

in heart failure: a double-blind, prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 73: 234-237.

[8] Hu K, Li QQ, Yang J, et al. The role of high-frequency jet ventilation in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*, 2006, 106: 224- 231.

[9] Yumino D, Wang H, Floras JS, et al. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail*, 2009, 15: 279-285.

[10] Bradley TD, Logan AG, Kimoff EJ, et al. For the CANPAP Investigators. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med*, 2005, 353: 2025-2033.

• 专题笔谈 •

老年睡眠呼吸暂停低通气综合征与代谢综合征

魏翠英 董霄松

睡眠呼吸暂停低通气综合征 (sleep apnea-hypopnea syndrome, SAHS) 不仅患病率高, 且潜在危害大。因其在睡眠期间反复出现呼吸暂停或低通气导致低氧血症和高碳酸血症, 已成为多种全身性疾病的独立危险因素。老年人患病率尤其高, 65 岁以上社区老人中 SAHS 患病率高达 62%^[1]。近年来的研究提示, SAHS 与肥胖、高血压、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、糖耐量减低和高脂血症等心血管危险因素独立相关, 而这些因素都是代谢综合征 (metabolism syndrome, MS) 的组成成分。因此提出了“Z”综合征的概念, 包括高血压、肥胖、胰岛素抵抗、高血糖、高脂血症及阻塞性睡眠呼吸暂停^[2]。

1 睡眠呼吸暂停低通气综合征与代谢综合征的患病情况

Coughlin 等^[3, 4] 对 61 例男性 SAHS 患者的 MS 发病情况进行研究, 发现正常对照组 MS 的患病率仅为 35%, SAHS 患者 MS 的患病率为 87%, 并认为 SAHS 与 MS 呈独立相关, 都是多种心血管疾病发生和发展的重要原因。大型流行病学研究发现, MS 的年龄分布和 SAHS 相似。特别是第三届国家健康和营养研究调查 1988—1994 年对美国人群 MS 发病率的研究表明, MS 发病率与随年龄增长 IR 密切相关, 发病年龄高峰在 50~70 岁, 之后下降。女性绝经增加了发生 MS 的危险性。SAHS 和 MS 年龄分布的相似提示两者之间存在密切联系。由于两者的病理生理机制并不完全相同,

目前尚缺乏足够的研究资料来证实两者的确切关系。究竟是睡眠呼吸暂停引起了相关的代谢紊乱, 还是 MS 各组分因存在共同的发病基础而聚集发生尚不清楚。

2 睡眠呼吸暂停低通气综合征、代谢综合征与高血压

阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 患者中有一半伴有高血压, 而高血压患者中 SAHS 的患病率亦高达 30%~50%。患有 SAHS 人群 4 年后高血压发生率是普通人群的 3 倍。高血压 SAHS 者容易出现药物抵抗从而成为顽固性高血压, 持续正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 治疗可使血压改善。因此, 目前认为 SAHS 是引发高血压的重要原因之一。“Z”综合征中各组成成分均可以导致血管结构和功能的异常改变, 但 SAHS 相关的高血压有其自身特点。

2.1 “Z”综合征患者血压昼夜节律的异常变化
非杓型血压 (即夜间高负荷血压) 最常见, 这是导致血管病变进展的重要原因。国外大型研究显示, 具有心血管高危因素的患者较易出现非杓型血压。以 24h 动态血压监测的方法也发现, SAHS 患者的平均动脉压明显高于完全匹配的单纯打鼾者, 且增高的程度与呼吸暂停低通气指数 (apnea-hypopnea index, AHI) 呈正相关。

2.2 SAHS 患者夜间反复的呼吸暂停导致血压的急性波动 动脉血管的舒缩反应钝化, 使动脉硬度

收稿日期: 2009-06-24

作者单位: 014010 包头市, 包头医学院第一附属医院内分泌科 (魏翠英)

通讯作者: 董霄松, Tel: 010-88325261, E-mail: dongxs_2000@yahoo.com

增加。而 SAHS 引起的血管内皮功能紊乱和动脉硬化增加可使心脑血管疾病发病率和死亡率明显增高。Jelic 等^[5]发现,阻塞性呼吸事件时动脉硬化(如脉搏波速度、踝臂指数等指标)明显增高,增高的程度与 SAHS 的严重程度正相关。我们的研究也发现,SAHS 患者的动脉硬化经过一夜的睡眠后显著升高,且对 CPAP 治疗的反应要快于血压的变化,提示动脉硬化是反映 OSA 血管损害的更为敏感的指标。

