

· 临床研究 ·

老年男性阻塞性睡眠呼吸暂停综合征相关高血压的影响因素分析及风险预测积分评定系统构建

赵力博^{1,2}, 赵哲¹, 刘敏³, 何子君^{4,5}, 房凤凤^{4,5}, 蔡伟梦^{1,6}, 范利^{2,5}, 刘霖^{2,6*}

(中国人民解放军总医院:¹ 研究生院,² 国家老年疾病临床医学研究中心,⁵ 第二医学中心心血管内科,⁶ 第二医学中心呼吸与危重症医学科,北京 100853;³ 宁夏回族自治区盐池县中医医院内科,宁夏 盐池 751500;⁴ 延安大学医学院护理与健康学院,陕西 延安 716000)

【摘要】目的 探讨老年男性阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)相关高血压的影响因素,构建预测 OSAS 专病人群高血压风险的积分评定系统。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2017 年 10 月于 6 家三甲医院(北京、甘肃及山东等地)诊断为 OSAS 的 798 例老年男性患者为研究对象。根据是否存在高血压分为高血压组 538 例及非高血压组 260 例。收集患者的一般资料及生化指标等。采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。采用 Spearman 相关分析评估各指标与高血压分级的相关性。采用 logistic 回归分析影响高血压的因素,并构建老年男性 OSAS 专病人群发生高血压的风险预测模型。采用受试者工作特征(ROC)曲线对风险预测模型进行评价。**结果** 高血压组患者体质量指数(BMI)、氧减指数(ODI)、脉搏血氧饱和度(SpO₂)<90%持续时间、SpO₂<90%时间占总睡眠时长百分比(T90)、肌酐、空腹血糖、饮酒史比例以及糖尿病、冠心病、颈动脉粥样硬化和高脂血症患病率均显著高于非高血压组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。相关性分析提示,年龄、BMI、呼吸暂停低通气指数(AHI)、ODI、SpO₂<90%持续时间、T90、低密度脂蛋白胆固醇、空腹血糖及肌酐水平与高血压分级呈显著正相关($r=0.107, 0.160, 0.072, 0.079, 0.089, 0.087, 0.080, 0.112, 0.154$;均 $P<0.05$),最低氧饱和度及高密度脂蛋白胆固醇与高血压分级呈显著负相关($r=-0.082, -0.087$;均 $P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示,BMI($OR=1.098, 95\%CI 1.053\sim 1.145$)、空腹血糖($OR=1.144, 95\%CI 1.028\sim 1.274$)、肌酐($OR=1.008, 95\%CI 1.002\sim 1.014$)和高脂血症($OR=1.543, 95\%CI 1.070\sim 2.224$)是老年男性 OSAS 患者高血压的危险因素,应用持续气道正压通气(CPAP)治疗是老年男性 OSAS 患者高血压的保护因素($OR=0.612, 95\%CI 0.387\sim 0.967$)。风险预测模型公式为 $\text{logit}(P) = -3.263 + 0.093 \times \text{BMI} + 0.135 \times \text{空腹血糖} + 0.008 \times \text{肌酐} + 0.434 \times \text{高脂血症} - 0.491 \times \text{CPAP}$ 。风险预测模型的 ROC 曲线下面积为 0.654($95\%CI 0.614\sim 0.694$),灵敏度为 0.701,特异度为 0.542。对模型中各因素进行赋值后,理论上被评估患者个体的积分取值范围为-2~11 分。根据公式计算其相应的高血压患病概率: $P = 1/[1 + \exp(0.2277 - 0.217S)]$,其中 S 代表对应的积分值。**结论** BMI、空腹血糖、肌酐、高脂血症和 CPAP 是老年男性 OSAS 患者高血压的影响因素。本研究建立的风险预测模型对老年男性 OSAS 患者高血压有一定的区分能力,设计的积分评定系统可简单直观地预测高血压风险。

【关键词】 老年人;男性;阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;高血压;风险预测模型;积分评定系统

【中图分类号】 R544

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.08.122

Analysis of influencing factors and construction of a risk prediction integral assessment system for hypertension associated with obstructive sleep apnea syndrome in elderly males

Zhao Libo^{1,2}, Zhao Zhe¹, Liu Min³, He Zijun^{4,5}, Fang Fengfeng^{4,5}, Cai Weimeng^{1,6}, Fan Li^{2,5}, Liu Lin^{2,6*}

(¹Graduate School, ²National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, ⁵Department of Cardiology, Second Medical Center,

⁶Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China;

³Department of Internal Medicine, Ningxia Yanchi County Traditional Chinese Medicine Hospital, Yanchi 751500, Ningxia Hui Autonomous Region, China; ⁴School of Nursing and Health, Medical College, Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China)

【Abstract】 Objective To explore the influencing factors of hypertension associated with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in the elderly males and to construct an integral assessment system to predict the risk of hypertension in the OSAS population. **Methods** We selected 798 elderly males OSAS patients as the research subjects from six tertiary hospitals (Beijing, Gansu Province, Shandong Province, etc.) from January 2015 to October 2017. According to the presence of hypertension, they were divided into hypertension group ($n=538$) and non-hypertension group ($n=260$). Their general information and biochemical indicators were collected. SPSS 25.0 was used for data analysis. Spearman correlation analysis was used to evaluate the correlation between various indicators and

