

持续气道正压通气治疗阻塞性睡眠呼吸暂停合并高血压的疗效观察^{*}

上海中冶医院 杨雪骅 陈志君^{*} 韩红彦¹ 丘军 左权 方定一, 上海 200941

摘要 目的:评估持续气道正压通气(CPAP)对严重阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)合并Ⅱ~Ⅲ级高血压患者的疗效。方法:32名高血压合并严重OSA的患者(呼吸暂停低通气指数>30),予以3联抗高血压药物(缬沙坦160 mg+氨氯地平5~10 mg+氢氯噻嗪25 mg),3周后将患者随机分为2组,治疗组给予有效CPAP治疗(压力4~15 cmH₂O),每晚>4 h;对照组给予安慰剂CPAP治疗(压力4 cmH₂O),治疗3周。分别在降压药物治疗前、后及CPAP治疗3周后测量每位患者的诊室血压、动态血压、动态动脉硬化指数(AASI)、主动脉压、颈-股动脉脉搏波传导速度(cfPWV)、收缩波增强指数。结果:降压药物治疗3周之后,诊室血压及中心动脉压均有明显下降($P<0.05$),有效CPAP治疗3周后,两指标均有进一步的下降($P<0.05$)。降压药物治疗之前有94%的患者cfPWV超过正常范围(脉搏波传导速度>12 ms),降压治疗后cfPWV下降了 $[(1.9\pm1.0)\text{ms}, P<0.01]$,有效CPAP治疗后cfPWV进一步下降了0.7 ms($P<0.05$)。降压药物+有效CPAP组有37.5%的患者PWV超过正常,单纯降压药物治疗患者中有56%的患者PWV超过正常,降压药物+安慰剂CPAP组有53%的患者PWV超过正常。只有降压药物和CPAP联合治疗才能获得增强指数和AASI的显著下降以及主动脉和肱动脉血压的进一步降低。结论:OSA合并Ⅱ~Ⅲ级高血压患者给予有效CPAP治疗3周,患者诊室血压、动态血压、中心血压有了进一步下降,同时动脉硬化参数,如cfPWV、AASI和增强指数有显著改善。

关键词 高血压;阻塞性睡眠呼吸暂停;持续气道正压通气;血压;脉搏波传导速度

中图分类号 R766 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20180316

Efficacy of CPAP in the treatment of hypertension combined with obstructive sleep apnea YANG Xue-hua, CHEN Zhi-jun^{*}, HAN Hong-yan¹, QIU Jun, ZUO Quan, FANG Dingyi. Shanghai Zhongye Hospital, Shanghai 200941, China

Abstract Objective: To assess the effects of continuous positive airway pressure (CPAP) on office blood pressure (BP), ambulatory BP monitoring, ambulatory arterial stiffness index (AASI), central blood pressure, carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV), and systolic wave augmentation index in patients with severe obstructive sleep apnea (OSA) and stage II-III arterial hypertension. Methods: Thirty-two patients with hypertension and severe OSA (apnea/hypopnea index >30) received antihypertensive treatment, consisting of valsartan 160 mg + amlodipine 5-10 mg + hydrochlorothiazide 25 mg. After 3 weeks of continuous antihypertensive treatment, the patients were randomized to effective CPAP (pressure 4-15 cmH₂O) or placebo CPAP (pressure 4 cmH₂O). Office BP, ambulatory BP monitoring, AASI, aortic BP, cfPWV, and systolic wave augmentation index were measured at baseline, after antihypertensive treatment, placebo CPAP, and effective CPAP. Results: After 3 weeks of antihypertensive treatment, office BP and central blood pressure achieved a significant reduction ($P<0.05$), and they resulted in a significant additional decrease after effective CPAP for 3 weeks ($P<0.05$). Baseline cfPWV was above the normal range in 94% of patients (PWV >12 ms). After antihypertensive treatment, the cfPWV decreased by $(1.9\pm1.0)\text{ms}$ ($P<0.01$). Effective CPAP achieved a further cfPWV reduction of 0.7 ms ($P<0.05$). cfPWV was above the normal range in 37.5% of patients on antihypertensive treatment and effective CPAP, in 56% of patients on antihypertensive treatment alone, and in 53% of patients on placebo CPAP. Only the combination of antihypertensive treatment with effective CPAP achieved a significant reduction in augmentation index and AASI, along with a further reduction in aortic and brachial BP. Conclusion: Effective CPAP for 3 weeks resulted in a significantly additional decrease in office BP, ambulatory BP monitoring, and central BP, together with an improvement in arterial stiffness parameters, ie, cfPWV, AASI, and augmentation index, in a group of hypertensive patients with OSA.

