

# 睡眠呼吸暂停低通气综合征对冠心病患者行经皮冠状动脉介入治疗的疗效影响

李奎, 余丹

(宜宾市第二人民医院心内一科, 四川宜宾 644000)

**摘要:**目的 探索睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)对冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗后恢复的影响。方法 随访冠心病行PCI治疗的患者173例,根据多导睡眠监测结果将其分为OSAHS组68例和非OSAHS组105例,比较两组患者的基线资料及主要心血管事件发生率,筛查主要心血管事件的危险因素,并分析睡眠呼吸紊乱指数(apnea-hypopnea index, AHI)与冠状动脉管腔丢失之间的相关性。结果 基线资料分析显示,OSAHS组男性构成比、体质量指数、术后主要心血管事件发生率明显高于非OSAHS组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );而术后主要心血管事件发生时间明显低于非OSAHS组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。COX回归显示,OSAHS、男性、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)为主要心血管事件的促发因素( $P<0.05$ )。相关性分析表明,AHI同术后支架内管腔丢失率明显相关( $P<0.05$ )。结论 OSAHS可能参与冠心病患者PCI治疗后支架内狭窄(in-stent restenosis, ISR)的形成。

**关键词:**冠状动脉疾病;睡眠呼吸暂停低通气综合征;呼吸紊乱指数;COX回归;支架内狭窄

中图分类号:R541.4 文献标志码:A 文章编号:1007-9688(2016)01-0034-04

## Effect of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on clinical outcome of patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention

LI Kui, YU Dan

(Department I of Vasculocardiology, The Second People's Hospital of Yibin City, Yi-Bin, Sichuan 644000, China)

**Abstract: Objectives** To explore the effects of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) on the outcomes of patients with coronary artery disease (CAD) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** Totally 173 CAD patients after PCI were selected and divided into OSAHS group and non-OAHS group according to the results of polysomnographic examination. The patients were followed up for 30 months after PCI. Baseline clinical data, incidence of major adverse cardiac events (MACE) were compared and risk factors for MACE were screened. Correlations between apnea-hypopnea index (AHI) and luminal loss were analyzed. **Results** Baseline data analysis showed that the constituent ratio of male, body mass index and incidence of MACE in OSAHS group were significantly higher than those in non-OAHS group ( $P<0.05$ ), but occurring duration of MACE was obviously lower than that in non-OAHS group ( $P<0.05$ ). Cox regression analysis showed that OSAHS, male and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were risk factors of MACE ( $P<0.05$ ). Correlation analysis showed that AHI was closely associated with luminal loss after stenting ( $P<0.05$ ). **Conclusions** OSAHS may be one of the factors causing in-stent restenosis in patients after PCI.

**Key words:** coronary artery disease; obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; apnea-hypopnea index; COX regression analysis; in-stent restenosis

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,主要表现为睡眠中反复出现呼吸暂停及低通气和由此而导致的睡眠中反复出现的低氧血症,可伴有或不伴有高碳酸血症。该病多好发于中年男性、肥胖人群。有报道我国部分省市OSAHS发病3.60%~4.3%<sup>[1]</sup>。多项研究表明,

作者简介:李奎(1982-),男,主治医师,研究方向为心血管介入治疗。

OSAHS 和多种冠状动脉粥样硬化性心脏病（冠心病）危险因素密切相关，如原发性高血压（高血压）、高血脂及糖代谢紊乱<sup>[2]</sup>等，因而，认为 OSAHS 可能为冠心病的危险因素之一，但目前有关 OSAHS 对冠心病经皮冠状动脉介入（percutaneous coronary intervention, PCI）治疗后影响的研究甚少。本研究旨在探讨 OSAHS 与冠心病 PCI 治疗后病情及治疗后冠状动脉再狭窄的关系，为此类患者提供 PCI 治疗后干预治疗的临床理论依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选择 2009 年 1 月至 2012 年 6 月年间在宜宾市第二人民医院心内科住院行 PCI 治疗且术后门诊随访的冠心病患者 171 例为研究对象。所有纳入患者均为单支架植入，且均术后规律用药[氯吡格雷 75 mg/d $\geq$ 1 年和(或)肠溶阿司匹林 100 mg/d 长期服用，视病情可加用降压药、降血脂药等]。将入选患者根据诊断睡眠呼吸暂停监测结果分为 OSAHS 与非 OSAHS 两组：OSAHS 组 68 例，年龄(50.2 $\pm$ 4.3)岁，多导睡眠监测显示睡眠呼吸紊乱指数(apnea hypoventilation index, AHI)为 22.1(11.4~1.6)次/h，最低血氧饱和度为 78%(71%~84%)；非 OSAHS 组 105 例，年龄(51.3 $\pm$ 5.1)岁。

