

阻塞性睡眠呼吸暂停严重程度对高血压患者血浆肾素活性及醛固酮浓度的影响

骆 秦 陶维俊 王梦卉 汪迎春 李南方

摘 要 **目的** 本研究通过分析不同程度阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)合并高血压患者中血浆肾素活性(PRA)及醛固酮浓度(PAC)的差异,旨在探讨 OSA 严重程度对高血压患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的影响。**方法** 回顾 2008 年 10 月~2010 年 12 月于新疆维吾尔自治区人民医院高血压诊疗中心住院的高血压患者,根据诊断及排除标准纳入 290 例完成标准状态下 PRA、PAC 测定以及多导睡眠监测(PSG)的患者,按呼吸暂停低通气指数(AHI)将研究对象分为 OSA 组(AHI ≥ 5 次/小时, $n=220$)和非 OSA 组(AHI <5 次/小时, $n=70$),并按 AHI 水平进一步将 OSA 患者分为轻、中、重度 3 个亚组,比较 3 组间 PRA、PAC 水平的差异。**结果** 与非 OSA 组比较,OSA 组患者的 OSA 组患者的年龄、体重指数(BMI)、腹围较高($P<0.05$),而 PRA 及 PAC 在两组间差异无统计学意义。考虑到年龄对 RAAS 的潜在影响,进一步分析 50 岁以下高血压合并 OSA 患者($n=161$),发现 PRA 水平在轻、中、重度 OSA 患者中逐步递增,并且在轻度与重度 OSA 之间比较差异有统计学意义[$1.24 \pm 0.96 \text{ ng}/(\text{ml} \cdot \text{h})$ vs $1.82 \pm 1.18 \text{ ng}/(\text{ml} \cdot \text{h})$, $P<0.05$];PAC 水平在重度 OSA 患者中也较轻度及中度 OSA 患者更高,且差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关分析显示,年龄与 PRA 呈负相关($r=-0.26$, $P=0.01$),AHI 与 PRA($r=0.24$, $P=0.002$)及 PAC($r=0.20$, $P=0.011$)均呈正相关;多元线性回归分析显示:年龄及 AHI 与 PRA 独立相关($P<0.05$)。**结论** 在 50 岁以下高血压合并 OSA 患者中,PRA、PAC 水平与 OSA 严重程度呈正相关,并在重度 OSA 患者中升高最明显,提示 OSA 可能通过反复夜间低氧激活 RAAS,这可能在 OSA 患者血压升高过程中起重要作用。

关键词 阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA) 血浆肾素活性(PRA) 醛固酮浓度(PAC) 呼吸暂停低通气指数(AHI)

中图分类号 R544.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.11.008

Effect of Obstructive Sleep Apnea Severity on Plasma Renin Activity and Aldosterone Concentration in Hypertensive Patients. Luo Qin, Tao Weijun, Wang Menghui, et al. Xinjiang Medical University, Xinjiang 830054, China

Abstract Objective To investigate the effect of OSA severity on renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) in hypertensive patients by comparing the levels of plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone concentration (PAC) in hypertensive patients with different degrees of OSA. **Methods** The study included 290 patients who hospitalized in Hypertension Center of People's hospital of Xinjiang and measured PRA, PAC under standardized condition, as well as underwent polysomnography (PSG). According to Apnea Hypoapnea Index (AHI), subjects were divided into OSA group (AHI ≥ 5 times/h, $n=220$) and non-OSA group (AHI <5 times/h, $n=70$), and OSA patients were further divided into mild, moderate and severe subgroups, the differences of PRA, PAC levels between the three subgroups were compared. **Results** Compared with non-OSA, the OSA group was older and had higher body mass index (BMI), abdominal circumference ($P<0.05$), while no significant differences of PRA and PAC were found between OSA and non-OSA group. To avoid the potential effect of aging on RAAS, we made further analysis in patients under age of 50 years and found that PRA levels in mild, moderate and severe OSA patients were gradually increasing, and the difference was statistically significant between mild and severe OSA [$1.24 \pm 0.96 \text{ ng}/(\text{ml} \cdot \text{h})$ vs $1.82 \pm 1.18 \text{ ng}/(\text{ml} \cdot \text{h})$, $P<0.05$]. PAC levels of patients with severe OSA were also higher than those with mild and moderate OSA ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that age was negatively correlated with PRA ($r=-0.26$, $P=0.01$), AHI was positively correlated with PRA ($r=0.24$, $P=0.002$) and PAC ($r=0.20$, $P=0.011$). Multiple linear regression analysis showed that age and AHI were independently correlated with PRA ($P<0.05$). **Conclusion** PRA and PAC levels were positively correlated with OSA severity and were significantly increased in severe OSA in hypertensive patients under age of 50 years, suggesting that OSA may activate RAAS through repeated nocturnal hypoxia, which may play an important role in the pathogenesis of pa-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81660139)

