

氧化应激反应在 OSAHS 伴原发性高血压中的作用*

王鹏举¹ 李江平¹ 曹红¹ 沈莹¹

[摘要] 目的:检测 OSAHS 患者血清中生物活性物质一氧化氮(NO)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)的水平,探讨其在 OSAHS 伴原发性高血压过程中的作用。方法:收集 99 例夜间睡眠打鼾的患者,分为对照组、OSAHS 组及 OSAHS 伴高血压组,检测手术前后患者血清中 NO、SOD、GSH 的水平,并进行相关性分析。结果:与对照组相比,OSAHS 组、OSAHS 伴高血压组患者血清中 NO、SOD、GSH 水平明显降低,与 AHI、最低血氧饱和度呈负相关;手术治疗后患者血清中 NO、SOD、GSH 水平提高,血压下降。结论:OSAHS 患者体内存在严重氧化应激反应,OSAHS 伴高血压的患者表现得更为明显,氧化应激反应在 OSAHS 伴原发性高血压的发生、发展过程中有一定作用。

[关键词] 睡眠呼吸暂停低通气综合征;阻塞性;氧化应激;高血压

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2014.09.006

[中图分类号] R563.8 **[文献标志码]** A

The effect of oxidative stress on obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome combined with hypertension

WANG Pengju LI Jiangping CAO Hong SHEN Ying

(Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Xiangyang Center Hospital, Xiangyang, 441021, China)

Corresponding author: WANG Pengju, E-mail: wangpju@sohu.com

Abstract Objective: To detect the levels and effects of protective bioactive substances such as NO, SOD and GSH in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAHS) combining hypertension. **Method:** To collect the data from 99 snoring patients, which were divided into control group, OSAHS group, and OSAHS combined with hypertension group. The serum levels of NO, SOD and GSH in these patients were detected perioperatively, correlation analysis were carried out between these parameters. **Result:** The levels of NO, SOD and GSH in control group, OSAHS group and OSAHS combined with hypertension group reduced in turn with statistically significance, and had inverse correlations with apnea hypopnea index(AHI) and lowest saturation of blood oxygen. After operation, the levels of NO, SOD and GSH were increased and the blood pressure was decreased. **Conclusion:** The oxidative stress state is serious in patients with OSAHS. The oxidative stress process is more severe in patients with hypertension, which may play a role in the development of hypertension in OSAHS patients.

Key words sleep apnea-hypopnea syndrome, obstructive; oxidative stress; hypertension

研究显示,OSAHS 伴高血压的概率很高,OSAHS 已成为原发性高血压的独立危险因素。但呼吸暂停导致高血压的发病机制目前尚不十分清楚,仍是一个研究热点^[1]。OSAHS 的临床特点是睡眠中反复发生呼吸暂停和低通气事件,导致夜间血氧饱和度下降。这种特殊的慢性间歇缺氧模式会改变患者体内的氧化应激状态,导致一些生物活性物质水平的变化^[2]。本研究通过检测 OSAHS 患者体内一氧化氮(NO)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)的水平,以了解 OSAHS 患者体内的氧化应激状态,探讨氧化应激反应在 OSAHS 伴原发性高血压过程中的作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2010-05—2011-12 期间来我院行 PSG 检查的 99 例男性患者,均有夜间睡眠打鼾病史。OSAHS 的诊断参考文献[3],原发性高血压的诊断标准参照文献[4]。99 例患者经 PSG 筛查,除 OSAHS 外无其他疾患的患者 20 例(对照组),单纯 OSAHS 患者 45 例(OSAHS 组),OSAHS 同时伴高血压患者 34 例(OSAHS 伴高血压组)。3 组患者一般情况的比较见表 1。所有入选者均未伴慢性阻塞性肺疾病、鼻部疾患、冠心病、心脏瓣膜病、心肌病变、糖尿病等疾病,近 2 周内无感染、创伤和手术,未使用过抗炎药物,无其他代谢性疾病、感染性疾病、肝肾疾患、神经肌肉疾病、恶性肿瘤和重要躯体精神疾病史等,无长期服用非甾体类抗炎药和口服抗凝药等病史。均签署知情同意书。

*基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(No: 2011CDC020)

¹湖北文理学院附属医院 襄阳市中心医院耳鼻咽喉-头颈外科(湖北襄阳,441021)

通信作者:王鹏举, E-mail: wangpju@sohu.com

1.2 方法

PSG:采用多导联睡眠仪监测受试者从晚 22:00 至次晨 7:00 脑电图、眼动图、口鼻气流、胸腹式呼吸、血氧饱和度(SaO₂)及心电图,检测结果为计算机自动分析与人工校正相结合,获得 AHI 及夜间 L SaO₂ 参数。检查当天禁服烟酒、咖啡、茶、镇静剂或催眠药。

Müller 试验:参照 Croft 等^[5]介绍的方法,用日本 Olympus 公司生产的电子鼻咽喉镜做 Müller 手法检查,口咽萎陷>80% 伴或不伴有下咽萎陷<50% 为 Müller 阳性,属于 II 型阻塞(口咽部阻塞)。符合 II 型阻塞者行悬雍垂咽成形术。

