退, 5 例左室扩大; 不伴 CHD 组 29 例。45 例于近期未吸烟, 已删除严重感染、恶性肿瘤、糖尿病患者。抽血前 24h 内未使用硝酸甘油、血管紧张素转换酶抑制剂、阿司匹林和钙拮抗剂等药物。此外, 随机选择 31 例无 OSAS、无心血管疾病的单纯鼾症者为对照组, 年龄 60~73 岁 (65 ± 4) 岁, 其中男性 19 例, 女性 12 例。

1.2 方法 采用澳大利亚产 Compumedic 多导睡眠仪行整夜多导睡眠仪检查 (包括脑电图、心电图、肌电图、眼电图、口鼻气流及胸腹式呼吸和手指血氧饱和度), 参照惯用国际标准: 将睡眠期呼吸暂停/低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI) ≥ 5 者诊为 OSAS, 在睡眠呼吸暂停过程中, 口和鼻无气流, 但胸腹式呼吸仍存在, 定为阻塞型睡眠呼吸暂停。根据 AHI 指数, 将 OSAS 患者分为轻、中、重 3 度, (5~19

者为轻度, 20~39 者属中度, 高于 40 者为重度)。

各组每例均于清晨 6:00 抽取空腹静脉血。NO 测定: 用酶标法, NO 试剂盒由南京聚力生物医学研究所提供; ET 测定: 用放射免疫法。放免药盒采用北京免疫技术研究所生产的内皮素放免药盒。操作严格按药盒说明书进行。

1.3 统计学处理 所有实验数据采用 SPSS 10.0 for Windows 软件包处理, 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验。

2 结 果

冠心病的发生率在 OSAS 组达 35.6%。OSAS 组与对照组的 NO、ET 水平及其比值的动态变化详见表 1。与对照组相比, OSAS 组的 NO 水平明显降低 [(27.69 ± 9.17) vs (61.90 ± 13.47) μmol/L], ET 水平明显升高 [(58.08 ± 14.21) vs (34.77 ± 8.23) ng/L], NO/ET 比值明显下降 [(0.47 ± 0.18) vs (1.72 ± 0.97)], 均 *P* < 0.01。与对照组相比, OSAS 组中不伴 CHD 的 NO 水平 (35.53 ± 9.39) μmol/L、ET 水平 (47.78 ± 11.13) ng/L 和 NO/ET 比值 (0.75 ± 0.13) 与对照组有统计学差异 (均 *P* < 0.05); 与对照组相比, 伴有 CHD 的 NO 水平 (22.17 ± 8.76) μmol/L 进一步降低以及 ET 水平 (69.14 ± 12.17) ng/L 进一步升高和 NO/ET 比值 (0.32 ± 0.14) 失调更为明显 (均 *P* < 0.01)。OSAS 组内伴 CHD 较不伴 CHD 的患者的 NO 水平更低, ET 水平更高, NO/ET 比值进一步下降, 差异亦有显著性 (*P* < 0.05)。

3 讨 论

冠状动脉病变在 OSAS 患者中易于发生和加重已被流行病学调查所证实^[1-4]。Schafer 等^[5]研究发现, OSAS 患者约有 50% 有冠状动脉病变, 并通过冠状动脉造影而证实, 在呼吸暂停缺氧时, 易发生心肌缺血或梗死。其发生机制一般认为与低氧和高碳酸血症使心肌代谢紊乱, 红细胞增多、血粘滞性增加,

表 1 OSAS 组与对照组的 NO, ET 水平及其比值的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	NO(μmol/L)	ET(ng/L)	NO/ET
对照组 (n = 31)	61.90 ± 13.47	34.77 ± 8.23	1.72 ± 0.97
OSAS 组 (n = 45)	27.69 ± 9.17**	58.08 ± 14.21**	0.47 ± 0.18**
伴 CHD 亚组 (n = 16)	22.17 ± 8.76**	69.14 ± 12.17**	0.32 ± 0.14**
不伴 CHD 亚组 (n = 29)	35.53 ± 9.39*#	47.48 ± 11.13*#	0.75 ± 0.13*#

注: OSAS: 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征, CHD: 冠心病, ET: 内皮素。* *P* < 0.05, ** *P* < 0.01, 对照组比较; # *P* < 0.05, 与伴 CHD 组比较

