

高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停患者血清胱抑素 C 的危险因素

赵普庆 刘欣燕 贾 维 董斌斌 杨沁彤 吴 诚

【摘要】 目的:探讨高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)患者血清胱抑素(CysC)的危险因素。 方法:83 例高血压患者行血生化和多导睡眠仪检测,根据多导睡眠仪的监测结果,符合 OSA 诊断的 41 例患者作为高血压合并 OSA 组,42 例单纯高血压患者作为高血压组。 结果:(1)高血压合并 OSA 组的体质量、体质量指数、颈围、腰围、腰臀比、收缩压、夜间缺氧事件总数、夜间缺氧事件总时间、睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)、空腹血糖、餐后 2h 血糖、CysC、总胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇均高于高血压组(P 均 <0.05);(2)Pearson 相关或 Spearman 相关分析显示,血清 CysC 与体质量、颈围、腰围、腰臀比、夜间缺氧事件总数、夜间缺氧事件总时间和 AHI 呈正相关(P 均 <0.05);(3)多元线性逐步回归分析示仅夜间缺氧事件总数($\beta=0.484, P<0.05$)和 AHI($\beta=0.481, P<0.05$)与血清 CysC 的相关性有统计学意义。

结论:夜间缺氧事件总数和 AHI 是高血压合并 OSA 患者血清 CysC 的独立危险因素。

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停;高血压;血清胱抑素;夜间缺氧;危险因素

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.06.017

Risk factors of serum cystatin C in hypertensive patients with obstructive sleep apnea ZHAO Puqing¹, LIU Xinyan², JIA Wei¹, DONG Bingbing³, YANG Qintong⁴, WU Cheng¹. 1. Department of Respiratory; 2. Department of Scientific Research, Shanghai Traditional Chinese Medicine Integrated Hospital, Shanghai Traditional Chinese Medicine University, Shanghai 200082; 3. Department of Pediatrics, North Hospital of Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 201907; 4. Department of Traditional Chinese Surgery, Shanghai Traditional Chinese Medicine Integrated Hospital, Shanghai Traditional Chinese Medicine University, Shanghai 200082, China

【Abstract】 Objective: To investigate the risk factor of serum cystatin C in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. **Methods:** According to the results of polysomnograph (PSG), eighty-three hypertensive patients were divided into two groups: hypertension with OSA group ($n=41$) and hypertension group ($n=42$). Blood biochemical examinations were also performed. **Results:** (1) Weight, body mass index, neck circumference, waist circumference, waist-hip ratio, systolic blood pressure, total number of nocturnal hypoxic events, total time of nocturnal hypoxic events, apnea-hypopnea index (AHI), fasting plasma glucose, 2-hour plasma glucose, serum cystatin C, total cholesterol, triglyceride and low density lipoprotein cholesterol were significantly higher in hypertension with OSA group than those in hypertension group (all $P<0.05$). (2) Pearson or Spearman correlation analysis showed that serum cystatin C had significant positive correlation with weight, neck

基金项目:上海市卫生和计划生育委员会科研课题(201640098)

作者单位:200082 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院呼吸内科(赵普庆,贾 维,吴 诚);科研处(刘欣燕);脉管科(杨沁彤);201907 上海,复旦大学附属华山医院北院儿科(董斌斌)

通信作者:贾 维,Email:jia11wei11@sina.com

circumference, waist circumference, waist-hip ratio, total number of nocturnal hypoxic events, total time of nocturnal hypoxic events and AHI. (3) Multiple linear regression analysis showed that only total number of nocturnal hypoxic events ($\beta=0.484, P<0.05$) and AHI ($\beta=0.481, P<0.05$) had significant correlation with serum cystatin C. **Conclusion:** The total number of nocturnal hypoxic events and AHI are independent risk factors for serum cystatin C in hypertensive patients with OSA.

