

· 老年人睡眠障碍专栏 ·

睡眠呼吸暂停综合征患者炎症和血管活性因子水平与合并高血压的关系

钱小顺*, 李天志, 康春燕, 孙宝君, 刘长庭

(解放军总医院南楼临床部呼吸内科, 北京 100853)

【摘要】 目的 观察阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)患者炎症、血管活性因子水平变化与合并高血压的关系。方法 用多导睡眠仪检查确诊重度 OSAS 患者 70 例, 其中 30 例为单纯 OSAS 患者, 40 例合并高血压病。同时以 30 例年龄相近无 OSAS 和高血压的健康男性做为对照组。用 ELISA、放射免疫法和全自动生化仪检测所有纳入对象血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、C 反应蛋白、去甲肾上腺素(NA)、一氧化氮(NO)、血浆血管紧张素 II (Ang II) 和内皮素(ET)的水平。结果 OSAS 合并高血压组多有高血压病家族史, 合并糖尿病较单纯 OSAS 组多。血清 HDL-C 水平较单纯 OSAS 组低($P<0.05$)、而 LDL-C 水平较单纯 OSAS 组高($P<0.05$)。OSAS 合并高血压患者血清 CRP、NA、Ang II 和 ET 均较单纯 OSAS 患者明显升高($P<0.05$), 但 OSAS 合并高血压患者 NO 水平低于单纯 OSAS 患者($P<0.01$)。结论 炎症和血管活性因子可能在 OSAS 患者合并高血压的发生发展中起一定的作用。

【关键词】 睡眠呼吸暂停综合征; 炎症; 内皮; 创伤和损伤; 高血压

【中图分类号】 R563

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2011)-01-0015-03

Association of inflammation and vascular active factors with hypertension in obstructive sleep apnea syndrome patients

QIAN Xiaoshun*, LI Tianzhi, KANG Chunyan, SUN Baojun, LIU Changting

(Department of Geriatric Respiratory Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To observe the association of inflammation and vascular active factors with hypertension in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients. **Methods** Diagnosis of OSAS was confirmed with polysomnography (PSG) in 70 patients, among them, 40 patients were complicated with hypertension. Another 30 age-matched healthy males were taken as normal controls. The serum levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), C-reactive protein (CRP), noradrenalin (NA), angiotensin II (Ang II), endothelin (ET) and nitric oxide (NO) were measured with ELISA, radioimmuno-assay, and auto biochemical assay respectively. **Results** Hypertension-complicated OSAS patients had a family history of hypertension. There were more patients complicated with diabetes in OSAS patients with hypertension than in those without hypertension. Serum HDL-C was lower ($P<0.05$), but LDL-C was higher in patients with hypertension than those without hypertension ($P<0.05$). Age, body mass index, Epworth sleepiness scale score, respiratory disturbance index, apnea time and oxygen saturation were not different significantly between patients with and without hypertension. Serum levels of CRP, NA, Ang II and ET were higher in patients with hypertension than those without hypertension ($P<0.05$), but NO level was lower in OSAS patients with hypertension ($P<0.01$). **Conclusion** Endothelial impairment and chronic inflammation may play a role in the development of hypertension in OSAS patients.

【Key words】 sleep apnea syndrome; inflammation; endothelium; injury; hypertension

This work was supported by Funds for Young Scholars in Chinese PLA General Hospital (06MP50)

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)是高血压病发病的重要危险因素。近几年的研究显示 OSAS 在睡眠过程中反复

低氧造成体内的慢性炎症, 很可能是引起高血压的重要原因, 但具体原因并不清楚。本研究通过观察 OSAS 患者体内血管活性因子水平及其与 C 反应蛋

白(C-reactive protein, CRP)的关系,探讨炎症和血管活性因子与 OSAS 合并高血压的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

OSAS 患者共 70 例,均为男性重度 OSAS 患者。OSAS 的诊断依据 2003 年中华医学会睡眠呼吸障碍组确定的标准。其中 40 例合并高血压病。高血压病的诊断依据 1999 年世界卫生组织/国际高血压学会治疗指南高血压诊断标准。本组 OSAS 患者合并的高血压病均在 OSAS 发生之后 1~10 年出现,平均为(5.7±3.3)年。同时以在我院行查体的 30 例年龄相近无 OSAS 和高血压的健康男性做为对照组。

