

冠心病合并 OSAHS 患者血浆超敏 C-反应蛋白和纤维蛋白原的变化

张鑫¹ 黄玉晓² 唐军卫¹ 刘松³

[摘要] 目的:探讨阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)及其干预治疗在冠心病(coronary heart disease, CHD)发生、发展过程中的临床意义。方法:观察测定 39 例 CHD 合并中-重度 OSAHS 患者、14 例 CHD 合并轻度 OSAHS 患者和 30 例单纯 CHD 患者 2 个月规律持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)治疗前后血浆超敏 C-反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fbg)的水平。结果:中-重度 OSAHS 合并 CHD 组患者血浆 hs-CRP、Fbg 水平较其余两组明显升高,治疗后两项检测指标均有显著下降,轻度 OSAHS 合并 CHD 患者仅治疗前血浆 hs-CRP 水平较单纯 CHD 对照组有明显增高。结论:冠心病患者血中 hs-CRP 和 Fbg 水平随 OSAHS 病情加重而增高,有效的 CPAP 治疗可减轻冠心病合并 OSAHS 患者的炎症反应和高凝状态。

[关键词] 冠心病;阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;超敏 C-反应蛋白;纤维蛋白原;持续气道正压通气

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2014.07.015

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

High sensitivity C-reactive protein and fibrinogen in patients with coronary heart disease combined with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome

ZHANG Xin¹ HUANG Yuxiao² TANG Junwei¹ LIU Song³

(¹Medical College of Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266071, China; ²Qingdao Haici Medical Group; ³Cardiovascular Department, The Affiliated Hospital of Medical College, Qingdao University)

Corresponding author: LIU Song, E-mail: liusong@medmail.com.cn

Abstract Objective: To investigate the clinical significance of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) and its intervention in the occurrence and development process of coronary heart disease (CHD). **Method:** Determine the plasma levels of high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and fibrinogen (Fbg) before and after two months of regularly continuous positive airway pressure (CPAP) treatment in 39 CHD patients combined with

¹青岛大学医学院(山东青岛, 266071)

²青岛市海慈医疗集团

³青岛大学医学院附属医院心内科

通信作者:刘松, E-mail: liusong@medmail.com.cn

- et al. Does black ethnicity influence the development of stent thrombosis in the drug-eluting stent era? [J]. Circulation, 2010, 122: 1085-1090.
- [19] MOVAHED M R, VU J, AHSAN C. Simultaneous subacute stent thrombosis of two drug-eluting stents in the left anterior descending and the circumflex coronary arteries. Case report and review of the literature [J]. J Invasive Cardiol, 2006, 18: E198-202.
- [20] JANG S W, KIM D B, KWON B J, et al. Death caused by simultaneous subacute stent thrombosis of sirolimus-eluting stents in left anterior descending artery and left circumflex artery [J]. Int J Cardiol, 2010, 140: e8-11.
- [21] KIM Y H, SUH S Y, KIM S H, et al. Simultaneous multi-vessel subacute stent thromboses in zotarolimus-eluting stents [J]. Korean Circ J, 2010, 40: 243-246.
- [22] KIM S H, KIM E J, SUH S Y, et al. Cardiogenic shock caused by simultaneous subacute stent thrombosis after implantation of sirolimus-eluting stents [J]. Int J Cardiol, 2007, 120: 423-425.
- [23] BUFFON A, BIASUCCI L M, LIUZZO G, et al. Widespread coronary inflammation in unstable angina [J]. N Engl J Med, 2002, 347: 5-12.
- [24] SIBBING D, BRAUN S, MORATH T, et al. Platelet reactivity after clopidogrel treatment assessed with point-of-care analysis and early drug-eluting stent thrombosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53: 849-856.

(收稿日期:2014-03-03)

moderate or severe OSAHS, 14 CHD patients combined with mild OSAHS and 30 CHD patients without OSAHS.

