

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对冠心病患者造影剂肾病发病率的影响

郭霄¹, 张金盈¹, 朱揆²

(1. 郑州大学第一附属医院心内科, 河南省郑州市 450052; 2. 郑州大学第二附属医院心内科, 河南省郑州市 450014)

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 冠心病; 造影剂肾病

[摘要] **目的** 探讨阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)对冠心病(CHD)患者造影剂肾病(CIN)发病率的影响。**方法** 根据冠状动脉造影及多导睡眠监测的结果,将研究对象分为CHD无OSAHS组48例、CHD并OSAHS组62例,比较两组冠状动脉造影前后血清肌酐的变化及造影剂肾病的发病率。**结果** 两组血清肌酐水平在冠状动脉造影前48 h内差异无统计学意义($t = -0.733, P = 0.465$),冠状动脉造影和(或)经皮冠状动脉介入术后第1天、第3天CHD并OSAHS组血清肌酐水平高于CHD无OSAHS组,差异有统计学意义($t = -2.486, P = 0.014; t = -2.921, P = 0.004$)。在纳入的研究对象中,18例发生CIN,总体CIN发生率为16.36%,其中CHD无OSAHS组4例,CIN发生率为8.33%,CHD并OSAHS组14例,CIN发生率为22.58%,两组患者CIN发病率差异具有统计学意义($\chi^2 = 4.013, P = 0.045$)。**结论** 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征是冠心病患者造影剂肾病发生的一个相关风险因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Effect of Obstructive Sleep Apnea Hypoventilation Syndrome on the Morbidity of Contrast-induced Nephropathy in Patients with Coronary Heart Disease

GUO Xiao¹, ZHANG Jin-Ying¹, and ZHU Kui²

(1. Cardiovascular Department, The First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China; 2. Cardiovascular Department, The Second Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450014, China)

[KEY WORDS] Obstructive Sleep Apnea Hypoventilation Syndrome; Coronary Heart Disease; Contrast-induced Nephropathy

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of obstructive sleep apnea hypoventilation syndrome (OSAHS) on the morbidity of contrast-induced nephropathy (CIN) in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** 110 patients were divided into CHD without OSAHS group ($n = 48$) and CHD with OSAHS group ($n = 62$) according to diagnostic coronary angiography (CAG) and polysomnography (PSG). Before and after coronary angiography or percutaneous coronary intervention (PCI), the level of serum creatinine was compared between the two groups. The morbidity of CIN was compared between the two groups. **Results** The difference of the level of serum creatinine was not statistically significant between the two groups before coronary angiography ($t = -0.733, P = 0.465$). The difference of the level of serum creatinine was statistically significant between the two groups after coronary angiography or percutaneous coronary intervention ($t = -2.486, P = 0.014; t = -2.921, P = 0.004$). The morbidity of CIN was higher in CHD with OSAHS group ($\chi^2 = 4.013, P = 0.045$). **Conclusion** OSAHS is a risk factor of CIN in patients with CHD.

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypoventilation syndrome, OSAHS)是以反复发生的部分或完全的上气道阻塞为特征的一类

疾病,氧饱和度下降及觉醒发生于每一个呼吸暂停片段^[1]。OSAHS引起夜间缺氧及胸腔负压增加,导致交感神经过度兴奋、炎症反应激活、氧化应激、血

[收稿日期] 2014-06-24

[作者简介] 郭霄,硕士研究生,研究方向为冠心病及心血管病介入诊断及治疗,E-mail为1571263513@qq.com。通讯作者张金盈,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为冠心病及心血管病介入诊断及治疗,E-mail为jyzhang@zzu.edu.cn。朱揆,硕士,住院医师,研究方向为冠心病及心血管病介入诊断及治疗。

