

## 血管超声对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者早期动脉粥样硬化检测指标的研究

俞飞虹,林红军\*,叶新华

(南京医科大学第一附属医院超声诊断科,江苏 南京 210029)

**[摘要]** **目的:**运用血管超声探讨阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome,OSAS)与早期动脉粥样硬化间的相互关系。**方法:**选取不合并高血压的 OSAS 患者 37 例,以及 40 例同期健康志愿者作为对照组。应用血管超声内皮功能检测方法测得肱动脉血流介导的血管扩张性(flow-mediated dilation,FMD),运用动脉僵硬度分析(quantitative arterial stiffness,QAS)技术测量颈动脉各项弹性参数,包括血管扩张度(vascular expansibility,VE)、顺应性系数(compliance coefficient,CC)、僵硬度(stiffness index, $\beta$ )、脉搏波传播系数(pulse wave velocity,PWV),分析两组上述指标间的差别。并用多导睡眠呼吸监测(polysomnograph,PSG)测得 OSAS 组的睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index,AHI)和最低脉氧饱和度(minimal pulse oxyhemoglobin saturation,miniSpO<sub>2</sub>)等血氧饱和度相关指标,与 FMD 值之间进行相关回归分析。对 OSAS 组中的 20 例患者进行持续气道内正压(continuous positive airway pressure,CPAP)治疗,并分析治疗前后各项参数的改变。**结果:**①与正常对照组相比,OSAS 组的 FMD 值及颈动脉弹性系数 VE、CC 明显降低,而  $\beta$  值及 PWV 明显升高( $P < 0.05$ );② OSAS 组中肱动脉 FMD 值与 AHI、年龄、 $\beta$  呈负相关( $r = -0.325 \sim -0.378$ , $P$  均  $< 0.05$ ),与 miniSpO<sub>2</sub> 呈正相关( $r = 0.504$ , $P < 0.01$ ),通过多元线性回归分析显示病例组中 miniSpO<sub>2</sub> 是 FMD 的独立预测因素( $R^2 = 0.548$ , $P < 0.05$ );③与治疗前相比,治疗 3 个月后 FMD 值及颈动脉弹性系数 CC 明显上升,而  $\beta$  值及 PWV 下降显著( $P < 0.05$ )。**结论:**血管超声可发现 OSAS 患者早期就存在内皮损伤及弹性功能减退,同时 CPAP 治疗能够有效改善患者血管弹性及内皮功能。

**[关键词]** 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;血管;超声检查;内皮;弹性

**[中图分类号]** R445.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2012)04-555-05

### The study on indexes of early atherosclerosis in patients with obstructive sleep apnea syndrome by vascular ultrasonography

YU Fei-hong, LIN Hong-jun\*, YE Xin-hua

(Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the relationship between obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and early atherosclerosis using vascular ultrasonography. **Methods:** Thirty-seven OSAS patients without hypertension (OSAS group) and forty normal subjects were enrolled in the study. Flow-mediated dilation (FMD) was investigated with brachial artery ultrasound examination. In addition, the arterial elastic parameters including vascular expansibility (VE), compliance coefficient (CC), stiffness index ( $\beta$ ) and pulse wave velocity (PWV) through quantitative arterial stiffness (QAS) analysis were measured. The differences of the parameters between two groups were analyzed. In the OSAS group, polysomnograph (PSG) data were recorded and analyzed including apnea-hypopnea index (AHI), minimal pulse oxyhemoglobin saturation (miniSpO<sub>2</sub>). Correlations and regression were calculated between indices of oxygen saturation and FMD. Twenty patients in OSAS group underwent continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for three months. **Results:** ① Compared with normal control group, FMD, VE and CC in OSAS group were significantly lower, but  $\beta$  and PWV were significantly higher ( $P < 0.05$ ). ② Through pearson correlation analysis, in the OSAS group, FMD was negatively correlated with AHI, age and  $\beta$  ( $r = -0.325 \sim -0.378$ , all  $P < 0.05$ ), but positively correlated with miniSpO<sub>2</sub> ( $r = 0.504$ ,  $P < 0.01$ ). Through stepwise multiple linear regression analysis, miniSpO<sub>2</sub> was a significant determinant for FMD ( $R^2 = 0.548$ ,  $P < 0.05$ ). ③ Compared with parameters before treatment, there was a significant increase in FMD and CC, but the parameters of arterial stiffness, including PWV