Result: In patients with CHD combined with moderate or severe OSAHS, there was remarkable increases of plasma hs-CRP and Fbg levels, and decreases with statistically significance after intervention. In patients with CHD combined with mild OSAHS, there was a statistically significant increase of plasma hs-CRP levels than in patients without OSAHS before CPAP treatment. **Conclusion:** In CHD patients, the plasma levels of hs-CRP and Fbg increase with OSAHS deteriorating. Effective CPAP treatment can reduce the risk factors in patients with CHD combined with OSAHS.

Key words coronary heart disease; obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; hs-CRP; fibrinogen; continuous positive airway pressure

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 是普遍存在的睡眠呼吸紊乱性疾病, 以睡眠期间发生的咽部肌肉塌陷为特点。虽然其主要发病环节在上呼吸道, 却会影响到多个器官系统, 对心血管系统的损害尤为突出, 是高血压、冠心病 (coronary heart disease, CHD)、心律失常等多种疾病的独立危险因素^[1-2]。超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 和纤维蛋白原 (Fbg) 是机体炎症反应、血凝及纤溶状态的敏感标志物^[3-4]。我们收集了 2012-12-2013-07 期间 83 例入院治疗的 CHD 患者, 按照有无合并 OSAHS 及其程度分组, 测定持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 治疗前后患者血浆 hs-CRP 和 Fbg 水平, 旨在进一步探讨 OSAHS 在 CHD 发生发展中的临床意义。

1 对象与方法

1.1 对象

选择 2012-12-2013-07 在我院就诊诊断为 CHD 且经冠状动脉造影确诊 (至少有 1 支冠状动脉血管狭窄 $\geq 50\%$) 的 83 例患者, 入选患者均于入院当日填写 Epworth 嗜睡量表主观评价, 接受美国邦德多导睡眠监测仪整夜睡眠监测, 检查当日不使用镇静剂。数据由邦德睡眠软件采集并自动分析, 经人工分析校正后, 参照中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组 2011 年制定的阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南 (2011 年修订版)^[1], 将患者分为 3 组: CHD 合并轻度 OSAHS 组 14 例、CHD 合并中-重度 OSAHS 组 39 例, 单纯 CHD 组 30 例, 3 组间患者冠状动脉病变支数无明显差异 ($P > 0.05$)。组间患者性别、年龄、吸烟、体质指数、血脂、血压、血糖、肝肾功能等指标具有可比性, 但 CHD 合并中-重度 OSAHS 组患者体质指数明显高于其余两组 (均 $P < 0.05$)。

1.2 方法

入选患者均于入院后第 2 天清晨空腹采集肘静脉血, hs-CRP 测定采用散射比浊法, Fbg 测定采用凝固法, 均由我院检验科负责检测。同时采血测定血常规、血凝常规及血脂、空腹血糖、肝肾功能等生化指标。自动调节持续气道正压通气治疗 (AutoCPAP), 采用澳大利亚 RESMED 公司生产的自

动持续气道正压通气诊疗仪, 共有 45 例依从性好的患者完成为期 2 个月的规律 AutoCPAP 治疗, 患者接受最后 1 晚治疗后, 次日清晨门诊空腹采集肘静脉血检测血浆 hs-CRP 及 Fbg 水平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件进行统计学处理。数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组数据比较采用 F 检验 (方差分析), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者治疗前血浆 hs-CRP 和 Fbg 测定结果

3 组患者血浆 hs-CRP 和 Fbg 测定结果见表 1。治疗前 3 组患者血浆 hs-CRP、Fbg 水平差异具有显著统计学意义 [$F(\text{hs-CRP}) = 64.038, P < 0.05; F(\text{Fbg}) = 29.783, P < 0.05$]。进一步两两比较, 合并中-重度 OSAHS 组患者血浆 hs-CRP、Fbg 水平增高较其余两组均具有显著统计学意义 (Bonferroni 法、LSD-t 检验均显示 $P < 0.05$), 合并轻度 OSAHS 组患者虽较单纯 CHD 组患者 Fbg 水平有升高趋势, 但差异无显著统计学意义。