【Key words】 Obstructive sleep apnea; Hypertension; Serum cystatin C; Nocturnal hypoxia; Risk factor

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)患者发生夜间缺氧,可通过氧化应激、炎症反应、神经调节紊乱、血管内皮功能损伤和胰岛素抵抗等机制引起血压升高。高血压合并 OSA 是心脑血管事件(如卒中、心肌梗死等)的预后不良因素^[1-4]。

血清胱抑素 C(cystatin C, CysC)是肾小球滤过功能受损的标志物^[5],但也有研究报道血清 CysC 可作为高血压等心血管疾病的炎症指标^[6-7]。本研究旨在探讨高血压合并 OSA 患者的血清 CysC 是否参与夜间缺氧过程,并进一步了解影响血清 CysC 的危险因素,为高血压合并 OSA 患者的诊治提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2011 年 10 月至 2013 年 11 月在上海中医药大学附属上海市中西医结合医院内科就诊的高血压初诊患者共 83 例。入选患者符合 2010 年版《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。患者全部知情同意并签字行多导睡眠呼吸监测,结果符合 OSA 诊断标准的 41 例患者作为高血压合并 OSA 组,不符合 OSA 诊断标准的 42 例患者作为高血压组,OSA 诊断标准指每夜 7 h 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(apnea-hypopnea index, AHI,指平均每小时睡眠中呼吸暂停及低通气的次数) ≥ 5 ^[2]。排除标准:严重心脑血管并发症(如脑出血、脑梗死、心房颤动、心力衰竭、不稳定型心绞痛和心肌梗死等)、继发性高血压、外周血管病、慢性阻塞性肺疾病和肿瘤。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集 记录入选患者完整病史,测量患者身高、体质量、颈围、腰围、臀围和入院当日血压,计算体质量指数(BMI)和腰臀比。

1.2.2 睡眠呼吸监测 多导睡眠呼吸监测分析系

统采用 Alice-4PSG 记录仪(美国伟康公司)。患者检查前 3 d 不饮酒、咖啡和浓茶等兴奋性饮品;睡眠呼吸监测从当日 23:00 开始到次日 6:00 结束,共 7 h,监测指标包括呼吸暂停(口鼻气流完全停止 > 10 s)和低通气(基础气流量下降 $> 50\%$,伴指末氧饱和度降低 $> 4\%$)。

1.2.3 临床生化指标测定 患者于空腹 12 h 后采血,全自动生化分析仪测定空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)、血清尿素氮(BUN)、血清肌酐(Cr)、血清 CysC、血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析。计量资料呈正态分布的以均数 \pm 标准差表示,两组间比较采用成组 t 检验;计量资料呈非正态分布的采用中位数表示,两组间比较采用非参数检验(Mann-Whitney U 检验)。计数资料采用百分率表示,两组间比较采用卡方检验。分析血清 CysC 在两组间有统计学意义后,血清 CysC 的单因素相关分析采用 Pearson 相关或 Spearman 相关性检验。采用多元线性逐步回归分析评价相关影响因素对血清 CysC 的作用,入选标准为 0.05,剔除标准为 0.10。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床基线特征

高血压合并 OSA 组患者的体质量、BMI、颈围、腰围、腰臀比、收缩压、夜间缺氧事件总数、夜间缺氧事件总时间、AHI、FPG、2hPG、CysC、TC、TG 和 LDL-C 均高于高血压组(P 均 <0.05);高血压合并 OSA 组和高血压组的年龄、性别构成比、身高、臀围、舒张压、HbA1c、BUN、Cr 和 HDL-C 均无显著差异,见表 1。

