

• 临床研究 •

## 老年冠心病患者阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与病死率关系的研究

缪明 张希龙

**【摘要】** 目的 探讨在老年冠心病患者中阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)对其病死率的影响。方法 根据多导睡眠图结果和是否接受经鼻持续气道正压通气(CPAP)将132例合并中-重度OSAHS的老年冠心病患者分成OSAHS未治疗组(观察组, n=97);OSAHS接受CPAP治疗组(治疗组, n=35),另将70例无OSAHS的老年冠心病患者设为对照组。结果 跟踪观察4年,所有观察者中有22例患者死于心血管原因、中风以及冠状动脉重建。根据Cox回归模型分析,经过CPAP治疗的OSAHS患者病死率要明显低于未治疗OSAHS者,而且与对照组比较无显著差异。在校正了年龄因素影响后,未接受CPAP治疗的老年冠心病患者较对照组病死率显著增高。结论 与未合并OSAHS的老年冠心病患者相比,合并OSAHS且未接受CPAP治疗的患者呈现较高的病死率,而经CPAP治疗的合并OSAHS患者其病死率与普通老年冠心病患者无显著差异。

**【关键词】** 睡眠呼吸暂停,阻塞性;死亡率;老年人;冠状动脉疾病

## The mortality of elderly coronary heart disease patients combined with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome

MIAO Ming, ZHANG Xilong

Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**【Abstract】** Objective To investigate the effects of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) on the mortality among the elderly with coronary heart disease (CHD). Methods Based on the polysomnographic results and whether nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment was performed or not, 132 elderly with both CHD and moderate-to-severe OSAHS were divided into non-treatment group (observation group, n = 97) and treatment group (n = 35). In addition, 70 elderly with CHD but without OSAHS were recruited as control group. Results By the end of 4 years follow-up, 22 patients died of cardiovascular events, stroke and coronary artery reconstruction. According to Cox regression analysis, the mortality in treatment group was significantly lower than that in observation group, but was not significantly different from that in control group. After adjusting age and body mass index, the mortality in observation group was still significantly higher than that in control group. Conclusion Among the elderly CHD patients, those with coexisting OSAHS have a significantly higher mortality than those without OSAHS. However, once CPAP treatment is performed in the elderly with both CHD and OSAHS, the mortality of the treatment group shows no significant difference from that of the patients without OSAHS.

**【Key words】** sleep apnea, obstructive; mortality; elderly; coronary heart disease

大量研究显示,阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)可通过多种机制使心血管疾病的发病率和病死率增高。OSAHS的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,使组织缺血缺氧、自主神经和内分泌功能紊乱,引起多器官系统的损伤,被认为是引起多种系统性疾病和死亡包括心力衰竭、心律失常、心绞痛、心肌梗死以及夜间猝死的独立危险因素<sup>[1,2]</sup>。经鼻持续气道正压通

收稿日期:2009-06-04

作者单位:210029 南京市,南京医科大学第一附属医院呼吸科(第一作者现工作单位:南京市红十字医院呼吸科)

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

气(continuous positive airway pressure, CPAP)治疗能消除 OSAHS 患者低氧血症, 不仅减轻患者嗜睡、头昏症状, 而且能够调节睡眠结构<sup>[3,4]</sup>, 改善 OSAHS 的长期预后。

已有报道 OSAHS 患者中, 心脑血管事件的发生率、病死率高于正常人群<sup>[5]</sup>。然而 OSAHS 能给老年冠心病患者带来多大风险尚未见报道。本研究着重探讨了 OSAHS 对老年冠心病患者病死率的影响。

### 1 对象与方法

**1.1 对象** 选择 2005 年 4 月至 2008 年 6 月在南京医科大学第一附属医院睡眠中心就诊的老年冠心病患者 202 例, 其中男 175 例, 女 27 例, 年龄 60~87 岁, 平均(70.52 ± 8.23)岁, 冠心病确诊根据 ICD-10 诊断标准<sup>[6]</sup>。根据多导睡眠图(polysomnography, PSG)结果和是否接受 CPAP 将 132 例合并中-重度 OSAHS 的老年冠心病患者分成 OSAHS 未治疗组(观察组, n = 97); OSAHS 接受 CPAP 治疗组(治疗组, n = 35), 另将 70 例无 OSAHS 的老年冠心病患者设为对照组。入选者中除外严重心力衰竭、晚期肿瘤、严重肝肾功能异常、重度肺部疾病、甲状腺功能减退症以及交流困难和血管重建患者。

