

# 老年阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者心脑血管意外的危险因素

曾海城<sup>1</sup>, 李斌<sup>1</sup>, 肖旋<sup>1</sup>, 何燕<sup>2</sup>

(1. 中国人民解放军第三〇三医院老年病科二病区, 南宁 530021; 2. 广西医科大学第一附属医院老年心血管内科)

**[摘要]** **目的** 评价内皮依赖血管舒张功能状态在老年阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者的不同临床特征分组间的差别, 分析该人群心脑血管事件意外发生的潜在危险因素。**方法** 36例确诊为OSAHS的老年患者被纳入本研究。采用高分辨率血管超声测量入组患者的反应性充血前后肱动脉内径的变化值并计算肱动脉内皮依赖性舒张功能(FMD)值, 并检验血管舒张功能受损程度在不同临床特征分组间的差异。通过回顾性分析3年随访数据进一步研究不同临床特征分组间的心脑血管事件发生率的差异。**结果** 伴发高血压病的患者的FMD值 $[(7.85 \pm 0.65)\%]$ 明显低于不伴高血压病的患者 $[(8.40 \pm 0.80)\%]$  ( $P < 0.05$ )。对3年随访数据的回顾性分析显示, 伴有高血压病的患者的心脑血管事件发生率(41.2%, 7/17)明显高于不伴高血压的患者(10.5%, 2/19),  $P < 0.05$ 。**结论** 伴发高血压病是OSAHS老年患者心脑血管意外发生的高危因素。

**[关键词]** 睡眠呼吸暂停; 阻塞性; 血管疾病; 危险因素; 老年人

**中图分类号:** R563.5 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.05.031

## Risk factor of cardiocerebral events in the elderly patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome

Zeng Haicheng\*, Li Bin, Xiao Xuan, He Yan (\* Department of Geriatrics, Division 2, the 303rd Hospital of PLA, Nanning 530021, China)

Corresponding author: He Yan, Email: hyxjwxy@126.com

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the difference of endothelium-dependent vasodilatation function status between two groups divided by clinical characteristics in the elderly patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS), to identify the risk factors of cardiovascular events in the elderly OSAHS patients. **Methods** A total of 36 elderly patients with OSAHS were collected. Flow-mediated dilation (FMD) was calculated by change of the brachial artery caliber before and after the reactive hyperemia using high-resolution vascular ultrasonography, and the differences of vasodilatation function injury degree between two groups divided by clinical characteristics were tested. The differences of the incidence of cardiovascular events between two groups were retrospective analysis according to 3-year follow-up data. **Results** The FMD value of OSAHS patients with hypertension  $[(7.85 \pm 0.65)\%]$  were significantly lower than that in the group of patients without hypertension  $[(8.40 \pm 0.80)\%]$  ( $P < 0.05$ ). The incidence of cardiovascular events in the OSAHS patients with hypertension (41.2%, 7/17) was significantly higher than that in the patients without hypertension (10.5%, 2/19) ( $P < 0.05$ ) by retrospective analysis of 3-year follow-up data. **Conclusion** Hypertension is identified as a high-risk factor for cardiovascular events in the elderly patients with OSAHS.

**[Key words]** Sleep apnea, obstructive; Hypertension; Vascular diseases; Risk factors; Aged

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是指由上呼吸道塌陷阻塞引起的睡眠过程中的呼吸暂停和通气不足、同时伴有打鼾、睡眠结构紊乱、反复频繁发生的血氧饱和度下降等病理生理改变的综合征。OSAHS的病因复杂多样,但所有致病因素

均为通过引起上呼吸道的机械性狭窄或堵塞而导致睡眠中的呼吸暂停、低氧血症及打鼾症状群。OSAHS普遍高发于老年人群,其中衰老本身所引起的组织松弛及肌张力减退是最主要的发病原因。一方面,OSAHS发作时所引起的低氧血症及高碳酸血