**[基金项目]** 江苏省人民医院临床诊疗新技术项目(303070981KA10)

\*通讯作者, E-mail: linhongjun0909@163.com

and  $\beta$ , were significantly lower ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Endothelial dysfunction and the arterial elasticity decrease are present in OSAS patients. Vascular ultrasonography could be performed in detection of early atherosclerosis. CPAP treatment can improve vascular elasticity and endothelium function effectively.

[**Key words**] obstructive sleep apnea syndrome; vascular; ultrasonography; endothelium; elasticity

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(4): 555-559]

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 是临床上常见的睡眠呼吸障碍性疾病, 以睡眠时严重打鼾、阵发性呼吸暂停为特征。其可引起夜间长期间歇性缺氧, 易累及心血管系统诱发多种高危并发症的发生<sup>[1]</sup>, 心血管疾病发生的病理基础是动脉粥样硬化, 而在动脉粥样硬化形成的过程中, 动脉内皮损伤及动脉弹性的减退是早期的关键因素<sup>[2]</sup>。持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 治疗常可使 OSAS 患者的临床症状得以改善, 但是否也能对血管的内皮细胞及弹性功能具有保护作用, 目前相关研究还较少, 所以本研究通过运用动脉僵硬度分析 (quantitative arterial stiffness, QAS) 技术及血管内皮功能检测技术观察 37 例不合并高血压的 OSAS 患者颈动脉各项弹性指标及肱动脉血流介导的血管扩张性 (flow-mediated dilation, FMD), 评价 OSAS 患者早期血管内皮及弹性功能的变化, 并进一步比较和分析其中 20 例 OSAS 患者经 CPAP 治疗 3 个月后, 上述各项指标的变化特征。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取 2011 年 4 月~7 月在南京医科大学第一附属医院呼吸科睡眠呼吸障碍疾病诊疗中心就诊, 经整夜多导睡眠监测仪 (polysomnograph, PSG) 监测, 被诊断为 OSAS 的 37 例患者为研究对象, 男 31 例, 女 6 例, 年龄 27~71 岁, 平均 (51.4 ± 12.2) 岁, 吸烟比例 14/37 (38%), 该组患者血压、血糖均在正常范围, 同时无心肌梗死、心力衰竭、心律失常、脑卒中等严重心脑血管疾病以及慢性呼吸道疾病。并进一步对 OSAS 组中 20 例患者进行 CPAP 治疗 3 个月。同期选取在本院体检, 年龄、性别及吸烟比例与 OSAS 组相匹配的健康志愿者 40 例为正常对照组。本研究经过本单位伦理委员会批准, 所有受试者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 睡眠呼吸检测

采用多导睡眠监测仪进行整夜多导睡眠图监测, 并记录患者夜间睡眠过程中睡眠呼吸暂停低通气指数 (apnea-hypopnea index, AHI)、最低脉氧饱和度 (minimal pulse oxyhemoglobin saturation, miniSpO<sub>2</sub>) 等相关指标。

#### 1.2.2 肱动脉血管内皮功能测定

采用百胜 Mylab Twice 彩色多普勒超声诊断仪, 探头频率 5~12 MHz; 参照 Celermajer 等<sup>[3]</sup>建立的方法, 受试者仰卧位, 连接心电图, 右上肢外展 15°, 掌心向上, 测量部位选在右上臂距肘窝 2~5 cm 处, 对肱动脉进行纵向长轴扫查。选取一段前后壁内膜均显示清晰的血管为目标血管, 并做上标记。二维模式下在舒张末期对肱动脉进行测量, 取 3 个心动周期的平均值为基础状态下肱动脉内径 (D0); 然后用血压计袖带充气加压到 250 mmHg, 维持 5 min 后迅速放气, 测量放气后 60~180 s 内的肱动脉最大内径 (D1), 肱动脉血流介导的血管扩张性即:  $FMD (\%) = (D1 - D0) / D0 \times 100\%$ 。