管内皮功能障碍、新陈代谢失衡等病理生理改变^[2],它是心脑血管疾病、认知障碍、糖尿病、骨质疏松、高血压等疾病的重要危险因素。近年来,有关心血管疾病与睡眠呼吸暂停两大疾病之间的关系已经成为研究热点,OSAHS会引起或加重高血压、冠心病(coronary heart disease, CHD)、心律失常、心力衰竭,严重影响患者生活及寿命^[1]。慢性间歇性低氧是OSAHS的一个重要病理生理特点,肾脏对缺血、缺氧的变化非常敏感,有研究表明OSAHS易引起肾功能损害。随着冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)及经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)等技术的推广,造影剂导致的急性肾损伤发病率随之升高,已成为常见医源性肾损害的第3大原因。本文主要探讨阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对冠心病患者造影剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)发病率的影响,以便确立高危人群,进行早期预防。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2012年9月至2014年3月入郑州大学第一附属医院心内科行冠状动脉造影和(或)PCI及多导睡眠监测(polysomnography, PSG)的患者为研究对象。纳入标准:造影中应用碘海醇(商品名:欧乃派克)作为造影剂,入院早期肾功能指标及造影前48 h内肌酐检测数据完整的患者入选本次研究。排除标准:糖尿病、心律失常、先天性心脏病、扩张型心肌病及心脏瓣膜病、既往有PCI术史、1月内已行CAG术及静脉应用造影剂、近期急性肾衰竭、急性心肌梗死、先天性肾脏发育畸形、肾动脉狭窄、尿路结石、慢性肾功能不全、心功能不全(左心室射血分数 $<50\%$)、严重肝功能损害、急慢性感染、恶性肿瘤、风湿病、免疫系统疾病、恶性血液病、孕妇、低血压、贫血、脱水的患者、依从性差及资料不完整的患者和造影前后服用利尿剂或其他肾毒性药物的患者。根据冠状动脉造影及PSG结果,共纳入110例患者,年龄40~70岁,平均 54.95 ± 8.46 岁。经郑州大学生命科学伦理委员会审查,该研究内容及过程符合伦理要求,所有研究对象均获得知情同意。

1.2 研究方法

所有研究对象均已接受多导睡眠监测,监测前24 h禁烟、酒、茶、咖啡及药物等影响睡眠、呼吸及心率的干扰因素,记录脑电图、鼾声、口鼻呼吸气流、胸腹呼吸频率及最低血氧饱和度(lowest arterial oxygen satura-

tion, LSaO₂)等;采用美国伟康公司的Alice5多导睡眠监测仪对受试者进行至少7 h的睡眠监测。经计算机软件自动分析并人工复核,获得呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)和LSaO₂等数据。依据冠状动脉造影及PSG结果分为两组:(1)CHD无OSAHS组,48例;(2)CHD并OSAHS组,62例。用全自动生物化学分析仪检测110例研究对象冠状动脉造影和(或)PCI术后第1天、第3天肾功能指标。

1.3 诊断标准

CIN的诊断标准采用目前被广泛接受的定义,指使用造影剂后48~72 h内发生的以血清肌酐(serum creatinine, SCr)上升超过 $44 \mu\text{mol/L}$ 或较基础值上升大于25%为特征并除外其他肾脏损害因素导致的急性肾损伤。OSAHS依据多导睡眠呼吸监测确诊,并按照2009年中华医学会耳鼻喉头颈外科分会咽喉学组制定的OSAHS诊断标准(AHI ≥ 5 次/小时)诊断。CHD诊断标准为冠状动脉3支血管至少有1支狭窄大于或等于50%。

1.4 统计学处理

相关数据资料经整理后应用SPSS 17.0软件进行统计分析处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布及方差齐性的两组独立样本用 t 检验,符合正态分布方差不齐的用校正的 t 检验。计数资料的比较用卡方检验。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较

两组研究对象在吸烟、高血压、入院早期肾功能指标、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、谷氨酰转肽酶、碱性磷酸酶、高敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、造影剂用量、N端B型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、PCI事件、Gensini评分、冠状动脉病变支数(血管狭窄大于或等于50%的支数)等指标方面无显著差异($P > 0.05$),而在年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)、血脂方面的差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 两组冠状动脉造影前后血清肌酐比较

造影前48 h内CHD无OSAHS组与CHD并OSAHS组血清肌酐差异无统计学意义($t = -0.733$, $P = 0.465$);造影后第1天、第3天两个时间段两组血清肌酐差异有统计学意义($t = -2.486$, $P = 0.014$; $t = -2.921$, $P = 0.004$)(表2)。

