

· 论 著 ·

中重度睡眠呼吸暂停综合征患者冠状动脉造影特点分析

张 晔,傅春江,方玉强,石伟彬,王旭开,杨成明

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所心血管内科,重庆 400042)

摘要:目的 观察合并中重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)合并冠心病(CHD)患者冠状动脉(简称冠脉)造影特点。方法 应用冠脉造影观察中重度 OSAS 合并 CHD 患者($n=92$)以及非 OSAS 合并 CHD 患者($n=100$)冠状动脉病变特点,并应用酶联免疫方法测定两组患者血浆内皮素-1(ET-1)及 C 反应蛋白(CRP)浓度。结果 中重度 OSAS 合并 CHD 患者在冠状动脉血管病变支数、闭塞性病变总数、血管钙化、血管严重迂曲、存在桥侧支所占比例均明显高于非 OSAS 组($P<0.05$),闭塞段血管长度也显著高于非 OSAS 组,两组的 TIMI 血流情况差异亦有统计学意义($P<0.01$);中重度 OSAS 合并 CHD 患者血浆 ET-1、CRP 均较对照组显著增高(121.57 ± 31.8 vs 68.23 ± 23.12 , $P=0.0032$; 12.75 ± 3.48 vs 5.74 ± 2.19 , $P=0.029$)。结论 中重度 OSAS 合并 CHD 患者较非 OSAS 合并 CHD 患者有更重的冠状动脉病变,这可能与内皮功能损伤及炎症反应异常有关。

关键词:阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;冠状动脉疾病;内皮素-1;C 反应蛋白

中图分类号:R563.8;R543.3

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)02-0171-02

Clinical angiographic manifestation of coronary heart disease with middle-severe obstructive sleeping apnea syndrome

ZHANG Ye, FU Chun-jiang, FANG Yu-jiang, et al.

(Department of Cardiology, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To analyse the pathogenic angiographic manifestation of coronary heart disease with obstructive sleeping apnea syndrome. **Methods** The clinical and coronary angiographic data, endothelin-1(ET-1) and C reactive protein CRP were compared among the patients with coronary heart disease(CHD) with($n=92$) or without($n=100$) obstructive sleeping apnea syndrome(OSAS). Apnea hypopnea index(AHI) of 20 was used as cutoff value. **Results** OSAS group had more coronary lesions compared to the CHD patients without OSAS ($P<0.05$; $P<0.01$). Furthermore, the value of ET-1 and CRP were both higher in OSAS group(121.57 ± 31.8 vs 68.23 ± 23.12 , $P=0.0032$; 12.75 ± 3.48 vs 5.74 ± 2.19 , $P=0.029$). **Conclusion** OSAS patients have more coronary lesions compare to the CHD patients without OSAS. These maybe partly contribute to vascular endothelin dysfunction and abnormal inflammation.

Key words: obstructive sleeping apnea syndrome; coronary heart disease; endothelin-1; C reactive protein

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)是最常见的睡眠呼吸障碍疾病,可导致心脑血管并发症乃至多脏器损害,其中心血管并发症较为常见,已成为威胁人类健康及生命的重要疾病之一。OSAS 患者中,冠心病(CHD)的发病率明显增高,彼此间的相互关系、发病机制以及 OSAS 患者睡眠期由于心血管并发症所致猝死已引起临床的高度关注^[1-4]。本研究通过对 OSAS 患者进行冠状动脉造影检查并分析其冠状动脉病变特点,测定其血浆 C 反应蛋白(CRP)及内皮素-1(ET-1)水平,初步探讨 OSAS 患者冠状动脉病变的特点及其可能机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象 该研究的入选对象为 2008 年 8 月至 2009 年 8 月在本院心内科住院的冠心病患者,入选标准:每位患者进行冠状动脉造影检查证实至少存在一支冠状动脉直径狭窄大于或等于 50%。如患者前降支、回旋支及右冠状动脉中仅有一支冠状动脉直径狭窄大于或等于 50%定义为单支病变;如上述三支冠状动脉中有两支冠状动脉直径狭窄大于或等于 50%定义为双支病变;如上述三支冠状动脉均直径狭窄大于或等于 50%定义为三支病变;患者冠状动脉病变严重程度应用冠状动脉血管图像分段评价标准和 Gensini 冠状动脉评分系统进行评价^[5]。所有研究对象均除外高血压、糖尿病、感染性疾病、风湿免疫性疾病、肿瘤、周围血管病、凝血功能障碍、出血性及缺血性脑卒中、肝肾疾病等重要脏器疾病,且近期 3 个月内无创伤、手术史。

