

高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者胰岛素抵抗临床分析

赵普庆 邓 兵 艾自胜 吴 坚

【摘要】 目的:探讨高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者发生胰岛素抵抗(IR)情况。 方法:采用回顾性研究方法,选择高血压患者 93 例,根据多导睡眠仪监测的结果,将合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者 42 例作为睡眠呼吸暂停组,单纯高血压患者 51 例作为高血压组,所入选的患者均行血生化检查。 结果:(1)睡眠呼吸暂停组的收缩压、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、体质量、体质量指数(BMI)、颈围、腰围、臀围、腰臀比、空腹血糖(FPG)、2h 血糖(2hPG)、空腹血胰岛素(FIns)和稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)均高于高血压组($P < 0.05$);(2)睡眠呼吸暂停组的呼吸暂停或低通气次数、呼吸暂停或低通气累计时间、AHI、平均血氧饱和度、夜间平均血氧饱和度、血氧饱和度 $< 90\%$ 时间、血氧饱和度 $< 90\%$ 缺氧事件总数、睡眠期间血氧饱和度 $< 90\%$ 的时间占睡眠时间百分比均高于高血压组($P < 0.01$);(3)Pearson 相关分析显示,IR 与 TC、TG、FIns、FPG、2hPG、体质量、BMI、颈围、腰围、臀围、腰臀比、呼吸暂停或低通气次数、呼吸暂停或低通气累计时间、AHI、血氧饱和度 $< 90\%$ 时间和血氧饱和度 $< 90\%$ 缺氧事件总数呈正相关,IR 与夜间平均血氧饱和度呈负相关;(4)以 IR 为因变量行多元线性逐步回归分析,FIns、FPG、腰围和呼吸暂停或低通气累计时间是 IR 的独立影响因素。 结论:高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的糖代谢异常和夜间缺氧可能参与 IR。

【关键词】 高血压;阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;胰岛素抵抗

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2012.04.019

Insulin resistance in hypertensive patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome ZHAO Pu-qing¹, DENG Bing², AI Zi-sheng³, WU Jian¹. 1. Department of Internal Medicine, Shang Hai Traditional Chinese Medicine Integrated Hospital, Shanghai 200082; 2. Department of Cardiology, Long Hua Hospital, Shang Hai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032; 3. Department of Prevention Medicine, Medical College, Tongji University, Shanghai 200092, China

【Abstract】 Objective: To investigate the status of insulin resistance in hypertensive patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods:** Data on clinical features and biochemical measurements were retrospectively analyzed in 93 hypertensive patients. These patients were then divided into OSAHS group ($n = 42$) and non-OSAHS group ($n = 51$) according to polysomnograph (PSG) findings. **Results:** (1) Body weight, body mass index (BMI), neck, waist and hip circumferences, waist-hip ratio, and systolic blood pressure were higher in OSAHS group than in non-OSAHS group. Patients with OSAHS also had significantly higher levels of fasting plasma glucose (FPG), 2-hour plasma glucose (2HPG), fasting insulin (FIns) and insulin resistance index (HOMA-IR) total cholesterol (TC), triglyceride (TG), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) (all $P < 0.05$). (2) Frequency and duration of apnea-hypopnea, apnea-hypopnea index (AHI), mean nocturnal

作者单位:200082 上海市中西医结合医院内科(赵普庆,吴 坚);200032 上海中医药大学附属龙华医院心血管内科(邓 兵);200092 上海,同济大学医学院预防医学教研室(艾自胜)

通信作者:邓 兵,Email :doctor_deng@yahoo.cn

oxygen saturation, total rate and duration of oxygen saturation $<90\%$, and the percentage of oxygen saturation $<90\%$ during sleep were greatly increased in OSAHS group compared with non-OSHAS group (all $P < 0.01$). (3) Insulin resistance correlated positively with TC, TG, FIns, FPG, 2hPG, body weight, BMI, neck, waist and hip circumferences, waist-hip ratio, AHI, frequency and duration of apnea-hypopnea, and total reate and duration of oxygen saturation $<90\%$, but were inversely related to mean nocturnal oxygen saturation. (4) Multiple linear stepwise regression analysis showed that FIns, FPG, waist circumference and AHI (duration of apnea-hypopnea) were independent factors for insulin resistance. **Conclusion:** Abnormal glucose metabolism and nocturnal hypoxia may be implicated in the development of insulin resistance for hypertensive patients with OSAHS.

