

## 睡眠呼吸暂停与睡眠前后血管内皮功能变化关系的研究

邓 峥, 孙 睿, 樊重阳, 曹 蓉, 苗志斌, 黄代金, 吕云辉  
(昆明医科大学附属昆华医院呼吸科, 云南 昆明 650032)

**[摘要]** **目的** 探讨阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 对血管内皮功能变化的影响。 **方法** 根据整夜多导睡眠监测 (PSG)、血压测量和病史采集将 222 例受试者分为: 正常对照组与 OSAHS 患者组。 OSAHS 组根据有无合并高血压可分为单纯 OSAHS 组和 OSAHS 合并高血压组, 根据睡眠呼吸暂停低通气指数 (AHI) 又可分为轻度、中度、重度 3 组。 所有研究对象均于 PSG 监测当晚睡前及次晨醒后测定四肢血压、脉搏波传导速度 (PWV) 和血浆内皮素-1 (ET-1)、一氧化氮 (NO) 含量。 **结果** 正常对照组睡眠后血浆 ET-1、NO、ET-1/NO、PWV、舒张压较睡前无明显改变 ( $P > 0.05$ ), 收缩压较睡前下降 ( $P < 0.01$ ); OSAHS 组睡眠后血浆 ET-1、ET-1/NO、PWV、收缩压、舒张压均较睡前明显升高, NO 则明显降低 ( $P < 0.01$ )。 单纯 OSAHS 组与 OSAHS 合并高血压组比较, 2 组睡前血浆 ET-1、NO、ET-1/NO 比值差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 但醒后 OSAHS+ 高血压组的 ET-1 含量、ET-1/NO 比值明显高于单纯 OSAHS 组 ( $P < 0.05$  及  $P < 0.01$ ), 而 NO 含量则 2 组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。 轻、中、重度 OSAHS 组之间比较, 各组间睡前醒后的 ET-1、NO、PWV 均差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), ET-1、PWV 随 OSAHS 严重程度增加呈增高趋势, NO 则在中度组最高, 重度组反而下降。 自身配对对比显示, 3 组醒后 ET-1、NO、PWV 均较睡前明显变化, 但变化的幅度随 OSAHS 严重程度的不同而有不同。 相关分析显示, 仅在重度 OSAHS 患者夜间 ET-1、NO 的变化与夜间血氧饱和度低于 90% 的时间占总睡眠时间的百分比 (SIT90) 相关。 **结论** OSAHS 可引起血管内皮功能指标变化, OSAHS 严重程度不同对血管内皮功能的影响幅度不同, OSAHS 引起高血压主要与低氧和内皮素升高有关。

**[关键词]** 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 血管内皮; 高血压

**[中图分类号]** R563.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003 - 4706 (2012) 11 - 0042 - 07

## The Relationship between Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome (OSAHS) and Vascular Endothelial Function Variation before and after Sleeping

DENG Zheng, SUN Rui, FAN Chong - yang, CAO Rong, MIAO Zhi - bin, HUANG Dai - jin, LV Yun - hui  
Dept. of Respiratory Medicine, The Affiliated Kunhua Hospital of Kunming Medical University/The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650032, China

**[Abstract]** **Objective** To explore vascular endothelial function variation in patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome. **Methods** Based on polysomnography (PSG), blood pressure (BP) and medical history, 222 subjects were divided into two groups: OSAHS patients group and normal control group. Patients in OSAHS patients group were divided into two subgroups: OSAHS with hypertension group and OSAHS without hypertension group. According to sleep apnea hypopnea index (AHI), patients in OSAHS patients group were divided into three subgroups: mild, moderate and severe OSAHS groups. Blood pressures of limbs, pulse wave velocity (PWV), endothelin -1 (ET-1) levels, nitric oxide (NO) levels were monitored before and after sleeping (pre-PSG monitoring and post-PSG monitoring, respectively). **Results** No significant variation of ET-1 levels,

