

•临床研究•

[文章编号] 1007-3949(2007)15-01-0054-03

持续气道正压通气治疗对阻塞性睡眠呼吸暂停— 低通气综合征患者血浆一氧化氮、内皮素 1 和 可溶性 P 选择素水平的影响

王国付, 钦光跃, 吴 健, 吴金彦, 顾 亮

(浙江医院呼吸科, 浙江省杭州市 310013)

[关键词] 内科学; 持续气道正压通气; 睡眠呼吸暂停综合征; 一氧化氮; 内皮素 1; P 选择素

[摘要] 目的 探讨阻塞性睡眠呼吸暂停/低通气综合征患者血浆一氧化氮、内皮素 1 和可溶性 P 选择素水平的变化及持续气道正压通气治疗对其的影响。方法 持续气道正压通气治疗前后分别采用硝酸盐还原酶法、放射免疫均相竞争分析法和酶联免疫法测定阻塞性睡眠呼吸暂停—低通气综合征患者血一氧化氮、内皮素 1 和可溶性 P 选择素水平。结果 阻塞性睡眠呼吸暂停/低通气综合征患者血一氧化氮水平 ($63.41 \pm 27.68 \mu\text{mol/L}$) 明显低于健康对照者 ($83.26 \pm 47.74 \mu\text{mol/L}$), 内皮素 1 水平 ($71.56 \pm 23.33 \mu\text{g/L}$) 和可溶性 P 选择素水平 ($131.13 \pm 77.93 \text{ mg/L}$) 明显高于健康对照者 ($58.49 \pm 15.02 \mu\text{g/L}$ 和 $32.90 \pm 55.73 \text{ mg/L}$); 但阻塞性睡眠呼吸暂停/低通气综合征患者血一氧化氮水平明显高于伴有心脑血管疾病患者 ($59.59 \pm 34.19 \mu\text{mol/L}$), 内皮素 1 水平和可溶性 P 选择素水平明显低于伴有心脑血管疾病患者 ($89.01 \pm 44.87 \mu\text{g/L}$ 和 $160.83 \pm 125.45 \text{ mg/L}$)。持续气道正压通气治疗可明显提高一氧化氮水平 ($60.46 \pm 23.53 \mu\text{mol/L}$ 比 $75.11 \pm 23.91 \mu\text{mol/L}$)、降低内皮素 1 ($73.60 \pm 20.78 \mu\text{g/L}$ 比 $61.84 \pm 18.79 \text{ mg/L}$) 和可溶性 P 选择素 ($137.34 \pm 90.35 \mu\text{g/L}$ 比 $89.56 \pm 34.60 \text{ mg/L}$) 水平 ($P < 0.05$)。结论 阻塞性睡眠呼吸暂停/低通气综合征患者无论是否合并心脑血管疾病, 血浆一氧化氮、内皮素 1 和可溶性 P 选择素均存在明显异常; 而持续气道正压通气治疗可有效纠正其异常。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effect of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Blood Concentration of Nitric Oxide, Endothelin-1 and Soluble P-Selectin in Patients with Obstructive Sleep Apnea/Hypnea Syndrome

WANG Guo-Fu, QIN Guang-Yue, WU Jian, WU Jin-Yan, and GU Liang

(Department of Respiratory, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, China)

[KEY WORDS] Continuous Positive Airway Pressure; Sleep Apnea Syndrome; Nitric Oxide; Endothelin-1; P-Selectin

[ABSTRACT] **Aim** To observe the levels of nitric oxide, endothelin-1 and soluble P-selectin in patients with obstructive sleep apnea/hypnea syndrome and determine whether continuous positive airway pressure treatment has effect on them.

Methods Blood concentration of nitric oxide, endothelin-1 and soluble P-selectin, the markers of vascular endothelial cell function, were determined by nitrate reductase, radioimmunoassay, and enzyme-linked immunoassay, respectively. **Results**