收稿日期: 2022-12-13; 接受日期: 2023-04-19

基金项目:军队保健专项(22BJZ52, 23BJZ27);军队装备建设应用研究项目(LB20211A010013);军队实验动物专项研究项目(SYDW_KY[2021]04)

通信作者: 刘霖, E-mail: liulin715@qq.com

hypertension grading, and logistic regression analysis to analyze the factors affecting hypertension. A risk prediction model was constructed for hypertension in elderly male OSAS population. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the risk prediction model. **Results** The body mass index (BMI), oxygen desaturation index (ODI), time with pulse oxygen saturation (SpO_2) < 90%, proportion of the cumulative sleep time with SpO_2 < 90% in total sleep time (T90), creatinine, fasting blood glucose, proportion of patients with a drinking history, and prevalence of diabetes mellitus, coronary heart disease, carotid atherosclerosis and hyperlipidemia were significantly higher in the hypertensive patients than in non-hypertensive patients, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that the age, BMI, apnea hypopnea index (AHI), ODI, time of SpO_2 < 90%, T90, low-density lipoprotein cholesterol, fasting blood glucose and creatinine levels were significantly positively correlated with hypertension grading ($r = 0.107, 0.160, 0.072, 0.079, 0.089, 0.087, 0.080, 0.112, 0.154$; $P < 0.05$ for all), and that the lowest oxygen saturation and high-density lipoprotein cholesterol were negatively correlated with hypertension grading ($r = -0.082, -0.087$; $P < 0.05$ for both). Multivariate logistic regression analysis showed that BMI ($OR = 1.098, 95\%CI 1.053-1.145$), fasting blood glucose ($OR = 1.144, 95\%CI 1.028-1.274$), creatinine ($OR = 1.008, 95\%CI 1.002-1.014$) and hyperlipidemia ($OR = 1.543, 95\%CI 1.070-2.224$) were risk factors, and the treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) ($OR = 0.612, 95\%CI 0.387-0.967$) was a protective factor of hypertension in elderly male OSAS patients. The calculation formula for the risk prediction model was $\text{logit}(P) = -3.263 + 0.093 \times \text{BMI} + 0.135 \times \text{fasting blood glucose} + 0.008 \times \text{creatinine} + 0.434 \times \text{hyperlipidemia} - 0.491 \times \text{CPAP}$, with an area under ROC curve of 0.654 ($95\%CI 0.614-0.694$), a sensitivity of 0.701 and a specificity of 0.542. Theoretically, the integral range of the individual patients to be evaluated was from -2 to 11 after values were assigned to all the variables in the model. Using the formula, the corresponding probability of hypertension was $P = 1/[1 + \exp(0.2277 - 0.2175S)]$, where S represented the corresponding integral. **Conclusion** The BMI, fasting blood glucose, creatinine, hyperlipidemia, and CPAP are influencing factors of hypertension in the elderly male OSAS patients. The risk prediction model established in this study has some ability to detect hypertension in the elderly male OSAS patients, and the designed integral assessment system can predict the risk of hypertension simply and intuitively.

【Key words】 aged; male; obstructive sleep apnea syndrome; hypertension; risk prediction model; integral assessment system

This work was supported by Special Scientific Research Project for Military Health Care (22BJZ52, 23BJZ27), Research Project of Military Equipment Construction and Application (LB2021A010013), and Special Research Project of Military Experimental Animals (SYDW_KY[2021]04).

Corresponding author: Liu Lin, E-mail: liulin715@qq.com

高血压是全球人群死亡的主要病因。随着人口老龄化的加剧、经济水平的提高以及肥胖率的上升,高血压患病率在全球范围不断上升。现全球高血压患者总人数已超过 10 亿,患病率女性为 32%,男性为 34%^[1,2]。高血压的发生涉及到多个系统环境和病理生理过程的复杂相互作用,其中阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)是常见的高血压影响因素之一^[3]。汇集全球 24 项研究的荟萃分析报道,总体人群 OSAS 患病率为 9%~38%,男性患病率更高,且患病率随着年龄的增长而增加。瑞士一项队列研究提示,≥60 岁老年男性 OSAS 患病率高达 90%^[4]。OSAS 相关高血压是指睡眠中反复的低氧血症导致的夜间高血压,常呈现为非杓型血压,而非杓型高血压造成心力衰竭或靶器官损害的风险更高^[5]。

高血压介导的器官损伤的发生率、阈值和治疗成功率均具有性别特异性^[6]。OSAS 和高血压在老年和男性中有较高的患病率,且疾病知晓率并不理想。故本研究拟探讨老年男性 OSAS 患者发生高血压的影响因素,并构建预测 OSAS 专病人群高血压风险的积分评定系统,以期临床防治专病相关高血压、减少不良心血管事件的发生提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 1 月至 2017 年 10 月期间于 6 家三甲医院(北京、甘肃及山东等地)诊断为 OSAS 的

798 例老年男性患者为研究对象。根据是否存在高血压分为高血压组 538 例及非高血压组 260 例。纳入标准:年龄 ≥ 60 岁;经多导睡眠监测诊断为 OSAS;临床资料信息完整。排除标准:单纯鼾症;中枢性睡眠呼吸暂停;肺部疾病导致静息状态下脉搏血氧饱和度(pulse oxygen saturation, SpO_2) < 90%;其他疾病(如原发性醛固酮增多症、肾功能不全及库欣综合征)引起的继发性高血压。本研究通过中国人民解放军总医院医学伦理委员会批准(伦审第 S2019-352-01)。

1.2 方法

对各中心的数据采集者进行统一培训,信息录入的标准和管理流程均进行质量控制,相关诊断由高年资医师进行复审。收集包括性别、年龄、身高、体质量指数(body mass index, BMI)、合并症、烟酒史以及持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)应用情况等一般资料。患者均在入院后第二日晨起空腹采血(前一天 21:00 后不进食,可少量饮水),采集包括总胆红素、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、尿酸和血糖等血液指标。

采用便携式睡眠呼吸监测设备(Compumedics 公司,澳大利亚)对患者的睡眠信息进行连续整夜记录。监测前避免使用镇静催眠药物。记录包括呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)、氧减指数(oxygen desaturation index, ODI)、最低血氧

饱和度 (lowest pulse oxygen saturation, LSpO₂)、最长暂停时间以及 SpO₂<90%时间占总睡眠时长百分比 (T90) 等睡眠呼吸相关指标。

OSAS 诊断标准^[7]: 有典型的夜间睡眠打鼾伴呼吸暂停、白天嗜睡等症状, 查体发现上气道任何部位狭窄或阻塞, AHI≥5 次/h。OSAS 严重程度根据 AHI 大小分为: 轻度 OSAS 组 170 例 (5 次/h≤AHI<15 次/h)、中度 OSAS 组 235 例 (15 次/h≤AHI<30 次/h) 及重度 OSAS 组 393 例 (AHI≥30 次/h)。高血压诊断标准^[8]: 无药物作用下, 非同日 3 次测量诊室血压, 收缩压≥140 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 和 (或) 舒张压≥90 mmHg; 24 h 动态血压均值≥130/80 mmHg; 既往明确有高血压史或服用抗高血压药物。以上满足任意 1 条, 即认为患有高血压。高血压分级: 收缩压 140~159 mmHg 或舒张压 90~99 mmHg 为 1 级高血压; 收缩压 160~179 mmHg 或舒张压 100~109 mmHg 为 2 级高血压; 收缩压≥180 mmHg 或舒张压≥110 mmHg 为 3 级高血压。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。计量

资料呈非正态分布者以中位数 (四分位数间距) [$M(Q_1, Q_3)$] 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数 (百分率) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Spearman 相关分析。采用 logistic 回归分析老年男性 OSAS 患者高血压的影响因素, 依照各因素的回归系数 β 值计算相应风险积分。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线对高血压风险预测模型进行评价。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

入选 OSAS 老年男性患者 798 例, 年龄 66(62, 71) 岁, BMI 26.7(24.4, 29.3) kg/m², AHI 29.5(16.5, 47.6) 次/h。

2.2 2 组患者临床资料比较

高血压组患者 BMI、ODI、SpO₂<90% 持续时间、T90、肌酐、空腹血糖、饮酒史比例以及糖尿病、冠心病、颈动脉粥样硬化和高脂血症患病率均显著高于非高血压组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$; 表 1)。

表 1 2 组患者临床资料比较
Table 1 Comparison of clinical data between two groups

Item	Non-hypertension group (n=260)	Hypertension group (n=538)	P value
Age [years, $M(Q_1, Q_3)$]	66.0 (62.0, 70.0)	66.0 (62.0, 72.0)	0.094
BMI (kg/m ² , $M(Q_1, Q_3)$]	25.9 (23.6, 28.1)	27.0 (24.7, 29.4)	<0.001
Related indicators of sleep breathing [$M(Q_1, Q_3)$]			
AHI (times/h)	27.9 (16.8, 42.4)	33.8 (18.2, 51.5)	0.097
ODI (times/h)	21.7 (11.8, 36.6)	28.4 (12.5, 44.9)	0.037
Mean pause time (s)	23.3 (19.2, 28.0)	23.0 (19.8, 26.5)	0.694
Maximum pause time (s)	54.0 (38.0, 87.0)	57.0 (37.0, 83.0)	0.762
MSpO ₂ (%)	93.0 (92.0, 95.0)	93.0 (91.0, 95.0)	0.462
LSpO ₂ (%)	80.0 (73.0, 85.0)	79.0 (70.0, 85.0)	0.258
Time of SpO ₂ <90% (min)	8.7 (1.5, 46.0)	17.7 (3.2, 70.7)	0.022
T90 (%)	1.3 (0.2, 8.2)	3.6 (0.6, 15.8)	0.021
Laboratory index [$M(Q_1, Q_3)$]			
Total bilirubin (μmol/L)	10.5 (8.3, 13.7)	10.2 (8.1, 13.2)	0.264
HDL-C (mmol/L)	1.2 (1.0, 1.4)	1.0 (0.9, 1.2)	0.228
LDL-C (mmol/L)	2.3 (2.0, 2.9)	2.6 (1.9, 3.0)	0.220
Total cholesterol (mmol/L)	4.3 (3.6, 5.1)	4.2 (3.5, 4.9)	0.163
Triglyceride (mmol/L)	1.2 (0.9, 2.0)	1.3 (1.0, 1.8)	0.063
Cr (μmol/L)	75.0 (65.0, 82.0)	77.0 (68.0, 90.0)	0.002
Uric acid (μmol/L)	344.0 (307.0, 390.0)	357.0 (313.0, 407.0)	0.095
FBG (mmol/L)	5.5 (5.0, 6.6)	6.0 (5.0, 7.0)	0.004
RDW (%)	12.8 (12.5, 13.0)	12.9 (12.5, 13.3)	0.922
Hemoglobin (g/L)	142.0 (139.0, 156.0)	144.0 (134.0, 153.0)	0.540
Non-Han population [n (%)]	5 (1.9)	17 (3.2)	0.317
Smoking [n (%)]	83 (31.9)	177 (32.9)	0.730
Alcohol drinking [n (%)]	35 (13.5)	109 (20.3)	0.017
Diabetes mellitus [n (%)]	36 (13.8)	173 (32.2)	<0.001
Coronary heart disease [n (%)]	35 (13.5)	178 (33.1)	<0.001
Carotid atherosclerosis [n (%)]	48 (18.5)	166 (30.9)	<0.001
Hyperlipidaemia [n (%)]	52 (20.0)	161 (29.9)	0.003
Severity of OSAS [n (%)]			0.053
Mild	53 (20.4)	117 (21.7)	
Moderate	91 (35.0)	144 (26.8)	
Severe	116 (44.6)	277 (51.5)	
CPAP [n (%)]	38 (14.6)	57 (10.6)	0.100

BMI: body mass index; AHI: apnea hypopnea index; ODI: oxygen desaturation index; MSpO₂: mean pulse oxygen saturation; LSpO₂: lowest pulse oxygen saturation; T90: time of SpO₂<90%/total sleep time; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; Cr: creatinine; FBG: fasting blood glucose; RDW: red blood cell distribution width; OSAS: obstructive sleep apnea syndrome; CPAP: continuous positive airway pressure.

2.3 各指标与高血压分级的相关性

年龄、BMI、AHI、ODI、SpO₂<90%持续时间、T90、LDL-C、空腹血糖及肌酐水平与高血压分级呈正相关;LSpO₂及HDL-C与高血压分级呈负相关($P<0.05$ 或 $P<0.01$,表2)。另外,AHI与BMI($r=0.346$, $P<0.001$)、肌酐($r=0.096$, $P<0.01$)呈正相关。

表 2 各临床指标与高血压分级的相关性

Table 2 Correlation between clinical indicators and hypertension grading

Item	<i>r</i>	<i>P</i> value
Age	0.107	0.002
BMI	0.160	<0.001
AHI	0.072	0.042
ODI	0.079	0.026
Maximum pause time	0.059	0.140
Mean pause time	0.028	0.426
MSpO ₂	-0.045	0.209
LSpO ₂	-0.082	0.020
Time of SpO ₂ <90%	0.089	0.015
T90	0.087	0.017
Triglyceride	0.035	0.317
HDL-C	-0.087	0.014
LDL-C	0.080	0.024
FBG	0.112	0.002
Cr	0.154	<0.001
Uric acid	0.022	0.530
Total bilirubin	-0.035	0.326
Hemoglobin	-0.062	0.078

BMI: body mass index; AHI: apnea hypopnea index; ODI: oxygen desaturation index; MSpO₂: mean pulse oxygen saturation; LSpO₂: lowest pulse oxygen saturation; T90: time of SpO₂<90%/total sleep time; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; FBG: fasting blood glucose; Cr: creatinine.

表 3 老年男性 OSAS 人群罹患高血压的影响因素

Table 3 Influencing factors of hypertension in elderly male patients with OSAS

Factor	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	β	OR(95%CI)	<i>P</i> value	β	OR(95%CI)	<i>P</i> value
Age	0.016	1.016(0.994-1.038)	0.146	-	-	-
BMI	0.098	1.103(1.059-1.149)	<0.001	0.093	1.098(1.053-1.145)	<0.001
AHI	0.008	1.008(1.001-1.016)	0.036	0.003	1.003(0.995-1.011)	0.480
ODI	0.009	1.009(1.001-1.016)	0.030	-	-	-
LSpO ₂	-0.008	0.992(0.979-1.005)	0.215	-	-	-
T90	0.002	1.002(0.995-1.009)	0.531	-	-	-
FBG	0.150	1.162(1.050-1.287)	0.004	0.135	1.144(1.028-1.274)	0.014
Triglyceride	0.045	1.046(0.892-1.226)	0.582	-	-	-
HDL-C	-0.218	0.804(0.555-1.165)	0.249	-	-	-
Cr	0.009	1.009(1.003-1.015)	0.004	0.008	1.008(1.002-1.014)	0.009
Uric acid	0.002	1.002(1.000-1.004)	0.051	-	-	-
Hyperlipidaemia	0.535	1.708(1.197-2.437)	0.003	0.434	1.543(1.070-2.224)	0.023
Smoking	0.056	1.057(0.770-1.452)	0.730	-	-	-
Drinking	0.500	1.649(1.090-2.493)	0.018	0.408	1.503(0.981-2.303)	0.061
CPAP	-0.368	0.692(0.446-1.075)	0.102	-0.491	0.612(0.387-0.967)	0.038

OSAS: obstructive sleep apnea syndrome; BMI: body mass index; AHI: apnea hypopnea index; ODI: oxygen desaturation index; LSpO₂: lowest pulse oxygen saturation; T90: time of SpO₂<90%/total sleep time; FBG: fasting blood glucose; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; Cr: creatinine; CPAP: continuous positive airway pressure. -: no datum.

2.4 老年男性 OSAS 相关高血压的影响因素

采用二元 logistic 回归分析,将有无高血压作为因变量,逐一进行各指标的单因素检测,发现 BMI、AHI、ODI、空腹血糖、肌酐、高脂血症、饮酒史和应用 CPAP 是老年男性 OSAS 患者罹患高血压的影响因素($P<0.05$)。因本研究中 ODI 和 AHI 具有较高的相关性($r=0.835$, $P<0.001$;容忍度较低,存在一定共线性),且临床中指代意义相近,故将 ODI 排除,其余指标一同作为自变量,纳入多因素 logistic 回归分析。提示 BMI、空腹血糖、肌酐和高脂血症是老年男性 OSAS 患者罹患高血压的危险因素,应用 CPAP 是保护因素($P<0.05$;表3)。分析中还发现,AHI 与肌酐对高血压的影响存在交互作用($P=0.040$)。轻度 OSAS 患者肌酐与高血压无显著相关性,中度 OSAS 患者肌酐及重度 OSAS 患者肌酐与高血压均呈正相关($r=0.163$, $P=0.013$; $r=0.172$, $P=0.001$)。

2.5 老年男性 OSAS 相关高血压的风险预测模型

依据上述多因素 logistic 回归分析中有统计学意义影响因素的回归系数 β 值,得到回归模型具体公式: $\text{logit}(P) = -3.263 + 0.093 \times \text{BMI} + 0.135 \times \text{空腹血糖} + 0.008 \times \text{肌酐} + 0.434 \times \text{高脂血症} - 0.491 \times \text{CPAP}$ 。模型区分度:预警模型 ROC 曲线下面积为 0.654(95%CI 0.614~0.694),灵敏度为 0.701,特异度为 0.542,提示该预测模型有一定的区分能力(图1)。模型校准度:通过 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评价预警模型的校准能力,结果显示 Hosmer-Lemeshow $\chi^2 = 2.067$, $P = 0.979$,提示模型预测值与实际观测值之间的差异无统计学意义,模型有较好的校准能力。

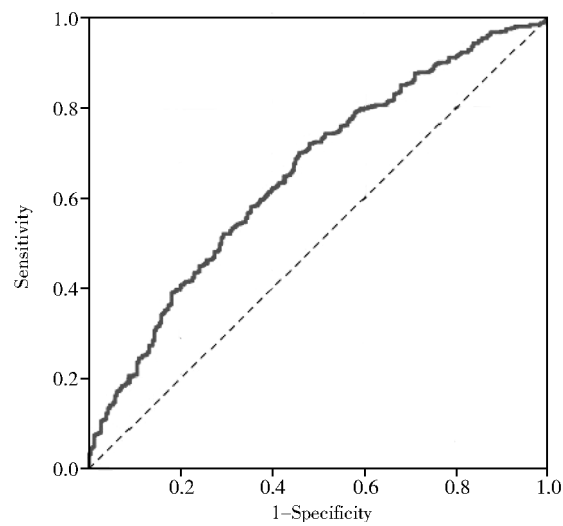


图1 模型预测老年男性 OSAS 相关高血压的 ROC 曲线
Figure 1 ROC curve of the model in predicting hypertension in elderly male patients with OSAS
OSAS: obstructive sleep apnea syndrome; ROC: receiver operating characteristic.

2.6 预测老年男性 OSAS 相关高血压的积分评定系统

将老年男性 OSAS 相关高血压的影响因素依据临床分级和四分位数间距分组,并按照本研究得到的 logistic 模型中各变量的回归系数β值计算分值,建立积分评定系统。本研究中设定患有高脂血症时记为2分,此时常数 $B=0.5\times\beta_1=0.5\times0.434=0.217$ 。确定常数B后,依据公式 $\text{Points}_{ij}=D/B=(W_{ij}-W_{\text{iref}})\times\beta_i/B$,计算各个影响因素中每一个分层所对应的分值,具体各变量的赋值详见表4。

表4 根据 logistic 回归模型计算的各变量赋值
Table 4 Assignment of variables calculated according to logistic regression model

Factor	Score(points)
BMI level	
BMI<24 kg/m ²	0
24 kg/m ² ≤BMI<28 kg/m ²	2
28 kg/m ² ≤BMI<32 kg/m ²	4
BMI≥32 kg/m ²	5
FBG level	
FBG<5.0 mmol/L	0
5.0 mmol/L≤FBG<5.6 mmol/L	0.5
5.6 mmol/L≤FBG<6.5 mmol/L	1
FBG≥6.5 mmol/L	2
Cr level	
Cr<65μmol/L	0
65 μmol/L≤Cr<75 μmol/L	0.5
75 μmol/L≤Cr<85 μmol/L	1
Cr≥85 μmol/L	2
Hyperlipidaemia	
No	0
Yes	2
CPAP	
No	0
Yes	-2

BMI: body mass index; FBG: fasting blood glucose; Cr: creatinine; CPAP: continuous positive airway pressure.

理论上被评估患者个体的积分取值范围为-2~11分,可根据公式计算每个分值对应的高血压风险的具体预测概率: $P=1/[1+\exp(0.2277-0.217S)]$,S代表对应的积分。各整数积分对应的高血压风险预测值详见表5。

表5 积分评定系统中各整数分值对应的高血压风险预测值
Table 5 Predictive values of hypertension risk corresponding to each integer score in integral evaluation system

Score(points) *	Probability of developing hypertension(%)
-2	34.04
-1	39.06
0	44.33
1	49.73
2	55.14
3	60.43
4	65.48
5	70.21
6	74.54
7	78.44
8	81.88
9	84.88
10	87.46
11	89.65

2.7 风险预测模型和积分评定系统的应用举例

若1位老年男性 OSAS 患者 BMI 为 27.3 kg/m² (2分),未使用过 CPAP (0分),空腹血糖为 5.46 mmol/L (0.5分),肌酐为 72 μmol/L (0.5分),血液检验提示患有高脂血症 (2分)。代入上述模型公式 $X=-3.263+0.093\times27.3+0.135\times5.46+0.008\times72+0.434\times1-0.491\times0=1.023$,并依据 $P=e^x/1+e^x$,计算可求得 $P=73.55\%$;而在积分评定系统中该患者的综合情况对应积分为5分,其相应的可能患高血压的概率为70.21%。因此,可判断风险预测模型和积分评定系统在具体案例中评价效果良好且一致。

3 讨论

本研究中≥60岁男性 OSAS 人群高血压的患病率为67.4%(538/798),提示研究特定 OSAS 人群高血压的影响因素是有价值的。同时,对高血压进行早期识别和干预也是制定最佳的 OSAS 治疗方案的重要组成部分。本研究中 BMI、空腹血糖、肌酐、高脂血症和 CPAP 是老年男性 OSAS 患者高血压的影响因素,由这些指标建立的风险预测模型对老年男性 OSAS 患者高血压有一定的区分能力,且易于测量,有利于实现临床 OSAS 患者高血压的快速筛查和早期预警。

本研究中不论有无高血压,老年男性 OSAS 患者的 BMI 水平均较高,均属超重范围,这可能与 BMI 和 AHI 呈正相关有关。同时,肥胖人群颈部软组织增多会使气道受压,且卧位时在腹部压力牵拉

下也会造成弹性气道变窄,从而更易导致 OSAS。此外,本研究还发现 BMI 与高血压分级呈正相关。有队列研究指出,肥胖增加与老年人动脉僵硬度恶化相关,而动脉弹性降低会导致血压升高^[9]。韩国超 4.4 万人的大样本研究也提出,较高的 BMI 与老年人的高血压患病率正相关^[10]。

OSAS 反复间歇性低氧的病理特点,会导致周身炎症反应、睡眠碎片化和交感神经兴奋,交感神经兴奋性增强可使皮质醇分泌增加,而皮质醇分泌和炎症水平之间存在正相关^[11],故 OSAS 患者慢性炎症反应明确存在。Yang 等^[12]关于肾纤维化的研究发现,肿瘤坏死因子等相关炎症指标与肌酐呈正相关。这可能是 OSAS 患者肌酐水平较高的原因。而肌酐是评估肾功能的重要指标,血肌酐越高,肾脏损伤越严重。有研究称,高血压可能引起肾小球滤过率下降,从而导致肾功能下降,而肾功能不全造成的水钠潴留和体液代谢异常,又会造成血压升高,从而形成恶性循环。本研究中,OSAS 高血压组患者肌酐水平显著高于非高血压组,国外也有报道提及中老年隐匿性高血压患者肌酐水平较非高血压组高(0.73 和 0.65 mg/dl; $P = 0.040$)^[13]。本研究还发现,AHI 与肌酐呈正相关,且 AHI 与肌酐对高血压的影响存在交互作用($P = 0.040$)。轻度 OSAS 患者肌酐与高血压无显著相关性,中、重度 OSAS 组内肌酐的较高水平与高血压相关。推测原因为 OSAS 严重程度越重,慢性炎症越明显。而炎症刺激可加速全身血管老化和僵硬,进而影响肾脏供血和血压调节功能,导致肌酐和血压升高^[14]。

本研究中,高血压组患者空腹血糖及高脂血症显著高于非高血压组。OSAS 和高血压两种疾病常见的发病机制较为相似,包括氧化应激、肥胖和胰岛素抵抗。我国一项大规模临床研究提示,北方城市人群中较高的空腹血糖是高血压的独立危险因素($OR = 1.315, 95\%CI 1.109 \sim 1.560$)^[15]。同时,已有研究表明 OSAS 造成的间歇性缺氧与高血糖、高胰岛素血症独立相关^[16]。一项关于 ≥ 65 岁男性的研究同样显示,空腹血糖会增加受试者高血压的发生风险($OR = 1.24, P = 0.023$)^[17]。潜在的生物学基础主要是高胰岛素血症和胰岛素抵抗。高胰岛素血症可能通过增加水钠潴留和增强交感神经活性直接导致血压升高^[18]。而胰岛素血流动力学特性中的相关阻力可能会妨害外周组织的血流,间接促成血糖和血脂异常,从而导致动脉粥样硬化,引起高血压^[19]。此外,有研究发现高脂血症是动脉粥样硬化的重要危险因素。普遍认为,血液中过多的总胆固

醇、低密度脂蛋白胆固醇在血管内皮下间隙沉积形成的氧化型低密度脂蛋白,在促炎因子作用下,会引起内皮功能障碍和单核细胞聚集,形成泡沫细胞,并逐步发展为动脉硬化斑块,从而导致血管管壁硬化,血压升高^[20]。

本研究发现,老年男性 OSAS 患者应用 CPAP 可降低罹患高血压的风险。缺氧可以激发炎症反应和氧化应激,进而介导血管平滑肌细胞增殖^[21],使血管管壁增厚、弹性降低,引起心脏后负荷增加、血压升高。曾有病案报道发现,对老年高血压患者进行 3 个月的 CPAP 治疗后,患者的血压得到控制,且胰岛素抵抗得到改善。CPAP 可使 OSAS 引起的血压和左心室后负荷正常化,进而减少利钠肽的释放^[22]。一项关于 CPAP 对 OSAS 患者高血压和心血管事件影响的 meta 分析显示,CPAP 治疗可显著降低全身动脉压,且患者依从性越高,效果越好。观察性研究表明,OSAS 患者坚持应用 CPAP 后不良心血管事件发生率明显减少^[23]。上述证据均提示 CPAP 对降低 OSAS 患者高血压发生风险有积极作用,这可能与可降低呼吸暂停次数、改善机体缺氧状态有关。

在临床可行性方面,本研究模型应用的预测指标数目不多且易收集;进一步分析展示的积分列表直观简洁,形成的积分评定系统使用方便,这种可视化的表格有助于医患沟通,优化个体化治疗。现有的高血压筛查工具大多已在一般人群中得到验证,但在特定疾病老年人群中的研究较少,本研究很新颖地建立了预测老年男性 OSAS 患者相关高血压风险的特定模型。类似地,有老年非酒精性脂肪肝患者高血压风险预测模型的 ROC 曲线下面积为 0.707(95%CI 0.688 ~ 0.727)^[24],与我们的模型区分度相近。国内甘露路等^[25]的研究提示,利用腹腔内脏脂肪面积预测 OSAS 合并高血压的 ROC 曲线下面积为 0.905(95%CI 0.861 ~ 0.949)。与本次研究相比,其样本量较少且研究需要用到专门的内脏脂肪检测仪,增加了预测方法的步骤及经济成本。但其预测能力更高,提示内脏脂肪面积和代谢状况对 OSAS 相关高血压的影响有较好的研究价值。

综上,本研究建立的 BMI、空腹血糖、肌酐、高脂血症和 CPAP 5 个指标的积分评定系统,对老年男性 OSAS 患者相关的高血压风险可进行简单且直观的有效预测,为临床识别高血压风险提供了快速可查的方法。

【参考文献】

- [1] Carey RM, Moran AE, Whelton PK. Treatment of hypertension: a review[J]. JAMA, 2022, 328 (18): 1849–1861. DOI: 10.1001/jama.2022.19590.
- [2] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants[J]. Lancet, 2021, 398(10304): 957–980. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
- [3] Johnson DA, Thomas SJ, Abdalla M, *et al.* Association between sleep apnea and blood pressure control among blacks[J]. Circulation, 2019, 139(10): 1275–1284. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036675.
- [4] Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, *et al.* Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review[J]. Sleep Med Rev, 2017, 34: 70–81. DOI: 10.1016/j.smrv.2016.07.002.
- [5] Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, *et al.* Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study[J]. Circulation, 2010, 122(4): 352–360. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801.
- [6] Gerdtz E, Sudano I, Brouwers S, *et al.* Sex differences in arterial hypertension[J]. Eur Heart J, 2022, 43(46): 4777–4788. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac470.
- [7] Aurora RN, Crainiceanu C, Gottlieb DJ, *et al.* Obstructive sleep apnea during REM sleep and cardiovascular disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 197(5): 653–660. DOI: 10.1164/rccm.201706-1112OC.
- [8] Seliger SL, Hong SN, Christenson RH, *et al.* High-sensitive cardiac troponin T as an early biochemical signature for clinical and subclinical heart failure: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)[J]. Circulation, 2017, 135(16): 1494–1505. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025505.
- [9] Fernandes-Silva MM, Shah AM, Claggett B, *et al.* Adiposity, body composition and ventricular-arterial stiffness in the elderly: the Atherosclerosis Risk in Communities Study[J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20(8): 1191–1201. DOI: 10.1002/ejhf.1188.
- [10] Kim JY, Park HY, Kim J, *et al.* Body mass index and relative handgrip strength are associated with the prevalence of hypertension in Korean elderly: Korean national fitness assessment in 2019[J]. Phys Act Nutr, 2021, 25(2): 26–32. DOI: 10.20463/pan.2021.0012.
- [11] Martocchia A, Gallucci M, Noale M, *et al.* The cortisol burden in elderly subjects with metabolic syndrome and its association with low-grade inflammation[J]. Aging Clin Exp Res, 2020, 32(7): 1309–1315. DOI: 10.1007/s40520-019-01322-3.
- [12] Yang M, Liu JW, Zhang YT, *et al.* The role of renal macrophage, AIM, and TGF- β 1 expression in renal fibrosis progression in IgAN patients[J]. Front Immunol, 2021, 12: 646650. DOI: 10.3389/fimmu.2021.646650.
- [13] Snincak M, Pella J, Hrabcakova P, *et al.* Masked arterial hypertension in middle-age patients and the elderly. Prevalence, cardiovascular risk factors and some long-term risk trends[J]. J Hyper-
- tens, 2022, 40(Suppl 1): e92–e93. DOI: 10.1097/01.hjh.0000836128.85783.38.
- [14] Dikalova AE, Pandey A, Xiao L, *et al.* Mitochondrial deacetylase sirt3 reduces vascular dysfunction and hypertension while sirt3 depletion in essential hypertension is linked to vascular inflammation and oxidative stress[J]. Circ Res, 2020, 126(4): 439–452. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315767.
- [15] Si Y, Wang A, Yang Y, *et al.* Fasting blood glucose and 2-hour postprandial blood glucose predict hypertension: a report from the REACTION study[J]. Diabetes Ther, 2021, 12(4): 1117–1128. DOI: 10.1007/s13300-021-01019-9.
- [16] Zou J, Xia Y, Xu H, *et al.* Independent relationships between cardinal features of obstructive sleep apnea and glycometabolism: a cross-sectional study[J]. Metabolism, 2018, 85: 340–347. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.11.021.
- [17] Yan Q, Sun D, Li X, *et al.* Association of blood glucose level and hypertension in elderly Chinese subjects: a community based study[J]. BMC Endocr Disord, 2016, 16(1): 40. DOI: 10.1186/s12902-016-0119-5.
- [18] Chávez-Canales M, Arroyo JP, Ko B, *et al.* Insulin increases the functional activity of the renal NaCl cotransporter[J]. J Hypertens, 2013, 31(2): 303–311. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32835bbb83.
- [19] Lambadiari V, Triantafyllou K, Dimitriadis GD. Insulin action in muscle and adipose tissue in type 2 diabetes: the significance of blood flow[J]. World J Diabetes, 2015, 6(4): 626–633. DOI: 10.4239/wjd.v6.i4.626.
- [20] Ou HC, Chou WC, Hung CH, *et al.* Galectin-3 aggravates ox-LDL-induced endothelial dysfunction through LOX-1 mediated signaling pathway[J]. Environ Toxicol, 2019, 34(7): 825–835. DOI: 10.1002/tox.22750.
- [21] Satoh K, Satoh T, Kikuchi N, *et al.* Basigin mediates pulmonary hypertension by promoting inflammation and vascular smooth muscle cell proliferation[J]. Circ Res, 2014, 115(8): 738–750. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.304563.
- [22] Spannella F, Giulietti F, Di Pentima C, *et al.* Blood pressure and metabolic changes after 3-month CPAP therapy in a very elderly obese with severe obstructive sleep apnea: a case report and review of the literature[J]. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2017, 24(3): 341–346. DOI: 10.1007/s40292-017-0190-7.
- [23] Mokhlesi B, Ayas NT. Cardiovascular events in obstructive sleep apnea — can CPAP therapy SAVE lives? [J]. N Engl J Med, 2016, 375(10): 994–996. DOI: 10.1056/NEJMe1609704.
- [24] Zhang A, Luo X, Pan H, *et al.* Establishment and evaluation of a risk-prediction model for hypertension in elderly patients with NAFLD from a health management perspective[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 15138. DOI: 10.1038/s41598-022-18718-3.
- [25] 甘露路, 何燕, 刘师节, 等. 腹腔内脏脂肪面积及稳态模型胰岛素抵抗指数对高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的预测价值研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(2): 185–188, 196. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.040.