### 1.2 方法

对两组患者随访，记录发生的心脏事件(心绞痛、心肌梗死、心源性猝死)及发生时间。本研究以上述心脏事件再次出现且伴有心电图出现缺血改变证据视为病情再发。随访期间复查冠状动脉造影的患者，记录病变部位血管直径狭窄程度、有无出现新的狭窄。再狭窄定义为随访期内支架内血管直径狭窄 $\geq$ 50%。研究对象已排除心肌梗死、冠状动脉弥漫性狭窄或多处严重狭窄不能纠正的患者，排除首次手术时有并发糖尿病、肺源性心脏病、心肌病、心脏瓣膜病、心功能不全、肾功能不全等疾病的患者。本研究经宜宾市第二人民医院伦理委员会审核通过，所有患者均对研究知情同意。

### 1.3 随访方法

设立随访专门的随访医生，说明随访目的并与患者及家属建立良好关系以防失访。对每位受访患者建立随访信息表，登记患者随访信息。随访时间为 30 个月，每半年定期电话询问患者出院后用药情况及病情变化并通知患者门诊随访，但基于病情变化的需要即刻随访而不受约定随访时间

点的限制，门诊随访时根据需要可安排复查冠状动脉造影或再住院治疗。

### 1.4 睡眠呼吸暂停监测方法

采用美国伟康公司 ALICE3 多导睡眠呼吸监测仪进行夜间连续 $\geq$ 7 h 的睡眠监测。监测当日禁酒，不喝浓茶、咖啡，不服用镇静、催眠类或兴奋神经系统的药物。监测指标包括口鼻气流、血氧饱和度、胸腹运动、脑电图、眼动图、心电图、体位、腿动等。诊断标准：根据中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组制定的《OSAHS 诊治指南(2011 年修订版)》<sup>[3]</sup>进行诊断，即：每夜 7 h 睡眠过程中呼吸暂停次数+低通气发作次数 $\geq$ 30 次，或 AHI $\geq$ 5 次/h。AHI=(总呼吸暂停次数+总低通气次数)/总睡眠时间(单位：次/h)。

### 1.5 手术方法

采用桡动脉或股动脉途径行 PCI 治疗，术前常规给予阿司匹林，氯吡格雷负荷剂量嚼服，按照标准方法进行冠状造影术及支架植入术，记录病变部位血管狭窄程度、病变部位、支架植入部位。手术成功的标准：残余狭窄 $<$ 10%，无严重并发症(死亡、心肌梗死和冠状动脉穿孔)发生，患者症状及活动耐受明显改善。术后常规服用氯吡格雷 75 mg/d $\geq$ 1 年；肠溶阿司匹林 100 mg/d 长期服用，在上述用药基础上积极治疗原有疾病。

### 1.6 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析处理。正态分布计量资料用( $\bar{x}\pm s$ )表示，组间比较采用 *t* 检验；非正态分布计量资料用 *M* ( $P_{25}\sim P_{75}$ )表示，组间比较采用非参数检验(Mann-Whitney *U* 检验)；计数资料用率表示，组间比较采用  $\chi^2$  检验；危险因素筛查采用 COX 回归分析；两变量相关性采用偏相关分析；显著性标准  $P=0.05$  (双侧)。

## 2 结果

### 2.1 随访结果

OSAHS 组 68 例临床随访 30 个月，心源性猝死 3 例，发生心肌梗死 1 例，心绞痛 29 例；有 37 例随访期间接受冠状动脉造影复查，其中 19 例出现冠状动脉再狭窄(包括支架内再狭窄 14 例，新发再狭窄 5 例)。非 OSAHS 组 105 例随访 30 个月，心源性猝死 4 例，发生心肌梗死 3 例，心绞痛 22 例；有 34 例随访期内接受冠状动脉造影复查，21 例出现冠状动脉再狭窄(包括支架内再狭窄 13 例，

表 1 OSAHS 组与非 OSAHS 组门诊末次随访临床特征比较 [n;  $\bar{x} \pm s$ ; M( $P_{25} \sim P_{75}$ )]

组别	性别(男/女)	术时年龄/岁	术时 BMI/kg·m <sup>-2</sup>	收缩压/mm Hg	舒张压/mm Hg	空腹血糖/mmol·L <sup>-1</sup>	TC/mmol·L <sup>-1</sup>
非 OSAHS 组	78/27	51.3±5.1	25.2±3.2	140±21	93±14	4.7±0.7	4.3±0.8
OSAHS 组	60/8	50.2±4.3	27.9±3.4	141±12	98±16	4.8±0.4	4.5±0.8
P 值	0.03	0.07	0.00	0.72	0.23	0.57	0.13

  

