

老年男性阻塞性睡眠呼吸暂停患者合并代谢综合征相关不良心血管事件的预后

赵哲^{1a}, 刘霖^{1b}, 赵力博^{1a}, 苏小凤², 王欢欢², 何子君², 房凤凤², 李开亮³, 范利^{1b}

1. 中国人民解放军总医院第二医学中心, a 心血管内科, b 呼吸与危重症医学科 国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100853; 2. 延安大学医学院; 3. 中共中央办公厅警卫局卫生保健处

[摘要] **目的** 明确老年男性阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)合并代谢综合征(MetS)患者相关主要不良心血管事件(MACE)的预后。**方法** 选取2015年1月至2017年10月在北京及甘肃6家医院睡眠中心收集确诊为OSA的老年男性患者704例,根据有无MetS,分为MetS组(392例)和非MetS组(312例)。比较2组患者的基线特征、多导睡眠监测数据及相关病史,采用Cox回归分析研究老年男性OSA患者合并MetS相关MACE的预后情况。**结果** 在704例患者中,392例(55.68%)老年男性OSA患者合并MetS,在随访期间,68例(9.6%)患者发生了MACE,其中47例合并MetS。多因素分析显示,MetS与MACE的发生有关,调整后的风险比(*aHR*)为2.09,95%*CI*:1.19~3.68,*P*=0.011。亚组分析表明,年龄<70岁(*aHR*=2.53,95%*CI*:1.18~5.40,*P*=0.017)、重度OSA(*aHR*=2.39,95%*CI*:1.03~5.55,*P*=0.043)、超重(*aHR*=4.03,95%*CI*:1.63~9.94,*P*=0.002)的患者,其合并MetS时患MACE的风险更高。**结论** 老年男性OSA患者合并MetS患病率较高,MetS是影响老年男性OSA患者MACE预后的相关因素。年龄<70岁、超重以及重度OSA合并MetS的男性患者发生MACE的风险显著升高。

[关键词] 睡眠呼吸暂停;阻塞性;代谢综合征;心血管疾病;预后;老年人

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2023.02.010

Prognosis of adverse cardiovascular events associated with combined metabolic syndrome in elderly male patients with obstructive sleep apnea

Zhao Zhe*, Liu Lin, Zhao Libo, Su Xiaofeng, Wang Huanhuan, He Zijun, Fang Fengfeng, Li Kailiang, Fan Li

* Department of Cardiology, the Second Medical Center & National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Fan Li, Email: fl6698@163.com

[Abstract] **Objective** To clarify the prognosis of major adverse cardiovascular events (MACE) associated with obstructive sleep apnea (OSA) in elderly men with combined metabolic syndrome (MetS). **Methods** From January 2015 to October 2017, 704 elderly male patients diagnosed with OSA were collected from sleep centers of six hospitals in Beijing and Gansu and divided into MetS (392 patients) and non-MetS groups (312 patients). Baseline characteristics, polysomnography data and relevant medical history of patients in both groups were counted, and Cox survival analysis was used to discover the prognosis of elderly male OSA patients with combined MetS-related MACE. **Results** Three hundred and ninety-two (55.68%) older men with OSA had combined MetS, and 68 (9.6%) experienced MACE during follow-up, 47 of whom had combined MetS. In 704 patients, multivariate analysis showed that MetS was associated with the development of MACE, adjusted hazard ratio (*aHR*): 2.09, 95% *CI*: 1.19 – 3.68, *P* = 0.011. Subgroup analysis showed that patients aged <70 years (*aHR*: 2.53, 95% *CI*: 1.18 – 5.40, *P* = 0.017), with severe OSA (*aHR*: 2.39, 95% *CI*: 1.03 – 5.55, *P* = 0.043), overweight (*aHR*: 4.03, 95% *CI*: 1.63 – 9.94, *P* = 0.002) had a higher risk of developing MACE when combined with MetS. **Conclusions** Elderly men with OSA have a higher prevalence of comorbid MetS, which is a relevant factor affecting the prognosis of MACE in older men with OSA. The risk of MACE is significantly higher for male patients aged <70 years, overweight, and those with severe OSA combined with MetS.

