论著

文章编号:1000-5404(2010)07-0696-04

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并高血压患者血清巨噬细胞炎症蛋白-1α和高敏C反应蛋白的表达

张 楠,覃 数,张冬颖,杨伊萍,邓琼珍,游小钧 (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院心内科)

[摘要] **目的** 探讨阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea syndrome,OSAHS)对高血压(hypertension,HT)患者血清巨噬细胞炎症蛋白-1α(macrophage inflammatory protein-1α,MIP-1α)和高敏C反应蛋白(high-sensitivity c-reactive protein,hs-CRP)水平以及对心脏功能的影响。**方法** 选取经多导睡眠监测仪确诊OSAHS患者、OSAHS合并高血压患者,及经心血管内科初诊原发性高血压患者共86例,分为OSAHS组29例、OSAHS+HT组30例和HT组27例,另设对照组(C组)30例,进行彩色多普勒超声心动图检查,测定血清MIP-1α、hs-CRP浓度。**结果** HT组、OSAHS+HT组收缩压、舒张压、脉压差均较OSAHS组显著升高($P<0.05$)。OSAHS组、OSAHS+HT组、HT组E峰速度(E velocity, EV)均明显低于C组($P<0.05$),且OSAHS+HT组、HT组与OSAHS组比较仍有统计学差异($P<0.05$)。OSAHS组、OSAHS+HT组、HT组A峰速度(A velocity, AV)均较C组显著升高($P<0.05$)。OSAHS+HT组血清MIP-1α水平显著高于HT组($P<0.05$)。血清MIP-1α水平与A峰成负相关($r=-0.238$,$P=0.08$),与E/A成正相关($r=0.307$,$P=0.02$)。**结论** OSAHS能诱导患者血清MIP-1α水平改变,且较血清hs-CRP变化出现更早,如合并高血压病则更为明显;血清MIP-1α水平升高与心脏舒张功能降低相关。

[关键词] 巨噬细胞炎症蛋白-1α;高敏C反应蛋白;睡眠呼吸暂停,阻塞性;高血压

[中图法分类号] R544.1; R563.806; R341 **[文献标志码]** A

Serum macrophage inflammatory protein-1α and high-sensitivity C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and hypertension

Zhang Nan, Qin Shu, Zhang Dongying, Yang Yiping, Deng Qiongzhen, You Xiaojun (Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[Abstract] **Objective** To identify the effects of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) on serum levels of macrophage inflammatory protein-1α (MIP-1α) and high-sensitivity c-reactive protein (hs-CRP), and impact on cardiac structure and function in patients with hypertension (HT). **Methods** Polysomnography (PSG) was employed to determine OSAHS, and HT was verified by cardiovascular methods. Totally 86 middle-aged subjects admitted in our hospital from April to December 2008 were classified into 4 groups according to the absence or presence of OSAHS and with or without HT, OSAHS patients without HT (OSAHS group, $n=29$), OSAHS patients with HT (OSAHS+HT group, $n=27$), non-OSAHS patients with HT (HT group, $n=27$), and health volunteers without OSAHS or HT (control subjects, $n=27$). OSAHS patients were divided into mild, moderate and severe degree based on apnea hypopnea index (AHI). All participants underwent polysomnography and echocardiography. Serum MIP-1α and hs-CRP levels were tested by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Systolic, diastolic blood pressure (SBP, DBP) and pulse pressure difference (PP) in HT group and OSAHS+HT group were significantly higher than those in OSAHS group. Comparing with control group, the E velocity (EV) was significant decreased and A velocity (AV) was increased significantly in OSAHS, OSAHS+HT and HT groups ($P<0.05$). Serum MIP-1α levels in OSAHS+HT group was significant higher than HT groups ($P<0.05$). Serum MIP-1α levels in those 3 groups were negatively correlated with AV ($r=-0.238$, $P=0.08$) and positively correlated with E/A ratio ($r=0.307$, $P=0.02$). **Conclusion** We have not found the cardiac systolic function change in early OSAHS patients with HT, while the diastolic function is decreased obviously. Serum MIP-1α level shows earlier change

[基金项目] 重庆市卫生局课题(渝05-2-159)

[通信作者] 覃 数,电话:(023)89012011, E-mail:ShuQin@21cn.com

than hs-CRP level in OSAHS patients, which may contribute to the lesion of cardiac diastolic function.