组别	TG/mmol·L <sup>-1</sup>	LDL-C/mmol·L <sup>-1</sup>	HDL-C/mmol·L <sup>-1</sup>	术后抽烟	术后主要心血管事件	术后主要心血管事件
				无/有	首发时间/h	无/有(心绞痛/心肌梗死/死亡)
非 OSAHS 组	2.0±1.6	2.4±0.7	1.2±0.4	96/9	21.0 (12.5~26.0)	76/29(22/3/4)
OSAHS 组	2.4±2.0	2.6±0.6	1.1±0.3	64/4	14.0(10.5~17.5)	35/33(29/1/3)
P 值	0.12	0.74	0.07	0.512	0.00	0.005

注: 1 mm Hg=0.133 kPa

新发再狭窄 8 例)。OSAHS 组与非 OSAHS 组接受造影复查的患者的再狭窄率比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 2.2 随访期两组一般情况比较

OSAHS 组男性构成比、体质量指数(body mass index, BMI)、术后主要心血管事件发生率明显大于非 OSAHS 组, 而术后主要心血管事件首发时间明显小于非 OSAHS 组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 两组术时年龄、收缩压、舒张压、空腹血糖、总胆固醇 (totally cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C) 比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 详见表 1。

### 2.3 主要心血管事件发生的多因素分析结果

173 例患者 PCI 治疗后共有 62 例在随访期内观察到了主要心血管事件。以是否发生主要心血管事件(是="1", 否="0")及其发生时间为因变量, 以性别、年龄、BMI、收缩压、舒张压、TC、TG、LDL-C、HDL-C、血糖等因素为自变量引入 COX 回归模型进行筛查, 结果表明, PCI 治疗后主要心血管事件促发的危险因素为 OSAHS、男性、LDL-C, 详见表 2。

表 2 主要心血管事件发生的多因素分析(COX 回归)结果

参数	$\beta$ -系数	相对危险性	95%CI	P 值
OSAHS	0.78	2.18	1.31~3.62	<0.01
男性	1.05	2.85	1.13~7.14	<0.05
LDL-C	0.51	1.66	1.10~2.49	<0.05

### 2.4 相关性分析结果

68 例合并的 OSAHS 的冠心病患者中有 37 例随访期内接受冠状动脉造影复查, 分别计算 PCI

支架内管腔丢失率(支架内管腔丢失率=PCI 复查时狭窄-PCI 治疗后残余狭窄)。控制性别、年龄、BMI、血压、复查时间等已知冠心病危险因素后分析支架内管腔丢失率与 AHI 之间的相关性, 结果显示支架内管腔丢失率与 AHI 密切相关( $\beta=0.45$ ,  $P=0.012$ )。

### 3 讨论

冠心病为最常见的心脏疾病之一, PCI 治疗是目前解决冠心病病变动脉狭窄的最佳方法之一。随着我国经济、医疗水平的快速发展, PCI 治疗在全国各地迅速普及, 接受 PCI 治疗的冠心病患者也越来越多。与此同时, 另一个问题随之而来, 即 PCI 治疗后支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)。目前 ISR 成为介入医生亟待解决的问题。有研究显示, 冠心病患者 PCI 治疗后 ISR 率高达 20%~30%<sup>[4]</sup>, 严重影响了相当一部分患者的术后疗效。因此, PCI 治疗后再狭窄是 PCI 治疗中所面临的巨大挑战。

明确 ISR 原因对减少 PCI 治疗后的病情复发及降低患者病死率具有重要临床意义。目前研究表明, 除了支架不同和病变血管本身的影响外, 男性、抽烟、高 BMI、高血压、高血脂、高血浆纤维蛋白原、糖尿病等均为冠心病及 ISR 的危险因素<sup>[5, 6]</sup>, 以上因素均明显影响着 PCI 治疗后的疗效。关于 OSAHS 与冠心病, 目前研究公认 OSAHS 是冠心病的危险因素之一, 如 Ryan 等<sup>[7]</sup>发现 OSAHS 患者冠心病的相对危险性是正常人的 1.2~6.9 倍, 而 35%~40% 冠心病患者 AHI  $\geq 10$  次/h, 这表明 OSAHS 与冠状动脉粥样硬化的发生密切相关, 但关于 OSAHS 与 PCI 治疗后病情及 ISR 的影响, 目前的研究不多。本研究通过对比 OSAHS 与非 OSAHS 冠心病患者 PCI 治疗后病情复发情况表

明,除了男性、LDL-C 外,OSAHS 为冠心病患者 PCI 治疗后病情再发的另一重要危险因素。研究中未发现抽烟、血压水平对病情再发时间有明显影响,考虑与样本量较少、术后生活方式改善(如抽烟量减少)及血压控制有关。进一步相关性分析表明,在控制了性别、年龄、BMI、血压、复查时间等因素的影响后,OSAHS 患者 AHI 同支架内管腔丢失率仍明显相关 ( $P<0.05$ ),故综上可以推测 OSAHS 是 ISR 的危险因素之一。