#### 1.2.3 颈动脉血管弹性检测

采用百胜 Mylab Twice 型超声诊断仪, 配有 QAS 分析软件, 选用 LA523 高频线阵探头, 频率为 13 MHz。被检者平静状态下取仰卧位, 充分暴露颈部, 连接心电图。被检者头偏向对侧, 对右侧颈动脉进行自上而下的横向及纵向扫查, 选取颈动脉分叉处下方 1~2 cm 段为靶动脉, 调整仪器增益和深度, 以清晰显示前后壁内膜线形回声, 启动 QAS 技术, 实时跟踪测定颈动脉管壁运动轨迹, 需控制连续 6 次测量结果的标准差 ≤ 15, 冻结图像并输入仪器, 可获得被检者颈动脉各项弹性参数, 包括扩张度 (vascular expansion, VE)、顺应性系数 (compliance coefficient, CC)、僵硬度系数 (stiffness index,  $\beta$ )、脉搏波传播速度 (pulse wave velocity, PWV) 等。

#### 1.2.4 CPAP 治疗

对 OSAS 组中的 20 例患者进行夜间睡眠期间 CPAP 通气治疗, 通过 auto-set T 型 CPAP 自动滴定仪于首夜滴定出治疗 OSAS 各患者的最佳有效通气

治疗正压后,再给予每晚持续 6~8 h CPAP 治疗,连续治疗 3 个月后复查各项指标。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS16.0 软件进行统计分析,数据采用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,统计学分析为计量资料,采用两组独立样本的 *t* 检验,相关性分析采用 Pearson 相关分析及多元线性回归分析,以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料

正常对照组及 OSAS 组在年龄、BMI、收缩压、

舒张压、胆固醇、甘油三酯比较差异无统计学意义( $P$ 均  $> 0.05$ ),睡眠监测结果中 OSAS 组 AHI 明显增高,miniSpO<sub>2</sub> 明显下降( $P < 0.01$ ,表 1)。

### 2.2 两组肱动脉 FMD 值的比较及 OSAS 组 FMD 值的相关及多元逐步回归分析

与正常对照组比较,OSAS 组的 FMD 值明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ,表 2),OSAS 组中肱动脉 FMD 值与 AHI、年龄、 $\beta$  呈负相关( $r = -0.325$ ,  $P < 0.05$ ;  $r = -0.348$ ,  $P < 0.05$ ;  $r = -0.378$ ,  $P < 0.05$ ),与 miniSpO<sub>2</sub> 呈正相关( $r = 0.504$ ,  $P < 0.01$ ),通过多元线性回归分析显示病例组中 miniSpO<sub>2</sub> 是 FMD 的独立预测因素( $R^2 = 0.548$ ,  $F = 2.426$ ,  $P < 0.05$ )。

表 1 对照组、OSAS 组之间的一般情况比较

组别	例数	年龄 (岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	AHI (次/h)	miniSpO <sub>2</sub> (%)
对照组	40	50.7 ± 12.9	25.2 ± 2.7	122.9 ± 9.5	79.9 ± 6.1	4.1 ± 0.9	1.5 ± 0.6	1.7 ± 1.2	92.7 ± 2.4
OSAS 组	37	51.6 ± 12.4	25.4 ± 3.1	126.5 ± 8.9	82.2 ± 5.4	4.5 ± 1.2	1.8 ± 0.5	39.0 ± 19.1	76.6 ± 6.2
<i>t</i> 值		-0.32	-0.33	-1.71	-1.69	-1.53	-1.84	-12.60	15.30
<i>P</i> 值		0.75	0.74	0.09	0.95	0.13	0.07	< 0.001	< 0.001