[Key words] macrophage inflammatory protein-1α; high-sensitivity c-reactive protein; sleep apnea, obstructive; hypertension

Supported by the Project of Chongqing Municipal Health Bureau (05-2-159). Corresponding author: Qin shu, Tel: 86-23-89012011, E-mail: shuqin@21cn.com

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome,OSAHS)能促进多种炎症介质释放,激发系统性炎症反应[1]。高敏C反应蛋白(high-sensitivity c-reactive protein,hs-CRP)是目前已知评价炎症反应的重要指标。新近有研究[2]报道,巨噬细胞炎症蛋白-1α(macrophage inflammatory protein-1α,MIP-1α)作为炎症起始趋化因子,能预测心血管事件发生风险,是评价炎症状态的新生物学分子。本研究拟观察OSAHS、高血压(hypertension,HT)及OSAHS合并HT患者血清MIP-1α水平,初步探索MIP-1α作为OSAHS、HT炎症预测因子可能性,同时了解OSAHS合并HT是否具有协同效应,加重患者炎症反应,以及OSAHS引起的炎症反应对合并HT患者早期心脏功能的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2008年4-12月在本院经多导睡眠监测(polysomnography,PSG)检查诊断为OSAHS患者59例,其中单纯OSAHS患者(OSAHS组)29例,年龄38~60(49±11)岁;经心血管内科确诊同时合并高血压患者(OSAHS+HT组)30例,年龄38~64(51±13)岁;经PSG筛查除外OSAHS的高血压患者(HT组)27例,年龄42~62(52±10)岁;健康对照组(C组)30例(常规行PSG筛查),年龄40~58(49±9)岁。所有入选者均未合并慢性阻塞性肺疾病、鼻部疾患、冠心病、心脏瓣膜病、心肌病变、糖尿病等疾病,近2周内无感染、创伤和手术,未使用过抗炎药物,无其他代谢性疾病、感染性疾病、肝肾疾患、神经肌肉疾病、恶性肿瘤和重要躯体精神疾病史等,无长期服用非甾体类抗炎药和口服抗凝药等病史。本研究得到本院临床医学试验伦理委员会批准,受试者均签署知情同意书。4组患者年龄、性别均完全匹配。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 记录受试者姓名、性别、年龄、烟酒嗜好、心血管疾病家族史;测量入选对象身高、体质量、颈围(neck circumference,NC)、腰围(肋骨下缘与髂前上棘的中间水平面周长)、臀围(两腿并拢直立,两臂自然下垂,耻骨联合与臀大肌的水平面周长),并计算体质量指数(body mass index,BMI)和腰臀比(waist-to-hip ratio,WHR)。

1.2.2 多导睡眠呼吸监测 采用美国伟康公司Alice-4多导联睡眠仪,监测受试者从22:00至次晨7:00脑电图、眼动图、口鼻气流、胸腹式呼吸、血氧饱和度(saturation oxygen,SaO_2)及心电图。检查当天禁服酒精、咖啡、茶、镇静剂或催眠药。呼吸暂停为口鼻气流停止10 s以上。低通气指呼吸气流降低超过正常气流强度的50%以上并伴有血氧饱和度下降4%以上。睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index,AHI)为平均每小时睡眠时间内呼吸暂停加低通气次数。OSAHS诊断标准根据中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(草案)》[3]制定:每晚7 h睡眠呼吸过程中,呼吸暂停及低通气反复发作30次以上,或睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)>5。按照AHI将患者分为轻度(5≤AHI<20)、中度(20≤AHI<40)、重度(AHI≥40)。

1.2.3 超声心动图检查 采用彩色多普勒超声诊断仪,专人操作。受试者取左侧卧位,平静呼吸,同步描记心电图,于心尖四腔切面用二维超声单平面Simpson法测量左室射血分数(ejection fraction,LVEF)、左室短轴缩短分数(left ventricular fraction shortening,LVFS)、每搏量(sampling volume,SV)、心排血量(cardiac output,CO);在心尖四腔切面将取样容积置于二尖瓣口左室侧,检测二尖瓣血流频谱,测量E峰速度(E Velocity,EV)、A峰速度(A Velocity,AV)和E/A值。

1.2.4 血压测量 采用汞柱式血压计,2位医师在每天同一时间至少测量2次晨起血压。测量时,保证同侧臂,重复测量3次,间隔2 min,取平均值。高血压诊断根据中国高血压防治指南修订委员会2007《中国高血压防治指南》的高血压诊断标准制定:收缩压(systolic blood pressure,SBP)≥140 mmHg及/或舒张压(diastolic blood pressure,DBP)≥90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。脉压差(pulse pressure difference,PP)等于收缩压与舒张压之间的差值。

