

· 临床研究 ·

睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血管活性物质的变化

陈光辉 王士雯 张文莉 王莉

【摘要】 目的 观察不同程度睡眠呼吸暂停低通气综合征(SAHS)患者血管活性物质内皮素-1(ET-1)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、血栓烷素 B_2 (TXB $_2$)、6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF $_{1\alpha}$)、降钙素基因相关肽(CGRP)的变化及其相关性,旨在深入了解 SAHS 引起心血管病的机制,为有效防治 SAHS 患者的心血管并发症提供实验依据。资料与方法 疑似 SAHS 患者共 37 例,男 32 例,女 5 例,平均(55.70±10.66)岁,进行多导睡眠呼吸监测,记录呼吸暂停低通气指数(AHI)、呼吸紊乱指数(RDI)。根据 RDI 分为正常组,轻度 SAHS 组,中度 SAHS 和重度 SAHS 组。睡眠呼吸监测结束后即刻抽血,用放免法测定 ET-1、AngⅡ、TXB $_2$ 、6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 、CGRP。结果 ①重度 SAHS 组的 BMI 显著大于正常及轻、中度组;②中、重度 SAHS 组 ET-1、AngⅡ、TXB $_2$ 水平显著高于正常组及轻、中度组,但四组 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 、CGRP 水平均无统计学差异;③相关分析结果显示:AHI、RDI 与 ET-1、AngⅡ、TXB $_2$ 水平显著正相关,6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 、CGRP 水平则与 SAHS 参数无显著相关性。结论 体重指数与 SAHS 的发生发展密切相关,部分心血管活性物质如 ET-1、AngⅡ和 TXB $_2$ 在 SAHS 引起的心血管疾病发生发展中发挥重要作用。

【关键词】 睡眠呼吸暂停综合征;血管活性物质

Effect of sleep-apnea syndrome on vasoactive substances

CHEN Guanghui, WANG Shiwen, ZHANG Wenli, et al

Department of Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

【Abstract】 Objective To investigate the changes of vasoactive substances such as endothelium(ET)-1, angiotensinⅡ(AngⅡ), thromboxane B_2 (TXB $_2$), 6-keto-prostaglandin(PGF) $_{1\alpha}$, calcium gene related protein(CGRP) levels in patients with sleep apnea-hypopnea syndrome(SAHS) and their relation to the severity of respiratory disorder index(RDI). Methods Thirty-seven patients with suspected SAHS, 32 men and 5 women, mean age (55.70±10.66) years old, underwent polysomnography(PSG) test. Apnea-hypopnea index(AHI) and RDI were recorded. The patients were divided into normal, mild, medium and severe SAHS groups according to RDI. Plasma levels of ET-1, AngⅡ, TXB $_2$, 6-keto-PGF $_{1\alpha}$, CGRP were examined by radioimmunoassay. Results 1. BMI of severe SAHS group was significantly higher than that of normal, mild and medium SAHS groups. 2. Blood ET-1, AngⅡ and TXB $_2$ levels were significantly higher in medium and severe SAHS groups than those in normal and mild SAHS groups, but there were no differences in blood 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ and CGRP levels among all four groups. 3. Correlation analysis showed that AHI and RDI were significantly positively correlated to ET-1, AngⅡ and TXB $_2$ levels, but had no correlation with 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ and CGRP level. Conclusions BMI is significantly related to the occurrence and development of SAHS. Vasoactive substances such as ET-1, AngⅡ and TXB $_2$ might play important role in the pathogenesis of cardiovascular diseases complicated by SAHS.

