

- [6] 刘洪. 复发性口腔溃疡中西医病因研究与治疗进展[J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(8): 748 - 749.
- [7] 李向荣, 刘晓丽. 大剂量维生素 C 治疗化疗所致口腔溃疡的临床疗效观察[J]. 医学综述, 2015, 21(8): 1499 - 1501.
- [8] 杨海玲, 孙正, 刘晓勇, 等. 表皮生长因子对口腔溃疡愈合的促进作用及机理探讨[J]. 北京口腔医学, 2004, 12(2): 70 - 72.
- [9] Epstein JB, Emerton S, Guglietta A, et al. Assessment of epidermal growth factor in oral secretions of patients receiving radiation[J]. Oral Oncol, 1997, 33(33): 359 - 363.
- [10] 孙鹏, 张建强, 刘斌, 等. EGF 及 EGFR 在口腔复发性阿弗他溃疡中的表达特征及意义[J]. 解放军医学杂志, 2003, 28(11): 1005 - 1007.
- [11] 陈怡, 王剑. 白苇饮联合康复新液治疗儿童口腔溃疡临床观察[J]. 中国中医急症, 2015, 24(6): 1082 - 1084.
- [12] 李晓荣. 丹栀逍遥散治疗复发性口腔溃疡的临床研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2011, 14(1): 101 - 102.
- [13] 郎江蓉, 姚向阳, 赵如玲, 等. 复发性阿弗他溃疡患者 TNF- α 的表达及临床意义[J]. 长治医学院学报, 2011, 25(5): 375 - 377.
- [14] 张振康, 樊明文, 傅民魁. 现代口腔医学[M]. 北京: 北京科技出版社, 2003: 729 - 732.
- [15] Eisen D, Lynch DP. Selecting topical and systemic agents for recurrent aphthous stomatitis[J]. Cutis, 2001, 68(3): 201 - 206.

收稿日期: 2015 - 11 - 10 修回日期: 2015 - 12 - 28 编辑: 王娜娜

· 临床研究 ·

重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并高血压对心脏结构和功能的影响

吴莉, 王继群, 唐智, 涂智峰, 冯丽君, 钟冠忠

佛山市顺德区第一人民医院附属杏坛医院耳鼻喉科, 广东 佛山 528300

摘要: **目的** 探讨重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)合并高血压患者血清肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)及乳酸脱氢酶(LDH)的变化,对比分析 OSAHS 患者心脏结构和功能异常率。**方法** 选取 2014 年 1 月至 2015 年 6 月经多导睡眠监测确诊为重度 OSAHS 的患者 103 例,其中 55 例为单纯 OSAHS 组,48 例为 OSAHS 合并高血压组。同时选取 20 例原发性高血压患者为单纯高血压组,20 例健康查体人员为对照组。测定 4 组人群 CK、CK-MB 及 LDH 水平,并应用心脏彩超评价两组 OSAHS 患者心脏结构和功能。**结果** 单纯 OSAHS 组、OSAHS 合并高血压组的 CK、CK-MB 及 LDH 水平较对照组明显升高(P 均 < 0.05);与单纯 OSAHS 组相比,合并高血压组的 CK、LDH 水平明显升高(P 均 < 0.05),但 CK-MB 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。OSAHS 合并高血压组左心室向心性肥厚、左心房增大、主动脉瓣返流、E 峰与 A 峰比值(E/A) < 1 的发生率均明显高于单纯 OSAHS 组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** 重度 OSAHS 患者的心脏结构和功能有一定的异常率,合并高血压者异常率会明显增加。

关键词: 高血压; 睡眠呼吸暂停, 阻塞性; 心肌酶; 心脏结构; 心脏功能

中图分类号: R 766 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674 - 8182(2016)04 - 0536 - 03

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是上呼吸道阻塞的代表性疾病,主要表现为白天晨起头痛,倦怠,过度嗜睡等。夜间症状有不能安静入睡、躁动、多梦、张口呼吸、呼吸暂停等。目前已经确认临床猝死的常见原因之一包括该疾病,研究证实 OSAHS 是高血压、冠心病、心肌梗死及急性脑血管病等疾病的独立危险因素^[1]。本研究通过测定血清肌酸激酶