3 睡眠呼吸暂停低通气综合征、代谢综合征与糖尿病

老年是糖尿病的危险因素,而 SAHS 与糖代谢紊乱关系密切。不少来自人群、临床及实验室的研究指出,SAHS 与糖代谢紊乱独立相关,可能是糖代谢紊乱的原因,而 2 型糖尿病也可能是 SAHS 的重要危险因素。但目前关于 SAHS 本身是否引起或加重糖尿病的研究尚少,结果也并不一致。

3.1 OSA 与糖代谢紊乱关系的观察性研究 来自普通人群的研究报道 OSA 与糖代谢具有独立于肥胖的相关性。样本量最大的一项研究纳入 595 位参与者,对他们进行多导睡眠监测和口服葡萄糖耐量试验检查,发现阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)中 30.1%合并 2 型糖尿病,20%合并糖耐量减低;而单纯鼾症者 13.9%合并 2 型糖尿病,13.9%单合并糖耐量降低;在除外年龄、体重指数(body mass index, BMI)的影响外,随 OSAHS 的严重程度增高,空腹及餐后血糖水平增高、胰岛素敏感性的降低,除年龄、BMI 之外,AHI 是餐后血糖和胰岛素敏感性的独立危险因素,此研究提示,OSA 与 2 型糖尿病和糖耐量减低具有独立于年龄和肥胖之外相关^[6]。该研究样本量大、评估参数客观,具有一定说服力,但未包括女性、无腹型肥胖的参数是其主要局限。Ip 等^[7]研究发现,除肥胖外,AHI 及睡眠中的最低氧饱和度也是 IR 的独立决定因素,AHI 增加 1 次/h,用以评估 IR 的空腹胰岛素和稳态模型评估法(homeostasis model assessment, HOMA)-IR 上升 0.5%。上述两个研究采用不同方法评估糖代谢紊乱的状态,一致发现 OSAHS 与糖代谢紊乱的相关性独立于 BMI 之外,但该研究缺乏中心型肥胖的指标。新近,一个以 CT 定量分析 OSA 患者内脏和皮下脂肪的横断面研究报道,重度 OSAHS 患者的空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR、血压均显著高于轻中度 OSA 患者;HOMA-IR 不仅与 BMI、内脏及皮下脂肪含量相关,还与 AHI、最低氧饱和度、氧饱和度降低的时间长短相关;多元逐步回归分析发现,BMI、AHI、

脂联素与 HOMA-IR 独立相关。上述文献表明,OSA 与 IR 具有独立于肥胖的相关。

Punjabi 等^[8]对 150 位无心肺疾病的美国社区居民研究发现,在校正 BMI 和体脂百分比后,OSA 患者发生糖耐量降低比率是非 OSA 的 2.15 倍;即使同时校正 AHI 后,夜间氧饱和度每降低 4%,发生糖耐量减低风险增高 1.99 倍。但该研究未包括女性。近期,Sulit 等^[9]发现,氧饱和度小于 90%的时间百分比与糖耐量降低密切相关,当氧饱和度 <90%的时间占总睡眠时间的 2%以上时,糖耐量降低的风险为其他人的 2.33 倍。大型多中心睡眠及心脏健康研究(Sleep Heart Health Study, SHHS)结果表明,在平衡了性别、年龄、BMI、腰围后,轻度 OSA(5<AHI<15)组的 OSA 空腹血糖升高的危险度为正常对照的 1.27 倍,重度 OSA 组(AHI≥15)为 1.47 倍;并且 OSA 相关的低氧与糖耐量降低独立相关^[10]。上述研究提示,OSA 与糖耐量降低和 IR 独立相关。少数小样本研究不支持 OSA 与糖代谢紊乱独立相关。

总之,基于临床、人群的横断研究虽然提示 OSA 与糖代谢独立相关,但难以证明 OSAHS 与糖代谢之间是否存在因果关系。

3.2 OSA 与糖代谢是否因果关系的研究 威斯康辛睡眠队列研究(Wisconsin Sleep Cohort Study)是少数以多导睡眠监测评估 OSA 的大型纵向研究,该研究纳入 1387 位美国高加索人(男性 779 位),对其中的 987 位进行了为期 4 年的随访,以 4 年内发生 2 型糖尿病为终点,糖尿病的诊断由单独内科医生确定或内科医生结合空腹血糖≥7.06mmol/L 确定,结果发现,基线时 AHI>15 者中 14.7%合并糖尿病,AHI<5 者中为 2.8%,在校正了年龄、性别和 BMI 后,前者患糖尿病的风险是后者的 2.3 倍。但是,4 年随访结束时,控制同样的混杂因素后,未能证明 OSAHS 是促进糖尿病发生的原因。可能原因:该研究对 2 型糖尿病的诊断以内科医生的主观判断可能偏倚、餐后血糖未被考虑可能漏诊、胰岛素敏感性的变化未予评估、4 年随访时间太短等。另一项大样本长时间随访研究表明,习惯性打鼾与 2 型糖尿病的发生独立相关^[11]。少数在非肥胖人群进行的研究支持打鼾与糖代谢紊乱具有独立于肥胖之外的相关^[12]。

