

醛固酮增多症与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的关系及治疗

李明艳 朱理敏

【摘要】 醛固酮增多症和阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)关系密切,可协同增加心血管病风险。醛固酮增多症患者 OSAHS 发病率升高,而 OSAHS 患者血浆醛固酮水平也明显升高。OSAHS 可通过低氧血症兴奋交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统,促进醛固酮释放;OSAHS 患者多合并肥胖,脂肪细胞及其衍生因子也可增加醛固酮的分泌。醛固酮增多症的水钠潴留增加夜间咽喉部水肿,加重 OSAHS。对于合并醛固酮增多症的 OSAHS 患者,生活方式的改变、持续气道正压通气、盐皮质激素受体拮抗剂是有效的治疗方法。

【关键词】 醛固酮增多症;睡眠呼吸暂停综合征;醛固酮

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.04.002

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)是一种睡眠障碍性疾病,指睡眠时上气道塌陷、阻塞引起呼吸暂停和通气不足,常伴有打鼾、睡眠结构紊乱及频繁发生的血氧饱和度下降。反复的低氧血症、高碳酸血症、觉醒反应和胸腔内负压大幅波动可造成多脏器损伤,导致高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心律失常和糖尿病等并发症。流行病学研究发现,30%~50%高血压患者合并 OSAHS,50%~92% OSAHS 患者合并高血压^[1]。OSAHS 导致高血压的主要机制为交感神经兴奋性增强、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)活性增强、血管内皮功能损伤、炎症和氧化应激等^[2]。Di Murro 等^[3]报道 OSAHS 患者中原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)的患病率达 34%。国际内分泌学会据此在 2016 年修订的《原发性醛固酮增多症的临床实践指南:筛查、诊断和治疗》^[4]中要求对 OSAHS 患者进行 PA 筛查。本文介绍 OSAHS 与醛固酮增多症的关系及合并醛固酮增多症的 OSAHS 患者的临床治疗。

1 流行病学研究

1.1 OSAHS 患者血浆醛固酮水平的变化

研究发现 OSAHS 患者中存在 RAAS 激活,血浆醛固酮水平较无 OSAHS 的患者显著升高。2016 年的一项荟萃分析显示,OSAHS 患者与对照组相比,血浆醛固酮水平升高 1.35 ng/mL (95% CI: 0.88~1.82, $P<0.00001$),而 OSAHS 合并高血压患者的血浆醛固酮水平较单纯 OSAHS 患者升高 1.32 ng/mL (95% CI: 0.58~2.07, $P=0.0005$)^[5]。血浆醛固酮水平随着 OSAHS 严重程度的指标——睡眠呼吸暂停指数(apnea hypopnea index, AHI)的增加而升高^[6]。在难治性高血压患者的相关研究中,血浆醛固酮水平与 OSAHS 严重程度并不一致。Gonzaga 等^[7]发现血、尿醛固酮水平与 OSAHS 的严重程度呈正相关,但是 Muxfeldt 等^[8]在一项纳入 347 例难治性高血压患者的横断面研究中,发现中、重度 OSAHS 患者的醛固酮水平与轻度 OSAHS 患者无显著差异。

1.2 醛固酮增多症患者 OSAHS 的发病率

一项以高血压患者为研究对象的回顾性研究将血浆醛固酮水平与肾素活性比值(plasma aldosterone to renin activity ratio, ARR) >30 (ng·dL⁻¹: ng·mL⁻¹·h⁻¹)且血浆醛固酮 >20 ng/dL 或者 ARR >50 (ng·dL⁻¹: ng·mL⁻¹·h⁻¹)定义为醛固酮增多症,发现醛固酮增多症患者与非醛固酮增多症患者相比,血压水平 $[(144.8 \pm$