表 2 对照组、OSAS 组之间肱动脉 FMD 值及颈动脉各项弹性参数比较

组别	FMD(%)	VE(μm)	CC	$\beta$	PWV(m/s)
对照组	16.4 ± 4.3	349.3 ± 95.3	1.1 ± 0.3	7.9 ± 1.7	6.7 ± 1.2
OSAS 组	11.5 ± 4.5	298.8 ± 86.3	0.9 ± 0.3	10.6 ± 3.9	7.7 ± 1.8
<i>t</i> 值	4.84	2.44	2.20	-3.93	-2.84
<i>P</i> 值	< 0.001	0.02	0.03	< 0.001	0.01

### 2.3 两组间颈动脉各项弹性参数及曲线的比较

与正常对照组比较,OSAS 组颈动脉弹性系数 VE、CC 明显降低( $P < 0.05$ ),而  $\beta$  值及 PWV 明显升高( $P < 0.05$ ,表 2);两组的颈动脉弹性波形曲线相对比可看出,OSAS 组弹性波形曲线上支斜率及扩张幅度下降,下降支切迹位置下移,说明颈动脉弹性减退(图 1,2)。

### 2.4 OSAS 组中的 20 例患者 CPAP 治疗前后各参数的比较

与治疗前相比,治疗 3 个月后 20 例 OSAS 患者 miniSpO<sub>2</sub>、FMD 值及颈动脉顺应性系数 CC 明显上升,而 AHI、 $\beta$  值及 PWV 下降显著( $P < 0.05$ ,表 3),颈动脉扩张度 VE、收缩压、舒张压、胆固醇、甘油三酯未见明显改变。

## 3 讨论

前瞻性的流行病学研究证实<sup>[4]</sup>,OSAS 是心脑血管疾病发生的潜在的重要独立危险因素,在动脉粥样硬化的发生发展中起着重要作用,但由动脉粥样硬化引起的有临床症状的心血管疾病,如冠心病、脑卒中等,往往出现在有明显粥样斑块形成的进展期,此时临床上已难于缓解和消除粥样斑块,但其在很长的亚临床阶段,动脉壁的改变就已经以内皮功能失调、血管弹性功能降低表现出来<sup>[5]</sup>,研究表明,若在这个阶段及时检查和发现这些早期的内皮损伤及弹性功能改变,对 OSAS 患者进行干预治疗,就可以减轻血管的损害并逐步恢复血管内皮功能<sup>[6-7]</sup>。虽然近年来血管内中膜厚度(intima-media thickness, IMT) 已被认可为是评定早期动脉硬化的可靠的形态学标志,且目前许多研究选择 IMT 作为检测指标,但其实血管功能改变是早于结构的改变,血管弹性减退被证明是反映早期血管病变的重

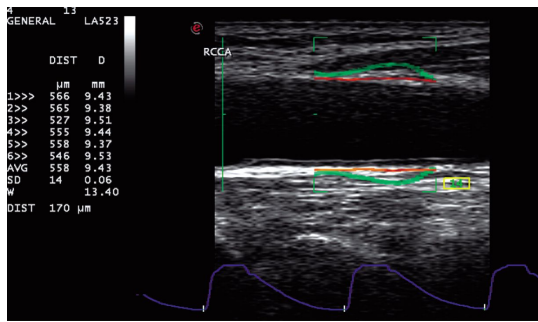


图 1 正常对照组的颈动脉弹性波形曲线

Figure 1 The carotid artery elastic waveform of control group

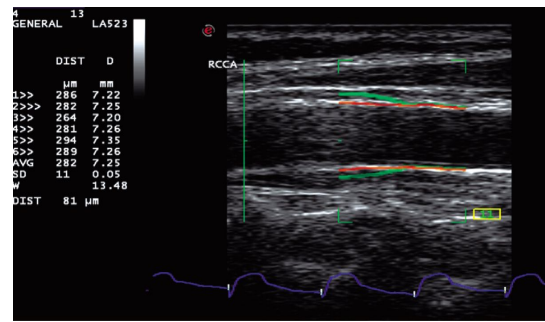


图 2 OSAS 组的颈动脉弹性波形曲线

Figure 2 The carotid artery elastic waveform of OSAS group

表 3 OSAS 患者 CPAP 治疗前后各参数的比较

Table 3 Parameters comparison before and after CPAP treatment for 3 months (n = 20,  $\bar{x} \pm s$ )