Compared with healthy controls ($83.26 \pm 47.74 \mu\text{mol/L}$, $58.49 \pm 15.02 \text{ ng/L}$ and $32.90 \pm 55.73 \text{ mg/L}$; respectively), the levels of nitric oxide, endothelin-1 and soluble P-selectin both in patients without cardiovascular disease ($63.41 \pm 27.68 \mu\text{mol/L}$, $71.56 \pm 23.33 \text{ ng/L}$ and $131.13 \pm 77.93 \text{ mg/L}$; $P < 0.05$) and in those with cardiovascular disease ($59.59 \pm 34.19 \mu\text{mol/L}$, $89.01 \pm 44.87 \text{ ng/L}$ and $160.83 \pm 125.45 \text{ mg/L}$; $P < 0.05$) were significantly changed. However, after continuous positive airway pressure treatment, the blood concentration of nitric oxide ($60.46 \pm 23.53 \mu\text{mol/L}$ vs $75.11 \pm 23.91 \mu\text{mol/L}$; $P = 0.025$), endothelin-1 ($73.60 \pm 20.78 \text{ ng/L}$ vs $61.84 \pm 18.79 \text{ ng/L}$; $P = 0.031$) and soluble P-selectin ($137.34 \pm 90.35 \text{ mg/L}$ vs $89.56 \pm 34.60 \text{ mg/L}$; $P = 0.013$) were significantly improved. **Conclusions** Obstructive sleep apnea/hypnea syndrome patients, no matter whether complicated by cardiovascular diseases or not, have significant vascular endothelial cell dysfunction, which can be improved through the continuous positive airway pressure treatment.

[收稿日期] 2006-08-24 [修回日期] 2006-12-01

[基金项目] 浙江省医药卫生科学研究基金(2003B018)

[作者简介] 王国付, 博士研究生, 副主任医师, 研究方向为肺癌和睡眠呼吸暂停综合征, E-mail 为 wangguofu0819@yahoo.com.cn。钦光跃, 硕士, 主任医师, 研究方向为睡眠呼吸暂停综合征、肺癌和肺部感染性疾病。吴健, 副主任医师, 研究方向为哮喘和肺癌。

阻塞性睡眠呼吸暂停—低通气综合征(obstructive sleep apnea/hypnea syndrome, OSAHS)不仅是临床常见病,而且具有很大潜在危险,可造成全身多个系统功能损害,包括高血压、动脉硬化性疾病、性功能障碍、胃食管反流、哮喘等。近年国外研究证实 OS-

AHS 是心脑血管疾病发病的独立危险因素,而且是导致心脑血管疾病死亡率增高的主要原因之一^[1]。然而,有关 OSAHS 导致心脑血管疾病的机制还不十分明确。本研究通过测定 OSAHS 患者血一氧化氮(nitric oxide, NO)、内皮素 1 和可溶性 P 选择素(soluble P-selectin, sP-sel)水平,分析 OSAHS 患者及 OSAHS 合并心脑血管疾病患者 NO、内皮素 1 和 sP-sel 变化,进而初步探讨 OSAHS 并发心脑血管疾病的机制。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择 OSAHS 患者 90 例,经详细询问病史、体格检查,并作胸片、心电图、血常规、血生物化学指标等检查。采用美国伟康公司生产的 Alice4 多导睡眠呼吸监测仪作 7 h 睡眠监测,监测内容包括口鼻气流、胸腹运动、脑电、肌电、眼动、心律、心率、血氧饱和度、腿动、鼾声和体位等。经人工校对(所有病例由同一个人完成)后自动计算出有关数据。其中男性 82 例,女性 8 例,年龄 45.63 ± 7.08 岁,包括轻度 23 例,中度 14 例,重度 53 例,诊断和分类、分度标准参照中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组制定的指南^[2]。排除合并糖尿病患者,近期内有急性中风、心肌梗死或心绞痛发作者,2 周内服用过阿司匹林、类固醇激素、非类固醇激素抗炎药及其他可能影响血管内皮细胞功能的药物者。根据是否合并心脑血管疾病分为 OSAHS 组(45 例)和 OSAHS 合并心脑血管疾病组(45 例),合并高血压 29 例、冠心病 21 例、脑梗死 5 例。并随机取 45 例健康者为对照组。组间在年龄、性别组成和体质指数等无明显差别,具有可比性。

1.2 方法

用硝酸盐还原酶法测定血 NO 水平,试剂盒购自南京聚力生物医学研究所;采用特异性放射免疫均相竞争分析法测定内皮素 1,药盒由解放军东亚免疫技术所提供。采用双抗夹心酶联免疫法测定 sP-sel,试剂盒购自苏州医学院。血标本的采集在患者清晨起床前、仰卧位、清醒状态下进行。