1.0) mmHg/(80.9 ± 0.5) mmHg 对 (137.0 ± 0.5) mmHg/(77.3 ± 0.3) mmHg, $P < 0.001$] 和 OSAHS 发生率 (18% 对 8.8%, $P < 0.001$) 明显升高; 通过多元回归分析, 排除年龄、性别、体质量指数 (BMI)、种族、糖尿病及慢性心力衰竭等混杂因素后, 醛固酮增多症患者 OSAHS 的发病率仍较非醛固酮增多症升高 1.8 倍^[9]。另一项研究以肾素 < 1 ng/mL 和 24 h 尿醛固酮 > 12 ng 作为醛固酮增多症的诊断标准, 发现在排除继发性高血压的难治性高血压患者中, 醛固酮增多症患者 OSAHS 的发病率为 84%, 醛固酮正常者 OSAHS 的发病率为 74%^[7]。杨丽睿等^[10] 研究也显示醛固酮增多症组 OSAHS 患病率 (88.24% 对 67.57%, $P < 0.05$) 及 AHI [(8.91 ± 14.57) 次/h 对 (17.28 ± 10.13) 次/h, $P < 0.01$] 明显高于非醛固酮增多症组。在确诊 PA 的患者中, OSAHS 的发生率为 6.7%^[11]; 在难治性高血压患者中, PA 合并 OSAHS 的比例达 59.4%^[12]。

总之, OSAHS 患者尤其在合并难治性高血压时血浆醛固酮水平升高, 而醛固酮增多症患者的 OSAHS 发病率也是升高的, 高血浆醛固酮水平与 OSAHS 可能存在相关性。

2 OSAHS 与醛固酮

2.1 OSAHS 患者醛固酮水平增高的机制

OSAHS 促进醛固酮释放增加主要是由于夜间反复发生的低氧血症和高碳酸血症激活交感神经系统^[13], 交感神经系统通过激活肾上腺素 β_1 受体促进肾球旁细胞释放肾素, 继而激活 RAAS, 最终血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 刺激肾上腺皮质球状带使醛固酮合成增加。此外, 肥胖是 OSAHS 常见的合并症, 60%~90% OSAHS 患者 BMI ≥ 28 kg/m²^[14]。肥胖患者的醛固酮水平与 BMI 呈正相关。肥胖患者除了 RAAS 激活外, 脂肪细胞衍生因子及脂肪细胞均可促进醛固酮的分泌。瘦素、骨桥蛋白、CTRP-1 等脂肪细胞衍生因子在人类肾上腺皮质球状带细胞上存在相应受体, 可以通过增加钙离子浓度促进编码醛固酮合成酶的 CYP11B2 基因的表达, 增加醛固酮分泌。Ang II 等还可刺激脂肪细胞本身在局部分泌醛固酮并释放到循环中^[15], 提示肥胖不仅可加重 OSAHS, 并且可通过脂肪细胞及其衍生因子诱发醛固酮增多症。因此, OSAHS 中醛固酮水平升高继发于 RAAS 的激活, 另外也受到脂肪组织的直接刺激作用。

2.2 醛固酮增多症加重 OSAHS 的机制

醛固酮增多症可以加重颈部黏膜下水肿, 促进 OSAHS 的发生发展。醛固酮可以通过促进肾远曲小管和集合管上皮细胞钠泵的转运, 增加肾小管上皮细胞对钠离子的主动重吸收, 导致水钠储留、血容量增加, 促使体液从血管内进入周围组织, 增加睡眠时上气道的组织水肿程度和上气道阻力, 加重 OSAHS^[16]。Kasai 等^[17] 研究发现, 接受利尿剂强化治疗 (美托拉宗 2.5 mg/d 和螺内酯 25 mg/d 连续口服 7 d, 之后剂量翻倍继续服用 7 d) 的中重度 OSAHS 患者 (AHI ≥ 20 次/h), 下肢液体容积及颈围明显下降 [(-418.1 ± 177.5) mL 对 (-307.5 ± 161.9) mL, (1.2 ± 0.6) cm 对 (0.7 ± 0.4) cm, P 均 < 0.001], AHI 由 (57.7 ± 33.0) 次/h 降至 (48.5 ± 28.2) 次/h ($P = 0.005$)。此外, 正常睡眠过程中由于体位及重力作用部位的改变, 体液在下肢与头部间重新分布, 即腿部体液减少, 而颈部、咽喉部体液增加。醛固酮增多症引起的高容量状态会进一步加重上气道管腔黏膜下水肿, 使之发生一定程度的狭窄^[18]。磁共振成像体积分析技术显示舌和咽侧壁体积增加是 OSAHS 的独立危险因素^[19]。另有研究显示, 难治性高血压合并 OSAHS 的患者夜间睡眠时腿部容量的减少程度显著高于非难治性高血压合并 OSAHS 的患者, 与 AHI 呈显著正相关^[20]。因此, 醛固酮增多症患者包括 PA 患者 OSAHS 发病率升高与醛固酮水平升高直接相关。