1.2.5 血清MIP-1α、hs-CRP测定 受试者隔夜禁食12 h,晨起空腹采集静脉血4 ml,室温3 000 r/min离心15 min后,取上层血清置-30 ℃保存待检。采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA,美国ADL公司试剂盒)检测MIP-1α、hs-CRP,所有检测均严格按照说明书操作。

1.3 统计学方法

采用SAS 8.2统计软件对数据进行统计分析,计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,行方差分析,组间两两比较行SNK法;计数资料行χ^2检验,同一组别不同参数之间的相关分析行直线相关分析。

2 结果

2.1 一般情况

OSAHS组、OSAHS+HT组分别包含的轻度、中度、重度OSAHS患者例数和比例无统计学差异($P>0.05$)。2个有高血压表现组(OSAHS+HT组、HT组)包含的1级、2级、3级高血压患者例数和比例无统计学差异($P>0.05$)。OSAHS组、OSAHS+HT组、HT组、C组4组间年龄、吸烟、饮酒人数百分比均无统计学差异($P>0.05$)。OSAHS组、OSAHS+HT组NC、BMI、WHR较C组显著增高($P<0.05$)。2个合并高血压组(OSAHS+HT组、HT组)SBP、DBP、MBP均较OSAHS组显著升高($P<0.05$),但2个高血压组间无统计学差异($P>0.05$)。OSAHS组DBP较C组显著升高($P<0.05$),但未达到临床高血压诊断标准(表1)。

表1 4组患者的基本临床资料

组别	n	年龄（岁）	性别（男/女）	OSHAS（轻/中/重）	AHI	MSO_2（%）	BMI（kg/m^2）	NC（cm）	WHR	吸烟［例数(%)］	饮酒［例数(%)］	SBP（mmHg）	DBP（mmHg）	PP（mmHg）
OSAHS组	29	49±11	20/9	14/9/6	24.4±17.3	82.0±5.9	25.3±2.8[a]	42.3±1.12[a]	0.97±0.04[a]	18(15.5%)	17(14.7%)	118±10[bc]	76±8[abc]	43±9[bc]
OSAHS+HT组	30	51±13	21/9	8/12/10	36.6±26.6	79.1±6.3	25.8±3.4[a]	42.6±2.78[a]	0.96±0.08[a]	21(18.1%)	21(18.1%)	148±12[a]	90±8[ab]	58±14[a]
HT组	27	52±10	12/15	–	–	–	24.1±2.0	41.9±1.24	0.87±0.07	11(9.5%)	13(11.2%)	151±11[a]	86±10[a]	65±11[a]
C组	30	49±9	23/7	–	–	–	23.2±2.4	39.1±1.03	0.85±0.03	16(13.8%)	13(11.2%)	115±13	70±12	46±13

OSAHS：阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征；HT：高血压；BMI：体质指数；NC：颈围；WHR：腰臀比；MSO_2：平均血氧饱和度；PP：脉压差；a：$P<0.05$，与C组比较；b：$P<0.05$，与HT组比较；c：$P<0.05$，与OSAS+HT组比较

表2 4组患者心脏收缩与舒张功能对比（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	LVEF(%)	LVFS(%)	SV(ml)	CO(L/min)	EV(m/s)	AV(m/s)	E/A
OSAHS组	29	65.2±4.5	36.1±3.8	68.4±13.2	5.28±1.26	0.75±0.14[abc]	0.74±0.13[ab]	1.05±0.32[abc]
OSAHS+HT组	30	64.1±6.3	37.0±6.6	72.5±8.9	5.32±1.20	0.65±0.11[a]	0.79±0.13[ab]	0.85±0.23[ab]
HT组	27	63.8±3.7	34.5±2.6	71.4±9.3	5.50±1.25	0.67±0.11[a]	0.92±0.14[a]	0.73±0.08[a]
C组	30	65.3±3.6	35.9±2.7	65.1±10.3	4.83±1.00	0.86±0.02	0.66±0.03	1.30±0.05

LVEF：左室射血分数；LVFS：左室短轴缩短率；SV：搏出量；CO：心排血量；EV：E峰速度；AV：A峰速度；a：$P<0.05$，与C组比较；b：$P<0.05$，与HT组比较；c $P<0.05$，与OSAS+HT组比较