1.3 持续正压通气治疗

对中、重度患者采用持续正压通气治疗,其中 28 例 OSAHS 患者完成 3 个月的治疗并复查(随诊时间 3~7.5 个月)。所有患者均采用美国 RESPIRONICS 公司生产的持续正压通气呼吸机每晚治疗 6 h 以上,压力设置包括自动压力滴定和人工压力滴定

两种方式,压力范围 6.5~14 cmH₂O。

1.4 统计学方法

计数资料用 χ^2 检验,计量资料用 t 检验,应用 SPSS10.0 统计软件。

2 结果

2.1 血一氧化氮、内皮素 1 和可溶性 P-选择素水平

与对照组相比,OSAHS 组和 OSAHS 合并心脑血管疾病组 NO 明显下降,内皮素 1 和 sP-sel 水平明显上升。OSAHS 组与 OSAHS 合并心脑血管疾病组内皮素 1 水平有显著性差异,但 NO 和 sP-sel 水平无显著差异(表 1)。

表 1. 一氧化氮、内皮素 1 和可溶性 P-选择素水平比较

指 标	OSAHS 组	OSAHS 并心脑血管疾病组	对照组
NO (μmol/L)	63.41 ± 27.68 ^a	59.59 ± 34.19 ^b	83.26 ± 47.74
ET-1 (ng/L)	71.56 ± 23.33 ^b	89.01 ± 44.87 ^{bc}	58.49 ± 15.02
sP-sel (mg/L)	131.13 ± 77.93 ^b	160.83 ± 125.45 ^b	32.90 ± 55.73

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组相比; c 为 $P < 0.01$, 与 OSAHS 组相比。

2.2 治疗前后一氧化氮、内皮素 1 和可溶性 P-选择素水平变化

持续正压通气治疗 3 个月后 NO 明显上升,内皮素 1 和 sP-sel 显著降低(表 2)。

表 2. 治疗前后一氧化氮、内皮素 1 和可溶性 P-选择素水平变化

	NO	内皮素 1	sP-sel
治疗前	60.46 ± 23.53	73.60 ± 20.78	137.34 ± 90.35
治疗后	75.11 ± 23.91 ^a	61.84 ± 18.79 ^a	89.56 ± 34.60 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与治疗前相比。

3 讨论

一氧化氮(NO)、内皮素 1 和 sP-sel 是人体血管内皮细胞合成和分泌的主要活性物质,因此测定血浆中 NO、内皮素 1 和 sP-sel 水平,可以反映血管内皮细胞的功能变化^[3,4]。其中,NO 和内皮素 1 分别是体内最强的舒血管和缩血管物质;而 sP-sel 是介导白细胞和血小板粘附的重要粘附分子。

本研究发现,与健康对照者相比,OSAHS 患者无论是否合并心脑血管疾病,其血浆 NO 水平明显降低,而内皮素 1 和 sP-sel 水平均明显升高。与文献[5-7]报道相符。提示 OSAHS 存在血管内皮细胞

功能障碍,推测 OSAHS 患者并发心脑血管疾病可能与其血管内皮细胞功能障碍有关。因为血管内皮细胞的功能障碍可以较好地预测发生心脑血管疾病的可能性^[8]。OSAHS 患者由于长期、反复的缺氧-再氧合、交感神经张力亢进以及胸内压力的波动等均可造成血管内皮细胞损伤,引起其功能障碍^[9,10]。

可溶性 P 选择素(sP-sel)水平可以反映体内血小板的活化程度。我们先前的研究^[11]和 David 等^[12]的报道均证实 OSAHS 患者存在明显的血小板活化。这可能也是 OSAHS 患者发生心脑血管并发症的机制之一。

有关 OSAHS 患者中 NO、内皮素 1 和 sP-sel 变化的研究结果还有争论^[13,14]。造成这种结果不一致的因素可能有:不同作者所使用的抗体不一样,从而可能造成研究结果之间的差异。如人类内皮素是由 21 个氨基酸组成的多肽,包括内皮素 1、ET-2 和 ET-3 等三个成分^[15]。因此抗体之间可能存在一定的交叉活性。④采血过程中的剧烈震荡、凝固、溶血以及患者体位等也可能对检测结果有一定的影响。