醛固酮增多症与 OSAHS 相互作用, 形成恶性循环, 进一步加重患者的临床表现。目前关于两者相互关系的临床观察研究较多, 而病理生理机制研究不多, 有待进一步完善基础研究。

3 OSAHS 合并醛固酮增多症的治疗

3.1 生活方式的改变

对于 OSAHS 合并醛固酮增多症的患者, 改变生活方式是治疗的基础。OSAHS 患者常伴有肥胖, 通过减轻体质量、降低血容量既可以降低血压、减少降压药物的使用数量, 还可以改善 OSAHS 症状。研究发现, 肥胖者体质量下降 5%, 血浆醛固酮水平可下降 31%^[21]。此外, 低钠饮食和夜间高枕睡眠可降低容量负荷, 减少颈部体液的增加, 有效缓解气道黏膜水肿, 降低气道阻力, 缓解 OSAHS 症状^[22]。

3.2 持续气道正压通气治疗

持续气道正压通气 (continuous positive airway

pressure, CPAP)是合并醛固酮增多症的 OSAHS 患者的有效治疗措施。研究发现,经过 CPAP(夜间使用时间 ≥ 4 h)治疗 12 个月后,OSAHS 合并代谢综合征患者血浆醛固酮水平较治疗前显著下降 $[(16.7 \pm 8.7) \text{ ng/dL}$ 对 $(12.6 \pm 9.4) \text{ ng/dL}$, $P = 0.012]$ ^[6]。CPAP 治疗在降低醛固酮的同时还可以控制血压^[23]。

3.3 盐皮质激素受体拮抗剂

盐皮质激素受体拮抗剂是治疗 OSAHS 合并醛固酮增多症患者的主要药物,通过减少水钠重吸收减少液体潴留,能有效缓解平卧时因体液重新分布引起的气道组织水肿加重,缓解 OSAHS 症状,代表性药物有螺内酯、依普利酮^[24-25]。此外,合并醛固酮增多症的 OSAHS 患者与醛固酮正常的 OSAHS 患者相比,代谢综合征和靶器官损害(包括肾功能不全和左心室肥厚等)更加严重^[6,12],而螺内酯等药物可以有效改善代谢综合征(糖、脂代谢异常),减少蛋白尿,改善心室结构和功能^[26-28],从而延缓心血管疾病并发症的发生和发展。

综上所述,OSAHS 患者醛固酮水平升高,与疾病的严重程度呈正相关。OSAHS 患者中 PA 发病率增高。OSAHS 可以通过激活 RAAS、脂肪细胞和脂肪细胞衍生因子等促进醛固酮分泌。醛固酮增多症,包括 PA,可通过增加体液潴留,促进颈部、咽喉部的黏膜下水肿使上气道狭窄从而加重 OSAHS。对于合并醛固酮增多症的 OSAHS 患者,生活方式的改变、CPAP 治疗和盐皮质激素受体拮抗剂是目前认可的有效治疗方法。

参 考 文 献

[1] 中国医师协会高血压专业委员会,中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停相关性高血压临床诊断和治疗专家共识[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2013, 12(5):435-441.

[2] 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.

[3] Di Murro A, Petramala L, Cotesta D, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in patients with sleep apnoea: prevalence of primary aldosteronism[J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2010, 11(3):165-172.

[4] Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management

of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(5):1889-1916.

[5] Jin ZN, Wei YX. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system[J]. J Geriatr Cardiol, 2016, 13(4):333-343.

[6] Barceló A, Piérola J, Esquinas C, et al. Relationship between aldosterone and the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: effect of continuous positive airway pressure treatment[J]. PLoS One, 2014, 9(1):e84362.

[7] Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI, et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension[J]. J Clin Sleep Med, 2010, 6(4):363-368.

[8] Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimaraes GM, et al. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension[J]. Am J Hypertens, 2014, 27(8):1069-1078.

[9] Sim JJ, Yan EH, Liu IL, et al. Positive relationship of sleep apnea to hyperaldosteronism in an ethnically diverse population[J]. J Hypertens, 2011, 29(8):1553-1559.