**[基金项目]** 云南省科技厅 - 昆明医科大学联合专项基金资助项目 (2009CD197)

**[作者简介]** 邓峥 (1976~), 女, 四川南充市人, 医学学士, 主治医师, 主要从事呼吸内科临床工作。

**[通讯作者]** 吕云辉. E-mail:lyhys99@163.com

NO levels, ET-1/NO ratios, PWV and diastolic blood pressure were found in subjects before and after sleeping in normal control group ( $P > 0.05$ ), whereas systolic blood pressure declined after sleeping (post-PSG) ( $P < 0.01$ ). Significant increase of ET-1 levels, ET-1/NO ratios, PWV, systolic blood pressure and diastolic blood pressure after sleeping were observed in OSAHS group ( $P < 0.01$ ), while NO levels decreased significantly after sleeping ( $P < 0.01$ ). There were no significant differences in ET-1 levels, NO levels, ET-1/NO ratios, PWV variation between subgroups of OSAHS patients group ( $P > 0.05$ ), however ET-1 levels, ET-1/NO ratios of OSAHS patients with hypertension were significantly higher before sleeping than those without hypertension ( $P < 0.05$  and  $P < 0.01$ , respectively), with no differences in NO levels between two subgroups ( $P > 0.05$ ). Comparison among mild, moderate and severe OSAHS groups, ET-1 levels, NO levels and PWV before sleeping and after waking were significantly different ( $P < 0.05$ ). ET-1 levels and PWV tended to increase along with the increase of OSAHS severity. NO levels were highest in moderate group, whereas declined in severe group. Although ET-1 levels, NO levels, PWV were significantly different between evening and morning in OSAHS patients with different severity, the magnitude of change was different with OSAHS severity. The correlation analysis showed that only in patients with severe OSAHS, ET-1 and NO levels changed during the night related to the percentage of nocturnal oxygen saturation less than 90% of total sleep time (SIT90). **Conclusions** OSAHS may induce changes of vascular endothelial function indicators. Magnitude of the impact on vascular endothelial function is positively correlated with the severity of OSAHS. OSAHS induced hypertension is mainly related with hypoxia and elevated endothelin.

[**Key words**] Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; Vascular endothelia; Hypertension

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 可导致多系统器官功能损害, 尤以心脑血管系统损害为著, 是高血压和 2 型糖尿病发生的独立危险因素<sup>[1,2]</sup>, 也与冠心病的发生有关<sup>[3]</sup>. 目前研究认为 OSAHS 患者存在反复缺氧-再氧化现象, 可通过氧化应激和交感神经兴奋性增高引起血管内皮功能紊乱, 这可能是 OSAHS 导致心脑血管疾病的病理机制<sup>[4]</sup>, 经过持续气道正压通气 (CPAP) 治疗可改善血管内皮功能和降低氧化应激水平<sup>[5]</sup>. 笔者之前的研究也显示, 一夜睡眠之后 OSAHS 患者反映血管内皮功能的指标动脉硬化明显增高, 正常对照人群则无此表现<sup>[6]</sup>. 然而, OSAHS 对反映血管内皮功能的主要指标的影响程度及作用机制如何、病情轻重不同的 OSAHS 患者内皮功能紊乱的变化有无差别等目前尚无明确结论. 本研究通过观察睡眠前后血浆中血管活性物质内皮素-1 (ET-1)、一氧化氮 (NO) 含量变化, 以及无创指标脉搏波传导速度 (PWV)、血压的变化, 结合对 OSAHS 患者睡眠呼吸参数的分析, 初步探讨 OSAHS 对血管内皮功能变化的影响, 并推测其引起高血压的可能机制.

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

入选对象为 2010 年 8 月至 2011 年 7 月到云南

省第一人民医院呼吸科睡眠实验室就诊的 OSAHS 患者, 健康对照组为同一时段到该院体检中心进行健康体检的人员. 所有研究对象均大于 18 岁, 并排除患有糖尿病及心、脑、肺、肝、肾、血管等器官的器质性病变者. 受试者入组前均签署知情同意书, 研究方案得到云南省第一人民医院伦理委员会批准.

OSAHS 的诊断按照《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南》(2011 年修订版) 的标准<sup>[7]</sup>. 考虑到昆明为亚高原地区, 高海拔对呼吸暂停低通气指数 (AHI) 有影响<sup>[8]</sup>, 故作出一定调整, 当  $AHI \geq 10$  次/小时诊断为 OSAHS,  $10 \leq AHI \leq 20$  为轻度 OSAHS 患者,  $20 < AHI \leq 40$  为中度 OSAHS 患者,  $40 < AHI$  为重度 OSAHS 患者,  $AHI < 10$  为非 OSAHS 的健康对照者. 按此标准, 共入选 OSAHS 患者组 142 例 (男 113 例, 女 29 例, 平均年龄  $(44.7 \pm 10.3)$  岁, 其中轻度 30 例, 中度 32 例, 重度 80 例; 入选健康对照组 80 例, 男 62 例, 女 18 例, 平均  $(42.7 \pm 9.8)$  岁, 2 组间年龄和性别构成比无显著差异 ( $P > 0.05$ ).

在 OSAHS 组中, 根据有无合并高血压又分为单纯 OSAHS 组 (OS 组) 60 例和 OSAHS+ 高血压组 (OS+H 组) 82 例. 高血压的诊断符合 1999 年《中国高血压防治指南》的诊断标准, 即非同日、未服药状态下, 2 次或 2 次以上血压测量, 收缩压 (SBP)  $\geq 140$  mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 和 (或) 舒张压 (DBP)  $\geq 90$  mmHg. 单纯 OSAHS 组无高