【Key words】 Hypertension; Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; Insulin resistance

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 是高血压独立的危险因素之一, 已被证实是心脑血管疾病的重要致病因素^[1-3]。OSAHS 与代谢综合征关系密切, 突出表现为糖代谢异常和胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)^[4-6]。而 IR 是高血压和 2 型糖尿病发生的共同病理生理基础^[7,8]。本研究旨在探讨高血压合并 OSAHS 患者与单纯高血压患者 IR 情况, 为临床防治提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2009 年 10 月至 2010 年 9 月在上海市中西医结合医院住院及门诊的初诊高血压患者 93 例, 符合 2005 年《中国高血压防治指南》的高血压诊断标准, 即收缩压 ≥ 140 mmHg 或 (和) 舒张压 ≥ 90 mmHg。其中经多导睡眠监测符合 OSAHS 诊断标准^[1]的 42 例为 OSAHS 组, 其余为高血压组。两组年龄、性别相匹配, 排除继发性高血压、严重心脑血管并发症及外周血管病、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、心房颤动、心力衰竭及肿瘤。

1.2 方法

1.2.1 一般临床资料 所有患者记录病史, 空腹 12 h 行血液生化检查, 全自动生化分析仪测定血清总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、空腹血糖 (FPG)、2h 血糖 (2hPG)、糖化血红蛋白 A1C (HbA1C)、空腹胰岛素 (FIns) 及 2 h 胰岛素 (2hIns)。

IR 的定性评价指标: 通过体格检查, 测量患者的身高、体重、颈围、腰围和臀围, 计算体重指数 (BMI) 和腰臀比; IR 的定量评价指标: 稳态模型胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) = 空腹胰岛素 (mU/L)

× 空腹血糖 (mmol/L) / 22.5。

1.2.2 睡眠呼吸监测 采用多导睡眠呼吸监测分析系统 Alice-4PSG 记录仪 (美国伟康公司), 检查当天不饮酒、不饮浓茶和咖啡等兴奋性饮料, 记录从 22:00 到次日 6:00 患者的心率、动脉氧饱和度、体位和胸壁运动等情况。监测呼吸暂停和低通气次数。呼吸暂停指口鼻气流完全停止 >10 s; 低通气指基础气流量下降 $>50\%$, 伴血氧饱和度降低 $>4\%$ 。阻塞性睡眠呼吸暂停诊断标准指每夜 7h 睡眠过程中呼吸暂停及低通气反复发作 30 次以上, 或睡眠呼吸暂停低通气指数 (AHI, 指平均每小时睡眠的呼吸暂停加上低通气次数) ≥ 5 。

1.3 统计学分析

采用 SPSS16.0 统计学软件进行统计分析。主要指标均进行正态性检验, 如符合正态分布采用独立样本 t 检验, 如不符合正态分布, 采用两样本的 Mann-Whitney U 检验。IR 的相关分析, 双变量符合正态分布采用 Pearson 相关分析, 双变量不符合正态分布采用 Spearman 相关分析; 应用多元线性逐步回归分析评价相关影响因素对 IR 的作用大小, 入选标准 0.05, 剔除标准 0.10。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较

睡眠呼吸暂停组的收缩压、TC、TG 和 LDL-C 均高于高血压组, 两组间年龄、舒张压和 HDL-C 等均无差异 (见表 1)。

2.2 IR 指标比较

睡眠呼吸暂停组的体质量、BMI、颈围、腰围、臀围、腰臀比、FPG、2hPG、Fins 和 HOMA-IR 均高于高血压组, 两组间身高、2hIns、HbA1C% 等无显著差异 (见表 2)。

表 1 两组患者一般临床资料比较

项目	OSAHS 组	高血压组	P
年龄	72.52 ± 2.00	70.61 ± 2.06	0.856
男/女	25/17	34/17	
收缩压(mmHg)	140.40 ± 2.88	133.00 ± 2.50	0.022
舒张压(mmHg)	78.69 ± 1.66	77.55 ± 1.57	0.632
TC(mmol/L)	4.70 ± 0.20	4.08 ± 0.10	0.008
TG(mmol/L)	1.68 ± 0.16	1.27 ± 0.10	0.041
LDL-C(mmol/L)	2.93 ± 0.18	2.41 ± 0.09	0.027
HDL-C(mmol/L)	1.06 ± 0.04	1.09 ± 0.04	0.487

2.3 睡眠呼吸指标比较

睡眠呼吸暂停组的呼吸暂停或低通气次数、呼吸暂停或低通气累计时间、AHI、平均血氧饱和度、血氧饱和度 < 90% 时间、血氧饱和度 < 90% 的缺氧事件总数、夜间平均血氧饱和度和睡眠期间血氧饱和度 < 90% 的时间占睡眠时间百分比均高于高血