[10] 杨丽睿, 孙 腾, 张慧敏, 等. 难治性高血压患者阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与醛固酮水平的相关性[J]. 中华高血压杂志, 2013, 21(11):1028-1032.

[11] Born-Fromberg E, Reincke M, Rump LC, et al. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's Registry[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(4):1125-1130.

[12] Prejbisz A, Florczak E, Klisiewicz AA, et al. Relationship between primary aldosteronism and obstructive sleep apnoea, metabolic abnormalities and cardiac structure in patients with resistant hypertension[J]. Endokrynol Pol, 2013, 64(5):363-367.

[13] Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea[J]. Acta Physiol Scand, 2003, 177(3):385-390.

[14] 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):262-263.

[15] Dinh Cat AN, Friederich-Persson M, White A, et al. Adipocytes, aldosterone and obesity-related hypertension[J]. J Mol Endocrinol, 2016, 57(1):F7-F21.

[16] Dudenbostel T, Calhoun DA. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone[J]. J Hum Hypertens, 2012, 26(5):281-287.

[17] Kasai T, Bradley TD, Friedman O, et al. Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension[J]. J Hypertens, 2014, 32(3):673-680.

- [33] Flaker GC, Pogue J, Yusuf S, et al. Cognitive function and anticoagulation control in patients with atrial fibrillation[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010, 3(3):277-283.
- [34] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation; an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(21):2719-2747.
- [35] von Bary C, Deneke T, Arentz T, et al. Silent cerebral events as a result of left atrial catheter ablation do not cause neuropsychological sequelae—a MRI-controlled multicenter study[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2015, 43(3):217-226.
- [36] van Kuilenburg J, Lappegard KT, Sexton J, et al. Persisting thrombin activity in elderly patients with atrial fibrillation on oral anticoagulation is decreased by anti-inflammatory therapy with intensive cholesterol-lowering treatment [J]. *J Clin Lipidol*, 2011, 5(4):273-280.
- [37] Lappegard KT, Pop-Purceleanu M, van Heerde W, et al. Improved neurocognitive functions correlate with reduced inflammatory burden in atrial fibrillation patients treated with intensive cholesterol lowering therapy [J]. *J Neuroinflammation*, 2013, 10:78.

(收稿:2017-03-06 修回:2017-05-12)

(本文编辑:丁媛媛)

(上接第 198 页)

- [18] White LH, Bradley TD, Logan AG. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea in hypertensive patients: role of fluid retention and nocturnal rostral fluid shift [J]. *J Hum Hypertens*, 2015, 29(6):342-350.
- [19] Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 168(5):522-530.
- [20] Friedman O, Bradley TD, Chan CT, et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension [J]. *Hypertension*, 2010, 56(6):1077-1082.
- [21] Engeli S, Böhnke J, Gorzelniak K, et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system [J]. *Hypertension*, 2005, 45(3):356-362.
- [22] Pimenta E, Stowasser M, Gordon RD, et al. Increased dietary sodium is related to severity of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism[J]. *Chest*, 2013, 143(4):978-983.
- [23] Lloberes P, Sampol G, Espinel E, et al. A randomized controlled study of CPAP effect on plasma aldosterone concentration in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea[J]. *J Hypertens*, 2014, 32(8):1650-1657.
- [24] Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report [J]. *J Hum Hypertens*, 2010, 24(8):532-537.
- [25] Krasinska B, Miazga A, Cofta SA, et al. Effect of eplerenone on the severity of obstructive sleep apnea and arterial stiffness in patients with resistant arterial hypertension[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2016, 126(5):330-339.
- [26] Li X, Qi Y, Li Y, et al. Impact of mineralocorticoid receptor antagonists on changes in cardiac structure and function of left ventricular dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(2):156-165.
- [27] Dhaybi OA, Bakris G. Mineralocorticoid antagonists in chronic kidney disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2017, 26(1):50-55.
- [28] Pitt B. Mineralocorticoid receptor antagonists for the treatment of hypertension and the metabolic syndrome[J]. *Hypertension*, 2015, 65(1):41-42.

(收稿:2017-02-20 修回:2017-05-25)

(本文编辑:胡晓静)