

# 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 对高血压患者心脏自主神经功能的影响

应丽娟<sup>1</sup>, 梁敏烈<sup>2</sup>

1. 福建省南平市第一医院耳鼻喉科, 福建 南平 353000;

2. 福建省南平市第一医院心内一区, 福建 南平 353000

**摘要:** **目的** 采用心率震荡(HRT)参数评估阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)对高血压患者心脏自主神经功能的影响。**方法** 采用横断面研究方法,选取2015年5月至2018年3月就诊于耳鼻喉科行多导睡眠图(PSG)监测的高血压患者,所有的受试者均行PSG,并同步24h动态心电图(DCG)监测。合格纳入对象被分为OSAHS相关性高血压(OSA-RH)和原发性高血压(EH)组,总共72例OSA-RH患者及38例经过年龄、性别匹配的EH患者被纳入研究,HRT参数包括震荡初始(TO)和震荡斜率(TS)DCG记录中获得,HRT参数在不同组间进行比较,并分析HRT参数和呼吸暂停低通气指数(AHI)之间的相关性。**结果** 与EH组比较,OSA-RH组TO明显增高[(0.87±0.52)% vs (-0.07±0.29)% , $P<0.01$ ];TS在两组间无统计学差异[(2.93±3.15)ms/RR间期 vs (3.21±2.44)ms/RR间期; $P=0.212$ ]。TO与AHI呈正相关( $r=0.854, P<0.01$ );Logistic多元回归分析显示在校正其他变量后,TO仍然是AHI独立的预测因素( $OR=2.414, 95\% CI:1.569\sim 3.576$ )。**结论** HRT参数尤其是TO与AHI相关,HRT受损反映的心脏自主神经功能紊乱可能是促发OSA-RH患者心律失常和心脏猝死潜在的重要因素。

**关键词:** 阻塞性睡眠呼吸暂停相关性高血压;多导睡眠监测;心脏自主神经功能;心率震荡

**中图分类号:** R 56 R 544.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2018)12-1648-04

## Impact of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on cardiac autonomic nerve functions of essential hypertension patients

YING Li-juan\*, LIANG Min-lie

\* Department of Otorhinolaryngology, Nanping First Hospital of Fujian, Nanping, Fujian 353000, China

Corresponding author: LIANG Min-lie, E-mail: ml.liang@qq.com

**Abstract: Objective** To assess the influence of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) on cardiac autonomic nerve functions by heart rate turbulence (HRT) parameters. **Methods** Using cross-sectional study, the hypertension patients received polysomnography (PSG) monitoring in department of otorhinolaryngology of Nanping First Hospital of Fujian from May 2015 to March 2018 were selected. All patients were evaluated by PSG and 24-hour dynamic electrocardiogram (24 h DCG) to screen qualified objects. A total of 72 patients with obstructive sleep apnea-related hypertension (OSA-RH group) and 38 age-and gender-matched patients with essential hypertension (EH group) were included. HRT parameters including turbulence onset (TO) and turbulence slope (TS) were obtained from 24 h DCG records. The HRT parameters were compared between two groups, and their associations with apnea-hypopnea index (AHI) were analyzed. **Results** Compared with EH group, TO in OSA-RH group increased significantly [(0.87±0.52)% vs (-0.07±0.29)% ; $P<0.01$ ], while there was no significant difference in TS between two groups [(2.93±3.15)ms/RR interval vs (3.21±2.44)ms/RR interval,  $P=0.212$ ]. TO was positively correlated with AHI ( $r=0.854, P<0.01$ ). Logistic multiple regression analysis showed that TO was still an independent predicting factor of AHI ( $OR=2.414, 95\% CI:1.569-3.576$ ) after correcting other variables. **Conclusion** The HRT parameter, especially TO, is related to AHI. The dysfunction of cardiac autonomic nerve reflected by HRT may be a potential important factor for promoting arrhythmia and cardiac sudden death in OSA-RH patients.