血压史,且白天、睡前及晨起醒后血压均在正常范围;OSAHS+高血压组同时符合 OSAHS 及高血压的诊断标准,且排除其他原因所致的继发性高血压。

## 1.2 方法

**1.2.1 睡眠呼吸监测** 嘱受试者检查前 3 d 起暂停服用降压药及对血压和睡眠有影响的药物,禁食含亚硝酸盐/硝酸盐的食品或药品。监测时间为晚 22 点至次晨 6 点,应用 Alice5 型多导睡眠呼吸监测系统(飞利浦伟康公司,美国)按国际标准方法同步记录脑电图、眼动图、颈肌电图、心电图、血氧饱和度、口鼻气流、胸腹呼吸运动、指脉搏、鼾声及体位等信号。监测结果由计算机自动分析,经人工判读校正后得出 AHI、4%氧减饱和指数(ODI4)(血氧饱和度下降至少 4%的次数/相应的睡眠时间)、夜间平均血氧饱和度(MSaO<sub>2</sub>)、夜间最低血氧饱和度(LSaO<sub>2</sub>)、夜间血氧饱和度低于 90%的时间占总睡眠时间的百分比(SIT90)、最长呼吸暂停时间(LA)、平均呼吸暂停时间(MA)等参数。

**1.2.2 PWV 及血压测量** 所有受试者均于睡眠监测当晚睡前清醒时及次晨清醒后进行 PWV 和血压的测定,测试仪器为 PWV/ABI 动脉硬化检测仪(日本科林公司),测定前受试者于清醒状态下放松仰卧休息 5 min,然后暴露四肢,选择合适的压力袖带缠绕于双上臂的中段及双踝关节的上方,双侧腕部各放置一个心电电极,一个微型麦克风放置于胸骨左缘第二肋间隙以探测心音,同时记录四肢收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、平均压及双侧肢体的 PWV 值,血压及 PWV 值均取双上肢的平均值来进行分析。

**1.2.3 标本采集及测定** 所有受试者分别于睡眠监测当晚睡前清醒时、次晨醒时即刻平卧位采肘静脉血 3 mL 注入含 EDTA-K<sub>2</sub> 的抗凝管中混匀,4℃下离心(3 000 r/min) 15 min,分离血浆密封于 -70℃冻存待测。测定前使标本在冷水浴中快速融化,ET-1、NO 的测定采用酶联免疫吸附法,试剂盒由上海沪峰化工有限公司提供,所有操作严格按说明书操作进行。

## 1.3 统计学处理

采用 SPSS 统计软件包进行统计学分析。在描述性分析中,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ ),计数资料的对比采用  $\chi^2$  检验;计量资料两组间比较采用独立样本 *t* 检验;同一组内同一指标睡眠前后的比较采用配对 *t* 检验;多组计量资料的比较采用单因素方差分析,正态分布的数据行方差齐性检验,方差齐

者采用 LSD 法,方差不齐者采用 Dunnett's T3 法,有统计学意义后用 SNK-*q* 检验进行多重比较;参数间的相关分析采用 Pearson 相关分析,对于有代表性和有意义的数据行 spearman 等级相关分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 OSAHS 组与非 OSAHS 对照组睡眠前后各项指标的比较

2 组的年龄和性别构成比无差异,OSAHS 组的 BMI、AHI 明显高于对照组(*P* < 0.01)。无论睡前还是醒后测定,OSAHS 组血浆 ET-1 及 NO 含量、PWV 值、收缩压、舒张压均显著高于对照组(*P* < 0.01);血浆 ET-1/NO 比值在睡前 2 组差异无统计学意义(*P* > 0.05),醒后 OSAHS 组则显著高于对照组(*P* < 0.01)。醒后与睡前比较,对照组除收缩压明显降低外(*P* < 0.01),血浆 ET-1、NO、ET-1/NO、PWV、舒张压均差异无统计学意义(*P* > 0.05);而 OSAHS 组醒后与睡前比较,血浆 ET-1、ET-1/NO、PWV、收缩压、舒张压均明显升高,NO 则明显降低(*P* < 0.01),见表 1。

### 2.2 单纯 OSAHS 组与 OSAHS+ 高血压组睡眠前后各项指标的比较

2 组的年龄、BMI、AHI、MSaO<sub>2</sub> 无差异(*P* > 0.05),OSAHS+ 高血压组的 LSaO<sub>2</sub> 明显低于单纯 OSAHS 组(*P* < 0.01)。血浆 ET-1、NO、ET-1/NO 比值在睡前两组差异无统计学意义,但醒后 OSAHS+ 高血压组的 ET-1 含量、ET-1/NO 比值明显高于单纯 OSAHS 组(*P* < 0.05 及 *P* < 0.01),而 NO 含量则 2 组差异无统计学意义(*P* > 0.05)。OSAHS+ 高血压组的 PWV 无论在睡前还是醒后均高于单纯 OSAHS 组,见表 2。