压组(见表 3)。

表 2 两组患者 IR 指标比较

项目	OSAHS 组	高血压组	P
体质量(kg)	75.39 ± 2.58	66.87 ± 2.23	0.007
身高(m)	1.66 ± 0.01	1.67 ± 0.01	0.509
BMI(kg/m ²)	27.37 ± 0.80	23.79 ± 0.58	0.000
颈围(cm)	42.19 ± 0.68	39.37 ± 0.51	0.001
腰围(cm)	103.86 ± 2.20	94.47 ± 1.57	0.000
臀围(cm)	99.69 ± 1.36	96.33 ± 1.23	0.047
腰臀比(%)	103.97 ± 1.37	98.16 ± 1.24	0.001
FPG(mmol/L)	6.99 ± 0.47	5.49 ± 0.17	0.029
2hPG(mmol/L)	12.17 ± 0.90	9.94 ± 0.56	0.039
FIns(mU/L)	12.30 ± 2.49	6.49 ± 0.82	0.018
2hIns(mU/L)	76.43 ± 20.97	43.50 ± 9.54	0.275
HbA1C(%)	6.62 ± 0.28	6.33 ± 0.25	0.375
HOMA-IR	3.32 ± 0.49	1.71 ± 0.19	0.009

表 3 两组患者睡眠监测指标比较

项目	OSAHS 组	高血压组	P 值
呼吸暂停或低通气次数	95.10 ± 8.89	10.90 ± 1.41	< 0.01
呼吸暂停或低通气累计时间(min)	38.30 ± 4.58	4.21 ± 0.59	< 0.01
AHI	8.59 ± 0.64	0.83 ± 0.11	< 0.01
平均血氧饱和度(%)	91.27 ± 0.67	93.83 ± 0.30	< 0.01
血氧饱和度 < 90% 时间	12.21 ± 2.21	0.50 ± 0.12	< 0.01
血氧饱和度 < 90% 缺氧事件总数	47.31 ± 7.32	2.00 ± 0.49	< 0.01
夜间平均血氧饱和度(%)	86.40 ± 0.73	89.96 ± 0.59	< 0.01
睡眠期间血氧饱和度 < 90% 的时间占睡眠时间百分比	83.48 ± 0.67	41.08 ± 6.35	< 0.01

2.4 相关分析

Pearson 相关分析显示, IR 与 TC、TG、FIns、FPG、2hPG、体质量、BMI、颈围、腰围、臀围、腰臀比、呼吸暂停或低通气次数、呼吸暂停或低通气累计时间、AHI、血氧饱和度 < 90% 时间和血氧饱和度 < 90% 缺氧事件总数呈正相关, IR 与夜间平均血氧饱和度呈负相关(见表 4)。

2.5 多因素分析

以 IR 为因变量, 以体质量、BMI、颈围、腰围、臀围、腰臀比、TC、TG、FIns、FPG、2hPG、呼吸暂停或低通气次数、呼吸暂停或低通气累计时间、AHI、血氧饱和度 < 90% 时间、血氧饱和度 < 90% 缺氧事件总数、夜间平均血氧饱和度为自变量做多元线性逐步回归分析得出, FIns、FPG、腰围、呼吸暂停或低通气累计时间是 IR 的独立影响因素(见表 5)。

表 4 IR 与各指标的相关分析结果

	r	P 值
TC	0.262	0.014
TG	0.354	0.001
FIns	0.945	0.000
FPG	0.411	0.000
2hPG	0.481	0.000
体质量	0.316	0.003
BMI	0.413	0.000
颈围	0.296	0.005
腰围	0.557	0.000
臀围	0.409	0.000
腰臀比	0.431	0.000
呼吸暂停或低通气次数	0.338	0.001
呼吸暂停或低通气累计时间	0.296	0.005
AHI	0.335	0.001
血氧饱和度 < 90% 时间	0.292	0.006
血氧饱和度 < 90% 缺氧事件总数	0.328	0.002
夜间平均血氧饱和度	-0.283	0.001

表 5 IR 影响因素的多元线性回归分析

影响因素	B 值	β 值	t 值	P 值
常数项	-4.794		-6.237	<0.01
FIns	0.229	0.739	17.037	<0.01
FPG	0.480	0.504	12.502	<0.01
腰围	0.025	0.132	2.952	0.005
呼吸暂停或低通气 累计时间	-0.009	-0.112	-2.778	0.007