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目(81260039)

**作者简介:** 曾海城, 主治医师, Email: 22667970@qq.com

**通信作者:** 何燕, 主任医师, 硕士生导师, Email: hyxjwxy@126.com

症往往引起交感系统的过度亢进,刺激肾上腺髓质释放大量的儿茶酚胺,使血压升高、心率加快,增加心脏负荷,容易诱发老年 OSAHS 患者发生心脑血管意外事件<sup>[1]</sup>。另一方面,老年 OSAHS 患者往往又伴有高血压病及肥胖症、糖尿病等代谢紊乱基础疾病,进一步增加了该人群的心脑血管意外发生风险<sup>[2-3]</sup>。本研究通过评价 36 名 OSAHS 老年患者的内皮依赖血管舒张反应功能状态,并回顾此入组 36 例 OSAHS 患者的 3 年随访数据,分析各临床特征对血管舒张功能受损程度及远期心脑血管意外事件发生率的潜在影响,旨在探索老年 OSAHS 患者心脑血管意外发生的潜在危险因素。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2012 年 5 月至 2013 年 8 月在中国人民解放军第三〇三医院诊断为 OSAHS 的 36 例患者资料。

1.2 纳入和排除标准 入组标准包括:(1)年龄 $\geq 60$ 岁;(2)多导睡眠仪监测每晚(7 h)睡眠过程中出现呼吸暂停及低通气发作 $\geq 30$ 次,其中每次呼吸暂停时间 $> 10$  s;睡眠过程中呼吸气流强度较基线水平下降 $> 50\%$ ,并伴动脉血氧饱和度( $\text{SaO}_2$ )下降 $\geq 4\%$ ,或者呼吸暂停低通气指数(AHI) $> 5$ 次/小时。(3)通过电子鼻咽喉镜检查确认上气道的解剖狭窄位置(如鼻咽、口咽部等);排除标准包括:(1)需要手术治疗的重度 OSAHS,即  $\text{SaO}_2$  下降 $\geq 35\%$ ,或 AHI $> 40$ 次/小时,此类患者原则上需择期接受手术治疗以解除上呼吸道解剖狭窄;(2)中枢性睡眠呼吸暂停及混合性睡眠呼吸暂停;(3)其他如甲状腺功能低下、肢端肥大症、发作性睡病、喉痉挛、声带麻痹、癫痫、神经肌肉疾病等引起的非气道阻塞性睡眠呼吸暂停;(4)既往曾经发生过心脑血管意外事件。

1.3 诊断标准 高血压病的诊断标准为:未服用抗高血压药的安静状态下收缩压 $\geq 140$  mm Hg 和(或)舒张压 $\geq 90$  mm Hg,升高读数至少确认 3 次以上,每次均取至少 2 个读数的平均值;同时排除:(1)由主动脉关闭不全、主动脉瓣、甲亢等疾病所致的心排出量增加所引起的血压异常;(2)其他等疾病引起的继发性高血压。肥胖症的诊断根据:(1)体质指数(BMI) $\geq 30$ ;(2)被确认的体内脂肪堆积过多和(或)分布异常。糖尿病的诊断根据 2014 年美国糖尿病协会(ADA)所发布的《糖尿病诊疗标准指南》<sup>[4-5]</sup>。

1.4 血流介导血管舒张肱动脉内皮依赖性舒张功

能(FMD)值的测量 所有入组患者在确诊为 OSAHS 后,接受系统内科治疗前测量 FMD 值。采用高分辨率超声检测仪(日本东芝公司,SSA-325 型,检测频率设定为 7.5 MHz)测量肱动脉内径。首先在静息状态下检测舒张末期肱动脉内径的基线读数( $D_0$ ),然后将血压计袖带束缚于距肘窝横纹 2~3 cm 处,充气加压至 280~320 mm Hg 直至完全阻断肱动脉血流,持续 6 min 后迅速放气减压以完全恢复肱动脉血流,60 s 后重新测量舒张末期肱动脉内径读数( $D_1$ ),根据公式  $\text{FMD} = (D_1 - D_0)/D_0 \times 100\%$  计算 FMD 值,测量 3 次后取平均值。

