

• 论 著 •

持续正压通气对阻塞性睡眠呼吸暂停非肥胖者的氨基末端 B 型利钠肽原水平的影响^{*}

邱志辉¹, 陆冬晓²

(1. 呼吸疾病国家重点实验室/广州医科大学附属第一医院/广州呼吸疾病研究所, 广州 510120;
2. 广州医科大学附属第一医院心血管内科, 广州 510120)

摘要:目的 探讨持续正压通气(CPAP)对阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)非肥胖者的血清氨基末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)水平的影响。方法 选择 41 例重度 OSA 合并有冠心病(CAD)的患者,根据患者体质质量指数(BMI)分为肥胖组(BMI>28 kg/m²)和非肥胖组(BMI≤28 kg/m²),所有患者均接受 24 周的 CPAP 治疗。采用电化学发光法测定 NT-proBNP 水平,比较治疗前后 NT-proBNP 水平的变化。结果 非肥胖组患者治疗后的 NT-proBNP 平均水平出现明显下降,从治疗前(141.8±156.5) pg/mL 下降到(106.7±167.2) pg/mL,治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);肥胖组患者治疗后的 NT-proBNP 平均水平出现升高的趋势,从治疗前(32.2±24.5) pg/mL 升高到(86.3±174.4) pg/mL,治疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 CPAP 能有效降低重度 OSA 合并 CAD 非肥胖者的 NT-proBNP 水平。

关键词:睡眠呼吸暂停;阻塞性;冠心病;持续正压通气;利钠肽

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.13.004

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)13-1757-03

Influence of continuous positive airway pressure on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in non-obese patients with obstructive sleep apnea^{*}

QIU Zhihui¹, LU Dongxiao²

(1. State Key Laboratory of Respiratory Diseases, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Institute of Respiratory Disease, Guangzhou, Guangdong 510120, China; 2. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510120, China)

Abstract: Objective To explore the effects of continuous positive airway pressure(CPAP) on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide(NT-proBNP) in the non-obese patients with obstructive sleep apnea(OSA). **Methods** A total of 41 cases of severe OSA complicating coronary artery disease(CAD) were divided into two groups based on their body mass index(BMI): obese group (BMI>28 kg/m²) and non-obese group (BMI≤28 kg/m²). All the patients were treated by CPAP for 24 weeks. Serum NT-proBNP level was detected by adopting the electrochemiluminescence method, the changes of the serum levels of NT-proBNP were compared between before and after treatment. **Results** The NT-proBNP level after treatment in the non-obese group was significantly decreased, which was decreased from (141.8±156.5) pg/mL before treatment to (106.7±167.2) pg/mL, the difference was statistically significant ($P<0.05$); the NT-proBNP level after treatment in the obese group showed the increasing trend, which was increased from (32.2±24.5) pg/mL before treatment to (86.3±174.4) pg/mL, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** CPAP can effectively decrease the NT-proBNP level in non-obese patients OSA complicating CAD.

Key words: sleep apnea, obstructive; coronary artery disease; continuous positive airway pressure; natriuretic peptide

阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是一种常见病,主要表现为睡眠时反复出现上气道完全和(或)部分阻塞导致频繁呼吸暂停和低通气。可造成全身多器官的损害,是心脑血管疾病的独立危险因素^[1-2]。持续正压通气(CPAP)是治疗中重度 OSA 患者的首选方法,能有效消除呼吸暂停和低通气,纠正睡眠时的低氧血症和睡眠结构,并能有效改善心功能^[3-5]。氨基末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP),主要由心室肌细胞分泌的一种心脏神经激素,是冠心病(CAD)诊断和预后的指标^[6-7]。目前国内有关 CPAP 对 OSA 患者 NT-proBNP 水平影响的结果不一致^[8-12],现已证实 NT-proBNP 水平与体质质量指数(BMI)呈反比关系,为了消除肥胖因素的影响,本研究将观察 CPAP 对 OSA 合并有 CAD 非肥胖患者的 NT-proBNP 水平影响,为临