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学(骆秦);830001 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院高血压诊疗中心、新疆维吾尔自治区高血压研究所(陶维俊、王梦卉、汪迎春、李南方)

通讯作者:李南方,主任医师,教授,电子信箱:lnanf2016@sina.com

tients with hypertension and OSA.

Key words Obstructive sleep apnea (OSA); Plasma renin activity (PRA); Aldosterone concentration (PAC); Apnea hypopnea index (AHI)

阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA) 是一种病因尚不十分明确的睡眠呼吸障碍性疾病, 其发生率高、可致多个系统受损, 对患者的身心健康产生不良影响。该病可引起间歇性低氧、高碳酸血症以及睡眠结构紊乱, 并可导致高血压、冠心病、心律失常、认知功能障碍、糖尿病等疾病。流行病学调查结果显示, OSA 发生率在美国约为 2.90%, 印度约为 3.57%, 而在日本人群中约为 6.10%^[1-4]。以往的研究表明, OSA 在高血压专科的检出率可达 24.7%^[5]。

高血压 (hypertension, HTN) 是 OSA 的常见临床表现之一, 是一种高致死率、高致残率的常见慢性疾病。研究结果显示, HTN 和 OSA 有着密切的关系, 根据 2008 年美国心脏协会和美国心脏病学基金会 (AHA/ACCF) 联合发表的《睡眠呼吸暂停与心血管疾病科学声明》, 目前至少 30% 的高血压患者伴有 OSA, 约有 50% ~ 60% 的 OSA 患者合并有高血压^[6]。OSA 导致高血压的发病机制目前尚不明确, 主要有以下几种假说来解释这种关系, 如肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 激活、交感神经系统激活、氧化应激、炎症反应、脂肪因子的激活等, 其中 RAAS 激活在 OSA 合并高血压患者中较受关注^[7]。多项研究显示血浆肾素活性 (PRA) 及血浆醛固酮水平 (PAC) 能够反映 RAAS 的活跃程度。一项来自欧洲的病例对照研究发现 OSA 患者的 PRA 明显高于正常人群^[8]。而 Barcelo 等^[9]的研究却未发现 PRA 在 OSA 患者和正常人群中存在明显差异。但是, Di Murro 等^[10]的研究结果却恰恰与之相反, 他们发现在 OSA 患者中 PRA 反而低于正常对照人群。一项 Meta 分析显示, 高血压合并 OSA 患者的 PRA 和 PAC 水平的研究结果不相一致, 提示不同研究人群的结果存在差异^[11]。

本研究针对高血压合并不同严重程度 OSA 患者的 PRA、PAC 进行分析比较, 探讨 OSA 严重程度对高血压患者 PRA 及 PAC 的影响。

资料与方法

1. 一般资料: 回顾 2008 年 10 月 ~ 2010 年 12 月收住于新疆维吾尔自治区人民医院高血压诊疗中心的高血压患者的住院资料, 按照诊断及排除标准纳入符合条件的 290 例患者, 其中男性 222 例, 女性 68