### 2.3 不同程度 OSAHS 患者睡眠前后血管内皮功能指标比较

如表 3、表 4 所示,应用单因素方差分析显示,除收缩压外,各组间睡前醒后的 ET-1、NO、PWV、舒张压均有显著差异(*P* < 0.05),提示 OSAHS 的严重程度不同,血管内皮因子含量、动脉硬化程度、舒张压水平各异。随着 OSAHS 严重程度增加,ET-1 含量、PWV 值、收缩压及舒张压均呈增高趋势,NO 含量则在中度 OSAHS 组最高,重度 OSAHS 组次之。组间两两比较显示,无论睡前还是醒后,上述各项指标在中度 OSAHS 组与重度 OSAHS 组之间差异无显著性(*P* > 0.05),但在重度 OSAHS 组与轻度 OSAHS 组间则差异有统计

表 1 OSAHS 组与对照组睡眠前后血管内皮功能指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 1 Comparison of vascular endothelial function indicators before and after sleeping between OSAHS group and the control group ( $\bar{x} \pm s$ )

参 数	OSAHS 组 (n = 142)	对照组 (n = 80)	t 值或 $\chi^2$ 值	P 值
男:女	113:29	62:18	0.13	0.716
年龄 (岁)	44.7 $\pm$ 10.3	42.7 $\pm$ 9.8	1.42	0.158
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.9 $\pm$ 3.5	23.1 $\pm$ 3.2	7.99	0.000
AHI (次/h)	48.1 $\pm$ 24.7	4.2 $\pm$ 1.9	21.08	0.000
血浆 ET-1 (pg/mL)	<sup>a</sup> 325.7 $\pm$ 204.0	<sup>a</sup> 235.7 $\pm$ 59.7	4.9	0.000
	<sup>b</sup> 357.9 $\pm$ 248.5 <sup>▲</sup>	<sup>b</sup> 237.4 $\pm$ 67.9	5.43	0.000
血浆 NO ( $\mu$ mol/L)	<sup>a</sup> 240.2 $\pm$ 171.3	<sup>a</sup> 165.6 $\pm$ 45.3	4.89	0.000
	<sup>b</sup> 205.8 $\pm$ 152.2 <sup>▲</sup>	<sup>b</sup> 163.0 $\pm$ 51.7	3.05	0.003
血浆 ET-1/ 血浆 NO	<sup>a</sup> 1.6 $\pm$ 1.1	<sup>a</sup> 1.5 $\pm$ 0.5	1.10	0.274
	<sup>b</sup> 2.2 $\pm$ 1.8 <sup>▲</sup>	<sup>b</sup> 1.6 $\pm$ 0.6	3.58	0.000
PWV (cm/s)	<sup>a</sup> 1474.4 $\pm$ 215.1	<sup>a</sup> 1219.3 $\pm$ 130.6	10.99	0.000
	<sup>b</sup> 1536.6 $\pm$ 249.9 <sup>▲</sup>	<sup>b</sup> 1224.2 $\pm$ 152.0	11.57	0.000
收缩压 (mmHg)	<sup>a</sup> 133.4 $\pm$ 17.6	<sup>a</sup> 118.4 $\pm$ 13.5	6.61	0.000
	<sup>b</sup> 136.2 $\pm$ 17.1 <sup>▲</sup>	<sup>b</sup> 113.8 $\pm$ 11.7 <sup>▲▲</sup>	11.60	0.000
舒张压 (mmHg)	<sup>a</sup> 82.0 $\pm$ 12.5	<sup>a</sup> 68.9 $\pm$ 11.7	7.65	0.000
	<sup>b</sup> 87.2 $\pm$ 12.5 <sup>▲</sup>	<sup>b</sup> 68.2 $\pm$ 9.6	12.68	0.000

注: BMI: 体重指数; AHI: 呼吸暂停低通气指数; ET-1: 内皮素 -1; NO: 一氧化氮; PWV: 脉搏波传导速度. a 睡前测定值, b 醒后测定值; 与同组睡前比较, <sup>▲</sup> $P < 0.05$ , <sup>▲▲</sup> $P < 0.01$ .

表 2 单纯 OSAHS 组与 OSAHS+ 高血压组睡眠前后各项指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 2 Comparison of vascular endothelial function indicators before and after sleeping between OSAHS patients without hypertension and OSAHS patients with hypertension ( $\bar{x} \pm s$ )