对冠心病患者实施 PCI 治疗会对原有血管内皮造成更加严重的机械损伤,而 ISR 的形成可能和血管内皮细胞的完整性遭破坏、内皮下基质暴露、多种因素影响下形成的血管增生重构有关。OSAHS 患者由于反复缺氧、复氧形成氧化应激,激活中性粒细胞、单核细胞和 T 淋巴细胞等多种炎性细胞释放炎性因子促使血管组织发生增生性改变<sup>[8]</sup>,其次,OSAHS 患者的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)活性明显增强<sup>[9]</sup>,血浆内皮素、儿茶酚胺浓度亦明显增高<sup>[10,11]</sup>,而血管紧张素、醛固酮、内皮素、儿茶酚胺均参与血管重构。第三,OSAHS 通过其所致的高血压、糖脂代谢紊乱及胰岛素抵抗等参与该病理过程。另外,OSAHS 患者夜间反复缺氧导致循环中红细胞代偿性增多,血液黏度增加,且能够形成血液高凝状态<sup>[12]</sup>,加之术后更多内皮下基质暴露,凝血系统容易被激活,这些因素均增加了 PCI 治疗后二次发病的风险。总之,OSAHS 是心血管疾病发生的重要因素,也是接受 PCI 治疗后 ISR 发生的重要因素。对于合并 OSAHS 的冠心病患者,OSAHS 诊断和治疗对预防 PCI 治疗后 ISR 的发生及减少 PCI 治疗后病死率具有重要临床意义。如 Cassar 等<sup>[13]</sup>对 371 例合并 OSAHS 且行 PCI 治疗的冠心病患者进行回顾性队列研究,结果发现 5 年随访期内,针对 OSAHS 治疗组较未针对 OSAHS 治疗组心血管病死率明显降低(3% vs. 10%,  $P=0.027$ )。

本研究存在不足之处,首先 PCI 治疗后症状再发的影响因素除了冠状动脉狭窄加重这一决定因素外,不同的诱因亦可造成再发时间的差异,本文未能对诱因的作用予以考量。另外,PCI 治疗后支架内管腔丢失影响因素较多,如支架属性的异同也是重要的影响因素<sup>[14]</sup>,本文亦未予以分析。以上两种因素是否对本文结论造成实质性影响有待进一步考证,总之,有关 OSAHS 与支架内再狭窄仍需要进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] 黄学斌,阮紫珍,孙春喜,等.原发性高血压合并睡眠呼吸障碍患者的心脏结构变化[J].岭南心血管病杂志,2014,20(5):625-628.
- [2] LIN Q C, CHEN L D, YU Y H, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with metabolic syndrome and inflammation[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2014, 271(4): 825-831.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2012,35(1):9-12.
- [4] 贾东煜,王贵学.血管支架内再狭窄相关因素与机制的研究进展[J].中国组织工程研究与临床康复,2007,11(35):7061-7064.
- [5] 黄宗燕,林英忠,刘伶,等.冠心病患者 PCI 治疗后支架内再狭窄的因素分析[J].中国现代医学杂志,2010,(21):3331-3333.
- [6] 马会利,葛均波,钱菊英,等.冠心病患者首次经皮冠状动脉介入治疗后支架内再狭窄的随访研究[J].中国介入心脏病学杂志,2005,13(5):332-335.
- [7] RYAN S, TAYLOR C T, MCNICHOLAS W T. Predictors of elevated nuclear factor-kappa B-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(7): 824-830.
- [8] 谭小燕,况九龙,何丽蓉.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征相关炎性因子及治疗的研究进展[J].中国全科医学,2014,15(33):3909-3912.
- [9] 杨传高,郁志明,高运来,等.原发性高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统及胰岛素抵抗的改变[J].中国综合临床,2009,25(10):1068-1069.
- [10] GJORUP P H, WESSELS J, PEDERSEN E B. Abnormally increased nitric oxide synthesis and increased endothelin-1 in plasma in patients with obstructive sleep apnoea[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2008, 68(5): 375-385.
- [11] SNOW A B, KHALYFA A, SERPERO L D, et al. Catecholamine alterations in pediatric obstructive sleep apnea: effect of obesity[J]. Pediatr Pulmonol, 2009, 44(6): 559-567.
- [12] 徐志红,胡家安,权薇薇.血栓弹力图评价老年冠心病合并睡眠呼吸暂停综合征患者高凝状态的临床价值[J].血栓与止血学,2012,18(3):112-115.
- [13] CASSAR A, MORGENTHALER T I, LENNON R J, et al. Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(14): 1310-1314.
- [14] KASTRATI A, SCHOMIG A, ELEZI S, et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement[J]. J Am Coll Cardiol, 1997, 30(6): 1428-1436.

(收稿日期:2015-05-18)