例, 患者年龄 22 ~ 71 岁。

纳入标准: ①完善标准状态下 PRA、PAC 测定的高血压患者 (见检测方法); ②存在夜间睡眠过程中打鼾、呼吸暂停、憋醒或白天嗜睡、口干等症状; ③完成夜间多导睡眠监测 (polysomnography, PSG)。排除标准: ①经过严格的体格检查、仔细的病史询问和记录、实验室检查 (血常规、尿常规、肾功能、甲状腺功能、肾素、醛固酮、静脉盐水负荷试验、皮质醇节律、血儿茶酚胺、尿儿茶酚胺测定等)、辅助检查如肾动脉超声 (测量双肾大小)、核素扫描、影像学检查等, 经专科医生综合判断原发性醛固酮增多症、肾动脉狭窄、肾实质性高血压、嗜铬细胞瘤、库欣综合征等继发性高血压; ②中枢性睡眠呼吸暂停综合征患者; ③患有哮喘、急慢性阻塞性肺疾病、间质性肺疾病、肺结核、支气管扩张等呼吸系统疾病的患者; ④6 个月内的心脑血管事件患者; ⑤严重肝脏、肾脏功能不全者; ⑥不能成功完善 PSG 者及睡眠效率低于 60% 患者。OSA 诊断标准: 根据阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 诊治指南^[12], 按睡眠呼吸暂停低通气指数 (AHI) 将研究对象分为 OSA 组 (AHI ≥ 5 次/小时) 和非 OSA 组 (AHI < 5 次/小时); OSA 严重程度根据 AHI 水平分为轻度 (AHI: 5 ~ 15 次/小时)、中度 (AHI: 15 ~ 30 次/小时)、重度 (AHI > 30 次/小时)。

2. 问卷调查: 采用中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸病学组编制的《睡眠呼吸暂停与高血压发病情况问卷调查表》; 问卷内容主要包括: 姓名、性别、年龄、民族、职业、身高、体重 [计算体重指数 (BMI) = 体重 (kg) / 身高 (m)²]、腰围、睡眠相关体征及收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP) 水平; 根据问卷调查表结果建议有 OSA 高危因素的患者完善多导睡眠监测 (PSG)。

3. 多导睡眠监测: 监测采用澳大利亚 Compumedics 公司生产的 44 道睡眠监测仪。软件为 Profusion PSG 睡眠分析软件, 监测项目包括脑电图、颌下肌电图、眼动电图、鼻口气流、胸腹运动、血氧饱和度、心电图、腿动、体位, 均完成每天夜里 7h 以上的睡眠监测。所有研究对象监测前禁饮茶、咖啡等饮料, 避免使用镇静催眠药物。记录呼吸暂停低通气指数 (AHI)、最低血氧饱和度 (LSaO₂)、平均血氧饱和度 (MSaO₂)、

氧减饱和度指数 (ODI₃、ODI₄) 和血氧饱和度低于 90% 的时间所占总睡眠时间比例 (TST90) 等指标。睡眠的分期根据当前的判定标准分为睡眠 1 期、睡眠 2 期、睡眠 3 期、睡眠 4 期和 REM 期,总睡眠时间的计算为前述各期的总和,睡眠各期占睡眠总时间的比例表述为睡眠各期的睡眠时间百分比。睡眠分期采用 Rechtschaffen and Kales' 法评定。

4. PRA 和 PAC 水平检测方法:所有纳入者在测定 PRA、PAC 前均停用血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂 (ARB)、双氢吡啶类钙拮抗剂 (CCB)、β 受体阻滞剂至少 4 周;利尿剂、盐皮质激素受体拮抗剂至少 6 周。需要降压的患者给予对 PRA、PAC 检测影响较小的降压药物:维拉帕米缓释片或甲磺酸多沙唑嗪片,二者单用或联用。所有受试者于次日清晨起床后空腹,保持坐位至少 15min,于上午 9:00 时分别采集 2 管肘静脉血各 5ml 送往新疆维吾尔自治区高血压研究所临床检测室检

查;采用放射免疫法测定坐位 PAC、PRA。

5. 统计学方法:采用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数 (四分位间距) [M (Q)] 形式表示,计数资料以例数 (百分比) [n (%)] 表示。所有资料进行分析之前先进行正态性和方差齐性检验,若数据符合正态性分布采用 *t* 检验,若数据不符合正态分布则采用秩和检验,二分类资料比较采用 χ^2 检验。数据之间的相关性分析采用 *Spearman* 相关分析。综合评价 PRA 与有相关意义指标的关系采用多元线性回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组间一般临床资料、PRA 和 PAC 的比较:与非 OSA 组比较,OSA 组患者的年龄、BMI、腹围、AHI、ODI 较高,氧饱和度较低 (包括 MSaO₂、LSaO₂),差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),两组间的 PRA 和 PAC 比较差异无统计学意义 (表 1)。

表 1 OSA 组和非 OSA 组两组间的一般临床资料的比较 [$\bar{x} \pm s$, M (Q)]