2.2 血清 CysC 的单因素相关分析

Pearson 相关或 Spearman 相关分析显示,血清 CysC 与体质量、颈围、腰围、腰臀比、夜间缺氧事件

总数、夜间缺氧事件总时间和 AHI 呈正相关(P 均 <0.05); 与 BMI、收缩压、FPG、2 hPG、TC、TG 和 LDL-C 无相关性,见表 2。

表 1 两组患者临床基线特征的比较

项目	高血压合并 OSA 组	高血压组	P 值
年龄/岁	76(25~93)	76(31~91)	0.364
男性/女性	24/17	29/13	0.319
体质量/kg	75.87±16.65	68.35±16.20	0.022
身高/m	1.66±0.08	1.68±0.09	0.153
BMI/kg·m ⁻²	27.56±5.10	24.00±4.09	0.001
颈围/cm	42.22±4.49	39.57±3.78	0.005
腰围/cm	104.15±14.31	94.14±11.16	0.000
臀围/cm	99.68±8.93	97.10±9.00	0.142
腰臀比/%	104.26±8.75	97.03±8.49	0.000
收缩压/mmHg	140.41±18.87	134.43±18.91	0.041
舒张压/mmHg	78.41±10.72	77.55±19.03	0.753
夜间缺氧事件总数/次	95.85±58.11	11.33±10.55	0.000
夜间缺氧事件总时间/min	37.48±30.02	4.38±0.68	0.000
AHI	8.60±4.18	0.87±0.82	0.000
FPG/mmol·L ⁻¹	7.03±3.07	5.38±1.15	0.015
2 hPG/mmol·L ⁻¹	12.17±5.41	9.65±3.60	0.029
HbA1c/%	6.62±1.71	6.01±1.40	0.105
BUN/mmol·L ⁻¹	7.98±1.26	6.92±0.92	0.404
Cr/ μ mol·L ⁻¹	87.10±40.38	75.05±21.41	0.212
CysC/mg·L ⁻¹	1.22±0.50	0.94±0.20	0.004
TC/mmol·L ⁻¹	4.68±1.33	4.04±0.76	0.009
TG/mmol·L ⁻¹	1.64±1.02	1.21±0.71	0.017
LDL-C/mmol·L ⁻¹	2.93±1.16	2.40±0.68	0.031
HDL-C/mmol·L ⁻¹	1.06±0.25	1.10±0.28	0.475

2.3 血清 CysC 的多因素相关分析

以血清 CysC 为因变量,以体质量、颈围、腰围、腰臀比、夜间缺氧事件总数、夜间缺氧事件总时间和 AHI 为自变量建立多元线性逐步回归模型,仅夜间缺氧事件总数($\beta=0.484, P<0.05$)和 AHI($\beta=0.481, P<0.05$)与血清 CysC 的相关性有统计学意义,夜间缺氧事件总数和 AHI 是血清 CysC 的独立

危险因素,见表 3。

表 2 血清 CysC 的单因素相关分析

临床指标	CysC	
	r 或 r_s	P 值
体质量	0.273	0.025
BMI	0.234	0.056
颈围	0.278	0.023
腰围	0.283	0.002
腰臀比	0.257	0.036
收缩压	0.188	0.128
夜间缺氧事件总数	0.248	0.043
夜间缺氧事件总时间	0.280	0.022
AHI	0.249	0.042
FPG	0.024	0.849
2 hPG	0.123	0.365
TC	-0.086	0.490
TG	-0.131	0.292
LDL-C	-0.073	0.559

表 3 血清 CysC 的多元线性逐步回归分析

影响因素	B 值	标准化回归系数 β 值	t 值	P 值
常数项	0.905		15.672	0.000
夜间缺氧事件总数	0.003	0.484	4.464	0.000
AHI	0.039	0.481	4.429	0.000
颈围	0.167	0.185	1.504	0.137
腰臀比	0.153	0.166	1.343	0.184
腰围	0.099	0.110	0.881	0.381
体质量	0.205	0.062	0.496	0.621
夜间缺氧事件总时间	0.088	0.044	0.354	0.724

3 讨论

OSA 是一种全身性疾病,赵普庆等^[8]研究发现高血压合并 OSA 患者存在夜间平均收缩压和舒张压升高,还常伴有非杓型血压比例和血压变异性增加,易导致全身动脉血管损伤。高血压合并 OSA 患者发生夜间缺氧/再氧合的过程中,氧化应激增强,可产生多种氧自由基损伤胰岛 β 细胞功能而产生胰岛素抵抗,进一步加重全身动脉血管损伤^[9-10],因此应重视并干预高血压合并 OSA 患者夜间缺氧的过程。