【Key words】 sleep apnea-hypopnea syndrome; vasoactive substance

睡眠呼吸暂停低通气综合征(sleep apnea-hypopnea syndrome, SAHS)是一种常见且具有潜在危险的疾患^[1]。流行病学资料表明,成人患病率为 2%~4%,在老年人中更为常见。SAHS 可诱发及加重一

些系统或器官疾病的发生发展,尤其是心脑血管系统疾病,如高血压、冠心病、心衰、脑卒中等^[2]。但其机制目前仍未十分清楚。本研究选取不同程度 SAHS 患者,观察其部分血管活性物质如内皮素-1(ET-1)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、血栓烷素 B_2 (TXB $_2$)、6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF $_{1\alpha}$)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene related protein, CGRP)的变化及与呼吸暂停程度的相关性,旨在为进一步了解 SAHS 导致及加重心脑血管系统疾病的机制,并进一步

收稿日期:2005-03-30

作者单位:100853 北京市,解放军总医院内科(陈光辉、王莉);解放军总医院老年心血管病研究所(王士雯、张文莉)

作者简介:陈光辉,男,1964 年 10 月出生,山西宁武人,医学博士,副主任医师。Tel:010-66936153

防治 SAHS 引起的心血管系统疾病并发症提供依据。

1 资料和方法

1.1 分组 解放军总医院住院并疑似为 SAHS 患者共 37 例,男 32 例,女 5 例,平均(55.70 ± 10.66)岁。应用多导睡眠监测仪(SR-9600 型,北京新兴医药科技发展总公司)进行睡眠监测,记录并分析多导睡眠图(polysomnography, PSG)。有脑电图显示睡眠的背景下,口鼻气流信号下降到 20% 以内,持续 ≥ 10s 以上为一次呼吸暂停。口鼻气流信号较正常呼吸时下降 50%,但 > 20%,同时伴有 4% 的血氧饱和度和下降或醒觉反应则为睡眠低通气。以呼吸暂停低通气指数(AHI)或呼吸紊乱指数(RDI)为睡眠呼吸障碍的主要诊断指标。AHI 为每小时呼吸暂停低通气的次数,RDI 则为每小时呼吸暂停与低通气的次数,RDI = [(睡眠呼吸暂停次数 + 低通气次数)/睡眠时间(min)] × 60。根据 RDI 的值进行分组:RDI ≤ 5 为正常组,5 < RDI ≤ 20 为轻度 SAHS,20 < RDI ≤ 40 为中度 SAHS,RDI > 40 为重度 SAHS。

1.2 血液标本的采集 按抗凝方法的不同分管采集。第一管:试管用消炎痛-EDTA 200 μl 处理,4℃ 保存备用,睡眠监测结束即刻取肘静脉血 2 ml 混匀,4℃ 3500 r/min 离心 15 min,取上清,-20℃ 保存,用于 TXB₂ 和 6-Keto-PGF_{1α}测定;第二管:试管用 10% EDTA 30 μl,抑肽酶 40 μl 处理,4℃ 保存备用,睡眠监测结束即刻取肘静脉血 2 ml 混匀,4℃ 3000 r/min

离心 10 min,取上清,-20℃ 保存,用于 ET-1 和 CGRP 测定;第三管:试管用 0.3 mol/L EDTA-Na₂ 20 μl,0.34 mol/L 8-羟基喹啉 20 μl,0.32 mol/L 二巯基丙醇 20 μl 处理,4℃ 保存备用,睡眠监测结束即刻取肘静脉血 1 ml 混匀,4℃ 1000 r/min 离心 5 min,取上清,-20℃ 保存,用于 Ang II 的测定。低温离心机为贝克曼 CS-152 低温离心机,混匀用北京北德科技有限公司生产的漩涡混匀器。以上所有物质都采用均相竞争放射免疫分析法测定。试剂盒购自解放军总医院东亚免疫所,并由他们协助测定。测定人员均不知本研究的分组及患者病情。

1.3 统计学分析 所有参数以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 SPSS10.0 for Windows 软件进行统计分析,计量资料均数间的比较用单因素方差分析,计数资料均数间的比较用 χ^2 检验,参数的相关性用 Person 相关分析, $P < 0.05$ 为差异具有显著性。

2 结 果

2.1 一般情况 四组患者男女比例、年龄、身高、体重平均值均无显著差异($P > 0.05$),但重度组 BMI 显著大于其余三组,且 BMI 与 AHI 和 RDI 均显著相关(r 分别为 0.355、0.373, $P < 0.05$),四组患者 AHI 和 RDI 间差异均非常显著(表 1)。