表 1 3 组患者治疗前血浆 hs-CRP 和 Fbg 测定结果

Table 1 hs-CRP and Fbg before treatment		$\bar{x} \pm s$	
组别	例数	hs-CRP/ (ng · L ⁻¹)	Fbg/ (g · L ⁻¹)
CHD 合并轻度 OSAHS 组	14	2.391 ± 0.776 ¹⁾	2.472 ± 0.563
CHD 合并中-重度 OSAHS 组	39	4.059 ± 1.170 ¹⁾²⁾	3.630 ± 0.989 ¹⁾²⁾
单纯 CHD 组	30	1.496 ± 0.642	2.180 ± 0.614
F		64.038	29.783
P		<0.05	<0.05

与单纯 CHD 组比较, ¹⁾ $P < 0.05$; 与 CHD 合并轻度 OSAHS 组比较, ²⁾ $P < 0.05$ 。

2.2 规律 AutoCPAP 治疗前后血浆 hs-CRP 和 Fbg 测定结果

规律 AutoCPAP 治疗前后血浆 hs-CRP 和 Fbg 测定结果见表 2。合并轻度 OSAHS 组患者治疗前后血浆 hs-CRP、Fbg 水平有下降趋势, 但均无显著统计学差异。而合并中-重度 OSAHS 组患者治疗前后两项指标均有显著统计学意义的下降。

根据各组治疗前后测定结果可计算 OR 值,结果如图 1。可见与单纯 CHD 组比较,合并中-重度 OSAHS 组患者 hs-CRP 与 Fbg 计算 OR 值水平均高于合并轻度 OSAHS 组患者。

表 2 规律 AutoCPAP 治疗前后血浆 hs-CRP 和 Fbg 测定结果

	CHD 合并轻度 OSAHS 组 (11 例)	CHD 合并中-重度 OSAHS 组 (34 例)
hs-CRP/(ng · L ⁻¹)		
治疗前	2.430 ± 0.747	4.059 ± 1.088
治疗后	2.162 ± 0.582	3.431 ± 0.876 ¹⁾
Fbg/(g · L ⁻¹)		
治疗前	2.399 ± 0.555	3.532 ± 0.969
治疗后	2.104 ± 0.464	2.991 ± 0.822 ¹⁾

与治疗前比较,¹⁾P < 0.05。

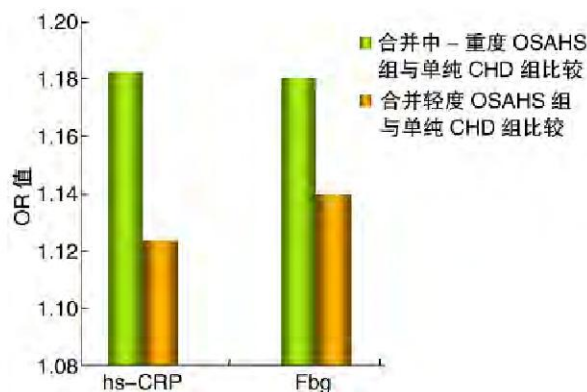


图 1 各组治疗前后测定结果的 OR 值

Figure 1 OR value of each group before and after treatment

3 讨论

OSAHS 是一种普遍存在的睡眠紊乱性疾病,流行病学调查显示大陆 30 岁以上人群患病率保守估计为 3.62%^[2]。其病理损伤核心因素是体内长期存在的间歇低氧/再氧合环境、低氧血症与高碳酸血症,患者睡眠结构紊乱,机体各器官慢性夜间缺氧,心血管系统是最易受累的系统之一,未经治疗的重度 OSAHS 患者发生致命及非致命性心脑血管事件的风险分别为普通人群的 2.87 和 3.17 倍^[3]。越来越多的证据表明,OSAHS 是冠心病发病的独立危险因素,可导致冠心病患者多支病变比例明显增加^[4],与支架植入术后再狭窄的发生也有密切关系^[5]。但由于检查费用昂贵、确诊途径单一、疾病认识不足、治疗依从性差等诸多因素,目前 OSAHS 的诊断及治疗严重受限。