**1.2 方法** 所有参加者接受 PSG 检查, 次日晨抽取空腹静脉血。呼吸暂停是指睡眠过程中口鼻气流完全停止 10s 以上; 低通气是指睡眠过程中呼吸气流强度(幅度)较基础水平降低 50% 以上, 均可通过鼻压力导管测得。病情轻重由睡眠呼吸暂停低通气

指数(apnea hypopnea index, AHI)来判断。微觉醒指数(microarousal index, MAI)根据美国睡眠医学学会(ASDA)1992, Atlas 标准判定。

**1.3 随访数据** 随访数据由专业医务人员反复通过电话联系或家访获得。时间间隔 4 年, 平均(1118 ± 369)d, 截止期为 2009 年 3 月。死亡患者有准确死因和死亡日期。

**1.4 统计学分析** 所有数据用  $\bar{x} \pm s$  表示。采用 SPSS13.0 软件进行数据分析。以 one-way ANOVA 方法比较三组患者间的均数; 组间两两比较采用 *q* 检验; 组间率比较采用  $\chi^2$  检验; Kaplan-Meier 方法进行生存分析, 单因素行 Log rank 检验, 多因素分析采用 Cox 回归模型进行。P < 0.05 为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 基本情况** 三组间身高无差别(P > 0.05), 但 CPAP 治疗组患者更年轻, 体重指数比观察组高, 对照组最低。治疗组颈围、腰围和 ESS 得分也比观察组和对照组高, 提示治疗组中体重和 ESS 增加的危险因素更加明显(表 1)。

**2.2 血脂和代谢** 三组间总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)差异不明显(P > 0.05), 但空腹血糖(FBS)治疗组高于对照组、餐后两小时血糖(P<sub>2</sub>BS)观察组高于对照组、甘油三酯(TG)治疗组高于对照组和观察组、高密度脂蛋白(HDL)、治疗组低于对照组、HDL/TC 治疗组低于对照组和观察组(表 2)。

表 1 三组基本情况比较

组别	年龄(岁)	身高(m)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	颈围(cm)	腰围(cm)	ESS(分)
观察组	70.9 ± 6.8	1.67 ± 0.05	26.7 ± 3.5*	39.7 ± 3.1*	100.2 ± 10.8*	8.4 ± 5.1
对照组	72.6 ± 6.2	1.66 ± 0.04	24.2 ± 3.3	37.3 ± 3.2	94.9 ± 10.3	6.8 ± 4.6
治疗组	63.8 ± 6.0*#	1.68 ± 0.06	29.1 ± 2.7**	41.5 ± 2.7**	105.1 ± 9.3**	12.2 ± 5.5**

注: BMI: 体重指数; ESS: Epworth 嗜睡评分; 与对照组比较, \* P < 0.05; 与观察组比较, # P < 0.05

表 2 组间血脂、血糖水平比较

组别	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL(mmol/L)	LDL(mmol/L)	HDL/TC(mmol/L)	FBS(mmol/L)	P <sub>2</sub> BS(mmol/L)
观察组	1.56 ± 0.82	4.53 ± 0.94	1.15 ± 0.31	2.76 ± 0.78	0.28 ± 0.07	6.14 ± 1.35	9.71 ± 3.32*
对照组	1.53 ± 0.75	4.77 ± 1.02	1.29 ± 0.33	2.83 ± 0.75	0.27 ± 0.07	5.42 ± 1.56	8.89 ± 2.66
治疗组	2.89 ± 1.72*#	5.01 ± 0.78	1.05 ± 0.25*	2.78 ± 0.87	0.21 ± 0.06**	6.29 ± 1.75*	9.29 ± 2.49