参 数	OS 组 (n = 60)	OS+H 组 (n = 82)	t 值	P 值
年龄 (岁)	44.0 $\pm$ 9.9	45.2 $\pm$ 10.7	-0.68	0.501
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.4 $\pm$ 3.3	27.2 $\pm$ 3.6	-1.40	0.164
AHI (次/h)	45.5 $\pm$ 24.5	51.7 $\pm$ 24.7	-1.48	0.142
MSaO <sub>2</sub> (%)	91.7 $\pm$ 4.1	90.4 $\pm$ 4.8	1.74	0.084
LSaO <sub>2</sub> (%)	73.0 $\pm$ 11.3	64.5 $\pm$ 15.4	3.81	0.000
血浆 ET-1 (pg/mL)	<sup>a</sup> 299.0 $\pm$ 199.7	<sup>a</sup> 345.2 $\pm$ 206.1	-1.34	0.183
	<sup>b</sup> 320.1 $\pm$ 206.9	<sup>b</sup> 412.8 $\pm$ 292.0 <sup>▲</sup>	-2.22	0.028
血浆 NO ( $\mu$ mol/L)	<sup>a</sup> 222.8 $\pm$ 148.6	<sup>a</sup> 252.9 $\pm$ 185.9	-1.04	0.302
	<sup>b</sup> 200.6 $\pm$ 126.1	<sup>b</sup> 213.2 $\pm$ 184.5	-0.48	0.632
血浆 ET-1/ 血浆 NO	<sup>a</sup> 1.49 $\pm$ 0.8	<sup>a</sup> 1.71 $\pm$ 1.2	-1.22	0.224
	<sup>b</sup> 1.77 $\pm$ 1.0	<sup>b</sup> 2.72 $\pm$ 2.4 <sup>▲▲</sup>	-2.95	0.004
PWV (cm/s)	<sup>a</sup> 1365.0 $\pm$ 159.8	<sup>a</sup> 1554.5 $\pm$ 215.9 <sup>▲▲</sup>	-6.01	0.000
	<sup>b</sup> 1408.9 $\pm$ 170.7	<sup>b</sup> 1630.0 $\pm$ 258.1 <sup>▲▲</sup>	-6.14	0.000

注: BMI: 体重指数; AHI: 呼吸暂停低通气指数; MSaO<sub>2</sub>: 夜间平均血氧饱和度; LSaO<sub>2</sub>: 夜间最低血氧饱和度; ET-1: 内皮素 -1; NO: 一氧化氮; PWV: 脉搏波传导速度. a 睡前测定值, b 醒后测定值. 2 组间比较, <sup>▲</sup> $P < 0.05$ , <sup>▲▲</sup> $P < 0.01$ .

学意义 ( $P < 0.01$ ), ET-1 与 NO 含量在中度 OSAHS 组与轻度 OSAHS 组之间也有明显差异 ( $P < 0.05$ ). 应用自身配对  $t$  检验分别比较各组睡前与醒后上述指标的变化, 结果显示各组的 ET-1、PWV 在醒后均比睡前明显升高, NO 则明显降低, 差异有显著性 ( $P < 0.05$ ). 但 OSAHS 的严重程度不同变化的幅度也各不相同, ET-1 在轻、中、重 3 组醒后分别比睡前升高了 16.5 pg/mL、23.0 pg/mL、41.8 pg/mL; NO 在 3 组分别下降了 9.2  $\mu\text{mol/L}$ 、45.2  $\mu\text{mol/L}$ 、39.6  $\mu\text{mol/L}$ ; PWV 在 3 组分别升高了 64.4 cm/s、43.0 cm/s、69.0 cm/s. ET-1 的变化幅度随 OSAHS 严重程度升高而增加, NO 则在中度 OSAHS 组变化最为明显. 轻、中、重 3 组 OSAHS 患者睡眠后舒张压均比睡前明显升高 ( $P < 0.01$ ), 轻度与中度 OSAHS 组醒后的收缩压与睡前相比有所升高, 但差异不显著 (轻度组:  $t = -1.146$ ,  $P = 0.261$ ; 中度组:  $t = -1.584$ ,  $P = 0.123$ ), 重度组醒后的收缩压则比睡前显著升高 ( $P < 0.05$ ), 提示在 OSAHS 的早期阶段主要引起舒

张压的改变.

#### 2.4 不同程度 OSAHS 患者睡眠前后血管内皮功能指标的变化与睡眠呼吸参数之间的关系

按 OSAHS 的严重程度分组, 以睡眠前后 ET-1、NO、PWV 的改变值为应变变量, 多导睡眠呼吸监测参数 AHI、ODI4、MSaO<sub>2</sub>、LSaO<sub>2</sub>、SIT90、LA、MA 及睡眠前后血压的差值  $\Delta\text{SBP}$ 、 $\Delta\text{DBP}$  为自变量, 作多元相关分析. 结果显示, 在轻度与中度 OSAHS 组患者中, ET-1、NO 的变化与睡眠呼吸参数及血压的变化值均无显著相关性, 重度 OSAHS 患者 ET-1、NO 的变化均与 SIT90 相关而与血压的变化值无相关, ET-1 的变化与 SIT90 呈正相关 ( $r = 0.24$ ,  $P < 0.05$ ), NO 的变化与 SIT90 呈负相关 ( $r = -0.29$ ,  $P < 0.05$ ). PWV 的变化在轻、中、重 3 组 OSAHS 患者均与睡眠呼吸参数无相关性, 而与睡眠前后舒张压的差值  $\Delta\text{DBP}$  相关 ( $r$  值分别为 0.68、0.38、0.25,  $P < 0.05$ ), 在重度 OSAHS 组还与收缩压的差值  $\Delta\text{SBP}$  相关 ( $r = -0.30$ ,  $P < 0.01$ ).