3 讨论

本研究发现,评价 IR 程度的 2 个定量指标 FIns 及 FPG 和 1 个定性指标腰围,在 OSAHS 组显著高于单纯高血压组。这提示高血压合并 OSAHS 较单纯高血压 IR 情况更严重。另一方面,提示 OSAHS 者更容易发生代谢异常,特别是糖代谢异常^[9-11]。

通过对 IR 的相关危险因素的多元线性逐步回归分析,发现 FIns、FPG、腰围及呼吸暂停或低通气累计时间是高血压合并 OSAHS 患者 IR 的独立影响因素。FIns、FPG 的标准化 β 值分别为 0.739 和 0.504,高于腰围、呼吸暂停或低通气累计时间的 0.132 和 -0.112。这可能提示:(1)高血压合并 OSAHS 患者的 IR 往往表现为 FPG 和 FIns 水平升高。患者夜间缺氧引起氧化应激反应,产生过量的氧自由基,使胰岛 β 细胞分泌胰岛素的功能受损,引起高胰岛素血症,可直接导致儿茶酚胺的过量分泌和肾脏的水钠潴留增加,更加剧 FPG 和 FIns 水平的进一步升高,形成恶性循环^[1,6,8,11,12]。(2)进一步分析 IR 的相关危险因素 β 值绝对值大小,提示 FIns 比 FPG 更加敏感。(3)腰围反映中心型肥胖的程度,高血压合并 OSAHS 患者的腰围增大,内脏尤其腹腔内脂肪的积聚多。脂肪细胞产生大量的血管紧张素 II 抑制前脂肪细胞的分化,直接导致脂类较少储存在脂肪组织,更多的脂类储存在骨骼肌、肝脏和胰腺组织中,从而引发体内脂肪再发布、IR、糖耐量受损、代谢综合征甚至糖尿病的发生^[8,11,13]。(4)OSAHS 患者由于腰围增大,仰卧位睡眠时会引起横膈的抬高而减少胸腔容积,进而影响上气道横径,加重呼吸暂停和夜间缺氧,进而引起 IR、向心性肥胖和代谢综合征,这与国外 Young 等研究结果一致^[12,14]。

总之,高血压合并 OSAHS 患者存在代谢异常,特别是糖代谢异常和夜间缺氧异常,这两者均参与 IR 进程。在临床工作中对这类患者要综合治疗和干预代谢异常。

参 考 文 献

[1] Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and

cardiovascular disease: an American Heart Association / American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing [J]. J Am Coll Cardiol, 2008,52(8):686-717.

[2] Sharabi Y, Dagan Y, Grossman E. Sleep apnea as a risk factor for hypertension [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2004, 13(3):359-364.

[3] 赵普庆,邓 兵. 阻塞性睡眠呼吸暂停促进高血压发生的机制[J]. 国际心血管病杂志, 2011, 38(3): 163-166.

[4] Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study[J]. Lancet, 2005, 365(12): 1046-1053.

[5] 何丽霞,李树华,石洪金,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与胰岛素抵抗的关系的临床研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2007,21(8):353-355.

[6] Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? [J]. Diabetes Care, 2008, 31(Suppl 2): s303-s309.

[7] Mancia G, Backer GD, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society Hypertension(ESH) and of the European Society of Cardiology(ESC)[J]. Euro Heart J,2007,28(12): 1462-1536.

[8] Sharma AM, Chetty VT. Obesity, hypertension, insulin resistance[J]. Acta Diabetol, 2005, 42(Suppl 1): s3-s8.

[9] 陈怀京,王小平,刘晓松,等. 高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者胰岛功能与氧化应激的关系[J]. 中华高血压杂志, 2010, 18(4): 321-324.

[10] 黎晓晖,钱小顺,李天志,等. 睡眠呼吸暂停综合征合并高血压与胰岛素抵抗的研究[J]. 军医进修学院学报, 2010, 31(4): 339-340.

[11] Brown LK. A waist is a terrible thing to mind: Central obesity, the metabolic syndrome, and sleep apnea hypopnea syndrome[J]. Chest, 2002,122(3): 774-778.

[12] 赵普庆,邓 兵,艾自胜,等. 高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停患者夜间缺氧与外部形态特征关系[J]. 同济大学学报(医学版), 2011, 32(6): 95-99.

[13] Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in glucose disposal in sleep-disordered breathing[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179(3): 235-240.

[14] Young T, Peppard P E, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing [J]. Appl Physiol, 2005, 99 (4): 1592-1599.

(收稿:2012-02-16 修回:2012-05-10)

(本文编辑:丁媛媛)