**Key words:** Obstructive sleep apnea-related hypertension; Polysomnography monitoring; Cardiac autonomic nerve function; Heart rate turbulence

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是与心血管疾病风险密切相关的一组临床疾病。已有研究表明 OSAHS 患者全因死亡率明显增加<sup>[1]</sup>。几项有关 OSAHS 与心脏自主神经功能失调相关性的研究表明,在 OSAHS 患者中存在心脏自主神经功能受损<sup>[2-3]</sup>。而且,OSAHS 与冠心病的危险因素,比如高血压、肥胖、糖尿病、血脂异常有着更高的相关性<sup>[4]</sup>。有研究显示阻塞性睡眠呼吸暂停相关性高血压(OSA-RH)与心律失常及心脏猝死风险相关<sup>[5]</sup>。因此可推测与心律失常相关的心脏自主神经功能紊乱可能是联系 OSA-RH 与心血管病死亡的一种病理生理机制。但是,目前与 OSA-RH 相关的心血管并发症的潜在机制尚未完全清楚。心率震荡(HRT)参数是评估心脏自主神经功能的一种方法,其损伤反映心脏自主神经功能障碍、压力反射敏感性受损以及副交感神经张力降低<sup>[6]</sup>。本研究主要探讨通过测量 HRT 参数来评估 OSA-RH 患者的心脏自主神经功能,了解 OSAHS 对高血压心脏自主神经功能的影响,以期有助于早期识别与干预 OSA-RH 相关性心律失常。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 本研究是一个横断面调查研究,招募 2015 年 5 月至 2018 年 3 月在本院耳鼻喉科参与多导睡眠图(PSG)监测的高血压患者,通过问卷调查初步评估入选资格,所有参与者签署知情同意,本研究获得相关医院伦理委员会的批准。本研究最初纳入 125 例高血压且怀疑合并 OSAHS 的患者,血压诊断根据《中国高血压防治指南》(2010 年修订版)中的高血压诊断标准<sup>[7]</sup>,即高血压定义为:在未用抗高血压药情况下,收缩压 $\geq 140$  mm Hg 和(或)舒张压 $\geq 90$  mm Hg,既往有高血压史,目前正在用抗高血压药,血压虽然低于 140/90 mm Hg 者(1 mm Hg = 0.133 kPa)。

**1.2 评估流程** 所有入选者均接受两个阶段的评估:(1)通过 PSG 监测对 OSAHS 进行确诊评估;(2)通过同步 24 h 动态心电图(DCG)测量 HRT 参数来评估心脏自主神经功能。

**1.3 纳入标准** (1)原发性高血压(EH);(2)OSA-RH;(3)性别不限,年龄 40 ~ 65 岁;(4)无夜间工作习惯;(5)无烟酒嗜好;(6)签署知情同意书。

**1.4 排除标准** (1)排除 OSA-RH 以外的继发性高血压;(2)合并糖尿病、冠心病、心力衰竭、甲状腺激

素异常、慢性阻塞性肺疾病等;(3)中枢性或混合性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者;(4)使用能够改变心脏自主神经功能的药物或起搏器植入等;(5)其他有可能混淆研究结果的临床状况。

**1.5 研究分组** 合格纳入对象被分为 OSA-RH 组和 EH 组,最终共 72 例 OSA-RH 患者及 38 例经过年龄、性别匹配的 EH 患者被纳入研究。

**1.6 PSG 监测** 所有入选患者在睡眠监测室接受整夜 PSG 监测(Alice-5 多导睡眠呼吸监测仪,美国伟康公司),同时连续同步记录 7 h 睡眠期间的眼动图(EOG)、脑电图(EEG)、颞下肌肌电图(EMG)、胫前肌肌电图、心电图(ECG)、流量传感器感知口鼻气流变化、胸腹带中的压力敏感带感应胸式和腹式呼吸动度以及使用脉氧仪测量脉搏血氧饱和度(SaO<sub>2</sub>)。数据存储于计算机上,提供用于评估自动化和人工计分的分析,同时计算睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI),AHI 被定义为睡眠时平均每小时的阻塞性呼吸暂停和低通气的次数之和。

根据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)制定的 OSAHS 诊断标准:每夜 7 h 的睡眠呼吸过程中阻塞性呼吸暂停及低通气反复发生 30 次以上,或 AHI $\geq 5$  次/h。除了 OSAHS,其他有睡眠障碍的患者如上呼吸道阻力综合征,中枢性睡眠呼吸暂停综合征,周期性肢体运动障碍或嗜睡症被排除在外。