血流缓慢,脂肪代谢紊乱,促使和加重冠状动脉粥样硬化的发生,使冠脉供血不足有关。由于血管内皮细胞(endothelial cell, EC)功能障碍在冠心病发病机制中的重要作用近年已受到极大重视,而 OSAS 患者体内的确存在着冠心病发病率明显增高和发生血管内皮细胞功能障碍的病理基础^[6,7],本研究特就此的相关性作了观察及探讨。

EC 不仅是覆盖在血管腔表面保护血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)的屏障,而且是重要的内分泌器官和效应器官,是许多心血管酶激活和失活的部位。NO 是人体 EC 合成的重要物质之一,具有强大的舒张血管、抑制 VSMCs 增殖,抗血小板凝集、粘附和释放活性物质的作用,可防止血管痉挛和血栓形成。ET 为 EC 分泌的最强大的缩血管因子,可引起各种血管收缩,其中冠脉最敏感,还可促进 VSMCs 的增殖^[8,9]。一些有创性研究发现,ET 还与冠脉狭窄程度、受累病变支数呈正相关^[10]。

生理情况下,EC 释放的 NO 占优势,可抵消 ET 的缩血管作用,ET 升高可使 NO 合成增多,NO 增多又可抑制 ET 的合成,相互间存在着制约的关系。病理情况下,内皮功能失调,内皮的保护性机制被破坏,NO 和 ET 释放失衡,NO 水平下降,ET 分泌增加,NO/ET 比值下降,从而可促进动脉粥样硬化的发生和发展,诱发血管痉挛,促进血栓形成,加重心肌缺血,临床出现心绞痛及心肌梗死^[8-10]。

本研究结果显示,与正常对照组相比,OSAS 老年患者血浆 NO 水平明显降低,ET 水平显著增高,NO/ET 比值明显减低,此异常在并存 CHD 的 OSAS 老年患者中更为突出。OSAS 患者的 NO 的水平降低,考虑可能与缺氧导致直接抑制 EC 释放 NO 以及 EC 损伤,信号转导异常,引起 NO 产生低下等因素有关^[8-10]。ET 水平增高可以是 ET 损伤的直接结果,ET 是心脏的“毒性肽”,其浓度升高是 CHD 病情恶化标志之一^[8]。目前许多研究提示,血管 EC 损伤时,NO 不能随 ET 水平的增高而相应释放增加,出现 NO/ET 失调和内皮依赖性血管舒张作用

减弱,致 CHD 的发生和发展。这也是造成 OSAS 患者 CHD 发生率高的的重要原因之一。

因此笔者认为,由于 NO 和 ET 水平可间接反映 EC 功能,OSAS 老年患者存在着血管 EC 功能障碍,尤以伴冠心病者为甚。EC 损伤可导致急性心肌缺血或缺血加重,甚至诱发心血管并发症。因此有必要对 OSAS 患者进行积极的病因治疗和 EC 的保护性防治,以降低 OSAS 患者 CHD 的发生和发展。

参考文献

- 1 Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, et al. An independent association between obstructive sleep apnea and coronary artery disease. *Eur Respir J*, 1999, 14:179-184.
- 2 张希龙, 董茂容, 夏锡荣, 等. 鼾症老年人睡眠呼吸暂停症与心血管疾病的相关性. *中华老年心脑血管病杂志*, 2001, 3:150-152.
- 3 Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, et al. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest*, 2001, 119:1085-1091.
- 4 Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164:2147-2165.
- 5 Schafer H, Kohler U, Ploch T, Peter JH. Coronary heart disease and upper airway obstruction. *J Sleep Res*, 1995, 4:185-189.
- 6 Saarelainen S, Seppala E, Laasonen K, et al. Circulating endothelin-1 in obstructive sleep apnea. *Endothelium*, 1997, 5:115-118.
- 7 江一清, 刘朝中. 冠心病内皮功能障碍的机理诊治. *解放军医学杂志*, 2001, 26(s):S84-S87.
- 8 黄宗明, 陈清枝, 李东野, 等. 冠心病患者内皮细胞损伤及其机制. *徐州医学院学报*, 1999, 19:19-21.
- 9 卢建敏. 内皮功能和不稳定型心绞痛. *医学综述*, 1999, 5:551-558.
- 10 夏云峰, 罗北捷, 王云翔, 等. 冠心病患者血浆内皮素水平. *中华心血管病杂志*, 1996, 24:182-185.

(收稿日期:2002-11-04)

(本文编辑 周宇红)