(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)及乳酸脱氢酶(LDH)的水平变化,分析上述指标与 OSAHS 的相关性,并对比分析两组 OSAHS 患者心脏彩超结果,进一步探讨 OSAHS 合并高血压导致心肌损伤及心脏结构、功能障碍的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2015 年 6 月于我科经多导睡眠监测确诊的 103 例重度 OSAHS 患者[睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI) ≥ 30 次/h],分为 2 个组,单纯 OSAHS 组和 OSAHS 合并高血压组。单纯 OSAHS 组 55 例,男 49 例,女 6 例;年龄 26 ~ 64

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2016.04.033

基金项目: 佛山市科技局医学类科技攻关项目(2015AB002013);顺德区卫技局医学科研立项(2015A009)

通讯作者: 王继群, E-mail: damaodoctor@126.com

(42.3 ± 5.6) 岁; AHI 31 ~ 83 (42.6 ± 18.4) 次/h; 最低血氧饱和度 (LSaO₂) 65% ~ 88% (76.8 ± 9.3)%。OSAHS 合并高血压组 48 例, 男 43 例, 女 5 例; 年龄 28 ~ 65 (40.3 ± 7.6) 岁; AHI 32 ~ 81 (41.3 ± 15.6) 次/h; LSaO₂ 67% ~ 89% (73.4 ± 5.8)%。同时选取 20 例至我院健康体检且无睡眠时打鼾憋气、无高血压的健康人为对照组, 男 15 例, 女 5 例; 年龄 29 ~ 59 (43.3 ± 4.6) 岁。另选取单纯高血压组 20 例, 男 18 例, 女 2 例; 年龄 30 ~ 59 (41.8 ± 6.7) 岁。4 组间年龄、性别差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 两组 OSAHS 患者 AHI 及 LSaO₂ 差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 且均无糖尿病、痛风、冠状动脉粥样硬化病史, 排除甲状腺及肝肾功能异常。

1.2 多导睡眠仪监测 所有研究对象均接受整夜多导睡眠仪 (Alice5, 荷兰) 监测, 记录脑电图、口鼻气流、胸腹呼吸、体位及鼾声、心率及 LSaO₂ 等指标。监测当日嘱其禁烟、酒、茶、咖啡及影响睡眠、呼吸的药物等。

1.3 观察指标 于次日清晨抽取所有受试者空腹静脉血 5 ml, 送化验室行血清心肌酶检测, 并做好记录。两组 OSAHS 患者白天行心脏彩超检查。

1.4 诊断标准 (1) OSAHS 的诊断依据中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会咽喉学组制定的诊疗指南^[2]; (2) 高血压诊断按照 2011 年中国高血压病防治指南的标准判定^[3]; (3) 心脏彩超采用美国 GE 超声诊断仪, 配有多普勒组织成像。以脉冲多普勒测量二尖瓣血流频谱获得 E 峰与 A 峰比值 (E/A)。左室肥厚超声诊断标准: 室间隔与左室后壁的绝对厚度 > 12 mm; 左房增大超声诊断标准: 左房舒张末期内径 > 35 mm。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析及两两比较的 LSD- t 检验, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料率的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间 CK、CK-MB、LDH 水平比较 与对照组相比, 单纯 OSAHS 组、OSAHS 合并高血压组的 CK、CK-MB、LDH 水平均升高, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05); 单纯高血压组的 CK、LDH 水平较对照组升高, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05), CK-MB 虽高于对照组, 但无统计学差异 ($P > 0.05$)。与单纯 OSAHS 组相比, OSAHS 合并高血压组的 CK、LDH 水平均升高, 差异有统计学意义 (P 均 < 0.05), CK-MB 水

平无显著升高 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组 OSAHS 患者心脏彩超结果比较 OSAHS 合并高血压组左心室向心性肥厚、左心房增大、主动脉瓣返流、E/A < 1 的发生率均明显高于单纯 OSAHS 组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 2。