hs-CRP 被公认为是最有价值的急性时相反应蛋白,是反映非特异性炎症的最主要、最敏感的指

标之一。Yokoe 等^[6]研究发现 OSAHS 患者血清 hs-CRP 水平较对照组明显升高,胡克等^[7]研究也说明合并 OSAHS 的冠心病患者血清包括 hs-CRP 在内的多种炎性因子水平明显增高。以上研究提示 OSAHS 代表着一个慢性炎症过程。炎症反应在动脉粥样硬化的起始、形成、发展过程中扮演的重要角色已得到广泛认可,已明确冠心病患者 hs-CRP 水平升高主要出现在急性心肌梗死和不稳定型心绞痛等急性冠状动脉综合征的阶段,本研究中合并轻度及中-重度 OSAHS 的 CHD 患者 hs-CRP 水平均较单纯 CHD 组患者进一步明显增高,说明 OSAHS 自身慢性炎症过程加剧 CHD 患者炎症反应,加重冠状动脉炎性损伤,且 OSAHS 程度越重,炎症反应越剧烈。OSAHS 加剧 hs-CRP 水平增高的因素较多,主要包括:①反复低氧血症/高碳酸血症刺激,交感神经系统兴奋性增高,促进血管活性物质如儿茶酚胺、血管紧张素、血管内皮素等释放,循环中白细胞介素-6 增多,进而调节肝脏 hs-CRP 产生增多;②OSAHS 患者多存在睡眠结构紊乱,包括觉醒次数及时间增多致睡眠中断及分裂、慢波睡眠和快动眼睡眠时间(REM 期)睡眠剥夺等,可能刺激 hs-CRP 水平反应性增高;③反复的间断缺氧可产生类似缺血再灌注损伤的结果,可能导致中性粒细胞附壁、体内氧自由基增加,导致体内慢性炎症反应。

纤维蛋白原是参与止血、血栓形成的主要物质,是血栓的主体,也是血浆和血液黏度的主要决定因素,其水平升高提示血液粘稠度增加,血液处于高凝状态。其作用主要包括:①通过与血小板表面糖蛋白 IIb/IIIa 受体结合促使血小板凝集;②损伤内皮细胞,促进血管平滑肌细胞增殖和迁移,促进血栓形成及动脉硬化;③作为一种急性时相蛋白,在应激、严重外伤等短时间升高。张希龙等^[8]研究发现 OSAHS 患者体内包括 Fbg 在内的多种血栓栓塞性疾病相关因素水平显著升高,说明 OSAHS 患者体内存在一系列血管血栓形成的高危因素,并且这种血液高凝及血栓形成倾向可通过 CPAP 治疗得到显著改善。本研究中观察到合并轻度 OSAHS 组 CHD 患者较单纯 CHD 组患者 Fbg 水平有升高趋势,而合并中-重度 OSAHS 组 CHD 患者较其余两组患者 Fbg 水平有统计学意义增高,且 OSAHS 病情加重,凝血异常随之加剧。有关研究^[9]显示,CHD 合并 OSAHS 患者具有较高的 L/L、A/L 基因频率和 mRNA 表达水平,致使 Fbg 体内含量增高,而 Fbg 水平增高可促进红细胞和血小板聚集性增高,刺激平滑肌细胞增殖和迁移,损伤血管内皮,促进动脉硬化及血栓形成。