[Keywords] Sleep apnea, obstructive; Metabolic syndrome; Cardiovascular diseases; Prognosis; Aged

基金项目:军队装备建设应用研究项目(LB20211A010013);军队保健专项科研课题(19BJZ34, 22BJZ52)

作者简介:赵哲, 硕士研究生, Email: 1103768676@qq.com

通信作者:范利, 主任医师, Email: fl6698@163.com

阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是一种由反复发作的上呼吸道塌陷和阻塞引起的疾病,其典型的临床病理特征是间歇性缺氧,OSA不仅是心血管疾病的独立危险因素,同时也是一种潜在的致死性疾病^[1]。代谢综合征(MetS)是一组包括胰岛素抵抗、血脂异常、肥胖和高血压在内的代谢性疾病,与心血管疾病的发生风险显著相关^[2]。

有研究^[3]表明随着年龄增加,OSA的患病率增加,MetS与睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)具有相关性。OSA和MetS的病理机制互相作用会导致恶性循环,加重呼吸暂停和代谢紊乱的症状,且两者都是心血管疾病的危险因素^[4],与心力衰竭、冠心病和心血管病死率之间存在关联^[5-6]。目前对两者共同作用影响主要不良心血管事件(MACE)的研究较少,本研究将以老年男性OSA患者为主体,探讨其合并MetS相关MACE的预后情况。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2015年1月至2017年10月在中国人民解放军总医院、北京大学国际医院、北京大学人民医院、北京朝阳医院、中国人民解放军第九六〇医院和甘肃中医药大学附属医院这6家医院的科室或睡眠医学中心经多导睡眠监测诊断为OSA的老年男性患者704例。本研究获得中国人民解放军总医院伦理委员会批准(编号:S2020-397-02),所有参与本研究的患者均签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)年龄 ≥ 60 岁的老年男性;(2)诊断为OSA。排除标准:(1)诊断为心肌梗死、不稳定心绞痛或心力衰竭;(2)有恶性肿瘤病史;(3)精神障碍;(4)全身性疾病;(5)曾因OSA诊断使用持续正压通气(CPAP)治疗。

1.3 研究方法 收集研究对象的一般人口学资料、睡眠呼吸参数、血液指标及病史进行相关分析。

1.3.1 多导睡眠监测 采用多导睡眠监测(澳大利亚Compumedics分析系统)对患者进行整夜的睡眠呼吸监测,包括脑电、眼电、口鼻气流、胸式及腹式呼吸、动脉血氧饱和度和体位。OSA诊断标准:有典型的夜间睡眠打鼾伴呼吸暂停、日间嗜睡等症状,AHI ≥ 5 次/h;根据AHI将OSA分为轻度($5 \text{ 次/h} \leq \text{AHI} < 15 \text{ 次/h}$)、中度($15 \text{ 次/h} \leq \text{AHI} < 30 \text{ 次/h}$)和重度($\text{AHI} \geq 30 \text{ 次/h}$)。