2.2 四组患者 TXB₂、6-keto-PGF_{1α}、ET-1、CGRP、Ang II 血中水平的比较 结果显示重度 SAHS 组的 TXB₂ 水平显著高于正常组,中、重度组血中 ET-1 及 Ang II 水平也均显著高于正常组($P < 0.05$ 或 0.01,表 2)。

表 1 四组患者的一般情况及睡眠呼吸参数比较

患者情况	正常组	轻度 SAHS 组	中度 SAHS 组	重度 SAHS 组
年龄(岁)	55.83 ± 12.98	56.29 ± 12.61	55.85 ± 10.75	53.18 ± 9.83
女/男	1/5	1/6	1/12	2/9
身高(cm)	171.00 ± 4.10	168.14 ± 4.34	169.46 ± 6.70	168.09 ± 7.19
体重(kg)	72.42 ± 13.48	74.34 ± 10.93	74.35 ± 10.33	76.91 ± 12.67
BMI(kg/m ²)	24.32 ± 4.16	26.19 ± 2.77	25.80 ± 2.46	27.23 ± 3.40 ^{*△}
AHI	0.50 ± 0.49	6.96 ± 3.31 [#]	19.73 ± 13.72 [#]	45.97 ± 17.29 [#]
RDI	1.38 ± 1.47	9.30 ± 4.68 [#]	29.35 ± 6.79 [#]	61.20 ± 20.10 [#]

注:与正常组比较^{*} $P < 0.05$,[#] $P < 0.01$;与轻度及中度组比较[△] $P < 0.05$

表 2 TXB₂、6-keto-PGF_{1α}、ET-1、CGRP、Ang II 比较

项目	正常组	轻度 SAHS 组	中度 SAHS 组	重度 SAHS 组
TXB ₂ (pg/ml)	230.91 ± 21.65	255.29 ± 37.25	262.66 ± 53.98	333.60 ± 52.87 ^{*△}
6-keto-PGF _{1α} (pg/ml)	92.69 ± 27.77	96.45 ± 36.38	107.43 ± 66.50	121.03 ± 69.64
ET-1 (pg/ml)	28.45 ± 7.76	51.20 ± 15.17	51.63 ± 16.00	56.54 ± 21.96 ^{*△}
CGRP (pg/ml)	19.07 ± 5.10	29.49 ± 8.82	30.25 ± 15.48	44.29 ± 14.13
Ang II (pg/ml)	42.05 ± 14.56	53.08 ± 29.40	187.31 ± 69.95 ^{*#}	594.84 ± 49.38 ^{*△}

注:与正常组比较^{*} $P < 0.05$,[☆] $P < 0.01$;与轻度及中度组比较[△] $P < 0.05$;与轻度组比较[#] $P < 0.05$

2.3 相关性分析 AHI、RDI 与血中 ET-1、Ang II 水平呈显著正相关 ($P < 0.05$), 而与 6-keto-PGF_{1α}、CGRP 水平无显著相关性 ($P > 0.05$, 表 3)。

表 3 AHI、RDI 与 TXB₂、6-keto-PGF_{1α}、ET-1、CGRP、Ang II 的相关分析

指数	TXB ₂	6-keto-PGF _{1α}	ET-1	CGRP	Ang II
AHI	0.440*	0.207	0.355*	-0.078	0.335*
RDI	0.574*	0.179	0.523*	-0.090	0.594*

注: * $P < 0.05$

3 讨论

近年来,有关 SAHS 与心血管疾病相关性的报道逐渐增多^[2-4],也越来越引起心血管工作者的重视^[5-7]。但国内外有关 SAHS 引起心血管疾病的机制的报道较少。本研究首次较系统选取与心血管疾病密切相关的血管活性物质,观察它们与 SAHS 的相关性。

3.1 肥胖与 SAHS 密切相关 目前判断患者是否肥胖的一个重要参数为 BMI, BMI 大于正常值意味着患者发生了肥胖。文献报告约 50% 病理性肥胖者伴有睡眠呼吸暂停。肥胖是引起 SAHS 的重要原因之一^[8]。本研究结果显示正常、轻度、中度、重度 SAHS 组患者的年龄、身高、体重之间均不存在统计学差异,但重度呼吸暂停组 BMI 显著大于其他 3 组患者,且 BMI 与反应呼吸暂停的参数 AHI、RDI 均显著正相关,提示肥胖可能是引起 SAHS 的一个重要的危险因素。本研究结果与国外文献报道的结果相似^[9]。肥胖引起睡眠呼吸暂停的可能机制是肥胖者上气道周围脂肪沉积增加,咽喉部的软组织皱褶增多,上呼吸道受到压迫,上气道内径明显缩小^[10]。