Key words Hypertension; Obstructive sleep apnea; Continuous positive airway pressure; Blood pressure; Pulse wave velocity

^{*}基金项目:中国金属学会冶金安全与健康分会健康卫生科研项目(No:jkws201605)

¹武汉科技大学附属天佑医院

^{*}通信作者:陈志君, E-mail:chenzhij35@163.com

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 是一种睡眠呼吸障碍性疾病,是继发性高血压的常见原因。其病因主要是上呼吸道解剖上的狭窄和全身、上气道呼吸功能上的缺陷。其发病机制与睡眠状态下气道软组织肌肉的可塌陷性增加有关,也与神经、体液、内分泌的功能异常有关,导致呼吸暂停并引起夜间低氧血症。本研究分析持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 对阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 相关性高血压的治疗效果以及对动脉硬化相关因子的影响。

资料与方法

一般资料 采用前瞻性随机对照研究,2016年9月~2018年3月在上海中冶医院就诊的Ⅱ~Ⅲ级高血压患者合并重度 OSA 患者共 42 例,所有患者 1:1 随机分为实验组和对照组,其中 10 例患者因合并其他疾病或不能耐受 CPAP 治疗而排除或退出试验,最终入组患者 32 例。采取双盲法,病例的随机分配及数据的测量均按照盲法的要求实施。

纳入标准 入组患者均为Ⅱ~Ⅲ级高血压(高血压的诊断按 2010 年中国高血压防治指南的诊断标准)患者,夜间打鼾较严重,经整夜多导睡眠图检查 (Weinmann Somnolance-e 型号,德国汉堡 Emb-la 公司) 诊断为重度 OSA,即呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI) > 30 次/h,患者均自愿加入本研究,并签署知情同意书。

排除标准 ①合并糖尿病者;②合并永久性心房颤动者;③合并严重室性心律失常者;④植入心脏起搏器者;⑤需长期服用安眠药物者;⑥体重明显波动者;⑦不能耐受 CPAP 治疗者。

干预方法 首先对于已经服用降压药物治疗的患者,嘱其暂停先前服用的降压药物至少 5 个药物半衰期 (6~10 d),在药物洗脱期间,给予患者服用短效降压药物。然后入组患者均分步骤予以口服降压药物治疗,第一步予以缬沙坦 160 mg + 氨氯地平 5 mg 口服,治疗 3 周,每日至少监测血压 4 次,血压的测量采用传统的水银血压计,若血压不能达标 (< 140/90 mmHg),第二步予以缬沙坦 160 mg + 氨氯地平 10 mg 口服,治疗 3 周,若血压仍不能达标,第三步予以缬沙坦 160 mg + 氨氯地平 10 mg + 氢氯噻嗪 25 mg 口服,治疗 3 周。3 周后 2 组患者在持续口服降压药物治疗同时,无论患者血压能否达标,试验组予以有效 CPAP (Weinmann Somnolance-e, 德

国汉堡公司) 治疗 (压力 4~15 cmH₂O) 3 周,每晚持续 CPAP 治疗时间 > 4 h (按 CPAP 装置时间-压力数据记录为准),对照组予以安慰剂 CPAP 治疗 (压力 4 cmH₂O) 3 周。

观察指标 在降压药物治疗前后及 CPAP 治疗后分别测定患者的诊室血压、动态血压、动脉硬化指数 (AASI)、中心动脉血压、股脉搏波速度 (cfPWV)、增强指数 (AIx)。其中诊室血压用一般水银血压计来测量。动态血压用 BPLab (Peter Telegin Ltd, 俄罗斯 Nizhny Novgorod 公司) 测定,白天每 20 min 测定 1 次,夜间每 30 min 测定 1 次,根据动态血压数据通过软件计算出 AASI。cfPWV、中心动脉血压、AIx 用 Sphygmo-cor® (AtCor ± Medical, 澳大利亚悉尼) 测定,同时测量直接颈动脉-股动脉距离以计算 cfPWV。

统计学处理 采用 InStat 3.0 统计软件 (Graph-Pad, 美国圣地亚哥) 完成。计量数据采用 ($\bar{x} \pm s$) 差表示;如果为非正态分布数据则采用中位数表示。应用双尾 Mann-Whitney U 检验。变量之间的相关性选用单变量回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