1.3.2 MetS诊断 根据National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III(NCEP ATP III)的标准(对亚洲人的腰围标准进行了修改),存

在以下5个临床特征中的至少3个则诊断为MetS:(1)女性腰围(WC) $\geq 80 \text{ cm}$,男性腰围 $\geq 90 \text{ cm}$;(2)三酰甘油(TG) $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$ 或正在治疗高TG;(3)高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) $< 1.3 \text{ mmol/L}$;(4)空腹血糖(FPG) $\geq 5.6 \text{ mmol/L}$ 或目前正在服用抗糖尿病药物;(5)收缩压(SBP) $\geq 130 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)或舒张压(DBP) $\geq 85 \text{ mmHg}$ 或目前正在治疗高血压。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用非参数检验。计数资料以例数及百分比表示,采用 χ^2 检验,生存分析应用Kaplan-Meier曲线法估计生存率,采用log-rank检验对影响预后的指标进行单因素分析,预后影响因素采用Cox比例风险回归模型分析。所有检验均为双侧, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征 本研究纳入了704例老年男性患者,其中392例(55.68%)老年男性OSA患者合并MetS作为MetS组,另312例作为非MetS组,2组氧减指数、平均睡眠呼吸暂停时间、最长睡眠呼吸暂停时间、动脉血氧饱和度、平均心率、吸烟史、饮酒史比较,差异无统计学意义。发现MetS组的腰围、BMI更大,睡眠呼吸相关参数AHI更高,血液指标TG更高,HDL-C更低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),2组的病史进行比较,发现MetS组高脂血症、高血压、糖尿病患病率明显更高,差异有统计学意义。见表1。

2.2 MACE 各组分发生率及患者预后风险 Cox回归分析 MetS组患者因心血管疾病死亡、心肌梗死、因不稳定心绞痛住院、因心力衰竭住院的发生率更高,其中2组因心血管疾病死亡率差异有统计学意义($P < 0.05$);2组MACE发生率差异有统计学意义,见表2。

单因素Cox分析显示,MACE的发生与MetS相关, HR 为1.86(95%CI:1.11~3.11; $P = 0.019$)。在纳入了BMI、WC、DBP、TG、HDL-C、AHI后,MACE的调整后的风险比(aHR)为2.09(95%CI:1.19~3.68; $P = 0.011$),且MetS对MACE各组分的发生有影响,见表3。采用Kaplan-Meier法估计整体生存率,见图1。亚组分析表明,年龄小于70岁的患者($aHR = 2.53$,95%CI:1.18~5.40, $P = 0.017$)、超重患者($aHR = 4.03$,95%CI:1.63~9.94, $P =$

表 1 老年男性 OSA 患者的临床特征

组别	例数	年龄	BMI	呼吸紊乱指数	SBP	DBP	WC	TC	HDL-C
		($\bar{x} \pm s$, 岁)	($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	[$M(P_{25}, P_{75})$, 次/h]	[$M(P_{25}, P_{75})$, mmHg]	[$M(P_{25}, P_{75})$, mmHg]	[$M(P_{25}, P_{75})$, mm]	[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]
非 MetS 组	312	68.0 ± 7.9	25.4 ± 4.1	27.8(16.0, 49.3)	125.0(120.0, 129.0)	74.0(70.0, 80.0)	84.0(78.0, 80.0)	1.3(1.0, 1.7)	1.2(1.0, 1.5)
MetS 组	392	67.4 ± 6.1	27.7 ± 4.2	33.6(20.9, 49.3)	140.0(132.3, 150.0)	78.0(70.0, 84.0)	95.0(85.3, 103.0)	1.6(1.1, 2.0)	1.1(0.9, 1.3)
P 值		0.839	<0.001	0.015	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	例数	相关病史[例(%)]						
		高脂血症	心房颤动	冠心病	慢性阻塞性肺疾病	糖尿病	颈动脉粥样硬化	高血压
非 MetS 组	312	69(22.12)	36(11.54)	37(11.86)	29(9.29)	45(14.42)	62(19.87)	29(9.30)
MetS 组	392	122(31.12)	33(8.42)	103(26.28)	20(5.10)	108(27.55)	120(30.61)	370(94.39)
P 值		0.008	0.167	<0.001	0.030	<0.001	0.001	<0.001

注:OSA 为阻塞性睡眠呼吸暂停;MetS 为代谢综合征;BMI 为体重指数;SBP 为收缩压;DBP 为舒张压;WC 为腰围;TC 为三酰甘油;HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇;1 mmHg = 0.133 kPa。

表 2 随访期间 MACE 各组分发生率[例(%)]