组别 (n = 290)	年龄 (岁)	收缩压 (mmHg ^Δ)	舒张压 (mmHg)	病程 (年)	BMI (kg/m ²)	腹围 (cm)	血钾 (mmol/L)
非 OSA 组 (n = 70)	42 ± 7	139 ± 18	95 ± 15	2 (0.5, 5.0)	26.0 ± 2.8	93 ± 13	3.84 ± 0.35
OSA 组 (n = 220)	45 ± 8 *	142 ± 21	97 ± 14	2 (0.5, 6.0)	28.6 ± 3.7 *	101 ± 10 *	3.90 ± 0.33
组别 (n = 290)	PRA [ng/(ml · h)]	PAC (ng/dl)	AHI (次/小时)	MSaO ₂ (%)	LSaO ₂ (%)	ODI ₃ (次/小时)	ODI ₄ (次/小时)
非 OSA 组 (n = 70)	1.00 (0.35, 2.07)	13.0 (10.1, 15.4)	2.0 (0.8, 2.9)	94 ± 1	87 ± 3	13 ± 6	5 ± 3
OSA 组 (n = 220)	1.07 (0.40, 2.24)	12.0 (9.15, 15.72)	18.6 (10.0, 39.0) *	92 ± 3 *	75 ± 11 *	49 ± 28 *	37 ± 28 *

BMI. 体重指数;PRA. 血浆肾素活性;PAC. 血浆醛固酮浓度;AHI. 呼吸暂停低通气指数;MSaO₂. 平均血氧饱和度;LSaO₂. 最低血氧饱和度;ODI. 氧减饱和度指数;与非 OSA 组比较, * $P < 0.05$; ^Δ1mmHg = 0.133kPa

2. 50 岁以下高血压患者中两组间一般临床资料、PRA 和 PAC 的比较:以往的研究显示,50 岁以上高血压患者的 PRA 和 PAC 均下降,且 PRA 下降较 PAC 更明显^[13]。因此,为排除年龄的潜在影响,笔者进一步分析比较 50 岁以下高血压患者在 OSA (n =

161) 与非 OSA (n = 64) 的一般临床资料,结果显示,与非 OSA 组比较,OSA 组的舒张压、BMI、腹围、AHI 及 ODI 较高,氧饱和度 (包括 MSaO₂、LSaO₂) 水平较低 ($P < 0.05$),两组间的年龄、PRA、PAC 及 ARR 比较差异无统计学意义,详见表 2。

表 2 50 岁以下的非 OSA 组与 OSA 组的一般临床资料的比较 [$\bar{x} \pm s$, M (Q)]

组别 (n = 225)	年龄 (岁)	收缩压 (mmHg ^Δ)	舒张压 (mmHg)	病程 (年)	BMI (kg/m ²)	腹围 (cm)	PRA [ng/(ml · h)]
非 OSA (n = 64)	40 ± 6	139 ± 19	95 ± 16	2.0 (0.5, 4.0)	25.9 ± 2.9	93 ± 13	1.32 (0.37, 2.26)
OSA (n = 161)	41 ± 5	142 ± 19	99 ± 13 *	2.0 (0.4, 5.0)	29.0 ± 3.7 *	101 ± 10 *	1.33 (0.53, 2.35)
组别 (n = 225)	PAC (ng/dl)	ARR [(ng/dl)/ [ng/(ml · h)]]	AHI (次/小时)	MSaO ₂ (%)	LSaO ₂ (%)	ODI ₃ (次/小时)	ODI ₄ (次/小时)
非 OSA (n = 64)	13.7 (10.3, 15.5)	10.4 (6.9, 27.8)	2.0 (0.7, 2.9)	95 ± 1	87 ± 3	12.8 ± 6.3	5.5 ± 3.6
OSA (n = 161)	12.2 (9.5, 16.6)	9.2 (7.1, 17.9)	21.2 (9.8, 42.0) *	92 ± 4 *	75 ± 11 *	49.9 ± 28.0 *	38.0 ± 28.8 *

BMI. 体重指数;PRA. 血浆肾素活性;PAC. 血浆醛固酮浓度;ARR. 醛固酮/肾素活性比值;AHI. 呼吸暂停低通气指数;MSaO₂. 平均血氧饱和度;LSaO₂. 最低血氧饱和度;ODI. 氧减指数;与非 OSA 组比较, * $P < 0.05$; ^Δ1mmHg = 0.133kPa