1.2 方法

所有患者均在睡前测身高、体质量、血压,并进行 OSAS 和高血压病相关病史的询问和嗜睡问卷的调查,随后行不少于 7 h 的整夜多导睡眠图(poly-somnogram, PSG)监测,晨起后统一采肘静脉血,离心分离血清和血浆,置-20℃冰箱保存待检。血清高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、血清低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和 CRP 在我院生化室用西门子 Dimension RLMAX 全自动生化仪进行检测。血清去甲肾上腺素(noradrenalin, NA)用 ELISA 方法进行,血浆血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)和内皮素(endothelin, ET)用放射免疫分析方法进行,血清一氧化氮(nitric oxide, NO)用生化方法进行。检测试剂盒均购自北京普尔伟业生物科技有限公司。严格按照操作程序进行。

1.3 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, t 检验进行组间比较;计数资料组间比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 OSAS 患者一般情况

OSAS 合并高血压组多有高血压病家族史,合并糖尿病较单纯 OSAS 组多,血清 HDL-C 水平较单纯 OSAS 组低,而 LDL-C 水平较单纯 OSAS 组高。而两组患者在体质量指数(body mass index, BMI)、呼吸紊乱指数(respiratory disturbance index, RDI)、呼吸暂停时间和睡眠低氧方面无统计学差异(表 1)。

表 1 两组 OSAS 患者一般情况的比较

指标	OSAS 组	OSAS 合并高血压组
<i>n</i>	30	40
年龄(岁)	45±9	47±7
身高(cm)	172.6±2.9	172.4±3.4
体质量(kg)	85±7	84±8
BMI(kg/m ²)	29.4±2.1	28.2±2.5
ESS	7±4	8±4
高血压家族史(<i>n</i>)	7	16*
合并 2 型糖尿病(<i>n</i>)	1	4*
HDL-C(mmol/L)	0.95±0.18	0.85±0.19*
LDL-C(mmol/L)	2.7±0.9	3.2±0.9*
OSAS 病程(年)	11±4	11±4
AHI	58±16	54±15
最长呼吸暂停时间(s)	79±18	72±20
平均呼吸暂停时间(s)	30±6	29±7
最低指氧饱和度(%)	67±9	68±8
平均指氧饱和度(%)	90±6	91±3

注: BMI: 体质量指数; ESS: Epworth 嗜睡评分; AHI: 呼吸暂停低通气指数; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇。与 OSAS 组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者血清 CRP 和血管活性因子水平的比较

OSAS 合并高血压组的 CRP、NA、Ang II 和 ET 均较单纯 OSAS 组和正常对照组升高。而 OSAS 合并高血压组患者的 NO 水平低于单纯 OSAS 组和正常对照组。OSAS 组患者仅 CRP、Ang II 和 ET 较正常对照组升高(表 2)。

表 2 各组血清 CRP 和血管活性因子水平的比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CRP(μg/L)	NA(μg/L)	Ang II(ng/L)	ET(ng/L)	NO(μmol/L)
正常对照组	30	0.18±0.12	28±11	41±12	51±8	121±30
OSAS 组	30	0.28±0.11 [△]	29±12	85±18 [▲]	71±8 [▲]	116±38
OSAS 合并高血压组	40	0.40±0.22 ^{▲*}	39±19 ^{△*}	97±19 ^{▲*}	79±13 ^{▲*}	83±31 ^{▲*}

注: CRP: C 反应蛋白; NA: 去甲肾上腺素; Ang II: 血管紧张素 II; ET: 内皮素。与正常对照组比较, [△] $P < 0.05$; [▲] $P < 0.01$; 与 OSAS 组比较, * $P < 0.05$, * $P < 0.01$

3 讨论

OSAS 是高血压发生的重要危险因素之一,也是继发性高血压的重要因素。目前对于 OSAS 引起

高血压的机制,尤其是 OSAS 引起人群之间高血压的差异化机制还不清楚。本组资料显示 OSAS 合并高血压组患者多有高血压病家族史,容易合并糖尿病,而且存在明显的脂代谢紊乱。说明多种因素参

与了 OSAS 患者高血压的发生。

目前认为 OSAS 在睡眠过程中反复间断低氧形成体内的慢性低度系统性炎症(chronic low-grade systemic inflammation, CLGSI), 很可能是 OSAS 形成高血压和胰岛素抵抗的主要因素^[1]。然而, 这种慢性炎症具有一定的差异性。我们以前的试验观察到 OSAS 合并高血压的患者其血清中炎症因子 IL-6、TNF- α 水平明显增高^[2]。在本组资料中, 我们发现慢性炎症的另一个重要标志 CRP 在 OSAS 合并高血压组中同样也增高, 再次证明了这种差异性。Bautista 等^[3]研究证明, 血浆 CRP 浓度在高血压患者中增高, 同时发现未经治疗的高血压 CRP 水平与收缩压和脉压直接相关。提示炎症参与高血压的发病。CRP 参与高血压的发病可能有以下几种机制: (1) 血清高浓度的 CRP 参与局部和全身炎性反应损伤血管内皮细胞^[4], 使血管对内皮依赖性舒血管物质的反应性减弱而引起血管阻力增加。(2) 促进血管内皮细胞增生、迁移, 动脉内膜增厚, 导致血管重构阻力增加^[5]。(3) CRP 损伤血管内皮细胞, 内皮依赖血管扩张功能削弱。(4) 低水平的 NO 可诱导炎性细胞大量分泌 CRP 上调血管紧张素 I 型受体的表达, 影响肾素-血管紧张素水平。(5) 炎性介质激活内皮细胞、巨噬细胞和多形核粒细胞释放 ET, 使血管收缩^[6]。(6) 在炎症存在时, 白细胞的氧化应激增强, 钝化 NO 血管舒张功能^[7]。而本研究发现伴随 CRP 的增高, OSAS 合并高血压组患者血中 NO 水平降低, 而 ET 水平增高。