参数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
收缩压(mmHg)	130.3 ± 8.9	126.1 ± 8.2	1.56	0.13
舒张压(mmHg)	85.7 ± 5.8	83.2 ± 4.5	1.44	0.16
胆固醇(mmol/L)	4.5 ± 1.2	4.2 ± 1.0	1.10	0.28
甘油三酯(mmol/L)	1.8 ± 0.6	1.6 ± 0.5	0.70	0.49
AHI(次/h)	40.3 ± 20.6	10.3 ± 5.1*	6.33	< 0.001
miniSpO <sub>2</sub> (%)	75.4 ± 5.7	90.1 ± 3.1*	-10.09	< 0.001
FMD(%)	10.4 ± 3.7	13.6 ± 4.3*	-2.53	0.02
VE(μm)	291.6 ± 58.9	323.0 ± 67.6	-1.87	0.07
CC	0.8 ± 0.3	1.0 ± 0.2*	-2.22	0.03
β	10.9 ± 3.5	8.8 ± 2.3*	2.31	0.03
PWV(m/s)	8.3 ± 2.4	6.9 ± 1.6*	2.56	0.03

与治疗前比较, \*P < 0.05。

要的特异性和敏感性指标<sup>[8]</sup>。同时现已知 OSAS 与高血压密切相关,是继发引起高血压的重要原因<sup>[9]</sup>,并且高血压病也是造成心脑血管损伤和动脉硬化的危险因素,本研究为了筛除混杂因素的影响,选取了不合并高血压以及其他严重心血管疾病的 OSAS 患者作为研究对象。

本组研究中 OSAS 组的 FMD 值明显低于正常对照组,说明血管内皮舒张功能的下降在无高血压的 OSAS 患者中就已明显表现出来,也可认为是继续进展为合并高血压或其他心血管疾病的致病因素之一<sup>[10]</sup>。由于 FMD 值与 AHI 呈负相关,可认为夜间睡眠时呼吸暂停及低通气越明显,内皮舒张功能损伤越严重,并且 miniSpO<sub>2</sub> 是 FMD 的独立危险因素,说明在导致内皮功能障碍的众多因素中,低氧血症起着重要的作用,与 Seockhoon 等<sup>[11]</sup>研究结果相一致。OSAS 患者由于夜间反复的呼吸暂停和低通气造成了血管内皮缺氧一再灌注损伤,激发了氧化应激反应,刺激了氧化还原反应敏感基因的表达,使其产物分泌增多,包括血管内皮生长因子、炎症因子和黏附分子等,其中黏附分子增加单核细

胞对血管内皮细胞的亲和力,从而降低了一氧化氮(NO)的生物利用率,加速了内皮舒张功能的损伤<sup>[12]</sup>。内皮功能不全与心脑血管疾病密切相关,参与其发生、发展和转归,是引起心血管疾病的始动因子和载体。

虽然许多研究表明 OSAS 与动脉粥样硬化的发生及发展有着密切的关系<sup>[13-14]</sup>,但目前尚缺乏早期量化评价血管弹性功能的指标。本研究采用的 QAS 新技术,通过接受完整的射频信号,能够实时显示血管管壁变化曲线,分辨率达到微米,不仅可以通过曲线波形对血管弹性进行初步分析,同时还可自动计算出多个血管弹性参数。本研究中 OSAS 组与对照组相比较,其中反映血管扩张功能的 VE 及 CC 值较对照组下降,而血管僵硬 β 以及 PWV 明显上升,表明 OSAS 患者的颈动脉顺应性下降,应变能力减低,不能适应收缩期管壁压力的快速变化。这均与血管内皮损伤后造成多种生物活性物质的比例失调有关,并且睡眠时反复间接性缺氧和高碳酸血症刺激了化学感受器,引起交感神经的反应性增高<sup>[15]</sup>,从而刺激血管平滑肌细胞、纤维细胞生长和