**1.7 DCG 监测** 所有入选患者接受 DCG(Century 3000 12 导联动态心电图分析系统,美国 BMS 公司),分析 HRT 参数获得震荡初始(TO)和震荡斜率(TS)结果。DCG 记录采用 128 点/秒/通道采样率进行,QRS 波测量、QRS 波形态及 RR 间期测量由系统自动执行,所有 DCG 文件经过人工审查及校正。

HRT 通过分析室性期前收缩后的窦性 RR 间期序列,在室性期前收缩前后没有其他任何心律失常后立即评估窦性心率,一个室性期前收缩后的 HRT 包含两个参数:TO 代表初始加速度(缩短的 RR 间期),是指一次室性期前收缩之后出现窦性心率先加速的现象;TS 代表随后的减速(延长的 RR 间期),指室性期前收缩之后窦性心率后的减速现象。TO 计算为一个室性期前收缩代偿间期后的前 2 个窦性 RR 间期之和,减去室性期前收缩配对间期后的后 2 个窦性 RR 间期之和,两者之差再除以后者,TO(%)正常

值  $<0$ ,  $\geq 0$  为异常; TS 通过测定室性期前收缩后的前 15 个窦性心搏的 RR 间期值,以 RR 间期值为纵坐标,RR 间期序号为横坐标,绘制 RR 间期值分布图,再用任意连续 5 个序号窦性心搏的 RR 间期值计算并做出回归直线,其中正向最大斜率即为 TS 值,TS 正常值  $> 2.5$  ms/RR 间期,  $\leq 2.5$  ms/RR 间期为异常<sup>[8]</sup>。

为了进一步危险分层,HRT 值分为 3 个类别:(1)0 级,TO 与 TS 均正常;(2)1 级,TO 或 TS 异常;(3)2 级,TO 与 TS 均不正常。如果由于 DCG 记录中没有或很少有合适的室性期前收缩,导致不能计算 HRT 的窦性心律患者被归为 HRT 0 级<sup>[9]</sup>。

1.8 统计学分析 数据采用 SPSS 20.0 统计软件包处理。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,对非正态分布的数据用中位数表示;计数资料采用百分比 (%) 表示。正态分布的计量资料采用单因素方差分析进行组间比较,非正态分布的计量资料采用非参数秩和检验进行组间比较;计数资料采用  $\chi^2$  检验,等级资料比较采用 Mann-Whitney  $U$  秩和检验。变量间的相关性采用双变量相关分析及 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者一般临床资料比较 两组间年龄、性别、体质指数 (BMI)、收缩压和舒张压差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); PSG 参数比较,OSA-RH 组患者较 EH 组患者的 AHI 显著增加 ( $P < 0.01$ );所有研究对象都有窦性节律,与 EH 组比较,OSA-RH 组 DCG 监测心率明显增快 ( $P < 0.01$ ); OSA-RH 组患者较 EH 组患者的 TO 值明显增高 ( $P < 0.01$ ),但是,TS 值在两组间无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。两组间一般临床资料特征、PSG 及 DCG 参数比较见表 1。

2.2 HRT 分析 比较依据 HRT 参数危险分层类别,OSA-RH 组和 EH 组之间存在统计学差异 ( $P < 0.01$ )。见表 2。

2.3 AHI 与 HRT 参数相关性分析 依据 HRT 参数划分危险分层类别,0 级: OSA-RH 组患者 AHI 为  $20.19 \pm 4.13$ ; 1 级: OSA-RH 组患者 AHI 为  $29.22 \pm 7.46$ ; 2 级: OSA-RH 组患者 AHI 为  $33.41 \pm 6.88$ 。以 OSA-RH 组患者 AHI 水平为因变量,以临床一般资料、依据 HRT 参数危险分层类型、TO、TS 为自变量,双变量正态分布资料采用 Pearson 相关分析,不服从双变量正态分布的采用 Spearman 相关分析,结果显示,在 OSA-RH 组患者中 AHI 与依据 HRT 参数危险分层之间有显著正相关 ( $r = 0.781, P < 0.01$ )。在