2.2 心脏功能比较

4组间比较LVEF、LVFS、SV、CO差异均未见有统计学意义（$P>0.05$）。3个患病组OSAHS组、OSAHS+HT组、HT组EV均较C组显著降低（$P<0.05$），而AV均较C组显著升高（$P<0.05$），其中HT组增高最明显。OSAHS组、C组E/A>1，OSAHS+HT组、HT组E/A<1，HT组降低较OSAHS+HT组更为明显，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表2。

2.3 血清MIP-1α、hs-CRP水平比较

3组血清MIP-1α、hs-CRP数据均呈偏态分布，进行对数转换后呈正态分布，具体见表3。OSAHS组、OSAHS+HT组、HT组血清hs-CRP水平比较无统计学差异（$P>0.05$）。3组血清MIP-1α水平总体比较有统计学差异（$P<0.01$），OSAHS+HT组血清MIP-1α水平高于HT组，差异有统计学意义（$P<0.05$），与OSAHS组比较无统计学差异（$P>0.05$）。

表3 各组血清MIP-1α、hs-CRP水平（lg，$\bar{x}\pm s$）

组别	n	MIP-1α(pg/ml)	hs-CRP(ng/ml)
OSAHS组	29	46.67±22.64	0.31±0.20
OSAHS+HT组	30	75.46±54.58	0.40±0.22
HT组	27	36.45±24.03[a]	0.31±0.16

a：$P<0.05$，与OSAS+HT组比较

2.4 相关性分析

单因素Logistic分析3组患者血清MIP-1α水平与A峰成负相关（$r=-0.238$，$P=0.08$），与E/A呈正相关（$r=0.307$，$P=0.02$）。本研究中未发现hs-CRP与前述AOD、LVDD、LVDS、LVEF、EV、AV、E/A等代表心脏结构功能指标有显著相关性；MIP-1α、hs-CRP均未发现与SBP、DBP、PPD有相关性。

3 讨论

大量临床及流行病学资料证实[4]，肥胖是OSAHS、高血压的重要危险因素。颈围增大是肥胖者罹患OSAHS的最佳预测因子[5]。BMI高低是判断肥胖的重要指标。本研究中，有睡眠呼吸暂停表现的2组（OSAHS组、OSAHS+HT组）BMI值均为过重，未及肥胖诊断标准，NC、BMI、WHR均显著高于对照人群，这与流行病学调查显示的结果一致：OSAHS患者普遍存在体质量超重、NC增大和胰岛素抵抗[6]。合并HT的OSAHS患者即OSAHS+HT组，NC、BMI、WHR增高更加明显，虽然与OSAHS组比较未达到显著性差异，但提示合并高血压可能会加重患者的代谢紊乱和影响脂肪分布。

本研究表明，OSAHS组SBP、DBP高于C组，DBP升高尤为显著（$P<0.05$），但未达到临床高血压诊断标准。OSAHS合并HT患者早期多以单纯舒张期高血压为表现，这与先前研究报道一致[7]，同时表明OSAHS患者可能存在隐性高血压。我们曾探讨OSAHS与隐性高血压关系[8]，有研究显示OSAHS患者血压升高后易于发展成为显性高血压，可能与OSAHS患者反复间歇性低氧和高碳酸血症，刺激交感神经兴奋有关[9,10]。

体现左室收缩功能的超声参数EF、FS、SV、CO 4组间比较无统计学差异，提示4组间左室收缩功能无差异，这与多数报道心室舒张功能变化早于收缩功能变化相一致[11]。4个组EV、AV和E/A值比较有明显差异。OSAHS组EV降低、AV增高，但仍能维持E/A接近正常值范围。OSAHS+HT组、HT组EV显著降低，AV显著增高，E/A<1，提示这两组患者存在左心室舒张功能不全。表明高血压可能加快、加重了OSAHS患者舒张性心功能不全变化。

hs-CRP是肝脏合成的一种全身性炎症反应急性期非特异性标志物，是诊断和预测炎症反应的有效指标。本研究显示，血清hs-CRP水平在OSAHS+HT组、OSAHS组、HT组3组间比较未达到统计学差异。hs-CRP是否与OSAHS相关目前还存有很大争议。Punjabi等[12]报道hs-CRP水平与OSAHS相关，且血清hs-CRP水平与AHI高低正相关；Sharma等[13]检测合并/不合并肥胖的OSAHS患者血清hs-CRP水平，认