Zhang 等^[11]通过前瞻性研究发现,国内>40 岁有严重 OSA 而无并发症的男性患者,在校正混杂因素后,AHI 和血清 CysC 水平呈显著正相关($\beta=0.284, P=0.007$)。Kato 等^[12]研究 267 例无慢性肾脏病的 OSA 患者,在校正年龄、BMI ≥ 25 kg/m²、高血压和糖尿病后,经 logistic 回归分析发现 AHI ≥ 30 次/h 的重度 OSA 是血清 CysC 最大四分位数(≥ 0.88 mg/L)的独立变量(OR = 2.04, 95%CI: 1.04~4.01, $P=0.04$);同时还发现血清 CysC 较少受性别、年龄和肌肉质量等因素的影响,相比血肌酐可更敏感地发现潜在的慢性肾脏病。提示 OSA 患者血清 CysC 水平与反映夜间缺氧严重程度的 AHI 有密切关联,此类患者同时需随访肾小球滤过功能和有无心血管事件的发生。此外,李莉等^[13]研究发现 OSA 患者血清 CysC 通过抑制内源性半胱氨酸蛋白酶活性引起血浆同型半胱氨酸水平升高,一方面可以通过损伤血管内皮细胞的稳定性和完整性引起炎症反应,另一方面可以影响中性粒细胞的迁移,加重血管内皮炎症反应。因此,上述研究结果也证实了血清 CysC 可作为心血管疾病的炎症指标^[6-7]。本研究发现高血压合并 OSA 组患者的血清 CysC 水平、夜间缺氧事件总数和 AHI 均高于高血压组,结合多元线性逐步回归结果提示夜间缺氧事件总数和 AHI 是血清 CysC 的独立危险因素,说明高血压合并 OSA 组患者相比高血压组患者在夜间缺氧时发生时的氧化应激反应、血管内皮损伤和炎症反应更严重,而血清 CysC 作为心血管疾病的炎症指标可反映夜间缺氧的情况^[14]。

总之,本研究发现高血压合并 OSA 患者的血清 CysC 与夜间缺氧事件总数和 AHI 密切相关,提示对于该类患者应尽快行睡眠呼吸监测,严重患者应尽早行持续正压通气(CPAP)治疗。

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]. Circulation, 2008, 118(10):1080-1111.

- [2] 睡眠呼吸暂停与心血管疾病专家共识组. 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.
- [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] 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发生颈动脉粥样硬化的危险因素[J]. 上海医学, 2012, 35(6):877-880.
- [5] Mussap M, Plebani M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2004, 41(5-6): 467-550.
- [6] Salgado JV, Souza FL, Salgado BJ. How to understand the association between cystatin C levels and cardiovascular disease; Imbalance, counterbalance, or consequence? [J]. J Cardiol, 2013, 62(6):331-335.
- [7] Evangelopoulos AA, Vallianou NG, Bountziouka V, et al. Association between serum cystatin C, monocytes and other inflammatory markers [J]. Intern Med, 2012, 42(5): 517-522.
- [8] 赵普庆,邓 兵,毛 玉,等. 高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征动态血压临床分析[J]. 国际心血管病杂志, 2011, 38(4):253-256.
- [9] 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胰岛素抵抗临床分析[J]. 国际心血管病杂志, 2012, 39(4):251-254.
- [10] 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.
- [11] Zhang XB, Lin QC, Deng CS, et al. Elevated serum cystatin C in severe OSA younger men without complications[J]. Sleep Breath, 2013, 17(1): 235-241.
- [12] Kato K, Takata Y, Usui Y, et al. Severe obstructive sleep apnea increases cystatin C in clinically latent renal dysfunction [J]. Respiratory Med, 2011, 105(4): 643-649.
- [13] 李 莉,余 勤. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清胱蛋白酶抑制剂 C 水平及尿系列酶活性的变化[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2006, 5(5): 366-369.
- [14] 侯婷婷,周 川,谢 萍,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征相关性高血压患者血清胱抑素 C 和超氧化物歧化酶水平的变化[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(5): 463-466.

(收稿:2016-09-27 修回:2016-10-21)

(本文编辑:胡晓静)