CPAP 是治疗 OSAHS 的可靠方法,评价 CPAP 干预对糖-胰岛素代谢的效果是研究二者间是否存在因果关系的另一个方法。但研究较少,现有的 16 项结果不一致。高胰岛素正葡萄糖钳夹法

为观察 IR 的“金标准”。Harsch 等^[13]观察了 40 例非糖尿病的中重度 OSAHS 患者 CPAP 治疗前后胰岛素敏感性的变化,结果发现,在治疗 2d 后胰岛素敏感性即有改善,并持续到治疗 3 个月时,而体重无变化,提示 OSAHS 是胰岛素敏感性降低的原因;他们同时还发现,胰岛素敏感性的改善在 BMI > 30kg/m² 的肥胖患者是有限的,同一小组的另一项研究报告,9 例肥胖的 2 型糖尿病患者的胰岛素敏感性在 CPAP 治疗 2d 时无改善,治疗 3 个月后有显著改善。提示肥胖者的胰岛素敏感性改善需要更长时间的 CPAP 治疗。对最初入组的患者持续随访 2.9 年,9 例坚持有效 CPAP 治疗的患者再次以高胰岛素正葡萄糖钳夹法评估胰岛素敏感性,结果显示,平均胰岛素敏感性显著高于基线水平,而 BMI 与基线时一样;并且基线时 7 例糖耐量减低的患者中 4 例糖耐量转为正常,3 例持续糖耐量减低^[14]。该系列研究提示,OSAHS 是胰岛素敏感性下降的可能原因,有效 CPAP 治疗可以使胰岛素敏感性长期改善。该系列研究具有较强的说服力,但长期观察的样本量仍较小。近年 West 等^[15]以相同方法进行的另一项随机、双盲、安慰剂对照研究,却未发现 CPAP 治疗可以改善胰岛素敏感性。

近年来对血糖稳定性的认识更新与高血压一样,高血糖对靶器官的危害不仅决定于慢性高血糖水平,还与血糖变动的频度与幅度有关。动态血糖测定系统可以同时反映机体血糖总体水平和血糖波动情况。目前以动态血糖测定系统观察 CPAP 与糖代谢关系的少数研究均为小样本。Babu 等^[16]对 25 例 OSAHS 合并糖尿病的患者 CPAP 治疗前后的动态血糖测定系统、糖化血红蛋白水平比较,结果表明,治疗 3 个月餐后 1h 动态血糖、基线时 HbA_{1c} > 7% 的 17 例患者糖化血红蛋白水平显著降低,糖化血红蛋白水平与呼吸机治疗时间(平均每晚 > 4h/d)密切相关。但 Czupryniak 等^[17]研究结果却相反,作者推测可能是由于 CPAP 治疗使得睡眠改善,生长激素释放增加导致血糖升高了。

显然,CPAP 干预的研究结果仍然是一不一致的,将来需要开展在不同糖代谢状态人群的、大样本的、治疗时间相对一致的、有严格对照并顺应性良好的干预研究。

4 睡眠呼吸暂停低通气综合征与肥胖及脂肪代谢紊乱

SAHS 的成人患病率为 2%~4%,而肥胖成人的患病率约 10%,重度肥胖者中 SAHS 的患病率高

达 81.1%^[18]。肥胖导致 OSA 的机制可能与肥胖造成咽腔狭窄、腹部内脏脂肪过多聚集、脂肪组织分泌过量激素改变了神经内分泌稳态有关。另一方面,OSA 也可能导致体重增加或肥胖。临床上发现,合并 OSA 的肥胖者减肥相当困难,但应用 CPAP 治疗后,大多数患者的体重会显著降低,提示 OSA 与肥胖二者存在互相加重的恶性循环。但目前缺少相关的临床及流行病学证据,机制也不明确。