表 1. 两组一般资料比较

Table 1. Comparison of general clinical data in the two groups

项 目	CHD 无 OSAHS 组(<i>n</i> = 48)	CHD 并 OSAHS 组(<i>n</i> = 62)	<i>t</i> 值或 χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	59.19 ± 7.33	51.66 ± 7.83	5.138	0.000
男性(例)	30(62.50%)	50(80.65%)	4.491	0.034
BMI(kg/m ²)	23.55 ± 2.24	27.58 ± 2.16	-9.564	0.000
吸烟(例)	20(41.67%)	36(58.06%)	2.911	0.088
高血压(例)	29(60.42%)	48(77.42%)	3.724	0.054
造影剂用量(mL)	100.48 ± 33.45	109.44 ± 38.89	-1.297	0.198
尿素(mmol/L)	5.23 ± 1.15	5.49 ± 1.32	-1.057	0.293
肌酐(μmol/L)	66.06 ± 8.90	69.40 ± 11.75	-1.697	0.093
尿酸(μmol/L)	281.02 ± 80.11	294.16 ± 64.87	-0.951	0.344
总胆固醇(mmol/L)	3.76 ± 0.96	4.79 ± 1.09	-5.136	0.000
甘油三酯(mmol/L)	1.49 ± 0.82	2.50 ± 1.92	-3.725	0.000
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.24 ± 0.74	3.18 ± 0.82	-6.188	0.000
hs-CRP(mg/L)	1.57 ± 1.26	1.79 ± 1.50	-0.826	0.411
谷氨酰转肽酶(U/L)	30.19 ± 16.12	36.26 ± 20.19	-1.704	0.091
谷丙转氨酶(U/L)	26.13 ± 12.43	31.40 ± 16.01	-1.947	0.054
谷草转氨酶(U/L)	22.98 ± 7.49	24.95 ± 10.18	-1.171	0.244
碱性磷酸酶(U/L)	65.94 ± 23.42	66.21 ± 16.73	-0.068	0.946
NT-proBNP(ng/L)	164.29 ± 112.24	173.10 ± 139.95	-0.356	0.722
PCI 事件(例)	13(27.08%)	19(30.65%)	0.166	0.683
Gensini 评分	19.92 ± 13.35	24.21 ± 12.28	-1.751	0.083
1 支血管狭窄(例)	22(45.83%)	25(40.32%)		
2 支血管狭窄(例)	22(45.83%)	31(50.00%)	0.343 ^a	0.842
3 支血管狭窄(例)	4(8.33%)	6(9.68%)		

a 表示两组冠状动脉 1 支血管狭窄、2 支血管狭窄、3 支血管狭窄的概率分布相同。

表 2. 两组冠状动脉造影前后 SCr 变化(μmol/L)

Table 2. The level of serum creatinine before and after CAG in the two groups (μmol/L)

分 组	造影前 48 h 内	造影后第 1 天	造影后第 3 天	<i>t</i> 值 ^a	<i>P</i> 值
CHD 无 OSAHS 组	67.94 ± 11.47	71.08 ± 12.40	70.25 ± 12.83	-1.126	0.266
CHD 并 OSAHS 组	69.88 ± 16.28	77.52 ± 14.72	77.44 ± 12.77	-4.585	0.000
<i>t</i> 值	-0.733	-2.486	-2.921		
<i>P</i> 值	0.465	0.014	0.004		

a 为造影后第 3 天与造影前 48 h 内肌酐值的比较。

2.3 两组造影剂肾病发病率比较

在造影后的第 3 天,根据 CIN 诊断标准,两组共有 18 例发生 CIN,总体发生率为 16.36%,其中 CHD 无 OSAHS 组 4 例,CIN 发生率为 8.33%,CHD 并 OSAHS 组 14 例,CIN 发生率为 22.58%,两组 CIN 发病率差异具有统计学意义($\chi^2 = 4.013, P = 0.045$;表 3)。

表 3. 两组造影剂肾病发病率比较(例)

Table 3. Comparison of CIN morbidity in the two groups

分 组	CIN	非 CIN	合计
CHD 无 OSAHS 组	4	44	48
CHD 并 OSAHS 组	14	48	62

3 讨 论

OSAHS 是普遍存在的健康障碍,在国外研究中发现中年中重度睡眠呼吸暂停发病率男性为 10%~17%,女性为 3%~9%^[1]。OSAHS 患者的症状表现为夜间睡眠时张口呼吸伴憋气、鼾声、口咽干燥、夜间多尿、晨起头痛、白天嗜睡及情绪性格改变等。肥胖、老龄、吸烟、服用镇静安眠药、上气道解剖畸形是导致机体功能紊乱并发 OSAHS 的危险因素,其可引起或加重冠心病、脑血管疾病、周围动脉粥样硬化、高血压、高脂血症、糖耐量异常、神经认知障碍、骨质疏松、免疫功能低下甚至呼吸衰竭等疾病的发生。OSAHS 与冠心病之间的关系密

切,已受到国内外临床医师的高度重视。流行病学研究显示,阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)患者冠心病患病率为20%~30%;国内研究报告,冠心病患者OSA患病率为33.5%。