指标测定:所有患者均在行 PSG 检测晨起后采肘静脉血 5 ml,离心分离血清,置-70℃ 冰箱保存待检。SOD、GSH 的检测采用南京建成生物工程研究所提供的试剂盒测定,质量控制符合要求。NO 的检测按单一法进行,试剂盒由第三军医大临床微生物教研室提供,在自动生化分析仪上通过测 NO 氧化物含量反映 NO 水平。检测过程严格按照操作程序进行。

所有患者均采用 H-UPPP 手术治疗。术前常规 CPAP 治疗 1 周,伴高血压者血压控制在正常范围内。治疗后 6 个月复诊时做 PSG,检测晨压,以评价治疗效果,并空腹采静脉血 5 ml,血液样本的处理步骤及要求同前。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 软件对数据资料进行统计分

析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 *t* 检验进行组间比较;计数资料组间比较用 χ^2 检验,两变量间的相关性采用直线相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者血清 NO、SOD、GSH 水平的比较

3 组患者血清 NO、SOD、GSH 水平的比较见表 2。

2.2 NO、SOD、GSH 与 AHI 的相关性分析

OSAHS 患者血液中 NO、SOD、GSH 与 AHI 均呈负相关($r = -0.524, P < 0.01; r = -0.317, P < 0.05; r = -0.325, P < 0.05$),均与 L SaO₂ 呈正相关($r = 0.392, P < 0.01; r = 0.146, P < 0.05; r = 0.207, P < 0.05$)。

2.3 OSAHS 患者治疗前后各检测指标的变化

经 H-UPPP 手术治疗 6 个月后,所有患者睡眠质量显著改善,AHI 不同程度降低,夜间低氧明显改善;NO、SOD、GSH 水平较治疗前明显升高(表 3);OSAHS 伴高血压组收缩压术后降至(135±14)mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),舒张压术后降至(87±6)mmHg,治疗前后血压水平变化差异有统计学意义($t = 4.512, P < 0.05$)。

3 讨论

氧化应激是机体的氧化能力与抗氧化能力失衡,氧化程度超出氧化物质的清除能力,导致活性氧(ROS)在体内或细胞内蓄积而引起的细胞毒性,最终导致组织损伤的过程。OSAHS 的临床特点是

表 1 3 组患者一般情况的比较

组别	例数	年龄/岁	身高/cm	体重/kg	BMI	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg	L SaO ₂ /%	AHI
对照组	20	50±10	171.8±3.2	79.4±5.8	26.9±1.9	126±8 ¹⁾	84±6 ¹⁾	96.8±3.1	1.8±2.1 ¹⁾
OSAHS 组	45	49±11	170.2±2.8	80.4±5.2	27.7±2.1	129±7 ¹⁾	82±8 ¹⁾	79.2±3.4 ²⁾	23.7±12.4 ¹⁾
OSAHS 伴高血压组	34	49±13	171.1±3.1	80.1±5.4	27.3±2.0	156±12	105±9	68.1±2.9 ²⁾	38.3±9.7

与 OSAHS 伴高血压组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 3 组患者血清 NO、SOD、GSH 水平的比较

组别	例数	NO/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	SOD/(U·ml ⁻¹)	GSH/(U·ml ⁻¹)
对照组	20	15.5±2.4	98.3±3.2	134.7±5.4
OSAHS 组	45	10.0±1.5 ¹⁾	68.3±4.1 ¹⁾	60.8±6.4 ¹⁾
OSAHS 伴高血压组	34	6.0±2.1 ¹⁾	46.4±2.8 ¹⁾	43.7±2.8 ¹⁾

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 OSAHS 患者治疗前后各监测指标的变化

组别	例数	AHI	NO/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	SOD/(U·ml ⁻¹)	GSH/(U·ml ⁻¹)
OSAHS 组	45				
治疗前		23.7±12.4	10.0±1.5	68.3±4.1	60.8±6.4
治疗后		11.4±8.6 ¹⁾	14.3±0.4 ¹⁾	80.2±7.2 ¹⁾	117.4±8.1 ¹⁾
OSAHS 伴高血压组	34				
治疗前		38.3±9.7	6.0±2.1	46.4±2.8	43.7±2.8
治疗后		16.5±7.3 ¹⁾	12.7±3.6 ¹⁾	78.6±3.9 ¹⁾	108.4±3.7 ¹⁾

与治疗前比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

睡眠中反复发生呼吸暂停和低通气事件,导致夜间血氧饱和度下降,这是 OSAHS 的病理生理的中心。反复的低氧-复氧过程类似于缺血-再灌注损伤,可通过多种机制产生大量 ROS。SOD、GSH 是体内重要的活性氧自由基清除剂,能清除 ROS、防止细胞膜和其他生物组织免受过氧化损伤而起到保护细胞的作用。正常情况下,ROS 的产生与破坏处于动态平衡,一旦平衡被打破,这些过多的 ROS 就会对机体发挥迅速作用和强烈损伤,产生氧化应激反应。有研究显示 OSAHS 患者体内 ROS 水平增加,有氧化应激所致的 DNA 损伤^[2]。