床上对 OSA 合并有冠心病的患者管理提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 1 月至 2012 年 12 月就诊于广州医科大学附属第一医院心血管内科门诊,经冠脉造影诊断为 CAD,且经睡眠初筛仪(PM)诊断为 OSA 的患者 41 例(男 29 例,女 12 例),年龄(61.4±7.4)岁。入选标准:(1)年龄 45~75 岁;(2)冠状动脉造影的结果显示至少一支主要心外膜段的冠状动脉管腔狭窄大于或等于 70%,或者冠状动脉左主干的管腔狭窄大于或等于 50%,或者至少两支主要心外膜冠状动脉管腔狭窄大于或等于 50%;(3)患者应用 CAD 标准药物治疗至少 3 个月;(4)经 PM 夜间监测大于 4 h,其低氧指数(ODI)≥12 次/小时,诊断为重度 OSA 患者^[13]。排除标准:

^{*} 基金项目:广东省医学科研基金立项项目(A2016022)。

作者简介:邱志辉,男,副主任技师,主要从事呼吸疾病研究工作。

(1)中枢性呼吸暂停;(2)慢性肾功能不全;(3)慢性阻塞性肺疾病;(4)最近 3 个月发生过心脑血管疾病;(5)既往使用过 CPAP 治疗;(6)纽约心脏功能分级Ⅲ~Ⅳ级。

1.2 方法 经冠状动脉造影确诊为 CAD 且经 PM 监测为重度的 OSA 患者,均适合并愿意接受 CPAP 治疗。对所有患者在入组和 24 周随访时均采集一般资料、爱泼沃斯嗜睡量表(ESS)和测定 NT-proBNP 水平等。本研究方案得到广州医科大学附属第一医院伦理委员会的批准,所有患者均知晓研究内容,并签署了知情同意书。

1.2.1 PM 监测 首先让患者在睡眠中心接受 PM(ApneaLink,澳大利亚,Resmed 公司)使用方法的指导,然后让患者在家里完成整晚的睡眠测试,第 2 天将仪器归还睡眠中心,工作人员将数据下载并分析报告^[14]。呼吸暂停低通气指数(AHI)为呼吸暂停次数加上低通气的总次数除以分析的总时间,ODI 为氧减事件(血氧饱和度下降 4%)的总次数除以分析的时间。

1.2.2 肥胖的分类 根据 BMI 分为肥胖组(BMI>28 kg/m²)和非肥胖组(BMI≤28 kg/m²)^[15]。

1.2.3 CPAP 治疗 患者在常规治疗的基础上增加 CPAP 治疗。CPAP 压力水平设定:第 1 周使用 Auto-CPAP 模式,第 2 周开始根据 Auto-CPAP 使用时记忆卡中的数据 90%压力作为患者使用 CPAP 治疗的压力。

表 1 两组患者 BMI 等资料比较($\bar{x}\pm s$)

分组	<i>n</i>	BMI(kg/m ²)	年龄(岁)	AHI(次/小时)	ODI(次/小时)	LSaO ₂ (%)	ESS(分)
非肥胖组	29	25.2±1.8	61.9±7.6	27.5±17.9	23.0±11.6	77.8±5.0	4.3±2.5
肥胖组	12	31.7±3.5	60.1±7.1	32.5±16.4	29.8±14.8	78.3±6.5	7.4±4.4
<i>t</i>		-7.749	0.720	-0.836	-1.565	-0.268	-2.974
<i>P</i>		0.000	0.476	0.408	0.126	0.902	0.005

2.2 NT-proBNP 水平的变化 非肥胖组患者治疗后的 NT-proBNP 平均水平出现明显下降,从治疗前(141.8±156.5)pg/mL 下降到(106.7±167.2)pg/mL,治疗前后比较差异有统计学意义(*P*<0.05);肥胖组患者治疗后的 NT-proBNP 平均水平出现升高的趋势,从治疗前(32.2±24.5)pg/mL 升高到(86.3±174.4)pg/mL,治疗前后比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。

3 讨 论

越来越多的证据显示,OSA 是心脑血管的独立危险因素。睡眠时反复出现上气道的完全和(或)部分的阻塞,胸腔内负压较正常呼吸时增加,回心血流量增多,造成右心室的前负荷增加,增加心脏的跨瓣压,同时使左心室后负荷增加,心输出量降低^[4];反复的呼吸暂停和低通气导致频繁的觉醒,引起交感神经兴奋和儿茶酚胺释放增加,使心脏前后负荷均增加,导致心肌的损伤;反复出现间歇性低氧、高碳酸血症,导致肺血管收缩,引起肺动脉高压,右室后负荷增大,加重右心衰^[16]。