1.2 方法

1.2.1 所有患者采用澳大利亚产 Compumedic 多导睡眠仪行整夜多导睡眠(PSG)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血氧饱和度(SaO_2)〕。睡眠呼吸暂停指数(AHI)指平均每小时呼吸暂停次数与低通气次数。参照惯用国际标准及中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组制定的诊断标准^[6]将 AHI ≥ 5 者诊断为睡眠呼吸暂停低通气综合征,在睡眠呼吸暂停过程中,口、鼻气流停止,但胸腹式呼吸仍存在,定为阻塞性睡眠呼吸暂停。根据 PSG 监测结果:中度 AHI ≥ 20 次/小时、 $\text{SaO}_2 \leq 85\%$,重度 AHI ≥ 40 次/小时、 $\text{SaO}_2 \leq 79\%$,共计筛选出中、重度 OSAS 患者 92 例。其余经询问病史及睡眠监测仪初筛排除 OSAS 患者设为对照组,共计 100 例。

1.2.2 标本采集及测定 所有研究对象均于监测结束后晨醒 5min 内抽取空腹肘静脉血 3mL, 3 000r/min,离心 15min,分离血清, -80°C 保存。酶联免疫吸附试剂盒(北京中杉生物技术有限公司提供)测定血浆 ET-1 和 CRP 水平,严格按照试剂盒说明操作。

1.3 统计学方法 相关资料应用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理。数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较用 t 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 中重度 OSAS 合并 CHD 组与非 OSAS 合并 CHD 两组患者在年龄、性别、高脂血症等方面差异

无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 冠状动脉造影结果 冠状动脉造影证实在中重度 OSAS 合并 CHD 组冠状动脉血管病变支数、闭塞性病变总数、血管钙化、血管严重迂曲、存在桥侧支所占比例均明显高于非 OSAS 组,差异有统计学意义($P<0.05$),闭塞段血管长度也显著高于非 OSAS 组,两组的 TIMI 血流情况差异亦有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表 1 两组临床资料及用药情况比较

参数	中重度 OSAS 合并 CHD 组($n=92$)	非 OSAS 合并 CHD 组($n=100$)
男性	75	70
年龄(岁)	65.2±10.5	63.4±11.8
收缩压(mm Hg)	125±20.5	116.4±19.7
舒张压(mm Hg)	71.6±11.8	68.3±15.0
血红蛋白	130.8±15.3	128.2±16.9
高脂血症	50	51
吸烟	62	65
肥胖	48	45
他汀类	52	49
ACEI 或 ARB	49	52
抗血小板药物	69	75
β受体阻滞剂	54	62
钙离子拮抗剂	62	58
利尿剂	27	25
硝酸酯类	35	40
洋地黄	15	21

表 2 两组患者冠状动脉造影血管病变情况比较

项目	中重度 OSAS 组 ($n=92$)	非 OSAS 组 ($n=100$)
单支病变	16*	30
双支病变	27*	41
三支病变	49*	29
闭塞性病变总数(处)	34*	20
钙化病变总数(处)	189*	101
血管迂曲大于 45°(处)	214*	135
血管直径(mm)	3.32±0.86	3.46±0.79
闭塞段长度(mm)	20.50±9.5*	15.00±6.7
Gensini 评分	58.98±25.6*	27.50±10.2
TIMI 0 级	31*	12
TIMI 1 级	37	31
TIMI 2 级	20	28
TIMI 3 级	4*	29

与非 OSAS 组相比,* : $P<0.01$ 。

2.3 中重度 OSAS 合并 CHD 组与 OSAS 合并 CHD 组血浆 ET-1、CRP 浓度 酶联免疫吸附试验显示:中重度 OSAS 合并 CHD 患者血浆 ET-1、CRP 均较非 OSAS 组显著增高(均 P

<0.05),见表 3。

表 3 两组患者的 ET-1、CRP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	中重度 OSAS 组($n=92$)	非 OSAS 组($n=100$)	P
ET-1	121.57±31.8	68.23±23.12	0.003 2
CRP	12.75±3.48	5.74±2.19	0.029