增殖,导致血管壁弹力纤维、胶原组织、平滑肌及各成分之间比例发生改变,血管发生适应性重构,从而血管僵硬明显增加,弹性功能下降。

目前CPAP已成为OSAS患者的首选治疗措施,其能有效阻止OSAS患者睡眠时上气道塌陷、闭塞,使患者上气道保持开放状态,这样能减轻甚至消除患者睡眠期间出现呼吸暂停和打鼾,改善睡眠期间的缺氧,使血氧饱和度上升,控制或缓解患者的病情。本研究显示,对20例OSAS患者进行3个月的治疗后,FMD及各项血管弹性指标CC、 $\beta$ 、PWV均得到明显改善,进一步提示当AHI和低氧状态被纠正,OSAS患者的血管内皮及弹性功能逐步恢复,Lattimore等<sup>[16]</sup>通过对OSAS患者经过3个月的CPAP治疗后发现血管内皮舒张功能明显增加,说明对OSAS患者早期及时使用CPAP进行治疗其血管内皮损害是可以改善的。但同时本研究也发现,在经过3个月的治疗后,血管内皮功能仍不能达到对照组水平,其原因可能是部分血管内皮细胞受损是不可逆的,另一方面可能与治疗时间较短有关。

综上所述,通过对OSAS患者运用QAS及血管内皮功能检测方法,可从血管功能方面早期发现血管壁的弹性及内皮舒张功能的变化,对动脉粥样硬化的早期检出和预防具有重要作用。并且短期的CPAP治疗能够有效改善OSAS患者的血管弹性及内皮功能,长期的CPAP治疗疗效还有待于进一步随访研究。

#### [参考文献]

- [1] Lorenzi-Filho G, Drager LF. Obstructive sleep apnea and atherosclerosis: a new paradigm [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(12): 1219-1221
- [2] Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(2): 168-175
- [3] Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis [J]. *Lancet*, 1992, 340(8828): 1111-1115
- [4] Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis [J]. *Chest*, 2011, 140(2): 534-542
- [5] Malcolm K, Sonya C, Debby N. Endothelial function and arterial stiffness in minimally symptomatic obstructive sleep apnea [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(9): 984-988
- [6] Ip MSM, Tse HF, Lam B, et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169(3): 348-353
- [7] Bayram NA, Ciftci B, Keles T, et al. Endothelial function in normotensive men with obstructive sleep apnea before and 6 months after CPAP treatment [J]. *Sleep*, 2009, 32(10): 1257-1263
- [8] Cohn JN. Arterial compliance to stratify cardiovascular risk: more precision in therapeutic decision making [J]. *Am J Hypertens*, 2001, 14(8 Pt 2): 258S-263S
- [9] Leeuw PW. On sleep and death: cardiovascular risk of the obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Neth J Med*, 1999, 54(5): 202-206
- [10] Huseyin O, Caglar C, Burak P. Endothelial function in patients with obstructive sleep apnea syndrome but without hypertension [J]. *Respiration*, 2006, 73(6): 751-756
- [11] Seochoon C, In-Young Y, Chul H. The Association of nocturnal hypoxemia with arterial stiffness and endothelial dysfunction in male patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Respiration*, 2010, 79(5): 363-369
- [12] Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome-an oxidative stress disorder sleep [J]. *Med Rev*, 2003, 7(1): 35-51
- [13] Tanriverdi H, Evrengul H, Kara CO, et al. Aortic stiffness, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness in obstructive sleep apnea: non-invasive indicators of atherosclerosis [J]. *Respiration*, 2006, 73(6): 741-750
- [14] Pack AI, Gislason T. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a perspective and future directions [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2009, 51(5): 434-451
- [15] 傅坤发, 陆甘, 殷凯生. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与血管内皮功能障碍研究进展 [J]. *国际呼吸杂志*, 2008, 28(20): 1277-1280
- [16] Lattimore JL, Wilcox I, Skilton M, et al. Treatment of obstructive sleep apnoea leads to improved microvascular endothelial function in the systemic circulation [J]. *Thorax*, 2006, 61(6): 491-495

[收稿日期] 2011-10-14