3.2 SAHS 可引起具有血管收缩功能的血管活性物质水平上升,但对舒血管物质无影响 本研究结果可见重度 SAHS 组的 Ang II 及 ET 水平均显著高于其余三组,且与 AHI 及 RDI 呈显著正相关,表明 SAHS 是引起 Ang II 及 ET 血中水平上升的一个重要因素。肾素-血管紧张素系统与心血管疾病的密切关系已十分明确^[11],其中的活性物质即为 Ang II。Ang II 可以作用于血管内皮细胞引起内皮细胞收缩和分泌多种因子,引起血小板聚集和内皮收缩,还可作用于肾小球使其滤过率下降,作用心肌可引起心肌细胞肥大和间质纤维化。ET 是由内皮细胞分泌的一种强烈的缩血管物质,与 Ang II 协同作用使血管阻抗上升,心肌细胞肥大和恶化心脏功能,引起血压上升。

ET 过量释放还可引起冠状动脉痉挛,心肌缺血坏死,并使梗死面积扩大^[12]。CGRP 是近年来在人和哺乳动物体内发现的一种血管活性物质,它是目前已知最强的舒血管物质,并可拮抗 ET 作用,对缺血心肌起保护作用^[12],对各系统尤其是心血管系统有着重要的调节作用。CGRP 在机体病理条件下的防御和代偿意义已受到高度重视。一般认为在正常生理条件下,血浆 CGRP 和 ET 浓度保持相对恒定。本研究结果显示四组 SAHS 患者间 CGRP 水平相差不显著,相关性分析也未见与 SAHS 参数相关。由此可见,SAHS 主要引起了具有外周血管收缩功能的活性物质水平上升,而对具有舒张功能活性的物质影响不明显。ET-1 和 Ang II 是两个非常重要的血管活性物质,它们水平的上升除与高血压密切相关外,尚可引起冠心病心肌缺血、心绞痛及心肌梗死,它们还是引起心肌重构导致心衰加重的重要物质。

3.3 SAHS 可引起血中凝血物质水平上升 研究结果显示重度 SAHS 组的 TXB₂ 水平显著高于其余三组,且与 AHI、RDI 呈显著正相关,说明 SAHS 可引起 TXB₂ 水平上升,而四组患者血中 6-keto-PGF_{1α} 水平不存在差异,也与 SAHS 参数无相关性。PGI₂ 是由内皮细胞分泌的一种重要的舒血管物质。6-keto-PGF_{1α} 为 PGI₂ 稳定的消解产物。TXB₂ 为 TXA₂ 的稳定水解产物,主要在血小板合成,其次为血管内皮细胞,其作用与 PGI₂ 完全相反。TXB₂/6-keto-PGF_{1α} 之间的动态平衡是调控血管壁紧张度、血小板功能及血管壁细胞迁移生长、止血及防止血栓形成和调节局部血流的重要因素。TXA₂ 和 PGI₂ 失衡是血栓前状态的一个危险因素。正常生理状态下,血中 TXA₂ 和 PGI₂ 保持平衡状态,一旦平衡失调则可造成血小板聚集,血管收缩或血栓形成^[13],与冠心病的发生发展密切相关。本研究表明 SAHS 患者可能通过引起 TXA₂ 的生成增加,而对 PGI₂ 无影响,结果使 TXA₂/PGI₂ 比值上升,成为 SAHS 时导致心血管发病率上升的重要机制。

本研究结果证实,SAHS 可引起具有血管收缩功能的血管活性物质循环中水平的上升或引起血小板活性上升并导致其聚集的凝血物质的水平上升,但对具有强烈血管舒张作用及抗血小板聚集的物质无影响。可见,SAHS 正是对上述血管活性物质的不同作用,导致血管收缩舒张功能及凝血及抗凝血功能失调,最终导致高血压、心衰、冠心病等心血管疾病的发生发展。