OSAHS 患者高血压的发生率很高,并且睡眠呼吸暂停越严重,发生高血压病的危险性越大,AHI 是高血压的独立危险因素。本研究显示,在 OSAHS 患者体内 NO、SOD、GSH 处于低水平状态,与 AHI 呈负相关,OSAHS 伴高血压者更为明显。表明 OSAHS 患者体内 NO 代谢紊乱,氧化和脂质过氧化反应病理性加剧。这种代谢紊乱及病理变化在 OSAHS 导致高血压过程中可能有一定作用。OSAHS 患者夜间反复出现低氧血症,使体内氧化应激反应增强,导致氧自由基大幅增加,而机体为维持动态平衡,需消耗 SOD、GSH 等抗氧化酶,随着病情加重,低氧血症更为明显,体内这种平衡将不存在,氧自由基过量生成和(或)细胞内抗氧化防御系统受损导致 ROS 的持续和过量生成。ROS 的过量产生可通过引起脂质过氧化、蛋白质和核酸的变形等改变损害血管内皮细胞,而血管内皮损伤是动脉粥样硬化的起始因素。此外,氧化应激反应刺激机体交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统兴奋,增强颈动脉化学感受器的敏感性,促进高血压的发生^[6]。

NO 是由血管内皮细胞分泌的一种舒张血管的活性物质,而且还是 ROS 清除剂、血管平滑肌细胞增殖及黏附分子表达的有效抑制剂,在心血管生理和病理过程中起多种重要作用。本文观察到 OSAHS 患者体内 NO 水平明显降低,相关性分析显示随着缺氧程度的加重,血清 NO 水平逐渐下降。NO 减少的原因可能有:①合成减少:睡眠呼吸暂停过程中反复发生的低氧血症,使内皮的一氧化氮合成酶(NOS)受抑制,可使结合型 NOS 合成减少,活性降低,继而使 NO 的生成减少,血浆 NO 及其衍生物水平下降;②分泌减少:氧化应激反应损伤血管内皮细胞,导致 NO 分泌减少;③直接灭活 NO,增加 NO 的降解:氧自由基和 NO 产生反应,形成过氧化亚硝酸盐,从而减弱 NO 的生物活性^[8]。

NO 除参与氧化应激反应外,也是体内最强的舒血管物质,和缩血管物质内皮素-1(ET-1)构成一对相互对立又相互联系的矛盾体,共同维持血管及血液内环境的平衡。当呼吸暂停导致血液中 NO

含量减少时,NO 调节血管平滑肌的舒张作用减弱,致 ET-1/NO 失衡,引起血管收缩,血压增高,同时抑制血小板黏附到血管内壁、胶原纤维等处并抑制血小板聚集的功能降低;OSAHS 引起的间歇性低氧刺激不仅可使内皮依耐性血管舒张功能障碍,还可使内皮缩血管物质分泌增多,肾上腺、肾交感神经系统及肾醛固酮系统活性增加,这些为 OSAHS 患者伴高血压提供了病理生理依据^[8]。

手术治疗后 OSAHS 患者体内 NO、SOD、GSH 水平明显升高,OSAHS 伴高血压组收缩压、舒张压也有不同程度下降,治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$)。表明,随着缺氧情况的改善,患者体内氧化应激反应得到不同程度逆转,氧化-去氧化、NO/ET-1 失衡得到有效纠正,缓解了 OSAHS 伴高血压患者的血压增高。

综上,OSAHS 患者体内存在氧化应激反应,伴高血压者表现得更为明显;治疗后患者体内氧化应激反应减弱,血压增高有所缓解。表明 OSAHS 患者体内氧化应激反应是先于高血压的发生而发展的,在 OSAHS 伴原发性高血压的发生、发展过程中可能有一定作用。

参考文献

- [1] MCNICHOLAS W T, BONSIGORE M R. Management Committee of Eucost Action B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease; current evidence, basic mechanisms and research priorities[J]. *Eur Respir J*, 2007, 29: 156-178.
- [2] YAMAUCHI M, NAKANO H, MAEKAWA J, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea[J]. *Chest*, 2005, 127: 1674-1679.
- [3] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会咽喉学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊断和外科治疗指南[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 44(2): 95-96.
- [4] 刘力生, 王文, 姚崇华, 等. 中国高血压防治指南(2009 年基层版)[J]. *中华高血压杂志*, 2010, 18(1): 11-30.
- [5] CROFT C B, PRINGLE M. Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and obstructive sleep apnea[J]. *Clin Otolaryngol*, 1991, 16: 504-509.
- [6] 岳红梅, 黄会远, 吕燕. 氧化应激与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征关系的研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2007, 15(10): 1170-1174.
- [7] 蒋光峰, 张金慧, 李薇. OSAHS 患者血清 NO、VEGF、HIF-1 α 水平的变化及临床意义[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 26(18): 807-810.
- [8] 张静, 陈宝元, 韩晋英, 等. 交感神经活性和血管内皮功能在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征伴高血压发病机制中的作用[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(6): 437-441.

(收稿日期: 2013-07-31)