Ang II 是一种调节激素, 通过刺激血管平滑肌收缩、肾上腺皮质醛固酮释放、促进肾小管钠的重吸收等多种机制在血压的调节中发挥关键作用。研究已经证实 Ang II 具有促炎性反应特性, 可能是一种趋化因子和炎性分子^[8]。其可以上调主动脉壁血管内皮生长因子表达, 导致单核细胞浸润和血管重塑^[9]。Ang II 增加活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)生成, 通过促 ROS 的产生而介导炎性反应^[10]。因此, Ang II 通过多种机制参与了高血压血管病变的发生和发展过程。我们的研究发现 OSAS 合并高血压组患者血中 Ang II 水平明显增高。

ET 具有强烈的收缩血管作用。NO 是内皮舒张因子, 具有舒张血管作用。由于二者均以血管内皮为基本生成位点, ET 和 NO 可以反映血管内皮功能的变化, 而内皮功能受损也是高血压发生的一个重要机制。研究证实 CRP 和 Ang II 均可直接作用于血管内皮细胞, 引起 ET 和 NO 水平改变^[4, 7]。我们的研究显示, OSAS 合并高血压组与单纯 OSAS 组比较 ET 水平增高而 NO 降低, 其原因可能与 OSAS 夜间的反复缺氧和复氧启动氧化应激反应和慢性炎

症, 引起内皮损伤有关^[10, 11]。

动物实验发现间断低氧引起血压升高更容易发生在某些对高血压有着过度自发反应能力的大鼠身上^[12], 而我们的研究发现同样低氧程度的 OSAS 合并高血压的机会不同, 并且其体内的炎症程度和血管活性因子变化也不同, 说明机体对低氧刺激的反应可能受基因控制, 造成某些特定的人群或动物群体在患有 OSAS 时更易发生高血压。

【参考文献】

- [1] 钱小顺, 刘长庭. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征致慢性低度系统性炎症的研究进展[J]. 军医进修学院学报, 2009, 30(3): 399-400.
- [2] 钱小顺, 李天志, 孙宝君, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者炎症因子水平与合并高血压病关系的研究[J]. 军医进修学院学报, 2009, 30(3): 349-350.
- [3] Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, *et al.* Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension [J]. J Hum Hypertens, 2005, 19(2): 149-154.
- [4] Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, *et al.* Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease[J]. Circulation, 2000, 102(9): 1000-1006.
- [5] Hayaishi Okano R, Yamasaki Y, Katakami N, *et al.* Elevated C-reactive protein associates with early stage carotid atherosclerosis in young subjects with type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2002, 25(8): 1432-1438.
- [6] Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages implications for atherosclerosis[J]. Circulation, 2001, 103(9): 1194-1197.
- [7] Yasunari K, Maeda K, Nakamura M, *et al.* Oxidative stress in leukocytosis: a possible link between blood pressure, blood glucose, and C-reactive protein[J]. Hypertension, 2002, 39(3): 777-780.
- [8] Das UN. Is angiotensin II an endogenous pro-inflammatory molecule[J]. Med Sci Monit, 2005, 11(5): RA 155-RA 162.
- [9] Zhao Q, Ishibashi M, Hiasa K, *et al.* Essential role of vascular endothelial growth factor in angiotensin II induced vascular inflammation and remodeling[J]. Hypertension, 2004, 44(3): 264-270.
- [10] Touyz RM, Tabet F, Schiffrin EL. Redox-dependent signaling by angiotensin II and vascular remodeling in hypertension[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2003, 30(11): 860-866.
- [11] Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome: an oxidative stress disorder[J]. Sleep Med Rev, 2003, 7(1): 35.
- [12] Fletcher EC, Bao G. Effect of episodic eucapnic and hypocapnic hypoxia on systemic blood pressure in hypertension-prone rats[J]. J Appl Physiol, 1996, 81(5): 2088-2094.