组别	例数	MACE	心血管疾病死亡	心肌梗死	需住院的心绞痛	需住院的心力衰竭
非 MetS 组	312	21(6.7)	2(0.6)	4(1.3)	14(4.5)	3(1.0)
MetS 组	392	47(12.0)	10(2.6)	13(3.3)	24(6.1)	7(1.8)
P 值		0.045	0.048	0.114	0.491	0.432

注:MACE 为主要不良心血管事件;MetS 为代谢综合征。

表 3 MetS 与所有事件发生风险之间的关系

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR 值(95% CI)	P 值	aHR 值(95% CI)	P 值
MACE	1.86(1.11 ~ 3.11)	0.019	2.09(1.19 ~ 3.68)	0.011
心血管疾病死亡	4.20(0.92 ~ 19.21)	0.065	5.59(1.11 ~ 28.25)	0.037
心肌梗死	3.01(0.98 ~ 9.25)	0.055	2.80(0.82 ~ 9.48)	0.099
需住院的心绞痛	1.38(0.71 ~ 2.68)	0.343	1.70(0.82 ~ 3.54)	0.157
需住院的心力衰竭	1.84(0.47 ~ 7.12)	0.379	1.91(0.42 ~ 8.64)	0.399

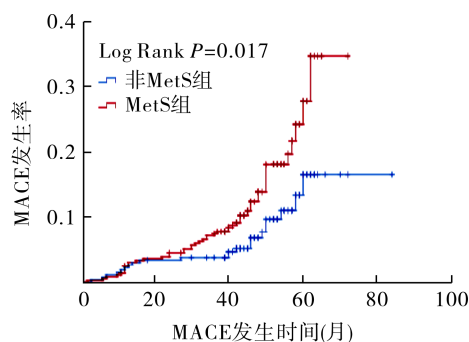
注:MetS 为代谢综合征;MACE 为主要不良心血管事件;多因素分析包括 MetS、体重指数、腰围、舒张压、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、睡眠呼吸暂停低通气指数。

表 4 MetS 和 MACE 之间关联的亚组分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR 值(95% CI)	P 值	aHR 值(95% CI)	P 值
年龄				
<70 岁	2.06(1.02 ~ 4.17)	0.044	2.53(1.18 ~ 5.40)	0.017
≥70 岁	1.66(0.78 ~ 3.56)	0.190	1.65(0.70 ~ 3.91)	0.254
OSA 的严重程度				
轻中度	1.63(0.81 ~ 3.28)	0.173	1.90(0.87 ~ 4.15)	0.109
重度	2.34(1.06 ~ 5.19)	0.036	2.39(1.03 ~ 5.55)	0.043
BMI				
正常(≤23.9 kg/m ²)	0.32(0.07 ~ 1.44)	0.136	0.60(0.12 ~ 3.11)	0.546
超重(24 ~ 27.9 kg/m ²)	3.19(1.37 ~ 7.42)	0.007	4.03(1.63 ~ 9.94)	0.002
肥胖(≥28 kg/m ²)	2.92(0.87 ~ 9.84)	0.083	2.42(0.68 ~ 8.52)	0.171

注:MetS 为代谢综合征;MACE 为主要不良心血管事件;OSA 为阻塞性睡眠呼吸暂停;BMI 为体重指数;多因素分析包括 MetS、体重指数、腰围、舒张压、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、睡眠呼吸暂停低通气指数。

0.002), 以及重度 OSA 患者 ($aHR = 2.39, 95\% CI: 1.03 \sim 5.55, P = 0.043$) 合并 MetS 时, 其相应 MACE 的发生风险更高, 见表 4。