Buchner 等^[10]对 449 例 OSAHS 患者进行长期(平均 72 个月)随访后发现,接受 OSAHS 有效

正规治疗组心血管风险相比未接受治疗组降低 64%, 因而认为 OSAHS 的正规治疗应被视为心血管疾病的二级预防措施。同期田卢峰等^[11]也报道 46 例 OSAHS 合并心绞痛患者, 经过正规治疗后, 夜间心绞痛发作明显减少。由于 OSAHS 可能是加重 CHD 患者冠状动脉病变严重程度的重要因素, 且对于 CHD 患者的预后存在不利影响, 因而在 CHD 患者中及时有效地治疗合并的 OSAHS 就具有较大的实际价值。OSAHS 的治疗主要包括无创气道正压通气治疗及外科治疗, 其中 CPAP 治疗为成人 OSAHS 患者首选的治疗方法, 以智能型 CPAP(AutoCPAP)最为常用。由于应用 CPAP 治疗可以改善临床症状, 减缓并发心血管疾病的发展, 因此心血管疾病患者应该积极诊断治疗 OSAHS。本研究中合并轻度 OSAHS 组 CHD 患者治疗前后血浆 hs-CRP、Fbg 水平有下降趋势, 但未显示出统计学差异, 推测为治疗时间偏短、样本例数偏少及自身 OSAHS 病变相对不严重等综合因素导致, 有待于进一步严格筛选患者、扩大样本量继续观察。而合并中-重度 OSAHS 组 CHD 患者治疗前后两项指标均有统计学意义的下降, 可能与 CPAP 治疗改善低氧血症及交感兴奋、改善睡眠结构等有关。据此推测, 在对 OSAHS 患者进行治疗时适当加用降纤、保护血管内皮等药物, 可能延缓心脑血管并发症的发生。

合并 OSAHS 冠心病患者血中 hs-CRP 和 Fbg 水平随 OSAHS 病情加重而增高, 反映了该类患者活跃的炎症反应和凝血功能异常。规律的 CPAP 治疗可改善患者临床症状, 减轻体内炎症反应, 消除血栓形成倾向和高凝状态, 有可能减少冠心病患者支架植入术后急性、亚急性冠状动脉事件的发生。总之, 联合检测 CHD 患者血中 hs-CRP 和 Fbg 水平, 有利于尽早发现冠心病患者合并风险, 规律的 CPAP 治疗可改善心血管疾病危险因素, 这对于 CHD 患者监测病情发展、指导治疗、判断预后均有一定价值。

参考文献

[1] 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.

[2] 上海市医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组. 上海市 30 岁以上人群阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征流行病学调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26(5): 268-272.

[3] MARIN J M, CARRIZO S J, VICENTE E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without

treatment with continuous positive airway pressure: an observational study [J]. *Lancet*, 2005, 365: 1046-1053.

- [4] 张晔, 傅春江, 方御强, 等. 中重度睡眠呼吸暂停综合征患者冠状动脉造影特点分析[J]. 重庆医学, 2010, 39(2): 171-172.
- [5] 婁丽梅. 阻塞性睡眠呼吸暂停对冠状动脉支架置入后再狭窄的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2012, 14(9): 1700-1702.
- [6] YOKOE T, MINOGUCHI K, MATSUO H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure [J]. *Circulation*, 2003, 107: 1129-1134.
- [7] 胡克, 姜燕, 范惠君, 等. 持续气道正压通气对合并 OSAHS 的冠心病患者血清炎症因子水平的影响[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2009, 8(4): 376-379.
- [8] 张希龙, 殷凯生, 苏梅, 等. 正压通气治疗对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血栓形成机制的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 26(5): 307-308.
- [9] 张敏, 白春学, 王言森, 等. 冠心病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者纤维蛋白原 B β 448 基因多态性分析[J]. 中国临床医学, 2003, 10(2): 171-174.
- [10] BUCHNER N J, SANNER B M, BORJEL J, et al. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176: 1274-1280.
- [11] 田卢峰, 张醒, 魏巍, 等. 经鼻持续正压通气治疗夜间心绞痛合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征[J]. 国际呼吸杂志, 2007, 27(5): 327-329.
- [12] PEKER Y, KRAICZI H, HEDNER J, et al. An independent association between obstructive sleep apnea and coronary artery disease [J]. *Eur Respir J*, 1999, 13: 179-184.
- [13] SOMERS V K, WHITE D P, AMIN R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52: 686-717.
- [14] 杨胜利, 何秉承. C 反应蛋白与冠心病[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(3): 187-188.
- [15] 吴文法, 凌莉, 张素平. 纤维蛋白原与心脑血管疾病关系的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2011, 13(12): 1145-1146.

(收稿日期: 2013-09-24)