表 1 4 组对象血清心肌酶的比较 (U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CK	CK-MB	LDH
对照组	20	85.43 ± 35.26	1.21 ± 0.58	168.23 ± 25.26
单纯高血压组	20	101.53 ± 32.63 ^①	1.53 ± 1.06	196.34 ± 31.67 ^①
单纯 OSAHS 组	55	113.32 ± 35.73 ^①	1.93 ± 1.43 ^①	203.73 ± 37.48
高血压合并 OSAHS 组	48	141.58 ± 41.76 ^{①②}	2.23 ± 1.26 ^①	212.54 ± 45.74 ^②
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

注: 与对照组相比, ^① $P < 0.05$; 与单纯 OSAHS 组相比, ^② $P < 0.05$ 。

表 2 OSAHS 合并高血压组及单纯 OSAHS 组心脏彩超结果对比 例 (%)

彩超指标	单纯 OSAHS 组	OSAHS 合并	P 值
	($n = 55$)	高血压组 ($n = 48$)	
左心室向心性肥厚	5 (9.09)	20 (41.67)	0.002
左心室充盈异常	27 (49.09)	26 (54.17)	0.451
LVEF < 50%	5 (9.09)	4 (8.33)	0.591
室间隔增厚	12 (21.82)	11 (22.92)	0.548
右心室肥厚	1 (1.82)	1 (2.08)	0.718
左心房增大	24 (43.64)	38 (79.17)	0.047
右心房增大	4 (7.27)	3 (6.25)	0.581
主动脉瓣返流	4 (7.27)	18 (37.50)	0.002
肺动脉瓣返流	14 (25.45)	8 (16.67)	0.262
二尖瓣返流	23 (41.82)	27 (56.25)	0.246
三尖瓣返流	41 (74.55)	40 (83.33)	0.410
E/A < 1	26 (47.27)	41 (85.42)	0.044

3 讨论

OSAHS 是一种常见的睡眠呼吸障碍性疾病, 可引起高血压、缺血性心脏病、终末期肾病、认知功能障碍和行为异常等多系统相关疾病。OSAHS 与高血压有很强的相关性, 二者均可独立作用于心血管疾病, 甚至导致心脏产生器质性病变^[1]。2005 年的一项随机抽样调查发现, 在整个人群中约有 4% 的成年男性符合 OSAHS 的诊断标准, 是女性的两倍, 并且都需要接受治疗^[4]。50% ~ 60% 的高血压人群患有 OSAHS, 而且高血压和 OSAHS 对心血管疾病的发生发展均有促进作用^[5]。

心肌酶谱是一组与心肌损伤相关的酶, 当心肌受损时渗入血中, 对诊断心肌梗死有一定的价值。其中, CK 是细胞能量代谢主要的调节酶, CK-MB 具有高度特异性, 是诊断心肌梗死的“金标准”, LDH 升高后在血液中存在时间可达 1 周以上, 故 LDH 作为发生时间较长心肌损伤的诊断指标。目前的研究结论对于心肌酶是否与 OSAHS 患者病情相关存在一定的

争议,国内学者孙洁静等^[6]认为 OSAHS 患者血清心肌酶有不同程度的升高,并随病情和缺氧程度的加重而逐渐升高,可作为 OSAHS 病情变化的监测指标。国外学者中 Oktay 等^[7]认为 OSAHS 患者 CK、CK-MB 与健康对照人群相比均无显著差异。Cifçi 等^[8]研究 OSAHS 诱发的低氧状态并不会对 CK、CK-MB 浓度造成显著差异,且治疗前后上述指标也无明显变化,说明 OSAHS 导致的心肌损害还不足以引起血清心肌酶明显升高。我们的研究结果显示,单纯高血压组的 CK、LDH 较对照组显著升高,但 CK-MB 无明显升高,这与 Brewster 等^[9]的研究结果一致。两组 OSAHS 患者的血清 CK、CK-MB、LDH 均较对照组显著升高,此外,OSAHS 合并高血压组的 CK、LDH 较单纯 OSAHS 组升高,说明高血压对 OSAHS 患者的心肌损伤具有协同作用,OSAHS 可引起患者心肌损伤,若同时患有高血压,则使心肌损伤加重,部分心肌酶水平升高更明显。目前认为其可能的机制^[10-11]:(1)低氧导致的线粒体功能不全使 ATP 生成减少、钠泵功能障碍,引发细胞肿胀致细胞膜通透性增加,导致心肌酶释放入血;(2)低氧和高碳酸血症激活交感神经系统,使血压增高、心率增快,导致心肌耗氧及肌壁压力增加;(3)OSAHS 患者呼吸肌做功增加导致骨骼肌细胞中的 CK 释放入血;(4)OSAHS 引发的氧化应激、全身系统炎症反应及血管内皮细胞功能受损,均可导致或加重心肌损伤,甚至引起动脉粥样硬化,而高血压亦可能通过加重血管内皮损伤、心肌肥厚而加重心肌损伤。