3. 50 岁以下高血压患者合并不同程度 OSA 的一般临床资料比较:进一步分析 50 岁以下高血压患者

合并不同程度 OSA (n = 161) 的临床资料:与轻度及中度 OSA 比较,重度 OSA 患者的舒张压、BMI 均较

高,重度 OSA 患者的腹围较轻度 OSA 患者显著增加 ($P < 0.05$)。PRA 在轻、中、重度 OSA 患者中逐步递增,在轻度与重度之间差异有统计学意义 [$1.24 \pm 0.96 \text{ ng}/(\text{ml} \cdot \text{h})$ vs $1.82 \pm 1.18 \text{ ng}/(\text{ml} \cdot \text{h})$], $P < 0.05$],但在轻度与中度以及中度与重度之间比较,

差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。PAC 水平在重度 OSA 患者中明显高于轻度 OSA ($15.3 \pm 6.7 \text{ ng}/\text{dl}$ vs $12.3 \pm 4.3 \text{ ng}/\text{dl}$, $P < 0.05$)及中度 OSA 患者 ($15.3 \pm 6.7 \text{ ng}/\text{dl}$ vs $12.0 \pm 4.5 \text{ ng}/\text{dl}$, $P < 0.05$),详见表 3。

表 3 不同程度 OSA 患者一般临床资料、实验室检查的比较

组别 ($n = 161$)	年龄 (岁)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	病程 (年)	BMI (kg/m^2)	腹围 (cm)	血钾 (mmol/L)	PRA [$\text{ng}/(\text{ml} \cdot \text{h})$]	PAC (ng/dl)
轻度 OSA ($n = 61$)	41 ± 5	141 ± 21	$98 \pm 13^*$	3.8 ± 5.1	$27.9 \pm 3.1^*$	$98 \pm 8^*$	3.86 ± 0.33	$1.24 \pm 0.96^*$	$12.3 \pm 4.3^*$
中度 OSA ($n = 39$)	42 ± 6	138 ± 17	96 ± 14	3.9 ± 4.6	28.3 ± 2.9	101 ± 8	3.87 ± 0.33	1.50 ± 1.15	$12.0 \pm 4.5^*$
重度 OSA ($n = 61$)	40 ± 5	146 ± 17	103 ± 13	3.8 ± 4.3	30.5 ± 4.1	105 ± 12	3.90 ± 0.38	1.82 ± 1.18	15.3 ± 6.7

与重度 OSA 比较, * $P < 0.05$

4. 50 岁以下高血压合并 OSA 患者基线及 PSG 参数与 PRA 和 PAC 的 Spearman 相关性分析:与 PRA 的相关性分析显示,年龄与 PRA 存在负相关 ($r = -0.26$, $P = 0.010$), AHI ($r = 0.24$, $P = 0.002$)、 ODI_3 ($r = 0.24$, $P = 0.002$)、 ODI_4 ($r = 0.24$, $P = 0.002$) 均与 PRA 呈正相关。与 PAC 的相关性分析显示, AHI ($r = 0.20$, $P = 0.011$)、 ODI_3 ($r = 0.22$, $P = 0.004$)、 ODI_4 ($r = 0.20$, $P = 0.011$) 与 PAC 呈正相关(表 4)。

表 4 基线及 PSG 参数与 PRA、PAC 之间的 Spearman 相关分析

项目	PRA		PAC	
	相关系数(r)	P	相关系数(r)	P
年龄(岁)	-0.26	0.010	-0.06	0.485
收缩压(mmHg)	-0.02	0.818	-0.09	0.237
舒张压(mmHg)	0.10	0.211	-0.06	0.436
BMI (kg/m^2)	0.07	0.398	0.05	0.571
腹围(cm)	0.13	0.113	0.01	0.939
AHI(次/小时)	0.24	0.002	0.20	0.011
MSaO ₂ (%)	-0.17	0.036	-0.14	0.070
LSaO ₂ (%)	-0.14	0.078	-0.11	0.168
ODI_3 (次/小时)	0.24	0.002	0.22	0.004
ODI_4 (次/小时)	0.24	0.002	0.20	0.011