3 讨论

睡眠呼吸暂停综合征主要表现为睡眠状态下反复出现呼吸暂停和低通气,引起低氧血症、高碳酸血症,从而使机体发生一系列病理生理改变。该病在我国的患病率为 3%左右,并且随着年龄的增高而增加,是老年人常见疾病。睡眠呼吸暂停综合征与心血管疾病关系密切。多项研究表明,OSAS 与高血压、冠心病等存在密切的联系^[7-12]。

本研究通过冠状动脉造影证实,在中重度 OSAS 患者,冠状动脉病变的程度明显重于非 OSAS 患者,主要表现在多支病变的比例明显增加,尤其是三支病变的比例显著高于非 OSAS 组;闭塞性病变总数、血管钙化、血管严重迂曲、存在桥侧支所占比例均明显高于非 OSAS 组,闭塞段血管长度也显著高于非 OSAS 组,TIMI 血流情况在两组亦有显著差异。均表明在中重度 OSAS 患者冠状动脉的病变情况以及血流情况与非 OSAS 患者相比差异有统计学意义。

OSAS 引起心血管疾病的具体机制目前还未完全阐述清楚,可能与内皮损伤、炎症反应异常升高、缺氧、交感神经异常兴奋、凝血机制异常等多种机制有关。本研究测定了中重度 OSAS 合并 CHD 患者与非 OSAS 合并 CHD 患者的血浆 ET-1、CRP 水平,发现在中重度 OSAS 合并 CHD 患者,血浆 ET-1、CRP 水平均显著升高,从一定程度上说明,中重度 OSAS 合并 CHD 患者内皮损伤及炎症反应明显异常。这可能是中重度 OSAS 患者冠脉病变较非 OSAS 患者病变加重的机制之一。

ET-1 是内皮细胞分泌的迄今为止所发现的最强、作用时间最长的内源性血管收缩因子。CRP 是最早发现的急性时相蛋白,在机体感染、缺血、创伤、炎症反应等条件下会明显升高,是反映非特异性炎症的最主要、最敏感的指标之一。OSAS 患者在夜间睡眠时可反复出现明显的低氧血症,反复低氧/复氧的发生除了可以直接导致氧自由基增多、内皮细胞的损伤、炎症介质异常分泌外,内皮细胞损伤后释放 ET-1 增加^[13-14],参与炎症反应,也可以通过趋化反应、级联反应等方式进一步诱导其他细胞黏附分子,包括细胞间黏附分子-1、单核细胞趋化蛋白-1、白介素-6(IL-6)、白介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、金属蛋白酶(MMPs)等的表达,引起其他炎症介质的释放,加重炎症反应,加速动脉粥样硬化斑块形成,并加重缺氧,造成恶性循环;此外,在发生 OSAS 时,胸腔内压力降低,造成静脉回流增加,导致室间隔向左侧移位,使左室顺应性和左室舒张末期容积降低。胸主动脉射血延迟,而使左室后负荷增加,最终导致每搏输出量(SV)和心输出量(CO)的降低。这些综合因素可导致氧的运输、释放与心肌对氧的需求之间的失衡。尤其是冠脉已经存在病变的患者,将加剧其病情的进展^[15]。OSAS 已经成为严重威胁人类健康的疾病,有关其发生及危害的机制仍有待于进一步的研究。

参考文献:

- [1] Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, et al. An independent association between obstructive sleep apnea (下转第 176 页)

粥样硬化和新生内膜过度增殖过程中血管壁重构的重要方面。分化状态的 VSMC 呈纺锤形,增殖和收缩能力均很低;而去分化状态的 VSMC 呈菱形或上皮细胞样,具有较高的增殖能力和迁移能力,其蛋白水解活性也增加,而细胞支架和收缩蛋白含量降低,并且对凋亡诱导刺激的敏感性增加^[5]。

胰岛素可促使 PDGF 上调,PD98059 和丁酸钠均可阻断胰岛素对 VSMC 的这种作用,说明组蛋白的超乙酰化通过某种途径抑制了 PDGF 的表达,组蛋白的乙酰化/去乙酰化改变在胰岛素促 VSMC 增殖的过程中起着重要的调控作用。