本研究发现 CPAP 能有效降低 OSA 合并有 CAD 非肥胖患者的 NT-proBNP 水平。CPAP 能有效消除呼吸暂停和低通气以及有效改善低氧血症和睡眠结构,使 OSA 造成心功能损害的相关因素消除。NT-proBNP 作为反映心脏功能的良好指标^[17],这一结果提示 CPAP 治疗在改善 OSA 合并有 CAD 患者心功能方面,非肥胖者可能受益更大。许多研究已证实 NT-

1.2.4 NT-proBNP 的测定 所有患者在基线和 6 个月随访时,早晨抽取空腹静脉血 3 mL,分离血清后立即保存于一 80℃冰箱,以备用于测定 NT-proBNP。采用电化学发光免疫分析仪(Cobas E601,德国,罗氏公司)测定 NT-proBNP 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。NT-proBNP 数据呈偏态分布取对数转换为近似正态分布数据。两组数据之间的比较采用独立样本 *t* 检验,治疗前后的比较采用配对 *t* 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

所有患者均完成了 24 周随访,平均每天使用 CPAP 的时间(4.5±1.8)h/d。

2.1 两组患者 BMI 等资料比较 肥胖组患者 ESS 评分(7.4±4.4)分明显高于非肥胖组患者 ESS 评分(4.3±4.4)分,两组比较差异有统计学意义(*P*<0.05);肥胖组和非肥胖组患者的平均 AHI、ODI 和最低血氧饱和度(LSaO₂)分别为(32.5±16.4)次/小时、(29.8±14.8)次/小时、(78.3±6.5)%和(27.5±17.9)次/小时、(23.0±11.6)次/小时、(77.8±5.0)%,两组之间的比较差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

proBNP 水平与 BMI 呈负相关,这可能与肥胖患者脂肪组织中 C 型利钠肽受体水平增高有关,该受体可以通过特殊途径将体内的 BNP 去除^[18]。本研究结果显示,CPAP 能有效降低 OSA 合并有冠心病非肥胖患者的 NT-proBNP 水平,患者在治疗前后 BMI 均无明显变化,排除了肥胖对 NT-proBNP 水平的影响。肥胖是 OSA 和 CAD 的重要危险因素,在以往的研究中许多学者选择的研究对象 BMI 均较大,未消除肥胖因素影响,以致 CPAP 对 OSA 患者的 NT-proBNP 水平影响出现矛盾结果^[8-9,11-12]。

本研究虽然没有采用标准多导睡眠图来评估患者的呼吸暂停情况,但已有文献报道 PM 能够准确监测心脑血管疾病患者的呼吸暂停情况,当 PM 监测 ODI>12 次/小时与标准的多导睡眠图监测 AHI=30 次/小时,其敏感性和特异性分别为 0.84 和 0.84,其诊断准确率较高^[13];CPAP 能有效降低 OSA 合并有冠心病非肥胖患者的 NT-proBNP 水平,本研究样本量较少及未观察心血管终点事件,能否有效降低血管终点事件,有待进一步研究。

参考文献

[1] Peker Y,Carlson J,Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea:a long-term follow-up [J]. Eur Respir J,2006,28(3):596-602.