OSAHS患者易引起肾功能损害。OSAHS引起肾功能损害的机制尚不明确,可能原因有交感神经活性增高导致血管收缩,一氧化氮活性降低引起肾脏灌注突然波动导致缺血及缺氧,血管紧张素Ⅱ活性增加导致高滤过,内皮细胞功能障碍导致动脉粥样硬化,肾血管高压引起肾小球肿大等^[3,4]。OSAHS患者肾血浆流量显著低于正常对照组,但大多患者肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)一般在正常范围内,因此滤过分数(filtration fraction, FF)升高明显,未经治疗的OSAHS患者存在肾小球高滤过状态,继续发展可导致GFR降低^[5]。国内外学者研究发现,只有当GFR降至正常的三分之一时,SCr才会迅速升高,不合并肾脏疾病的OSAHS患者早期血肌酐大都在正常范围^[6,7]。OSAHS患者夜间尿量增多,尿钠浓度增高,主要与心房钠尿肽分泌增多有关^[8]。本研究表明CHD无OSAHS组与CHD并OSAHS组患者冠状动脉造影前血清肌酐差异无统计学意义,冠状动脉造影后两组血清肌酐值的差异虽然有统计学意义,但血清肌酐值都在正常范围内,此结果说明OSAHS早期引起的肾功能损害多为功能性、可逆性损害,如果继续发展,可能会进一步出现肾单位损伤。术后定期监测肾功能指标、及早发现肾功能异常并进行早期干预是避免发生严重肾功能损害的非常重要的措施。

造影剂肾病是由造影剂引起的急性肾功能减退,占院内获得性急性肾衰竭发病原因的第三位,其发病率约为11%^[9],它的发生会延长住院时间,增加治疗费用,且与死亡等远期主要不良反应事件相关。研究表明,糖尿病、早期存在的肾衰竭、充血性心力衰竭、低血压、水电解质紊乱及造影前后服用血管紧张素转换酶抑制剂、利尿剂、非甾体类抗炎药或其他肾毒性药物是造影剂肾病发生的重要危险因素^[10,11]。造影剂肾病发生的机制尚不明确,目前倾向于肾髓质缺血缺氧及造影剂的肾小管毒性机制^[12]。SCr是目前临床上最常用的造影剂肾病诊断指标。本研究结果示冠状动脉造影和(或)PCI术后,CHD并OSAHS组较CHD无OSAHS组血清肌酐升高明显,造影剂肾病发病率较CHD无OS-

AHS组高,说明OSAHS是冠心病患者冠状动脉介入诊疗后造影剂肾病发生的一个相关风险因素。

此次研究证明,OSAHS引起的病理生理改变易引起冠心病患者造影剂肾病的发生。有鉴于此,冠状动脉造影和(或)PCI术围手术期,应予以持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)以改善低通气状态;对行冠状动脉造影和(或)PCI术的OSAHS患者围手术期要注意保护肾脏及监测肾功能指标变化。本研究仅讨论了冠心病人群,且样本量有限,需要更大样本量进行进一步研究。

[参考文献]

- [1] Badran M, Ayas N, Laher I. Insights into obstructive sleep apnea research[J]. *Sleep Med*, 2014, 15(5): 485-495.
- [2] Kanbay A, Buyukoglan H, Ozdogan N, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is related to the progression of chronic kidney disease[J]. *Int Urol Nephrol*, 2012, 44(2): 535-539.
- [3] Bruno RM, Rossi L, Fabbrini M, et al. Renal vasodilating capacity and endothelial function are impaired in patients with obstructive sleep apnea syndrome and no traditional cardiovascular risk factors[J]. *J Hypertens*, 2013, 31(7): 1456-464.
- [4] Nicholl DD, Hanly PJ, Poulin MJ, et al. Evaluation of continuous positive airway pressure therapy on renin-angiotensin system activity in obstructive sleep apnea[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(5): 572-580.
- [5] Kinebuchi S, Kazama JJ, Satoh M, et al. Short term use of continuous positive airway pressure ameliorates glomerular hyperfiltration in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2004, 107(3): 317-322.
- [6] 詹冰洁, 钦光跃, 郑艳文, 等. OSAHS患者早期肾功能变化及临床意义[J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(9): 76-79.
- [7] Casserly LF, Chow N, Ali S, et al. Proteinuria in obstructive sleep apnea[J]. *Kidney Int*, 2001, 60(4): 1484-489.
- [8] Bing MH, Jennum P, Moller LA, et al. Obstructive sleep apnea in a Danish population of men and women aged 60-80 years with nocturia[J]. *J Clin Sleep Med*, 2012, 8(5): 515-520.
- [9] Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(5): 930-936.
- [10] Evola S, Lunetta M, Macaione F, et al. Risk factors for contrast induced nephropathy: a study among Italian patients[J]. *Indian Heart J*, 2012, 64(5): 484-491.
- [11] 杨颀, 刘文娟, 任伟, 等. 造影剂肾病临床相关因素分析[J]. *心肺血管病杂志*, 2012, 31(5): 560-564.
- [12] Mohammed NM, Mahfouz A, Achkar K, et al. Contrast-induced nephropathy[J]. *Heart Views*, 2013, 14(3): 106-116.

(此文编辑 曾学清)