一般资料 平均观察周期为 (13.0 ± 1.7) 周。25 位男性患者及 7 位女性患者完成了研究。所有患者均肥胖 (79% 的患者体重指数 > 30), 平均年龄 (54.5 ± 8.6) 岁; 平均体重指数为 (35.7 ± 6.8) kg/m²; 平均呼吸暂停低通气指数为 (53.4 ± 16.3) 次/h; 平均高血压持续时间为 (12.7 ± 6.3) 年; 平均血压为 (119.9 ± 11.3) mmHg; 其中 21 例已接受降压药物治疗,吸烟 14 例,糖耐量异常 21 例。

血压变化 32 例患者中 10 例口服缬沙坦 160 mg + 氨氯地平 5 mg 降压治疗,6 例患者口服缬沙坦 160 mg + 氨氯地平 10 mg 降压治疗,16 例口服缬沙坦 160 mg + 氨氯地平 10 mg + 氢氯噻嗪 25 mg 治疗,其中仍有 12 例患者血压未能达标,我们称之为难治性高血压。降压药物治疗后,诊室肱动脉收缩压下降了 (25.4 ± 12.1) mmHg,舒张压下降了 (11.6 ± 2.0) mmHg; 中心动脉收缩压下降了 (26.0 ± 13.7) mmHg,舒张压下降了 (11.6 ± 2.0) mmHg,见表 1。

降压药物治疗后中心动脉血压下降的比例较诊室血压更为明显 (前者为 $-16.5\% \pm 7.8\%$,后者为 $-14.9\% \pm 7.8\%$, $P = 0.047$)。在药物治疗基础上加上有效 CPAP 的治疗,血压进一步下降:中心动脉收缩压 [(-6.7 ± 1.1) mmHg, $P = 0.006$],舒张压

表 1 不同治疗方案所测量的数据

组别	例	诊室血压 (mmHg)		中心动脉压 (mmHg)		PWV (m/sec)	AASI	AIx75 **
		收缩压	舒张压	收缩压	舒张压			
治疗前	32	166.4 ± 11.1	96.2 ± 11.4	155.4 ± 11.1	97.2 ± 13.2	13.9 ± 2.8	0.55 ± 0.17	25.6 ± 11.1
药物治疗	32	141.3 ± 11.2 *	85.4 ± 8.4 *	129.3 ± 1.3 *	86.2 ± 10.3 *	12.0 ± 2.5 *	0.48 ± 0.39	21.6 ± 12.0
安慰剂 CPAP	16	140.0 ± 9.4	86.3 ± 9.1	126.3 ± 8.4	85.0 ± 10.2	12.0 ± 2.7	0.54 ± 0.28	21.7 ± 15.1
有效 CPAP	16	135.2 ± 10.9 #	80.4 ± 8.2 #	122.0 ± 10.3 #	81.2 ± 9.4 #	11.3 ± 2.7 **	0.41 ± 0.18 *	19.7 ± 14.3 *

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与药物治疗比较# $P < 0.05$; ** AIx 标准化为心率为 75 次/smin 的数值

[(-4.6 ± 0.5) mmHg, $P = 0.002$], 诊室肱动脉收缩压 [(-5.8 ± 1.0) mmHg, $P = 0.05$], 舒张压 [(-4.5 ± 0.5) mmHg, $P = 0.04$], 见表 1。中心动脉压与诊室肱动脉血压下降的比例相比较, 只有两者的收缩压有显著差异 (前者下降了 6.1% ± 1.1%, 后者下降了 4.3% ± 1.1%, $P < 0.05$)。与 pCPAP 组比较, eCPAP 组的收缩压无论中心动脉还是诊室肱动脉均有显著下降, 分别是 [(-4.4 ± 0.4) mmHg, $P = 0.4$] 和 [(-4.6 ± 0.6) mmHg, $P = 0.06$]。舒张压的变化只在中心动脉表现出显著差异 [(-4.0 ± 0.4) mmHg, $P = 0.02$], 而肱动脉舒张压无显著差异 [(-3.4 ± 1.0) mmHg, $P = 0.1$]。联合药物与 eCPAP 治疗, 诊室血压下降 [(31.2 ± 11.1) mmHg/(15.9 ± 9.3) mmHg], 中心动脉压下降 (32.7 ± 4.0) mmHg/(16.5 ± 13.9) mmHg。而 pCPAP 组未显示出显著地血压下降。每晚辅助通气时间为 (5.1 ± 1.6) h。