AHI 与 TO 值之间也存在很强的正相关 ( $r = 0.854, P < 0.01$ )。见表 3。

纳入所有入选患者,以 AHI 是否  $\geq 5$  次/h 为因变量,进行 Logistic 回归分析,纳入在双变量分析中发现有显著差异的自变量,通过逐步选择法校正后,结果发现,TO 值仍然与 AHI 显著独立相关 ( $OR = 2.414, 95\% CI: 1.569 \sim 3.576$ )。

表 1 两组间一般临床特征、PSG 及 DCG 参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	OSA-RH 组 (n=72)	EH 组 (n=38)	t/ $\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁)	49.34 ± 5.67	50.25 ± 6.23	0.773	0.441
性别[男(%)]	34(53.13)	17(56.67)	0.062	0.804
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	26.54 ± 3.02	26.26 ± 3.35	0.445	0.657
心率(次/min)	83.36 ± 6.78	72.65 ± 7.52	7.585	0.000
收缩压(mm Hg)	122.32 ± 8.13	121.21 ± 7.54	0.698	0.487
舒张压(mm Hg)	70.44 ± 6.55	71.78 ± 5.58	1.072	0.286
AHI(次/h)	28.50 ± 8.20	3.52 ± 0.63	18.709	0.000
TO(%)	0.87 ± 0.52	-0.07 ± 0.29	10.315*	0.000
TS(ms/RR 间期)	2.93 ± 3.15	3.21 ± 2.44	0.477	0.634

注: \* 表示采用秩和检验,检验值为  $U$  值。

表 2 两组间依据 HRT 参数危险分层类别比较 例 (%)

组别	例数	0 级	1 级	2 级
OSA-RH 组	72	16(22.2)	35(48.6)	21(29.2)
EH 组	38	27(71.1)	8(21.1)	3(7.8)
Z 值			4.714	
P 值			0.000	

表 3 72 例 OSA-RH 患者 AHI 与临床特征、HRT 参数相关性分析

指标	AHI		
	$\beta$ (95% CI)	r 值	P 值
体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	0.126 (0.053, 0.238)	0.204	0.022
TO(%)	0.739 (0.496, 0.973)	0.854	0.000
TS(ms/RR 间期)	0.305 (0.166, 0.534)	0.426	0.005
HRT 0~2 级	0.574 (0.361, 0.893)	0.781	0.000

## 3 讨论

本研究中主要发现,与 EH 组比较,OSA-RH 组患者的 TO 值明显增高,依据 HRT 参数划分的危险分层类型比较,两组之间存在统计学差异,在 OSA-RH 组患者中 AHI 与 HRT 参数危险分层类型之间有显著的正相关性,与 TO 值之间亦存在很强的正相关。

OSA-RH 是以包括心肌梗死、心律失常及心脏猝死等心脏并发症为特征的临床疾病<sup>[3,9-10]</sup>。目前关于 OSA-RH 心血管并发症的机制尚未明确。然而,睡眠呼吸暂停与长时间的低血氧症有关,这可能导致交感神经活性增强和压力感受器反射功能障碍<sup>[1]</sup>,增强的交感神经活动和受损的心脏自主神经功能可能

是 OSA-RH 患者心脏并发症的主要潜在影响因素。Yang 等<sup>[11]</sup>报道,TS 异常与 OSAHS 患者的 AHI 有显著相关性;Aytemir 等<sup>[12]</sup>证实 OSAHS 患者存在 TO 与 TS 异常。目前相关研究显示 OSAHS 引起心脏自主神经功能紊乱是导致心律失常最重要的原因<sup>[12]</sup>。本研究中,发现 OSA-RH 组患者较 EH 组患者的 TO 值明显增高。TO 代表室性期前收缩之后出现窦性心率先加速的现象,其减弱心脏自主神经功能受损的标志之一<sup>[13]</sup>,这可能导致与 OSA-RH 相关的心血管并发症并解释 OSA-RH 患者心律失常及心脏猝死的发生机制。