本研究结果发现,合并心脑血管疾病的 OSAHS 患者与单纯 OSAHS 患者相比,内皮素 1 有显著性差异,NO 和 sP-sel 水平无明显变化。分析其原因,我们认为可能有两个:一是血管内皮细胞功能障碍是心脑血管疾病发生的早期事件^[16]。其二,可能与本研究的样本量偏小有关。最近,张群等^[17]对 59 例 OSAHS 患者分析发现,与未合并冠心病的 OSAHS 比较,合并冠心病的亚组患者中存在有明显血管内皮细胞功能障碍,与我们的观点一致。

持续正压通气是中、重度 OSAHS 患者最常用且有效的治疗方法之一。本研究发现,治疗后患者内皮细胞功能得到明显改善。提示持续正压通气治疗有可能减少心脑血管疾病并发症的发生,从而改善预后。

总之,我们的研究发现,与健康对照者相比,OSAHS 患者无论是否合并心脑血管疾病,其外周血 NO 水平明显降低,内皮素 1 和 sP-sel 明显上升。提示 OSAHS 患者存在血管内皮细胞功能障碍。我们认为这是 OSAHS 患者并发心脑血管疾病的机制之一;

持续正压通气治疗可有效改善患者的血管内皮细胞功能。

[参考文献]

- [1] Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, **166** (2): 159-165.
- [2] 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]. *中华结核和呼吸杂志*, 2002, **25** (3): 195-198.
- [3] Semenov AV, Kogut-Ponomarev MLA, Ruda MLA, Dramen R, Wcran DF. Soluble P-selectin: a marker of platelet activation and vessel wall injury: increase of soluble P-selectin in plasma of patients with myocardial infarction, massive atherosclerosis and primary pulmonary hypertension [J]. *Ter Arkh*, 2000, **72** (1): 15-20.
- [4] Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in human [J]. *J Mol Cell Cardio*, 1999, **34** (2): 631-638.
- [5] IP MS, Lam B, Chan LY, Zheng L, Tsang KW, Fung PC, et al. Circulating Nitric Oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, **162** (5): 2 166-171.
- [6] Robinson GV, Pepperell JC, Segal HC, Davies RJ, Stradling JR. Circulation cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea: data from randomised controlled trials [J]. *Thorax*, 2004, **59** (9): 777-782.
- [7] Saarelainen S, Seppala E, Laasonen K, Hasan J. Circulating endothelin 1 in obstructive sleep apnea [J]. *Endothelium*, 1997, **5** (2): 115-118.
- [8] Vogel RA. Heads and hearts: the endothelial connection [J]. *Circulation*, 2003, **107** (22): 2 766-768.
- [9] Lavie L. Obstructive sleep apnea syndrome: an oxidative stress disorder [J]. *Sleep Med Rev*, 2003, **7** (1): 35-51.
- [10] Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, Peker Y, Hedner J. Impairment of vascular endothelial function [J]. *Chest*, 2001, **119** (4): 1 085-091.
- [11] 王国付,周筱琼,钦光跃,李祝尧,吴健,黄勍栋,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者血小板活化的研究[J]. *心脑血管病防治*, 2003, **3** (1): 13-15.
- [12] David S, Fanny WK, Fok JP, Humam F. The effect of nasal continuous positive airway pressure on platelet activation in obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Chest*, 2004, **125** (5): 625-628.
- [13] Grimpén F, Kanne P, Schulz E, Hagenah G, Hasenfuss G, Andreas S. Endothelin 1 plasma levels are not elevated in patients with obstructive sleep apnea [J]. *Eur Respir J*, 2000, **15** (2): 320-325.
- [14] Blitzer ML, Loh E, Roddy MA, Stamler JS, Creager MA. Endothelium-derived nitric oxide regulates systemic and pulmonary vascular resistance during acute hypoxia in humans [J]. *JACC*, 1996, **28** (3): 591-596.
- [15] Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, Kasuya Y, Miyauchi T, Goto K, et al. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, **86** (8): 2 863-867.
- [16] Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Kalenb H. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis [J]. *Am J Coll Cardio*, 1994, **23** (3): 833-843.
- [17] 张群,苏梅,胡玲,殷凯生. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的血管内皮功能及意义[J]. *中国全科医学*, 2004, **7** (24): 1 819-821.

(此文编辑 文玉珊)