为是肥胖而不是 OSAHS 与 hs-CRP 水平升高相关。de-Jager 等[2]报道 MIP-1α 是参与炎症过程的新炎症标志物,在急性冠脉综合征人群和心肌梗死大鼠模型中均检测到血清 MIP-1α 表达变化,且优于常用的 hs-CRP、白介素-2(IL-2)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等指标。本研究证实 OSAHS + HT 患者血清中 MIP-1α 水平增高,显著高于单纯 HT 患者。由于目前缺乏正常人群 MIP-1α 水平报道,无法了解单纯 OSAHS 和单纯 HT 患者 MIP-1α 水平是否较正常人群有升高。推测 OSAHS 可能能诱导血清 MIP-1α 水平变化,且 MIP-1α 水平变化比血清 hs-CRP 出现更早,这与 MIP-1α 参与炎症起始阶段,更早启动炎症反应有关,如患者合并高血压,则使炎症反应加重,MIP-1α 水平变化更加明显。MIP-1α 是否在 OSAHS 中具有更高特异性,能否反映 OSAHS 患者体内炎症水平,还有待进一步研究探讨。相关分析发现 OSAHS + HT 组、OSAHS 组、HT 组 3 组患者血清 MIP-1α 水平与 A 峰呈负相关,与 E/A 成正相关,提示 MIP-1α 可能通过炎症反应参与心室重构和心脏舒张功能减退变化。

综上所述,本研究报道 OSAHS + HT 患者血清 MIP-1α 增高,这种变化较 hs-CRP 更加明显,且 MIP-1α 与患者心脏舒张功能改变有关,提示炎症反应参与 OSAHS、高血压患者心脏结构与功能变化的发生与发展过程。

参考文献:

[1] Vgontzas A N, Papanicolaou D A, Bixler E O, *et al*. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82(5): 1313 - 1316.

[2] de-Jager S C, Kraaijeveld A O, Grauss R W, *et al*. CCL3 (MIP-1 alpha) levels are elevated during acute coronary syndromes and show strong prognostic power for future ischemic events [J]. J Mol Cell Cardiol, 2008, 45(3): 446 - 452.

[3] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(草案)[J]. 中华内科杂志, 2003, 42(8): 594 - 597.

[4] 张琦, 张丙芳, 范凤云, 等. 睡眠呼吸暂停综合征与代谢综合征的关系[J]. 第四军医大学学报, 2009, 30(6): 574 - 576.

[5] Partinen M. Body mass index and neck circumference in obstructive sleep apnea[J]. Am Rev Respir Dis, 1991, 143(1): 204.

[6] Sharma S K, Kumpawat S, Banga A, *et al*. Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in a population of Delhi, India [J]. Chest, 2006, 130(1): 149 - 156.

[7] Sharabi Y, Scope A, Chorney N, *et al*. Diastolic blood pressure is the first to rise in association with early subclinical obstructive sleep apnea: lessons from periodic examination screening[J]. Am J Hypertens, 2003, 16(3): 236 - 239.

[8] 杨伊萍, 张楠, 邓琼珍, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征合并隐性高血压患者左心结构和功能的改变[J]. 重庆医学, 2008, 37(23): 2665 - 2666, 2669.

[9] 杨晓红, 司良毅, 孟小明. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的血压昼夜节律研究[J]. 第三军医大学学报, 2004, 26(5): 462 - 463.

[10] Phillips C L, Cistulli P A. Obstructive sleep apnea and hypertension: epidemiology, mechanisms and treatment effects[J]. Minerva Med, 2006, 97(4): 299 - 312.

[11] Fischer M, Baessler A, Hense H W, *et al*. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample [J]. Eur Heart J, 2003, 24(4): 320 - 328.

[12] Punjabi N M, Beamer B A. C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity[J]. Sleep, 2007, 30(1): 29 - 34.

[13] Sharma S K, Mishra H K, Sharma H, *et al*. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for increased serum hs-CRP levels in patients with sleep-disordered breathing in Delhi [J]. Sleep Med, 2008, 9(2): 149 - 156.

(**收稿**:2009-10-31;**修回**:2009-11-19)

(编辑 王小寒)

关于论文统计学分析方法的选择

对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用成组 χ^2 检验;对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用直线回归分析;对于重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计学分析方法,以便对各因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价;对于涉及复杂统计学的论文建议请统计学专家审稿把关。

本刊编辑部