- [2] Glantz H, Thunström E, Johansson MC, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with worse diastolic function in coronary artery disease[J]. *Sleep Med*, 2015, 16(1):160-167.
- [3] Colish J, Walker JR, Elmayergi N, et al. Obstructive sleep apnea; effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI[J]. *Chest*, 2012, 141(3):674-681.
- [4] 邱志辉, 黎锐发, 张栋, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停患者的呼吸中枢驱动[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(40):2818-2821.
- [5] 高兴林, 袁平. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征治疗方法的选择[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(24):3889-3890.
- [6] 张志强. cTnI 和 NT-proBNP 联合检测在急性心肌梗死诊断中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(23):3241-3242.
- [7] 曹锋. 超敏 C 反应蛋白联合 N-端脑利钠肽前体在心力衰竭中的应用分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(14):1996-1997.
- [8] Maeder MT, Ammann P, Münzer T, et al. Continuous positive airway pressure improves exercise capacity and heart rate recovery in obstructive sleep apnea[J]. *Int J Cardiol*, 2009, 132(1):75-83.
- [9] 赵青, 柳志红, 赵智慧, 等. 冠心病患者阻塞性睡眠呼吸暂停与血清生化标记物的关系[J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(1):16-20.
- [10] 甄国粹, 李敏菁, 罗志扬, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者血清氨基末端 B 型利钠肽水平变化及意义[J]. *实用医学杂志*, 2014(14):2239-2241.
- [11] Maeder MT, Ammann P, Rickli H, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and functional capacity in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Breath*, 2008, 12(1):7-16.
- [12] Tasci S, Manka R, Scholtyssek S, et al. NT-pro-BNP in obstructive sleep apnea syndrome is decreased by nasal continuous positive airway pressure[J]. *Clin Res Cardiol*, 2006, 95(1):23-30.
- [13] Gantner D, Ge JY, Li LH, et al. Diagnostic accuracy of a questionnaire and simple home monitoring device in detecting obstructive sleep apnoea in a Chinese population at high cardiovascular risk[J]. *Respirology*, 2010, 15(6):952-960.
- [14] 邱志辉, 陆晓冬. 持续正压通气对冠心病合并阻塞性睡眠呼吸暂停患者超敏 C 反应蛋白的影响[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(9):1440-1442.
- [15] 邱志辉, 罗嘉莹, 严惠婵, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停患者体质质量指数与夜间低氧血症的关系[J]. *国际呼吸杂志*, 2012, 32(13):985-987.
- [16] 胡克, 刘丹, 何静雅, 等. 陈-施呼吸对慢性充血性心力衰竭患者超敏 C-反应蛋白、脑钠肽的影响及相关因素分析[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2009, 30(2):252-255.
- [17] 李洁琪, 彭红, 杨红萍, 等. 心房颤动伴心功能不全患者脂联素的变化[J]. *广东医学*, 2015, 23(3):379-381.
- [18] Clerico A, Giannoni A, Vittorini S, et al. The paradox of low BNP levels in obesity[J]. *Heart Fail Rev*, 2012, 17(1):81-96.

(收稿日期:2016-01-31 修回日期:2016-04-12)

(上接第 1756 页)

球菌除对青霉素耐药外,对红霉素和克林霉素耐药率很高,但对左氧氟沙星和莫西沙星较为敏感。

多重耐药细菌的出现和不断增多已经成为临床面临的一大挑战。本研究发现鲍曼不动杆菌耐药很严重,铜绿假单胞菌耐药居高不下,阴沟肠杆菌耐药快速增加,出现万古霉素耐药屎肠球菌,这与牛司强等^[7]报道的重庆市耐药监测中的数据较为一致,这些耐药菌株都应当引起临床医生及院感人员的高度重视。

参考文献

- [1] Martins A, Hunyadi A, Amaral L. Mechanisms of resistance in bacteria; an evolutionary approach[J]. *Open Microbiol J*, 2013, 7(12):53-58.
- [2] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2011 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2012, 12(5):321-329.
- [3] Yang Q, Wang H, Sun H, et al. Phenotypic and genotypic characterization of Enterobacteriaceae with decreased susceptibility to carbapenems; results from large hospital-based surveillance studies in China[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(1):573-577.
- [4] Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2010, 74(3):417.
- [5] 阳苹, 夏云. 葡萄球菌感染的临床分布及耐药性分析[J]. *重庆医学*, 2012, 30(30):3167-3168.
- [6] Pourakbari B, Aghdam MK, Mahmoudi S, et al. High frequency of vancomycin-resistant enterococcus faecalis in an Iranian referral children medical hospital[J]. *Mædica*, 2012, 7(3):201-204.
- [7] 牛司强, 阳苹, 张莉萍. 2012 年重庆市细菌耐药性监测[J]. *中国抗菌药物杂志*, 2014, 5(5):338-343.

(收稿日期:2016-01-05 修回日期:2016-03-18)