1.5 内科治疗及随访 入组的所有患者均为轻度或者中度 OSAHS 患者,因此均无短期内通过外科手术手段解除上呼吸道解剖狭窄的绝对手术适应证。根据各自的个体化情况,所有患者均接受规范的内科治疗治疗相关疾病。例如,若确诊为高血压病后按照《中国高血压防治指南》(2005 年修订版)选择药物接受规范的内科治疗。其他代谢紊乱相关疾病(如肥胖症、糖尿病等)的患者根据各自疾病的内科治疗指南制定相应的治疗方案进行个体化治疗。内科治疗开始后每 3 个月重新评估患者的病情进展,主要回访记录 OSAHS 的症状改善程度及心脑血管意外事件的发生。非住院患者以及病情稳定的出院患者通过门诊或电话随访。心脑血管意外事件包括通过影像学检查或其他临床辅助检查所确诊的心绞痛,心肌梗死,脑出血及脑梗死。

1.6 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件对研究数据进行统计学分析。其中分组间的 FMD 测量值比较采用两独立样本均数  $t$  检验,分组间的心脑血管事件发生率比较采用 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 入组患者的临床特征 36 例入组的老年性高血压患者的平均年龄为( $72.4 \pm 5.3$ )岁,其中 31 例为男性患者,占 86.1%。在这些患者中,合并有高血压病或代谢紊乱相关疾病的患者占 66.7%(24/36)。其中,47.2%(17/36)的患者合并有高血压病,25%(9/36)的患者合并有糖尿病,27.8%(10/36)的患者合并肥胖症,28.6%(10/36)的患者至少罹患两种的以上疾病。

2.2 各临床特征与内皮依赖性血管舒张功能损害程度的关系 血流介导血管舒张 FMD 值直接反映着内皮相关的血管舒张功能,而血管内皮功能异常

或障碍是众多心脑血管意外事件的重要启动环节之一。统计学分析显示 FMD 值在不同年龄及性别分组中的 OSAHS 患者间无明显差异,与是否伴有糖尿病及肥胖症也无明显的差别(见表 1)。然而,同时罹患高血压的 OSAHS 患者的 FMD 值明显低于无高血压病的 OSAHS 患者( $P<0.05$ ),提示内皮依赖性血管舒张功能在合并有高血压病的老年 OSAHS 患者中受损害程度比较严重。

表 1 各临床特征分组间的 FMD 测量值(%)

| 临床特征  | 例数 | 均值         | 95%可信区间    | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|-------|----|------------|------------|------------|------------|
| 年龄    |    |            |            |            |            |
| ≤70 岁 | 12 | 8.32 ±0.91 | 7.74 ~8.90 | 0.986      | 0.331      |
| >70 岁 | 24 | 8.05 ±0.70 | 7.75 ~8.34 |            |            |
| 性别    |    |            |            |            |            |
| 男     | 31 | 8.16 ±0.72 | 7.89 ~8.42 | 0.341      | 0.736      |
| 女     | 5  | 8.03 ±1.14 | 6.61 ~9.44 |            |            |
| 高血压病  |    |            |            |            |            |
| 无     | 19 | 8.40 ±0.80 | 8.01 ~8.78 | -2.228     | 0.033      |
| 有     | 17 | 7.85 ±0.65 | 7.52 ~8.18 |            |            |
| 糖尿病   |    |            |            |            |            |
| 无     | 27 | 8.19 ±0.77 | 7.89 ~8.50 | -0.721     | 0.476      |
| 有     | 9  | 7.98 ±0.79 | 7.37 ~8.59 |            |            |
| 肥胖症   |    |            |            |            |            |
| 无     | 26 | 8.06 ±0.82 | 7.73 ~8.39 | 0.969      | 0.339      |
| 有     | 10 | 8.34 ±0.63 | 7.89 ~8.79 |            |            |