有限的证据表明,OSA 患者存在脂肪代谢异常。Ohayon 等^[19]在西欧 3 个国家 13 057 人口中进行的流行病学调查显示,OSAS 患者血脂增高,尤其是甘油三酯、血清总胆固醇/高密度脂蛋白(TC/HDL)增高。OSAS 患者的高血脂与 AHI、呼吸暂停持续时间、夜间氧饱和度降低程度和持续时间有关,可随 OSAS 程度的加重而相应改变;相关分析显示,TC、低密度脂蛋白和载脂蛋白-B(Apo-B)与 BMI、AHI 呈正相关,载脂蛋白-A(Apo-A)与 BMI、AHI 呈负相关,HDL 与 BMI 呈负相关,说明 AHI 和 BMI 可能是导致 OSAS 患者血脂异常的原因之一。

SAHS 患者多肥胖,而腹部脂肪组织的脂肪细胞和巨噬细胞是促炎症介质的主要来源,因此腹型肥胖也是低度炎症的表现^[20]。脂肪组织作为人体最大的内分泌器官受自主神经系统与下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的调节。脂肪细胞分泌的激素包括瘦素(leptin)、肿瘤坏死因子- α 、白介素-6、脂联素(adiponectin)和抵抗素(resistin)等。这些激素的水平在 OSA 患者中如何改变,如何参与 OSA 患者脂肪代谢的紊乱从而加重患者的肥胖,尚不明确。

参考文献

- [1] Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, et al. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep*, 1991,14:486-495.
- [2] Wilcox I, Mcnamara SG, Collins FL, et al. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax*, 1998,53 (Suppl 3):S25-S28.
- [3] Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J*, 2004,25:735-741.
- [4] Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, et al. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *Eur Respir J*, 2007,29:720-727.
- [5] Jelic S, Bartels MN, Mateika JH, et al. Arterial stiffness increases during obstructive sleep apneas. *Sleep*, 2002,25:850-855.

- [6] Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*, 2003, 22:156-160.
- [7] Ip MS, Lam B, Ng MM, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165:670-676.
- [8] Punjabi NM, Sorkin JD, Katznel LI, et al. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165:677-682.
- [9] Sulit L, Storfer-Isser A, Kirchner HL, et al. Differences in polysomnography predictors for hypertension and impaired glucose tolerance. *Sleep*, 2006, 29:777-783.
- [10] Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*, 2004, 160:521-530.
- [11] Elmasry A, Janson C, Lindberg E, et al. The role of habitual snoring and obesity in the development of diabetes: a 10-year follow-up study in a male population. *J Intern Med*, 2000, 248:13-20.
- [12] Shin C, Kim J, Kim J, et al. Association of habitual snoring with glucose and insulin metabolism in nonobese Korean adult men. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171:287-291.
- [13] Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169:156-162.
- [14] Schahin SP, Nechanitzky T, Dittel C, et al. Long-term improvement of insulin sensitivity during CPAP therapy in the obstructive sleep apnoea syndrome. *Med Sci Monit*, 2008, 14:R117-R121.
- [15] West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, et al. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA_{1c} in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax*, 2007, 62:969-974.
- [16] Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, et al. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*, 2005, 165:447-452.
- [17] Czupryniak L, Loba J, Pawlowski M, et al. Treatment with continuous positive airway pressure may affect blood glucose levels in nondiabetic patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*, 2005, 28:601-603.
- [18] Polotsky VY, Patil SP, Savransky V, et al. Obstructive sleep apnea, insulin resistance, and steatohepatitis in severe obesity. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179:228-234.
- [19] Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG, et al. Is sleep-disordered breathing an independent risk factor for hypertension in the general population (13 057 subjects)? *J Psychosom Res*, 2000, 48:593-601.
- [20] Li Y, Staessen JA, Lu L, et al. Is isolated nocturnal hypertension a novel clinical entity? Findings from a Chinese population study. *Hypertension*, 2007, 50:333-339.

• 专题笔谈 •

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与冠心病的相关性

罗钰 张希龙

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 是一种发病率高、具有潜在危险性的疾病。近年研究显示 OSAS 与冠心病 (coronary heart disease, CHD) 具有明显的相关性, 是 CHD 的独立危险因素, 充分认识 OSAS 引起和促进 CHD 的发病机制, 可以为 OSAS 相关 CHD

的防治提供重要的理论依据和新思路。

在过去 10~15 年里, 越来越多临床观察和研究显示, OSAS 可通过多种机制使心血管疾病的发病率和死亡率增高。OSAS 患者由于呼吸气流暂停或受限, 引起反复发作的低氧、高碳酸血症及睡眠结构紊乱等, 可导致心血管多种病理性改变, 使组织缺血

收稿日期: 2009-06-01

作者单位: 210029 南京, 南京医科大学第一附属医院呼吸科

通讯作者: 张希龙, Tel: 13951991311, E-mail: zhangxilong1952@yahoo.com.cn