本研究发现胰岛素促使 α -SM actin 下调的同时使 OPN 上调,且这种作用能够被 PD98059 和丁酸钠阻断,因此,一方面说明胰岛素的这种作用通过了 MAPK 通路,另一方面说明结构基因的外修饰即组蛋白的乙酰化/去乙酰化改变影响了这些蛋白质的表达。从机制上推测,组蛋白的超乙酰化抑制了某些增殖及表型转化相关基因,使得 VSMC 的增殖受到抑制,从而升高 α -SM actin 和下调 OPN。据此,作者认为,胰岛素是否通过这样一个途径而引起 VSMC 增殖的呢?即胰岛素 \rightarrow MAPK 细胞信号转导系统 \rightarrow 组蛋白乙酰化改变 \rightarrow 相关增殖基因(如 PDGF)活化 \rightarrow 细胞增殖和表型转化。但其中许多具体环节尚待进一步研究。在临床上,冠脉内支架植入术已被广泛地应用于冠心病的治疗,在支架植入后,如何预防再狭窄是保持支架作用长期稳定性的关键,雷帕霉素细胞内的作用靶点是雷帕霉素靶蛋白(mTOR),其通常情况下被 Akt 磷酸化。雷帕霉素可以抑制 mTOR 下游的活化,包括 JNK 活化以及诱导凋亡^[6],从而抑制 VSMC 的增殖,达到防止再狭窄的目的。目前,雷帕霉素涂层支架已经应用于临床治疗并被认可,丁酸钠作为人体内生理存在的成分,是否可以作为预防再狭窄的药物?值得进

一步研究。

参考文献:

- [1] Kozarides T. Histone acetylases and dactylases in cell proliferation[J]. *Curr Opin Genet Dev*,1999,9:40.
 - [2] Ranganna K, Yusefipour Z, Yatsu FM, et al. Gene expression profile of butyrate-inhibited vascular smooth muscle cell proliferation[J]. *Mol Cell Biochem*,2003,254(1-2):21.
 - [3] Ranganna K, Mathew OP, Yatsu FM, et al. Involvement of glutathione/glutathione S-transferase antioxidant system in butyrate-inhibited vascular smooth muscle cell proliferation[J]. *FEBS*,2007,274(22):5962.
 - [4] Sassi Y, Lipskaia L, Vandecasteele G, et al. Multidrug resistance-associated protein 4 regulates cAMP-dependent signaling pathways and controls human and rat SMC proliferation[J]. *J Clin Invest*,2008,118(8):2747.
 - [5] Owens GK, Kumar MS, Wamhoff BR. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease[J]. *Physiol Rev*,2004,84(3):767.
 - [6] Huang S, Shu L, Dilling MB, et al. Sustained activation of the JNK cascade and rapamycin-induced apoptosis are suppressed by p53/p21(Cip1)[J]. *Mol Cell*,2003,11(6):1491.
- (收稿日期:2009-07-23 修回日期:2009-08-28)
-
- (上接第 172 页)
- and coronary artery disease[J]. *Eur Respir J*,1999,14:179.
- [2] 张希龙,童茂容,夏锡容,等. 鼾症老年人睡眠呼吸暂停症与心血管疾病的相关性[J]. *中华老年心脑血管杂志*,2001,3(3):150.
 - [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[J]. *Chest*,2001,119:1085.
 - [4] Leung RST, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2001,164:2147.
 - [5] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*,1983,51:606.
 - [6] 王广发. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的临床表现[J]. *中华结核和呼吸杂志*,2003,26(5):262.
 - [7] Goodfriend T L, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy[J]. *Hypertension*,2004,43(3):518.
 - [8] Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease[J]. *JAMA*,2003,290(14):1906.
 - [9] Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, et al. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea[J]. *Chest*,2004,125(1):112.
 - [10] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure[J]. *Hypertension*,2003,42(6):1206.
 - [11] Mooe T, Rabben T, Wiklund U, et al. Sleep disordered breathing in men with coronary artery disease[J]. *Chest*,1996,109(3):659.
 - [12] Koehler U, Schafer H. Is obstructive sleep apnea(OSA) a risk factor for myocardial infarction and cardiac arrhythmias in patients with coronary heart disease(CHD) [J]. *Sleep*,1996,19(4):283.
 - [13] Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, et al. Effects of obstructive sleep apnea endothelin-1 and blood pressure[J]. *J Hypertens*,1999,17(1):61.
 - [14] Punjabi NM, Sorkin JD, Katzell LI, et al. Sleep disordered breathing and insulin resistance in middle aged and overweight men[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2002,165(5):677.
 - [15] Javaheri S. Central sleep apnea hypopnea syndrome in heart failure: prevalence, impact and treatment[J]. *Sleep*,1996,19(Suppl 10):S229.
- (收稿日期:2009-07-23 修回日期:2009-08-28)