2.3 各临床特征与心脑血管意外发生风险的关系  
本研究入组的老年 OSAHS 患者 3 年随访数据进行了回顾性分析。36 例入组患者中,有 2 例患者在随访期间失访,失访的患者不纳入进一步的统计学分析。在完成 3 年随访的 34 例患者中,有 9 例患者在 3 年内罹患心脑血管的意外事件,总的发生率为 26.4%(9/34),其中 2 例患者罹患心绞痛,1 例患者罹患心肌梗死,3 例患者罹患脑出血及 3 例患者罹患脑梗死。通过统计学分析发现,心脑血管意外事件的发生率在不同年龄及性别分组中差异无统计学意义,在伴有糖尿病或肥胖症的患者中亦无明显升高。然而,伴有高血压病的 OSAHS 患者的心脑血管意外事件的发生率明显升高( $P<0.05$ )。见表 2。

3 讨论

OSAHS 个体化诊治有赖于呼吸内科、耳鼻咽喉科、内分泌科、心血管内科及老年病学科等多个交叉学科的共同参与<sup>[6-8]</sup>。

表 2 各临床特征分组间的心脑血管意外发生率差异[例(%)]

| 临床特征  | 例数 | 心脑血管事件发生 | P 值 <sup>a</sup> |
|-------|----|----------|------------------|
| 年龄    |    |          |                  |
| ≤70 岁 | 12 | 3(25.0)  | 1.000            |
| >70 岁 | 22 | 6(27.3)  |                  |
| 性别    |    |          |                  |
| 男     | 29 | 8(27.6)  | 1.000            |
| 女     | 5  | 1(20.0)  |                  |
| 高血压   |    |          |                  |
| 无     | 18 | 1(5.6)   | 0.006            |
| 有     | 16 | 8(50.0)  |                  |
| 糖尿病   |    |          |                  |
| 无     | 25 | 6(24.0)  | 0.670            |
| 有     | 9  | 3(33.3)  |                  |
| 肥胖症   |    |          |                  |
| 无     | 24 | 5(20.8)  | 0.395            |
| 有     | 10 | 4(40.0)  |                  |

注:<sup>a</sup>Fisher 确切概率法

在本研究中,通过检测老年 OSAHS 患者的内皮依赖性血管舒张反应,以评价血管内皮舒张功能在具有不同临床特征的患者分组间的差别。结果显示,伴随有高血压病患者的血管舒张功能的受损害程度较为严重。血管内皮是血液与组织液之间的天然屏障,参与了内分泌、血管张力调节、抗血栓等广泛而重要的生理功能执行。众所周知,血管内皮损伤及功能障碍是心脑血管意外事件发生的最为重要的始动环节<sup>[9]</sup>。内皮舒张功能受损程度往往与心脑血管意外发生风险呈正相关关系。本研究通过回顾性分析入组老年 OSAHS 患者的 3 年随访数据进一步发现,伴随有高血压病的患者的心脑血管意外事件发生率较无高血压病伴随的患者明显增高,OSAHS 伴高血压病的老年患者是心脑血管意外发生的高危人群。

参考文献

[1] BAUTERS F, RIETZSCHEL ER, HERTEGONNE KB, et al. The link between obstructive sleep apnea and cardiovascular disease[J]. Curr Atheroscler Rep, 2016, 18(1): 1.

[2] MARCUS JA, POTHINENI A, MARCUS CZ, et al. The role of obesity and obstructive sleep apnea in the pathogenesis and treatment of resistant hypertension[J]. Curr Hypertens Rep, 2014, 16(1): 411.

[3] DRAGER LF, TOGEIRO SM, POLOTSKY VY, et al. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome[J]. J Am Coll Cardiol,