注: 与对照组比较, \* P < 0.05; 与观察组比较, # P < 0.05

2.3 睡眠检查结果 观察组和治疗组的 AHI 和 MAI 均显著高于对照组,观察组和治疗组的最低动脉氧饱和度(miniSaO<sub>2</sub>)均显著低于对照组,且治疗组的 miniSaO<sub>2</sub>进一步低于观察组(表 3)。

表 3 PSG 重要参数比较

组别	AHI(次/h)	MAI(次/h)	miniSaO <sub>2</sub> (%)
观察组	38.2±12.3*	28.9±14.5*	70.0±8.5*
对照组	2.5±2.1	8.5±5.7	85.6±6.2
治疗组	40.6±12.6*	22.3±20.5*	63.6±13.8*#

注:与对照组比较,\*P<0.05;与观察组比较,#P<0.05

2.4 随访结果和心血管病病死率 202 例患者入选,18 例失访。其中观察组 13 例,对照组 5 例,平均随访时间(1 118±369)d,三组随访时间上无差异(P>0.05)。随访结束时,22 例患者死于心脑血管疾病和行冠脉重建术中,其中观察组 18 例,对照组 4 例。在观察组 18 例死亡病例中,12 例死于心血管疾病,3 例死于中风,3 例死于由于急性冠脉综合征行冠脉重建术中。对照组 4 例死于心血管疾病。总生存率 88.0%,观察组 78.6%,对照组 93.8%,治疗组 100%。观察组与对照组、治疗组比较,生存率明显偏低。治疗组和对照组之间生存率无明显差异。生存曲线如图 1 所示,治疗组的累计生存率显

著高于观察组(P = 0.008),对照组的累计生存率亦高于观察组(P = 0.025),均有统计学意义,而对对照组和治疗组之间累计生存率无明显差异(P = 0.149;表 4)。

表 4 随访结果比较

组别	随访天数	生存率(%)	病死率(%)	累计生存率(%)
观察组	1115±402	78.6*	21.4*	81.4*
对照组	1148±351	93.8	6.2	94.3
治疗组	1035±387	100*	0*	100*

注:与对照组比较,\*P<0.05;与观察组比较,#P<0.05

组别、年龄、身高、BMI、颈围、腰围、ESS、血脂、血糖、AHI、MAI、miniSaO<sub>2</sub> 作为患者预后影响因素,进行 Cox 回归模型多因素分析,其中年龄和组别对患者预后最为密切,两个变量独立预测病死率,年龄(RR = 1.074)增加 1 岁,心血管死亡风险增加 7.4%。观察组(RR = 30.344)心血管死亡风险是对照组(RR = 9.278)的 3.27 倍。