我们通过对 OSAHS 合并高血压组与单纯 OSAHS 组的超声心动图结果进行对比,OSAHS 合并高血压组左心室向心性肥厚、左心房增大、主动脉瓣返流、E/A < 1 的发生率均显著高于单纯 OSAHS 组,提示高血压可能加快或加重 OSAHS 对心脏结构和功能的影响,重度 OSAHS 患者的心脏结构和功能有一定的异常率,且合并高血压会明显升高此异常率,其可能的机制^[12-13]:(1)IL-6、TNF- α 等炎症因子及纤维化标志物 I 型前胶原、转化生长因子 β 的表达增加,氧化应激反应可恶化心室肌细胞内质网钙离子稳态;(2)间质性胶原蛋白的增加、心肌细胞肥大、左心室细胞凋亡增多、重塑标记基因增多;(3)高血压又可通过增加心脏后负荷、心肌纤维化、细胞增生等加重上述病理过程。在高血压和 OSAHS 的共同作用下,夜间低氧可能是决定早期舒张功能障碍的关键因素。

综上所述,本研究提示,重度 OSAHS 患者的心脏结构和功能有一定的异常率,且合并高血压者会明显升高此异常率。本研究未探讨 OSAHS 的重要指标如: AHI、LSaO₂ 与高血压严重程度及心脏彩超各指标的关系,亦未观察高血压控制前后长时间轴的各项指标情况,有待今后进一步完善。

参考文献

- [1] Yigla M, Tov N, Solomonov A, et al. Difficult-to-control asthma and obstructive sleep apnea [J]. *J Asthma*, 2003, 40(8): 865-871.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(1): 9-12.
- [3] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010 [J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2011, 39(8): 701-708.
- [4] Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome [J]. *Sleep Med Rev*, 2005, 9(3): 211-224.
- [5] Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update [J]. *Hypertension*, 2014, 63(2): 203-209.
- [6] 孙洁静, 平芬, 李萍, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清心肌酶谱的变化 [J]. *临床荟萃*, 2009, 24(22): 1962-1964.
- [7] Oktay B, Akbal E, Firat H, et al. Evaluation of the relationship between heart type fatty acid binding protein levels and the risk of cardiac damage in patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Sleep Breath*, 2008, 12(3): 223-228.
- [8] Cifçi N, Uyar M, Elbek O, et al. Impact of CPAP treatment on cardiac biomarkers and pro-BNP in obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Sleep Breath*, 2010, 14(3): 241-244.
- [9] Brewster LM, Mairuhu G, Bindraban NR, et al. Creatine kinase activity is associated with blood pressure [J]. *Circulation*, 2006, 114(19): 2034-2039.
- [10] Lentini S, Manka R, Scholtyssek S, et al. Creatine phosphokinase elevation in obstructive sleep apnea syndrome: an unknown association? [J]. *Chest*, 2006, 129(1): 88-94.
- [11] Jelic S, Le Jemtel TH. Inflammation, Oxidative Stress, and the Vascular Endothelium in Obstructive Sleep Apnea [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2008, 18(7): 253-260.
- [12] Yeung HM, Hung MW, Lau CF, et al. Cardioprotective effects of melatonin against myocardial injuries induced by chronic intermittent hypoxia in rats [J]. *J Pineal Res*, 2015, 58(1): 12-25.
- [13] Chen L, Zhang J, Gan T X, et al. Left ventricular dysfunction and associated cellular injury in rats exposed to chronic intermittent hypoxia [J]. *J Appl Physiol*, 2008, 104(1): 218-223.

收稿日期: 2015-12-21 修回日期: 2016-01-10 编辑: 周永彬