之前已有研究表明 HRT 是冠心病患者死亡率的重要预测因子<sup>[14-15]</sup>,Zuern 等<sup>[16]</sup>报道 HRT 是心肌梗死后的重要且独立的风险预测因子。周瑜<sup>[17]</sup>等在探讨 OSA-RH 与心律失常的研究中发现,OSA-RH 患者较 EH 患者更易发生心律失常,且心律失常的发生与 OSAHS 严重程度呈正相关,心率变异性 (HRV) 反映的心脏自主神经功能紊乱可能是促发心律失常的重要因素。HRV 和 HRT 反映机体自主神经对心脏的调节功能,有研究发现 HRV 和 HRT 异常与心血管疾病预后不良密切相关<sup>[9]</sup>。与之相一致的是,本研究结果表明,在 OSA-RH 组患者中 AHI 与 HRT 参数危险分层类型之间有显著相关性,与 TO 值之间亦存在很强的正相关,其可能有助于解释 OSA-RH 患者心血管死亡风险增加的原因,以及 OSAHS 治疗后 OSA-RH 患者心血管死亡率的降低。

总之,本研究显示 OSA-RH 伴随 HRT 受损,尤其是 TO 与 AHI 显著正相关。因此,可以推测,HRT 受损反映的心脏自主神经功能紊乱可能是促发 OSA-RH 患者心律失常和心脏猝死潜在的重要因素。

## 参考文献

[1] Marshall NS, Wong KK, Liu PY, et al. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study [J]. *Sleep*, 2008, 31(8): 1079 - 1085.

[2] Keller T, Hader C, De Zeeuw J, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: the effect of diabetes and autonomic neuropathy [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2007, 58(Suppl 5) (Pt 1): 313 - 318.

[3] Ito R, Hamada H, Yokoyama A, et al. Successful treatment of ob-

structive sleep apnea syndrome improves autonomic nervous system dysfunction [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2005, 27(2/3): 259 - 267.

[4] Szymanowska K, Piatkowska A, Nowicka A, et al. Heart rate turbulence in patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Cardiol J*, 2008, 15(5): 441 - 445.

[5] Quan SF, Chan CS, Dement WC, et al. The association between obstructive sleep apnea and neurocognitive performance—the Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES) [J]. *Sleep*, 2011, 34(3): 303 - 314B.

[6] Khoo MC, Kim TS, Berry RB. Spectral indices of cardiac autonomic function in obstructive sleep apnea [J]. *Sleep*, 1999, 22(4): 443 - 451.

[7] Mrowka R, Persson PB, Theres H, et al. Blunted arterial baroreflex causes "pathological" heart rate turbulence [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2000, 279(4): R1171 - R1175.

[8] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(7): 579 - 616.

[9] Lombardi F, Stein PK. Origin of heart rate variability and turbulence: an appraisal of autonomic modulation of cardiovascular function [J]. *Front Physiol*, 2011, 2: 95.

[10] Bauer A, Malik M, Schmidt G, et al. Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use; International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(17): 1353 - 1365.

[11] Yang A, Schäfer H, Manka R, et al. Influence of obstructive sleep apnea on heart rate turbulence [J]. *Basic Res Cardiol*, 2005, 100(5): 439 - 445.

[12] Aytemir K, Deniz A, Yavuz B, et al. Increased myocardial vulnerability and autonomic nervous system imbalance in obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Respir Med*, 2007, 101(6): 1277 - 1282.

[13] Abboud F, Kumar R. Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(4): 1454 - 1457.

[14] Watanabe MA. Heart rate turbulence: a review [J]. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 2003, 3(1): 10 - 22.

[15] Yap YG, Camm AJ, Schmidt G, et al. Heart rate turbulence is influenced by sympathovagal balance in patients after myocardial infarction-EMIAAT substudy [J]. *Eur J Heart Fail*, 2000, 2(S1): 474.

[16] Zuern CS, Barthel P, Bauer A. Heart rate turbulence as risk-predictor after myocardial infarction [J]. *Front Physiol*, 2011, 2: 99.

[17] 周瑜, 帖怡凡, 李骁, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停相关性高血压与心律失常的研究 [J]. *中华心律失常学杂志*, 2017, 21(6): 496 - 500.

收稿日期: 2018-07-17 修回日期: 2018-07-30 编辑: 周永彬