动脉僵硬度变化 30 例患者 (94%) cfPWV 高于年龄调整范围, 72% 的患者 cfPWV 高于正常高限 (即 > 12 m/s)。20 例患者在降压治疗血压达标后 cfPWV 下降了 (1.9 ± 1.0) m/sec ($P = 0.007$)。pCPAP 组 cfPWV 无下降, eCPAP 组 cfPWV 进一步下降了 0.7 m/s ($P = 0.03$)。至研究结束, 接受优化降压药物治疗 + eCPAP 治疗的患者 cfPWV 一直未达标者 (> 12 m/s) 占 37.5%, 单独药物治疗后 cfPWV 未达标者占 56%, pCPAP 组 cfPWV 未达标者占 53%。同时在治疗前有 60% 的患者 AASI 是增加的, 降压药物治疗后 AASI 的变化无统计学意义, 在药物治疗的基础上增加了 eCPAP 治疗后只有 32% 的患者 AASI 是增加的。药物治疗前 AIx 是 25.6% ± 11.1%, 药物治疗后有下降的趋势 ($\Delta = 4.0\%$, $P = 0.2$)。药物联合 eCPAP 治疗后 AIx 进一步下降了 5.9% ($P = 0.04$)。

讨 论

本研究中联合有效 CPAP 治疗后中心动脉收缩

压进一步下降了 6.1% ($P < 0.05$), 然而诊室肱动脉收缩压只下降了 4.3% ($P < 0.05$)。近来有研究显示中心动脉压相较传统肱动脉血压能更精确地预测靶器官损害^[1]。本研究中所显示的中心动脉血压的下降与 Phillips 等关于 2 个月的 CPAP 治疗后中心动脉压下降了 4.2 mmHg 的结果相一致^[2]。值得引起关注的是相对较小的中心动脉压的降低可以对预后产生显著的意义, ASCOT-CAFÉ 研究发现组间 3.6 mmHg 中心动脉压的下降使心血管疾病的病死率下降了 24%, 使致死性和非致死性卒中的风险下降了 23%^[1]。

本研究中高血壓合并重度 OSA 的患者具有高度心血管事件风险, 药物联合有效 CPAP 治疗较单独药物治疗能使动脉僵硬度明显降低。参加研究的患者中有 72% 的人有明显的 PWV 的增高, 该项数据与文献中的报道相一致^[3~6]。本研究中, 患者接受了有效 CPAP 治疗后 PWV 进一步的下降 [(0.7 ± 0.6) m/sec, $P = 0.03$], 并且 PWV 达标人数约增加了 1.5 倍。一项降脂治疗使平均 PWV 下降了 0.7 m/sec 的研究发现^[7]。其他动脉僵硬度的参数如 AASI、AIx 并没有显示出如 PWV 那样的敏感性, 只有在药物联合有效 CPAP 治疗的患者表现出显著变化。

有研究显示动脉僵硬度与心血管事件的危险因素相关^[8]。其中 PWV 是测量动脉僵硬度最有效的非侵入性方法, 由于其简单、准确、再现性强、良好的不良后果预测功能, 被认为是金指标。脉搏波每增加 1 m/s, 心血管疾病发病率增加 10%^[9]。在一项对 2 835 例患者的研究中^[10], 校正了传统的危险因素后, PWV 被认为是冠心病和卒中独立的预测因子。另有报道称 AIx 被认为是心血管疾病的一个独立危险因素, 而且 OSA 患者的 AIx 明显高于非 OSA 患者^[11]。

OSA 患者心血管疾病的发病机制尚未完全阐明。多种机制参与其中^[12], 其中间歇性低氧血症被认为是引起心血管和代谢改变的主要触发因素^[3]。

反复的夜间低氧血症、高碳酸血症,引起交感神经激活,使调节肾上腺系统化学感受器兴奋增强,大量血管活性物质释放,血管内皮功能障碍和代谢失调,血管舒缩功能紊乱,回心血量和心搏出量增加,肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活,再加上氧化应激和炎症反应^[13],都可能促成血压的升高伴随血压昼夜节律紊乱和血压变异性异常^[14]。这些机制已经用来解释 CPAP 治疗所带来的有益结果。事实上,已经有研究报道提出,OSA 患者出现了血管反应的功能异常、血管重塑和动脉粥样硬化进程的加速^[16]。

另一个主要的机制导致中心动脉管壁变化的是蛋白质糖化,这很可能已经存在于本研究的参试者中,因为我们的大多数患者都有糖耐量异常。这会导致血管炎性反应,最终导致动脉硬化加剧。本研究结果显示药物联合有效 CPAP 治疗比单独药物治疗可使这些参数获得进一步的改善。