5. 50 岁以下高血压合并 OSA 患者 PSG 参数与 PRA 的多元线性回归分析:以 PRA 为因变量、有相关意义的指标为自变量采用逐步进入的方法进行多元线性回归分析,结果显示,年龄与 PRA 呈独立负相关 ($\beta = -0.051$, $P = 0.01$),与 AHI 呈独立正相关 ($\beta = 0.009$, $P = 0.014$),详见表 5。

表 5 PSG 参数与 PRA 的多元线性回归分析

指标	模型 1 (β_1)	模型 2 (β_2)
年龄(岁)	-0.057 [*]	-0.051 [#]
AHI(次/小时)	NS	0.009 [*]
MSaO ₂ (%)	NS	NS
ODI_3 (次/小时)	NS	NS
ODI_4 (次/小时)	NS	NS

* $P < 0.05$, [#] $P < 0.01$; NS. 无统计学意义

讨 论

阻塞性睡眠呼吸暂停是一种独立于年龄、体重、饮食和遗传等因素引起高血压发生、发展的重要危险因素,也是较为常见的一种继发性高血压,而且与心力衰竭、缺血性心脏病和脑血管病均有一定关系^[5,14]。RAAS 在血压的调控中起到了重要的作用,其与心血管疾病包括高血压在内的关系已经被确立^[15]。笔者单位研究表明,随着年龄的增加,PRA 和 PAC 的水平均下降,且与 PAC 比较,PRA 下降幅度较大。但以往对高血压合并 OSA 患者的 PRA、PAC 的研究结果存在争议,因此,在排除年龄因素的干扰下,进一步探讨 OSA 严重程度对高血压患者肾素及醛固酮水平的影响。

本研究显示,在不同程度 OSA 患者的亚组分析中,PRA 在轻中重度 OSA 患者中逐步递增,PRA 在重度 OSA 患者中最高。Spearman 相关分析显示,高血压合并 OSA 患者的年龄与 PRA 呈负相关,睡眠呼吸暂停参数 AHI、 ODI_3 、 ODI_4 均与 PRA 呈正相关,MSaO₂ 与 PRA 呈负相关;多元线性回归分析显示,年龄及 AHI 与 PRA 的水平独立相关。在与 OSA 相关的可能导致血压升高的几个因素中,间歇性夜间低氧血症和部分睡眠不足是交感神经活性增加的重要

机制,而交感神经兴奋性增加在肾素释放和高血压中起着关键作用。但以往研究显示,OSA 患者的 RAAS 的研究结果并不一致。Raff 等^[16]在动物实验中研究发现严重的高碳酸血症和低氧血症增加了 PRA 和 PAC。同样,在一个连续纳入 325 例新诊断的高血压患者的研究中,OSA 患者的 PRA 与 AHI 之间呈正相关^[9]。本研究与这些研究结果相一致。这些研究结果均提示随着 OSA 的严重程度增加,其 RAAS 活性增加。然而,Murro 等^[11]却发现 OSA 组的 PRA 显著低于健康对照组,由于其研究对象为 OSA 合并原发性醛固酮增多症(PA),而 PA 是由于肾上腺皮质自主分泌过量醛固酮,导致体内潴钠排钾,血容量增多,肾素-血管紧张素系统活性受抑制的一种疾病,其主要表现为高血压伴低血钾,在临床中常与 OSA 共存^[17]。有研究者认为这两种疾病之间存在双向关系,即 PA 患者高醛固酮分泌引起钠水潴留,夜间液体重新分布引起上气道咽周水肿,增加气道阻力进而加重 OSA 的严重程度,而 OSA 患者反复夜间低氧可能激活肾素-血管紧张素系统,从而提高醛固酮水平,进一步升高血压^[18]。

另外,本研究还显示,与轻度及中度 OSA 患者比较,重度 OSA 患者的 PAC 水平也明显升高,且相关分析显示 AHI、ODI 水平与 PAC 呈正相关。De Souza 等^[19]研究表明,在难治性高血压患者中,在不受 BMI、动态血压水平和螺内酯使用的影响下,OSA 严重程度与 PAC 和 24h 尿醛固酮有关。Jin 等^[8]最近发表的一项纳入 13 篇文献的 Meta 分析表明,在高血压中 OSA 与较高的 Ang II 和醛固酮水平有关,OSA 患者血压增高的原因至少部分是通过激活 RAAS 活性引起的。杨丽睿等^[20]的研究也证实了醛固酮水平较高的难治性高血压患者通过醛固酮引起水钠潴留,夜间液体重新分布引起上呼吸道狭窄及咽周水肿,增加气道阻力进而加重 OSA 的严重程度。