表 3 不同程度 OSAHS 患者睡眠前后血管内皮功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of vascular endothelial function indicators before and after sleeping among OSAHS patients in different severity ( $\bar{x} \pm s$ )

组 别	ET-1 (pg/mL)		NO ( $\mu\text{mol/L}$ )		PWV (cm/s)	
	睡前	醒后	睡前	醒后	睡前	醒后
轻度 OSAHS 组	215.3 $\pm$ 102.5	231.9 $\pm$ 117.5	160.2 $\pm$ 51.7	150.9 $\pm$ 48.2	1362.4 $\pm$ 180.2	1426.7 $\pm$ 225.6
中度 OSAHS 组	328.8 $\pm$ 146.4 <sup>▲▲</sup>	351.8 $\pm$ 174.1 <sup>▲▲</sup>	317.0 $\pm$ 233.0 <sup>▲▲</sup>	271.8 $\pm$ 212.9 <sup>▲</sup>	1465.3 $\pm$ 234.8	1508.3 $\pm$ 290.5
重度 OSAHS 组	365.9 $\pm$ 236.1 <sup>▲▲</sup>	407.7 $\pm$ 291.1 <sup>▲▲</sup>	240.2 $\pm$ 171.3 <sup>▲▲</sup>	199.9 $\pm$ 140.5 <sup>▲</sup>	1520.1 $\pm$ 205.3 <sup>▲▲</sup>	1589.1 $\pm$ 228.1 <sup>▲▲</sup>

注: ET-1: 内皮素 -1; NO: 一氧化氮; PWV: 脉搏波传导速度. 与轻度组比较, <sup>▲</sup> $P < 0.01$ , <sup>▲▲</sup> $P < 0.01$ .

表 4 不同程度 OSAHS 患者睡眠前后血管内皮功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 4 Comparison of vascular endothelial function indicators before and after sleeping among OSAHS patients in different severity ( $\bar{x} \pm s$ )

组 别	收缩压 (mmHg)		舒张压 (mmHg)	
	睡前	醒后	睡前	醒后
轻度 OSAHS 组	128.2 $\pm$ 17.6	130.6 $\pm$ 17.0	77.1 $\pm$ 13.8	81.4 $\pm$ 13.7
中度 OSAHS 组	131.7 $\pm$ 17.1	134.5 $\pm$ 17.3	81.4 $\pm$ 12.7	84.6 $\pm$ 11.3
重度 OSAHS 组	135.9 $\pm$ 17.4 <sup>▲▲</sup>	139.1 $\pm$ 16.5 <sup>▲▲</sup>	84.1 $\pm$ 11.4 <sup>▲▲</sup>	90.4 $\pm$ 11.6 <sup>▲▲</sup>

与轻度组比较, <sup>▲▲</sup> $P < 0.01$ .

### 3 讨论

血管内皮作为循环血液与血管平滑肌之间的中介组织, 具有调节血管张力、参与血管腔内止血过程和调控血管平滑肌增殖的功能. 血管内皮细胞通过分泌一系列血管活性物质来参与调控各

种血管功能, 其中内皮素 (ET) 为主要的收缩血管因子, 一氧化氮 (NO) 为主要的舒张血管因子. 内皮素中以 ET-1 最重要, ET-1 是迄今所知最强的缩血管物质, ET-1 与 NO 的相对平衡共同维持着血管功能的稳定. 生理情况下, 内皮细胞释放的舒张因子占主要优势, 抑制血管收缩和血小板激活, 起着保护性作用. 但在病理情况下,

ET-1 和 NO 的释放失衡, 使收缩因子占优势, 引起血管收缩、血管平滑肌增殖, 长期作用可造成血管管腔狭窄和血管重构, 导致和加重高血压、心肌缺血等心血管疾病的发生。

OSAHS 是一种常见疾病, 与心脑血管疾病的发生和发展密切相关。研究证明 OSAHS 患者睡眠中阻塞性呼吸事件可导致 ET-1 水平的升高, NO 依赖性血管扩张作用减弱, 长期反复发生的低氧血症、高碳酸血症和交感神经兴奋可导致血管内皮功能损害, 动脉硬化增加, 这可能是 OSAHS 并发心脑血管疾病的重要机理<sup>[9,10]</sup>。笔者的研究显示, OSAHS 患者与非 OSAHS 的对照人群比较, 表现为血浆 ET-1、NO、动脉硬化 (PWV)、血压等均明显增高 (睡前测定), 提示 OSAHS 患者确实存在血管内皮功能受损情况, 与目前的研究结论一致。正常对照组一夜睡眠后收缩压下降, 而 ET-1、NO、PWV 与舒张压同睡前相比无明显变化, OSAHS 组则在睡眠后出现 ET-1、PWV、收缩压与舒张压明显升高, NO 明显降低的改变, 提示睡眠呼吸障碍与睡眠紊乱可导致血管内皮功能损害。血浆 ET-1 含量与血浆 NO 含量的比值 (ET-1/NO) 在睡前两组间无差异, 但醒后 OSAHS 组的 ET-1/NO 比值明显高于正常对照组, 说明 OSAHS 的病理过程主要是通过破坏 ET-1 与 NO 的平衡, 使收缩因子的作用增强, 引起血管收缩, 导致动脉硬化增加、血压升高等改变。