参考文献

- 1 Riley EB, Fieldston ES, Xanthopoulos MS, et al. Financial Analysis of an Intensive Pediatric Continuous Positive Airway Pressure Program [J]. *Sleep*, 2017, 40(2):113-119.
- 2 Kim JS, Seo JH, Kang MR, et al. Effect of continuous positive airway pressure on regional cerebral blood flow in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Sleep Med*, 2017, 4(32):122-128.
- 3 王琼姬. 无创正压通气在治疗脑卒中合并重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者二级康复中的疗效[J]. *内科急危重症杂志*, 2015, 21(6):426-428.
- 4 Guzman MA, Sgambati FP, Pho H, et al. Efficacy of Low-Level Continuous Positive Airway Pressure for Treatment of Snoring [J]. *J Clin Sleep Med*, 2017, 13(5):703-711.
- 5 Gurubhagavatula I, Sullivan S, Meoli A, et al. Management of Obstructive Sleep Apnea in Commercial Motor Vehicle Operators: Recommendations of the AASM Sleep and Transportation Safety Awareness Task Force [J]. *J Clin Sleep Med*, 2017, 13(5):745-758.
- 6 Mihai R, Vandeleur M, Pecoraro S, et al. Autotitrating CPAP as a Tool for CPAP Initiation for Children [J]. *J Clin Sleep Med*, 2017, 13(5):713-719.
- 7 Müller-Hagedorn S, Buchenau W, Arand J, et al. Treatment of infants with Syndromic Robin sequence with modified palatal plates: a minimally invasive treatment option [J]. *Head Face Med*, 2017, 13(1):4.
- 8 BaHammam AS, Singh T, George S, et al. Choosing the right interface for positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea [J]. *Sleep Breath*, 2017, 5(29):1490-1499.
- 9 Lettau F, Schwarz EI, Stradling JR, et al. Blood Pressure Variability in Obstructive Sleep Apnoea: Data from 4 Randomised Controlled CPAP Withdrawal Trials [J]. *Respiration*, 2017, 93(5):311-318.
- 10 Bir SC, Nanda A, Cuellar H, et al. Coexistence of obstructive sleep apnea worsens the overall outcome of intracranial aneurysm: a pioneer study [J]. *J Neurosurg*, 2017, 21(9):1-12.
- 11 Krakow B, McIver ND, Ulibarri VA, et al. Retrospective, nonrandomized controlled study on autoadjusting, dual-pressure positive airway pressure therapy for a consecutive series of complex insomnia disorder patients [J]. *Nat Sci Sleep*, 2017, 10(9):81-95.
- 12 Gulati A, Ali M, Davies M, et al. A prospective observational study to evaluate the effect of social and personality factors on continuous positive airway pressure (CPAP) compliance in obstructive sleep apnoea syndrome [J]. *BMC Pulm Med*, 2017, 17(1):56.
- 13 Zhang D, Luo J, Qiao Y, et al. Measurement of exhaled nitric oxide concentration in patients with obstructive sleep apnea: A meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(12):e6429.
- 14 Terzaghi M, Spelta L, Minafra B, et al. Treating sleep apnea in Parkinson's disease with C-PAP: feasibility concerns and effects on cognition and alertness [J]. *Sleep Med*, 2017, 5(33):114-118.
- 15 Wang TY, Lo YL, Lin SM, et al. Obstructive sleep apnoea accelerates FEV(1) decline in asthmatic patients [J]. *BMC Pulm Med*, 2017, 17(1):55.
- 16 Maschauer EL, Fairley DM, Riha RL. Does personality play a role in continuous positive airway pressure compliance [J]? *Breathe (Sheff)*, 2017, 13(1):32-43.

(2018-03-29 收稿 2018-06-09 修回)

《内科急危重症杂志》编辑部重要通知

尊敬的作者和读者:

感谢你们一直以来对本刊的支持和厚爱!

本刊编辑部从 2014 年 6 月起,已开始使用新的投稿采编系统平台,此系统已正式运行,但为避免遗漏稿件资料和相关信息,本编辑部将同时使用采编系统和邮箱与作者进行收发稿和联系。

因此,在此期间,请广大读者和作者朋友均使用以下 2 种方式与本刊联系:

网址: <http://nkjwzzzz.chmed.net>

邮箱: nkjwzzzz@163.com

非常感谢您对本编辑部的支持!

本刊编辑部