注: MetS 为代谢综合征; MACE 为主要不良心血管事件。

图 1 MetS 组与非 MetS 组关于 MACE 发生风险的 Kaplan-Meier 曲线

3 讨论

研究表明, OSA 和 MetS 都与 MACE 密切相关。本研究发现 MetS 对老年男性 OSA 患者 MACE 预后风险的影响, 在老年男性 OSA 患者中, MetS 组的 MACE 发生率明显比非 MetS 组患者的 MACE 发生率高, BMI、AHI、TG 等指标比较有差异, 进一步将差异性的指标作为是否影响 MACE 发生率的调整因素, 发现 MetS 与老年男性 OSA 患者发生 MACE 风险的相关性。MetS 与各种心血管疾病相关, 其存在增加 MACE 的危害^[7]。研究^[8]表明 MetS 与高住院率 MACE 相关, 是增加急性冠脉综合征患者的 30 d 病死率的影响因素, 是急性冠脉综合征患者 30 d 病死率的独立预测因子, MetS 组分中的高 TG 水平和 WC 增加都是心血管疾病发生的独立危险因素^[9], 且 MetS 各组分可通过促进心包脏层脂肪组织聚积、病理性心包脏层脂肪组织介导的炎症反应及内皮功能障碍等导致心血管疾病的发生和加重^[10]。

亚组分析显示, <70 岁的老年男性合并 MetS 后发生 MACE 的风险更为显著, 可能是由于 ≥70 岁的患者具有更多的老年合并症, 影响了 Cox 回归分析结果。高龄被广泛认为是心血管疾病发生的关键危险因素, 与年龄相关的心脏特征性变化会以各种方式增加心血管疾病发生的风险, 从而影响老年人心血管疾病的发展和表现^[11], 可能正是由于年龄本身带来的心血管疾病风险增加而削弱了 MetS 的结果显著性, 以往的研究^[12]中也出现过类似的结果。

重度 OSA 组的 AHI 增加会对 MACE 的发生产生影响, 呼吸暂停导致的间歇性缺氧同样与 MetS 密

切相关, OSA 的病理状态与 MetS 中的胰岛素抵抗、脂代谢紊乱和肥胖都具有紧密联系^[13], 间歇性低氧血症和高碳酸血症通过刺激颈动脉化学感受器, 引起交感神经兴奋性增加, 影响心血管系统。为了保证体内平衡, 心血管自主神经活动会受不同的生理状态影响, 如睡眠和运动, 同时也会被年龄增长和环境等因素改变。此外, 心血管自主控制还受到诸如肥胖、代谢紊乱和睡眠障碍等病理生理条件的影响。在这些睡眠障碍中, 以夜间上呼吸道阻塞为特征的 OSA 已被充分证明会导致清醒时持续的交感神经张力升高。这种自主神经系统兴奋状态被认为是与阻塞性睡眠呼吸暂停相关的心血管风险增加的主要原因之一^[14]。OSA 的典型病理特征间歇性缺氧不仅是心肌对缺血再灌注敏感性增加的原因, 而且会导致 OSA 患者出现脂质代谢紊乱, 表现为高胆固醇血症、三酰甘油升高及高密度脂蛋白胆固醇降低、脂质过氧化, 夜间氧降指数已被认定为高脂血症的独立促成因素, 间歇性缺氧是 OSA 与代谢性疾病和心血管疾病相关联的重要机制^[15]。OSA 的严重程度可能与 MetS 有关, MetS 和 OSA 的共同存在会增强心血管疾病的其他潜在机制, 这可能是 OSA 患者合并 MetS 时 MACE 发病风险增加的原因^[16-18]。

肥胖是增加心血管疾病发病率和病死率的主要因素。本研究中, 超重组 MetS 对于 MACE 的影响更加明显; 肥胖组 MetS 对于 MACE 的影响不明显, 肥胖人群心血管疾病的预后可能与健康人群的心血管疾病预后无差异, 甚至更好。

综上所述, 老年男性 OSA 患者合并 MetS 患病率较高, MetS 是影响老年男性 OSA 患者 MACE 预后的相关因素。对于年龄 <70 岁、超重以及重度 OSA 合并 MetS 的老年男性患者, 其发生 MACE 的风险显著升高。