(下转第 195 页)

后1个月复查的ALT、AST、TBil水平均无明显差异,再次证明了RFA对肝功能损伤小。治疗过程中共有8例发生并发症,两个年龄组之间并发症发生率无明显差异。

本研究显示,RFA对不适合手术治疗的高龄HCC患者可取得良好的疗效,同时可保持患者较高的生命质量,故对高龄患者为适宜的首选治疗方法之一。

参考文献

- 1 Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation of medium and large lesions. *Radiology*, 2000, 214: 761-768.
- 2 Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology*, 2001, 221:159-166.
- 3 陈敏华,刘吉斌,严昆,等.超声引导射频消融治疗肝脏恶性肿瘤. *中华超声影像学杂志*, 2001, 10:404-407.
- 4 Goldberg SN, Charboneau JW, Dodd III GD, et al. Image-guided tumor ablation: proposal for standardization of terms and reporting criteria. *Radiology*, 2003, 228: 335-345.
- 5 Wan CH, Fang JQ, Zhang CZ, et al. Development and evaluation of a quality of life scale for patients of liver cancer. *Chin J Behav Med Sci*, 1998, 7:170-173.
- 6 Dimick JB, Cowan JA Jr, Knol JA, et al. Hepatic resection in the United States: indications, outcomes, and hospital procedural volumes from a nationally representative database. *Arch Surg*, 2003, 138: 185-191.
- 7 郭伟剑,于尔辛,宋明志. 52例老年人肝癌非手术综合治疗疗效评价. *中华老年医学杂志*, 1999, 12:328-330.
- 8 Vivarelli M, Guglielmi A, Ruzzenente A, et al. Surgical resection versus percutaneous radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma on cirrhotic liver. *Ann Surg*, 2004, 240: 102-107.

(上接第190页)

参考文献

- 1 Jurkovicova I, Celec P. Sleep apnea syndrome and its complications. *Acta Med Austriaca*, 2004, 31:45-50.
- 2 陈光辉,刘玲玲,王士雯,等.睡眠呼吸暂停综合征与心脑血管疾病的相关性研究. *中国临床康复*, 2004, 8:1039-1041.
- 3 张文莉,王士雯,陈光辉.睡眠呼吸暂停综合征与心血管病的关系. *中华老年心脑血管疾病杂志*, 2002, 4:53-55.
- 4 Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, et al. Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease. *Chest*, 2003, 124: 936-941.
- 5 李莉,贡建凤,谢晋湘,等.睡眠呼吸暂停综合征与高血压. *中华心血管病杂志*, 2001, 29:524-526.
- 6 Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation*, 2003, 107:1671-1678.
- 7 Sevag B, Stuart LG, George MP. Cardiovascular consequences of sleep-related breathing disorders. *Heart Dis*, 2002, 4:296-305.
- 8 Jurkovicova I, Celec P. Sleep apnea syndrome and its complications. *Acta Med Austriaca*, 2004, 31:45-50.
- 9 Suzuki R, Akashiba T, Saito O, et al. Risk factors in development of sleep apnea syndrome - a large population study using a simple monitoring system. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*, 2002, 40:653-659.
- 10 Laaban JP. Sleep apnea syndrome and obesity. *Rev Pneumol Clin*, 2002, 58:91-98.
- 11 Ferrario CM, Richmond RS, Smith R, et al. Renin-angiotensin system as a therapeutic target in managing atherosclerosis. *Am J Ther*, 2004, 11:44-53.
- 12 卫洪昌,朱冬胜,朱晓梅,等.益心口服液预处理对急性心肌缺血大鼠CEC,血浆ET, CGRP及心肌病理形态学的影响. *药学实践杂志*, 1999, 17:202-204.
- 13 韦继明.慢性阻塞性肺疾病和慢性肺心病患者TXB₂, 6-酮-PGF_{1α}, GMP-140测定的临床意义. *放射免疫学杂志*, 1999, 12:113-114.