综上所述,本研究显示,在 50 岁以下高血压合并 OSA 患者中,PRA、PAC 水平与 OSA 严重程度呈正相关,并在重度 OSA 患者中最高,提示 OSA 可能通过反复夜间低氧激活 RAAS,这可能在 OSA 患者血压升高过程中起重要作用。由于本研究为横断面研究,尚不能得出 OSA 与 RAAS 之间的因果关系,仍需要开展大规模、前瞻性、干预性研究来进一步证实。

参考文献

- 1 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(基层版)写作组. 成人阻塞性睡眠呼吸暂停多学科诊疗指南[J]. 中华医学杂志, 2018,98(24):1902-1914
- 2 Okpala N, Walker R, Hosni A. Prevalence of snoring and sleep-dis-

- ordered breathing among military personnel[J]. Mil Med, 2011,179(5):561-564
- 3 Pilakasiri A, Mahakit P. Prospective study of the prevalence and co-morbidities of obstructive sleep apnea in active-duty army personnel in the three southernmost provinces of Thailand using questionnaire screening[J]. Military Med Res, 2018,5(1):39
- 4 Morinaga Y, Matsumura K, Kansui Y, et al. Impact of obstructive sleep apnea on blood pressure and cardiovascular risk factors in Japanese men: a cross-sectional study in work-site group[J]. Clin Exp Hyperten, 2018,40(1):73-78
- 5 Wang L, Li N, Yao X, et al. Detection of secondary causes and coexisting diseases in hypertensive patients: OSA and PA are the common causes associated with hypertension[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017:8295010
- 6 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:135
- 7 梁瑞玲,任寿安. 阻塞性睡眠呼吸暂停合并高血压发病机制研究进展[J]. 中华高血压杂志,2018,26(3):288-291
- 8 Svatikova A, Olson LJ, Wolk R, et al. Obstructive sleep apnea and aldosterone[J]. Sleep, 2009,32(12):1589-1592
- 9 Barceló A, Piérola J, Esquinas C, et al. Relationship between aldosterone and the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: effect of continuous positive airway pressure treatment[J]. PLoS One, 2014,9(1):e84362
- 10 Di Murro A, Petramala L, Cotesta D, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in patients with sleep apnoea: prevalence of primary aldosteronism[J]. J Renin-Angiotensin-Aldosterone Sys, 2010,11(3):165-172
- 11 Jin ZN. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system[J]. J Geriatr Cardiol, 2016, 13(4):333-343
- 12 何权瀛. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(基层版)[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2015,14(4):398-405
- 13 Luo Q, Li NF, Yao XG, et al. Potential effects of age on screening for primary aldosteronism[J]. J Hum Hyperten, 2016,30(1):53-61
- 14 Phillips CL, CistulliPA. Obstructive sleep apnea and hypertension: epidemiology, mechanisms and treatment effects[J]. Minerva Med, 2006,97(4):299-312
- 15 Strauss MH. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk[J]. Lancet, 2007,370(9581):23-24
- 16 Raff H, Roarty TP. Renin, ACTH, and aldosterone during acute hypercapnia and hypoxia in conscious rats[J]. Am J Physiol, 1988,254(3 Pt 2):R431-435
- 17 Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016,101(5):1889-1916
- 18 Prejbisz A, Kołodziejczyk - Kruk S, Lenders JWM. Primary aldosteronism and obstructive sleep apnea: is this a bidirectional relationship? [J]. Horm Metab Res, 2017,49(12):969-976
- 19 De Souza F, Muxfeldt ES, Margallo V, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on aldosterone excretion in patients with obstructive sleep apnoea and resistant hypertension: a randomized controlled trial[J]. J Hypertens, 2017,35(4):837-844
- 20 杨丽睿,孙腾,张慧敏,等. 难治性高血压患者阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与醛固酮水平的相关性[J]. 中华高血压杂志, 2013, 21(11):1028-1032

(收稿日期:2019-04-03)

(修回日期:2019-04-07)