参考文献

- [1] 范琬琳, 汪鑫, 何雨欣, 等. 慢性间歇性缺氧对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征模型大鼠抑郁的影响及机制[J]. 中国临床心理学杂志, 2020, 28(3): 445-449.
- [2] FAHED G, AOUN L, BOU ZERDAN M, et al. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2): 786.
- [3] FIETZE I, LAHARNAR N, OBST A, et al. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences: Results of SHIP-Trend[J]. J Sleep Res, 2019, 28(5): e12770. DOI:10.1111/jsr.12770.
- [4] BOREL A L. Sleep apnea and sleep habits: relationships with meta-

- bolic syndrome[J]. *Nutrients*, 2019, 11(11):2628.
- [5] MEHRA R. Sleep apnea and the heart[J]. *Cleve Clin J Med*, 2019, 86(9 Suppl 1):10-18.
- [6] LI X, ZHAI Y, ZHAO J, et al. Impact of metabolic syndrome and its components on prognosis in patients with cardiovascular diseases: a meta-analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:704145.
- [7] ABDU F A, MOHAMMED A Q, LIU L, et al. Metabolic syndrome and the risk of adverse cardiovascular events in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2022, 32(3):666-674.
- [8] FANTA K, DABA F B, ASEFA E T, et al. Prevalence and impact of metabolic syndrome on short-term prognosis in patients with acute coronary syndrome: prospective cohort study[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14:3253-3262.
- [9] 苏小凤, 韩继明, 高莹卉, 等. 老年阻塞性睡眠呼吸暂停与代谢综合征各组分的相关性及其对远期不良心血管事件发生风险的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(11):1592-1599.
- [10] 刘莉, 樊德慧, 邹国良, 等. 心外膜脂肪组织与代谢综合征和心血管疾病关系的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(24):4286-4289.
- [11] NAKANISHI K, DAIMON M. Aging and myocardial strain[J]. *J Med Ultrason* (2001), 2022, 49(1):53-60.
- [12] ROSSELLO X, FERREIRA J P, CAIMARI F, et al. Influence of sex, age and race on coronary and heart failure events in patients with diabetes and post-acute coronary syndrome[J]. *Clin Res Cardiol*, 2021, 110(10):1612-1624.
- [13] WANG F, XIONG X, XU H, et al. The association between obstructive sleep apnea syndrome and metabolic syndrome: a confirmatory factor analysis[J]. *Sleep Breath*, 2019, 23(3):1011-1019.
- [14] TAMISIER R, WEISS J W, PÉPIN J L. Sleep biology updates: Hemodynamic and autonomic control in sleep disorders[J]. *Metabolism*, 2018, 84:3-10.
- [15] ARNAUD C, BOCHATON T, PÉPIN J L, et al. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2020, 113(5):350-358.
- [16] WANG L J, PAN L N, YAN R Y, et al. Obstructive sleep apnea increases heart rhythm disorders and worsens subsequent outcomes in elderly patients with subacute myocardial infarction[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2021, 18(1):30-38.
- [17] CHUANG H H, LIU C H, WANG C Y, et al. Snoring sound characteristics are associated with common carotid artery profiles in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Nat Sci Sleep*, 2021, 13:1243-1255.
- [18] POTOČNJAK I, TRBUŠIĆ M, TERESAČAK S D, et al. Metabolic syndrome modulates association between endothelial lipase and lipid/lipoprotein plasma levels in acute heart failure patients[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):1165.

(收稿日期:2022-07-08)

声 明

近期,本刊多次接到作者的咨询和投诉电话,反映有人以本刊编辑部、采编中心、编辑的名义,通过微信、电邮联系作者,诱骗作者投稿,骗取费用。请各位作者通过本刊官网投稿;本刊官方汇款账号的开户名称为中国临床保健杂志社,任何要求作者将费用汇入指定的个人账户、微信或支付宝账号的行为均为诈骗。

为维护作者的权益和《中国临床保健杂志》的声誉,请各位作者认准以下联系方式。

电话:0551-62608457

电子邮箱:J. C. Healthcare@163. com

官方网站:www. zgldbzz. com

官方微信:ZGLCBJZZ

微信二维码:

