

· 临床研究 ·

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征伴高血压患者性激素与炎症因子水平的变化

钱小顺^{1*}, 黎晓辉², 李天志¹, 郭瑞表¹, 孙宝君¹, 刘长庭¹

(解放军总医院南楼临床部: ¹呼吸科, ²检验科, 北京 100853)

【摘要】目的 通过观察男性阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)伴高血压患者体内性激素和炎症指标的水平,探讨OSAS合并高血压患者性激素水平和体内慢性炎症之间的关系。**方法** 2010年1月至2012年12月在解放军总医院南楼呼吸科确诊的男性重度OSAS患者70例,按照是否合并高血压分为单纯OSAS组(30例)和OSAS合并高血压(OSAS-H)组(40例),并以30例年龄相近无OSAS和高血压的健康男性做为对照组,统一晨起后抽取静脉血检测血清中雌二醇(E2)、卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成激素(LH)、孕酮(PROG)、睾酮(TEST)、C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-6和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的水平。**结果** OSAS-H组血清CRP、IL-6和TNF- α 水平高于OSAS组和对照组($P < 0.05$),OSAS组CRP水平高于对照组($P < 0.05$);OSAS-H组血清E2和PROG水平高于OSAS组和对照组($P < 0.05$),OSAS组和对照组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** OSAS夜间间歇性缺氧不仅引起体内炎症因子水平增高,也使体内雌激素分泌异常,加重慢性炎症的形成和持续,在OSAS的高血压形成中可能具有重要作用。

【关键词】 睡眠呼吸暂停, 阻塞性; 高血压; 炎症; 性激素

【中图分类号】 R563.8; R544.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00207

Alteration of inflammatory factors and sex hormones in obstructive sleep apnea syndrome patients with hypertension

QIAN Xiao-Shun^{1*}, LI Xiao-Hui², LI Tian-Zhi¹, GUO Rui-Biao¹, SUN Bao-Jun¹, LIU Chang-Ting¹

(¹Department of Geriatric Respiratory Diseases, ²Geriatric Clinical Laboratory, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To observe the serum levels of inflammatory factors and sex hormones in male obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients with hypertension(OSAS-H), in order to investigate the correlation between inflammation severity and sex hormone levels in the patients. **Methods** A total of 70 patients with polysomnography-diagnosed severe OSAS admitted in our department from January 2010 to December 2012 were recruited in this study. They were divided to 2 groups, OSAS-H group (40 cases) and OSAS group (30 cases). Another 30 age-matched health males without OSAS or hypertension served as controls. Serum contents of estradiol (E2), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), progesterone (PROG), testosterone (TEST), C-reactive protein (CRP), interleukin (IL)-6 and tumor necrosis factor α (TNF- α) were measured. **Results** The serum levels of CRP, IL-6 and TNF- α were significantly higher in OSAS-H group than that in OSAS and control groups ($P < 0.05$), and that of CRP was obviously higher in OSAS group than in control group ($P < 0.05$). Levels of E2 and PROG were also significantly higher in OSAS-H group than in the other 2 groups ($P < 0.05$), but no difference was found in these levels between OSAS group and the controls ($P > 0.05$). **Conclusion** For these OSAS patients, intermittent hypoxia during sleep may induce not only inflammatory factors, but also abnormal estrogen secretion, and thus exacerbate the chronic inflammation. It may play an important role in the development of hypertension in OSAS patients.

【Key words】 sleep apnea, obstructive; hypertension; inflammation; sex hormone

This work was supported by the Major Innovative Clinical Program of Chinese PLA General Hospital(012FC-CXYY-4006).

Corresponding author: QIAN Xiao-Shun, E-mail: qianxs@yahoo.com

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)是原发性高血压的危险致

病因素,近几年的研究显示OSAS在睡眠过程中的间歇性缺氧造成体内的慢性炎症,很可能是引起高血

收稿日期: 2013-06-13; 修回日期: 2013-07-19

基金项目: 解放军总医院临床重大创新预研项目(012FC-CXYY-4006)

通信作者: 钱小顺, E-mail: qianxs@yahoo.com

压的重要原因^[1]。而与高血压相类似的是, OSAS的发病也同样存在性别的差异。女性在绝经前OSAS发病较男性明显低,而在绝经后和男性发病率相同。说明雌性激素在OSAS发病方面对女性具有一定的保护作用。目前认为雌激素的抗炎作用在这一过程中起重要作用^[2]。但对于雌激素在OSAS的慢性炎症方面有何作用,目前尚不清楚。本研究通过观察OSAS患者体内性激素水平及其与炎症指标的水平,探讨雌激素和OSAS慢性炎症之间的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

2010年1月至2012年12月在解放军总医院南楼呼吸科睡眠监测室确诊的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。按照是否合并高血压分为单纯OSAS组(30例)和OSAS合并高血压(OSAS-H)组(40例)。原发性高血压的诊断依据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患者合并的原发性高血压均于OSAS发生之后1~10(5.7 ± 3.3)年出现。同时以在解放军总医院查体的40例年龄相近且无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和原发性高血压相关病史的询问和嗜睡问卷的调查,随后行不少于7h的整夜多导睡眠图监测,晨起后统一采肘静脉血,离心分离血清,置-20℃冰箱保存待检。血清雌二醇(estradiol, E2)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、促黄体生成激素(luteinizing hormone, LH)、孕酮(progesterone, PROG)、睾酮(testosterone, TEST)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)在解放军总医院生化室用西门子Dimension RLMAX全自动生化仪进行检测,白细胞介素(interleukin, IL)-6和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)检测采用酶联免疫吸附法方法进行,检测试剂盒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

采用SPSS17.0软件包进行统计学分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,3组之间的定量资料的比

较采用单因素方差分析,两两比较采用SNK-q检验;计数资料以百分率表示,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患者一般情况的比较

OSAS-H组多有原发性高血压家族史($P < 0.05$),合并糖尿病较OSAS组多($P < 0.05$),血清HDL-C水平较OSAS组低($P < 0.05$),而LDL-C水平较OSAS组高($P < 0.05$),说明OSAS-H患者存在明显的代谢紊乱,而两组患者在体质量指数(body mass index, BMI)、呼吸紊乱指数(respiratory disorder index, RDI)、呼吸暂停时间和睡眠低氧方面差异无统计学意义($P > 0.05$;表1)。

2.2 两组OSAS患者和对照组血清炎症因子水平的比较

OSAS-H组血清CRP、IL-6和TNF- α 水平高于OSAS组和对照组($P < 0.05$),OSAS组CRP水平高于对照组($P < 0.05$;表2)。

2.3 两组OSAS患者和对照组血清性激素水平的比较

OSAS-H组血清E2和PROG水平高于OSAS组和对照组,OSAS组和对照组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。血清TEST水平在两组OSAS患者中有降低趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$;表3)。

3 讨论

OSAS是高血压发病的重要危险因素之一,是继发性高血压的重要原因^[3,4]。虽然其引起高血压的机制尚不清楚,但目前认为多种机制参与其中,包括遗传、神经紊乱、间歇性低氧、慢性炎症及代谢紊乱等^[5,6]。本组资料显示,OSAS-H组患者多有原发性高血压家族史,容易合并糖尿病,而且存在明显的脂代谢紊乱。同时他们的血清炎症因子水平明显增高,说明多种因素参与了OSAS患者高血压的发生。

目前认为OSAS夜间间歇性缺氧可以形成体内的慢性炎症,而慢性炎症进一步引起体内代谢紊乱导致高血压,因此慢性炎症是OSAS形成高血压的重要原因^[7]。而雌激素具有抗炎作用,研究发现雌激素可以通过促进T细胞凋亡、阻断Toll样受体、抑制核因子(NF)- κ B、促进糖皮质激素分泌等途径发挥其抗炎作用,干预多种疾病的发生发展^[8,9]。临床上也通过雌激素替代疗法缓解绝经后妇女心血管疾病、骨质疏松和肿瘤等疾病。然而我们发现重度

表1 OSAS患者和正常对照组临床特征
Table 1 Characteristics of OSAS patients and normal controls

Item	Control group(n=40)	OSAS group(n=30)	OSAS-H group(n=40)
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	46.3 ± 8.1	45.0 ± 9.0	46.9 ± 7.0
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.1 ± 2.3	29.4 ± 2.1 [*]	28.2 ± 2.5 [*]
ESS($\bar{x} \pm s$)	—	13.2 ± 4.1	13.6 ± 4.0
Family history of hypertension[n(%)]	8 (20.0)	7 (23.3)	16 (40.0) ^{*#}
With type 2 diabetes[n(%)]	1 (2.5)	1 (3.3)	4 (10.0) ^{*#}
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	0.97 ± 0.21	0.95 ± 0.18	0.85 ± 0.19 ^{*#}
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.69 ± 0.83	2.71 ± 0.89	3.24 ± 0.86 ^{*#}
Course of OSAS (years, $\bar{x} \pm s$)	—	11.2 ± 4.0	10.8 ± 4.5
RDI ($\bar{x} \pm s$)	2.5 ± 2.3	57.5 ± 16.3 [*]	54.2 ± 15.4 [*]
The longest apnea time (s, $\bar{x} \pm s$)	11.2 ± 1.2	79.4 ± 18.2 [*]	71.5 ± 20.4 [*]
Mean apnea time (s, $\bar{x} \pm s$)	10.9 ± 0.8	29.9 ± 6.2 [*]	29.1 ± 6.8 [*]
The lowest oxygen saturation(% , $\bar{x} \pm s$)	93.6 ± 1.3	66.9 ± 8.7 [*]	68.1 ± 8.0 [*]
Average oxygen saturation(% , $\bar{x} \pm s$)	94.8 ± 0.5	89.6 ± 6.2 [*]	91.4 ± 3.1 [*]

OSAS: obstructive sleep apnea syndrome; BMI: body mass index; ESS: Epworth sleepiness scale; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; RDI: respiratory disorder index. Compared with control group, ^{*}*P* < 0.05; compared with OSAS group, [#]*P* < 0.05

表2 各组血清CRP, IL-6和TNF-α水平
Table 2 Levels of serum CRP, IL-6 and TNF-α in three groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	CRP(μg/L)	IL-6(ng/L)	TNF-α(μg/L)
Control	40	0.18 ± 0.12	88.85 ± 41.48	1.14 ± 0.40
OSAS	30	0.28 ± 0.11 [*]	89.56 ± 36.19	1.15 ± 0.37
OSAS	40	0.40 ± 0.22 ^{*#}	129.41 ± 36.56 ^{*#}	1.29 ± 0.22 ^{*#}

OSAS: obstructive sleep apnea syndrome; CRP: C-reactive protein; IL-6: interleukin-6; TNF-α: tumor necrosis factor α. Compared with control group, ^{*}*P* < 0.05; compared with OSAS group, [#]*P* < 0.05

表3 血清性激素水平
Table 3 Levels of serum sex hormone ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	E2(ng/L)	FSH(U/L)	LH(U/L)	PROG(μg/L)	TEST(μg/L)
Control	40	130.01 ± 18.17	5.83 ± 2.14	4.60 ± 1.36	2.20 ± 0.72	3.87 ± 0.91
OSAS	30	129.11 ± 17.23	6.11 ± 2.36	4.67 ± 1.65	2.12 ± 0.64	3.82 ± 1.12
OSAS	40	144.72 ± 30.87 ^{*#}	6.45 ± 3.03	5.09 ± 1.75	1.81 ± 0.44 ^{*#}	3.61 ± 0.99

OSAS: obstructive sleep apnea syndrome; E2: estradiol; FSH: follicle stimulating hormone; LH: luteinizing hormone; PROG: progesterone; TEST: testosterone. Compared with control group, ^{*}*P* < 0.05; compared with OSAS group, [#]*P* < 0.05

OSAS-H男性患者存在高雌激素水平和炎症水平,说明在男性高水平的雌激素并不能抑制OSAS患者的慢性炎症。其原因目前还不清楚。我们认为一方面男性OSAS患者高雌激素水平很可能是OSAS夜间间歇性缺氧应激所致,因为在临床上OSAS患者常常合并舒张期高血压和性欲低下,而通过持续呼吸道正压通气治疗后患者血压和性欲恢复正常。另一方面男性OSAS患者高水平的雌激素可能具有促炎作用,研究发现雌激素可以通过基因途径诱导NF-κB产生促炎作用^[10]。而且有学者于1978年首次提出高雌激素血症是男性心肌梗死的危险因素后,临床上已连续报道男性冠心病、心肌梗死患者血清E2水平显著高于正常人群^[11]。因此,雌激素对女性有保护作用,对高雌激素男性患者产生不利影响。雌激素抗炎和促炎作用的发挥可能与许多因素有关,包括性别、

细胞和器官的不同以及雌激素受体的类型等^[12]。

PROG是许多类固醇激素的前体物质,目前认为高血压的发生与孕激素的含量有密切关系。PROG的结构与醛固酮相似,对醛固酮有竞争性拮抗作用,使血容量减少;同时PROG自身又可刺激肾上腺皮质分泌醛固酮,最终效应是使水钠潴留,血容量增加,血压增高^[13]。最近的研究表明,PROG可以诱发和加重炎症过程,PROG不仅可以引起炎症细胞的集聚,并且可以促进炎症因子的分泌^[14]。本研究结果显示,OSAS-H患者血清PROG水平升高,其原因可能与睡眠过程中间歇性缺氧的应激有关。因此,高水平的PROG不仅在加重OSAS的炎症水平方面具有一定的作用,并且很可能通过其水钠潴留的作用,促进高血压的形成。

因此,OSAS夜间间歇性缺氧不仅引起体内炎症

因子水平增高,也使体内激素分泌异常,加重慢性炎症的形成和持续,在OSAS患者高血压的形成以及器官损伤中发挥一定的作用。

【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] Seghaye MC, Qing M, von Bernuth G. Systemic inflammatory response to cardiac surgery: does female sex really protect[J]? Crit Care, 2001, 5(6): 280-282.
- [3] Qian XS, Yin T, Li TZ, *et al.* High levels of inflammation and insulin resistance in obstructive sleep apnea patients with hypertension[J]. Inflammation, 2012, 35(4): 1507-1511.
- [4] Pepperell JC, Davies RJ, Stradling JR. Systemic hypertension and obstructive sleep apnea[J]. Sleep Med Rev, 2002, 6(3): 157-173.
- [5] Yanai H, Tomono Y, Ito K, *et al.* The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome[J]. Nutr J, 2008, 7: 10.
- [6] Tasali E, Ip MS. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation[J]. Proc Am Thorac Soc, 2008, 5(2): 207-217.
- [7] Kono M, Tatsumi K, Saibara T, *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome[J]. Chest, 2007, 131(5): 1387-1392.
- [8] Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, *et al.* Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study[J]. Eur J Endocrinol, 2003; 149(6): 601-608.
- [9] Liu F, McCullough LD. Interactions between age, sex, and hormones in experimental ischemic stroke[J]. Neurochem Int, 2012, 61(8): 1255-1265.
- [10] Kupelian V, Chiu GR, Araujo AB, *et al.* Association of sex hormones and C-reactive protein levels in men[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2010, 72(4): 527-533.
- [11] Gautier A, Bonnet F, Dubois S, *et al.* Associations between visceral adipose tissue, inflammation and sex steroid concentrations in men[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2013, 78(3): 373-378.
- [12] Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation[J]. Endocr Rev, 2007, 28(5): 521-574.
- [13] Maranon R, Reckelhoff JF. Sex and gender differences in control of blood pressure[J]. Clin Sci (Lond), 2013, 125(7): 311-318.
- [14] Mitchell VL, Van Winkle LS, Gershwin LJ. Environmental tobacco smoke and progesterone alter lung inflammation and mucous metaplasia in a mouse model of allergic airway disease[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2012, 43(1-2): 57-68.

(编辑: 周宇红)