通过对合并与不合并高血压的 2 组 OSAHS 患者睡眠前后指标变化的分析可以看出, 2 组在年龄、体重指数、睡眠呼吸紊乱程度上无差异, OSAHS 合并高血压组的夜间低氧程度要更严重。睡前 ET-1、NO、ET-1/NO 比值在 2 组间无显著差异, 但醒后 OSAHS 合并高血压组的 ET-1 含量、ET-1/NO 比值要明显高于单纯 OSAHS 组, 而 NO 含量则 2 组无差异, 提示在 OSAHS 导致高血压发病的机制中, 可能主要是通过低氧的途径引起血管内皮细胞释放内皮素增多而起作用的。因为 OSAHS 患者反复呼吸暂停和低通气发作引起反复低氧血症, 导致血管内皮细胞损伤, 分泌过多的内皮素。在生理情况下, 当机体内皮素产生过多时会刺激一氧化氮的生成, 从而调节血管内皮系统缩血管物质和舒血管物质之间的动态平衡, 维持血管正常的张力。但因为由精氨酸合成一氧化氮的过程是氧依赖过程, 反复低氧会直接影响血管床一氧化氮的合成, 使一氧化氮含量不能相应增加, 从而导致内皮源性舒、缩血管物质失衡。增多的内皮素具有强大的促进血管平滑肌细胞增殖及收缩血管的作用,

引起血管收缩, 动脉硬化增高、血压升高。长期持续进展则引起血管管腔狭窄, 血管重塑, 最终诱发高血压。同时高血压又能加重血管内皮的损伤, 产生过多的内皮素, 形成恶性循环。

尽管很多研究都已经提示 OSAHS 可以引起血管内皮功能改变, 但病情轻重不同的 OSAHS 患者内皮功能紊乱的变化有无差别等目前尚无明确结论。本研究比较了轻度、中度、重度三组 OSAHS 患者睡眠前后血管内皮功能指标的变化, 结果显示, ET-1、NO、PWV、舒张压在三组间有差异, 提示 OSAHS 的严重程度不同对血管内皮功能的影响不同。内皮素、动脉硬化、血压随着 OSAHS 严重程度的增加呈增高趋势, 但一氧化氮的含量由轻度到中度组呈增高趋势, 中度组最高, 到重度组反而降低。提示在疾病早期, 随着内皮素增高, 一氧化氮的增高是一种适应性变化, 机体通过增加一氧化氮的合成来与增高的内皮素相对应, 以维持内皮源性舒、缩血管物质的平衡, 保持血管舒张。但是随着疾病程度的进展, 严重低氧等损害在继续引起内皮素增高的同时, 破坏和干扰了内皮一氧化氮的合成, 引起一氧化氮的含量反而下降, 加重了内皮源性舒、缩血管物质的失衡, 导致血管收缩、血管平滑肌细胞增殖, 最终诱发心脑血管疾病。不同程度 OSAHS 组间两两比较显示, ET-1、NO、PWV 和血压在重度组与轻度组之间有显著差异, 尽管在重度组比中度组有增加, 但重度组与中度组之间差异不显著。ET-1、NO 在中度组与轻度组之间也有明显差异, 但血压在中度与轻度组之间无明显差异。这些结果提示, 在血压出现明显升高之前, 内皮功能紊乱 (内皮素与一氧化氮变化) 已经明显存在, 中度 OSAHS 是疾病发展的一个关键时期, 内皮功能的紊乱在此阶段迅速发展到一个较高的水平, 明显有别于轻度患者, 接近重度患者。杨琳等人的研究也提示  $20 < \text{AHI} \leq 40$  的中度 OSAHS 患者合并高血压的患病率增长最快<sup>[11]</sup>, 这与笔者的研究结果类似。这一结果提醒医生在临床工作中需要关注中度以上的 OSAHS 人群, 而不仅仅是只关注重度的患者, 更为积极的治疗观念有助于减少 OSAHS 心脑血管并发症的发生。轻、中、重度三组 OSAHS 患者睡眠后血浆 ET-1、NO、PWV 较睡前均有明显改变, 且严重程度不同变化的幅度也不同, ET-1 的变化幅度随 OSAHS 严重程度升高而增加, NO 则在中度 OSAHS 组变化最为明显。提示 OSAHS 对血管内皮功能的影响程度随病情轻重的不同而有不同。对三组各自睡前醒后血压的变化进行比较发现, 舒张压在轻、中、重 3 组醒后均比睡