### 3 讨论

临床多中心研究发现,未治疗的严重 OSAHS 患者病死率增高,至少是普通人群的 1~2 倍,本研究发现,冠心病合并严重 OSAHS 患者心血管死亡

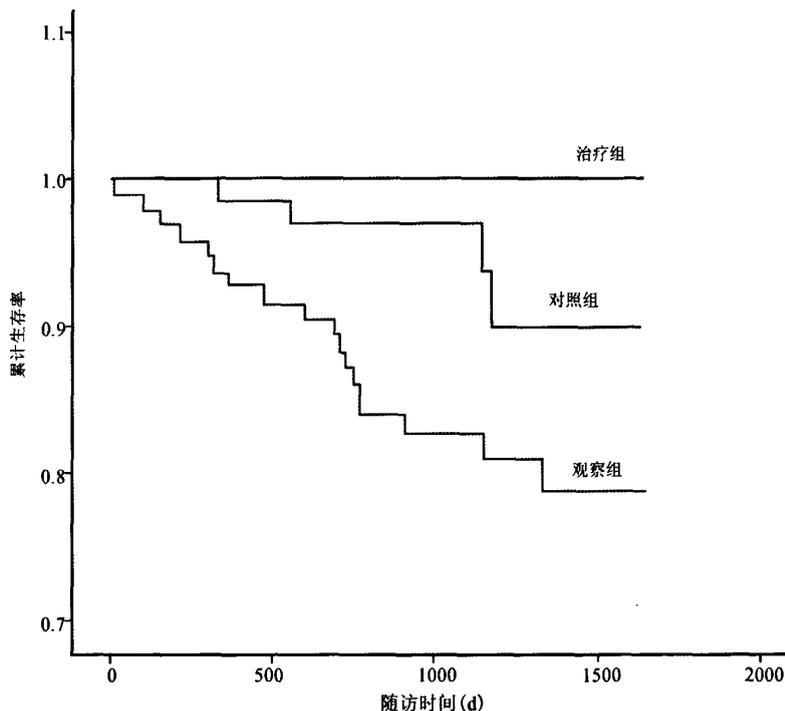


图 1 三组的生存曲线比较

风险是对照组的 3.27 倍。已有研究显示,OSAHS 患者主要死亡原因为心血管事件和中风<sup>[2,5]</sup>。经有效 CPAP 治疗后病死率下降至接近正常人群<sup>[7]</sup>。笔者从 4 年的随访研究中发现,在老年冠心病人群中,合并 OSAHS 患者心血管病病死率为 21.4%,要明显高出病死率为 6.2% 普通老年冠心病人群。长期接受 CPAP 治疗的合并症患者心血管病病死率为零,与普通人群相比没有差异,且患者长期接受治疗未发现严重并发症。在笔者的研究中,没有患者中途放弃治疗,说明长期接受 CPAP 治疗对于老年冠心病合并 OSAHS 患者来说是安全有效的治疗方法。尽管三组在年龄、BMI 以及其他基本情况存在差异,Cox 回归模型分析提示生存率主要受年龄和组别影响。年龄控制后,Cox 分层回归分析结果显示组别影响生存率;OSAHS 对心脑血管疾病有重要影响,且是老年冠心病患者心脑血管病死亡的独立因素。所以在临床实践中,更应关注老年冠心病患者中 OSAHS 的存在和重要性,提倡积极应用 CPAP 治疗以降低心血管病病死率。

虽然本研究样本量较小,但到目前为止,OSAHS 对老年冠心病患者预后的影响未见报道。本研究对测定老年冠心病合并 OSAHS 患者采取相应治疗后的病死率,长期 CPAP 治疗有效性和安全性有重要意义。另外,笔者的部分研究与其他已经发布的相关研究结果相一致<sup>[8,9]</sup>。国内一些研究已经证实校正年龄、BMI、高血压、吸烟以及糖尿病因素,OSAHS 是预测冠心病病死率的重要因素<sup>[10]</sup>。

比较三组基本数据,治疗组患者 BMI、颈围最高,可能与 OSAHS 的严重程度相关,BMI、AHI、TG、空腹血糖明显高于观察组,而 miniSaO<sub>2</sub>、高密度脂蛋白/总胆固醇明显低于观察组。通过比较以上数据,理论上治疗组仍具有发生心血管事件的风险,但是实际上治疗组心血管病病死率与没有 OSAHS 的老年冠心病患者比较没有差异,肯定了长期 CPAP 治疗的重要性。

## 参考文献

- [1] Marshall NS, Wong KK, Liu PY, et al. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep*, 2008, 31:1079-1085.
- [2] Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*, 2005, 353:2034-2041.
- [3] Yamamoto H, Teramoto S, Yamaguchi Y, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on plasma adrenomedullin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome: roles of nocturnal hypoxia and oxidant stress. *Hypertens Res*, 2007, 30:1065-1076.
- [4] Muñoz A, Mayoralas LR, Barbé F, et al. Long-term effects of CPAP on daytime functioning in patients with sleep apnea syndrome. *Eur Respir J*, 2000, 15: 676-681.
- [5] Lavie P, Herer P, Peled R, et al. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep*, 1995, 18:149-157.
- [6] ICD-10 (International Classification of Diseases. 9th Revision) Geneva, Switzerland, World Health Organization, 1992.
- [7] Marti S, Sampol G, Muñoz X, et al. Mortality in severe sleep apnea/hypopnea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J*, 2002, 20:1511-1518.
- [8] Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnea: a long-term follow-up. *Eur Respir J*, 2006, 28:596-602.
- [9] Doherty LS, Kiely JL, Swan V, et al. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest*, 2005, 127:2076-2084.
- [10] Liu HG, Zhang ZX. The relationship between obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2003, 9:515-516.