前明显增高,但收缩压只在重度 OSAHS 组醒后比睡前明显增高,轻度与中度 OSAHS 组收缩压醒后比睡前也有所增高,但差异不明显,提示在 OSAHS 的早期阶段主要引起舒张压的改变,这与国内多数研究的结论一致。

将不同程度 OSAHS 组睡眠前后 ET-1、NO、PWV 的变化值与睡眠监测参数进行多元相关分析显示,仅在重度 OSAHS 患者中夜间 ET-1、NO 的变化与 SIT90 相关,但相关度不高 ( $r$  值分别为 0.24, 0.29)。在轻、中度 OSAHS 患者中未发现这种关联。说明低氧持续的程度是导致血管内皮功能损害的主要因素,并且这种影响只在严重的 OSAHS 患者上才有体现。本研究未发现呼吸紊乱指标即 AHI、ODI4、LA、MA 和血氧指标  $LSaO_2$ 、 $MSaO_2$  与 ET-1、NO 的变化有关联。原因可能在内皮功能的损害与间歇低氧有关,而于迄今为止尚未发现有很好的指标能够全面客观地反映间歇低氧状况,上述指标均只能反映间歇低氧的某一方面。SIT90 相对地能部分反映间歇低氧的频度与程度。因此,今后的工作还需要在相关的动物实验与临床指标之间找到好的切入点,以了解 OSAHS 患者特殊类型的低氧改变对心血管的影响。动脉硬化 (PWV) 的变化在轻、中度 OSAHS 组只与睡眠前后舒张压的差值有关,在重度 OSAHS 组还与收缩压的差值有关,未观察到 PWV 与睡眠监测指标的关联,提示动脉硬度的变化与血压的改变有关,而睡眠后血压的变化与血管收缩程度、心输出量变化等因素有关,血管收缩程度又受 ET-1 与 NO 的影响,故 PWV 的变化间接地也与间歇低氧有关。PWV 可作为无创指标反映血管内皮功能的变化。

如前所述,不论 OSAHS 的轻重程度,经过一夜睡眠后,血管内皮功能相关指标均有变化,但在不同程度的 OSAHS 患者,指标变化的程度不尽相同。OSAHS 合并高血压的产生主要与低氧诱发的内皮素释放增加有关。作为 OSAHS 发展的关键阶段,中度患者的治疗应引起重视。轻、中度 OSAHS 患者 ET-1、NO 的变化与现有的睡眠呼吸参数无相关性,说明现有的睡眠呼吸参数不能完全反映呼吸暂停对血管内皮功能的影响。本研究只是一个初步的描述性研究,未对睡眠结构紊乱对血管内皮功能的影响作分析。另外,在睡眠监测

前后留取标本,部分患者可能因在医院睡觉而产生应激反应影响到结果,这都有待于在今后的研究中予以完善。

### [参考文献]

- [1] 睡眠呼吸暂停与心血管疾病专家共识写作组.睡眠呼吸暂停与心血管疾病专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2009,48(12):1059-1067.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会睡眠学组,中华医学会糖尿病学分会.阻塞性睡眠呼吸暂停与糖尿病专家共识 [J]. 中华糖尿病杂志,2010,2(2):95-96.
- [3] 何春欢,吴华颖,卓胜青,等.冠心病与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的关系[J]. 海南医学院学报,2009,15(8):870-872.
- [4] TANSU U C, OGUZ K, SENAY D, et al. Consequences of hypoxia-reoxygenation phenomena in patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. Ann Saudi Med, 2011,31(1):14-18.
- [5] JUN-ICHI O, HIROAKI Y, TOYOKI M, et al. Continuous positive airway pressure therapy improves vascular dysfunction and decreases oxidative stress in patients with the metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome [J]. Clin Cardiol, 2012,35(4):231-236.
- [6] 吕云辉,何忠明,董霄松,等. OSAHS患者睡眠前后外周动脉硬度的变化及短期CPAP治疗的影响[J]. 中华医学杂志,2008,88(17):1189-1191.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011年修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志,2012,35(1):9-12.
- [8] YVONNE N O, NICOLE S, SILVIA U, et al. Exacerbation of sleep apnea by frequent central events in patients with the obstructive sleep apnea syndrome at altitude: a randomized trial [J]. Thorax, 2010,65:429-435.
- [9] SZABOOVA E, TOMORI Z, DONIC V, et al. Sleep apnea inducing hypoxemia is associated with early signs of carotid atherosclerosis in males [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2007,155(2):121-127.
- [10] KOHLER M, PEPPERELL J C, CASADEI B, et al. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS [J]. Eur Respir J, 2008,32(6):1488-1496.
- [11] 杨琳,何权瀛,罗华,等.睡眠呼吸暂停与睡前、醒后血压变化关系的初步研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2008,7(2):110-115.

(2012-08-03 收稿)