

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.30.019

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血浆 CF6 水平 及其与血压的关系 *

林 琳¹ 于 波^{1△} 路瑞华² 于汉力¹ 张若溪¹ 陈树源¹

(1 哈尔滨医科大学附属第二医院 心血管内科 黑龙江 哈尔滨 150001;

2 黑龙江省中医药科学院 心病科 黑龙江 哈尔滨 150036)

摘要 目的:研究阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者血浆线粒体偶联因子 6(CF6)水平并探讨其与 OSAHS 患者血压的关系。**方法:**对 45 名 OSAHS 患者、20 名高血压患者以及 15 名健康体检者进行研究。所有受试者接受整夜多导睡眠监测以及血压测量。根据有无高血压分为 OSAHS 合并高血压组(I 组)以及单纯 OSAHS 组(II 组),单纯高血压组(III 组)以及健康对照组(IV 组)。分析比较多导睡眠监测结果,将 I 组中 12 例首诊高血压且未服药物的 OSAHS 患者作为 OSAHS 合并初诊高血压组(A 组)。匹配年龄、性别、是否吸烟以及体重指数,从 II 组和 III 组中分别随机选择 11 名 OSAHS 血压正常患者和 11 名初诊高血压且未服用药物患者分别作为单纯 OSAHS 组(B 组)以及单纯高血压组(C 组),选择 10 例健康体检者作为健康对照组(D 组)。四组共 44 例研究对象均于次日清晨采空腹肘静脉血,采用酶联免疫吸附法检测血浆 CF6 水平。**结果:**健康对照组(D 组)、单纯 OSAHS 组(B 组)和单纯高血压组(C 组)、OSAHS 合并高血压组(A 组)血浆 CF6 水平明显递增,且 OSAHS 合并高血压组血浆 CF6 水平明显高于单纯 OSAHS 组和单纯高血压组,但单纯 OSAHS 组和单纯高血压组之间无明显差别。**结论:**OSAHS 患者血浆 CF6 水平显著升高,其可能通过减少前列环素 I₂ (PGI₂)的合成导致 OSAHS 患者继发高血压。

关键词:阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;高血压;偶联因子 6;机制

中图分类号:R56 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)30-5874-03

The Blood Level of CF6 in Patients with Obstructive Sleep Apnea hypopnea Syndrome and its Link with Blood Pressure*

LIN Lin¹, YU Bo^{1△}, LU Rui-hua², YU Han-li¹, ZHANG Ruo-xi¹, CHEN Shu-yuan¹

(1 2th Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Department of Cardiovascular, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 Heilongjiang Academy of Chinese Medicine, Department of Cardiovascular, Harbin, Heilongjiang, 150036, China)

ABSTRACT Objective: To test the blood level of chondrosome coupling factors 6 (CF6), and to investigate the link between CF6 and blood pressure in patients with apnea hypopnea syndrome (OSAHS) complicated hypertension. **Methods:** Polysomnography was performed in 45 patients with OSAHS, 20 patients with hypertension (group III) and in 15 healthy controls (group IV). According to complicating hypertension or not, OSAHS patients were divided into two groups, OSAHS with hypertension group(group I) and OSAHS without hypertension(group II). The polysomnography results were compared among four groups. After excluded the patients who were taking medicine and complicated with the severity infect and other organ disease, we selected 12 OSAHS patients with hypertension diagnosed for the first time(group A) from group I. Matched age, gender, smoking and body mass index (BMI), 11 OSAHS patients without hypertension and 11 patients with hypertension were randomly selected from group II and III as simple OSAHS group (group B) and hypertension group (group C). 10 healthy controls were randomly selected as group D. Blood samples from 44 patients were taken in the morning, plasma CF6 was measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** Matched age, gender and smoking, plasma CF6 level in group A, B and C were significantly higher than that in group D. Furthermore, plasma CF6 level in group A was remarkably higher than that in group B and C. There was no difference between group B and C. **Conclusion:** The level of CF6 in patients with OSAHS is increased, and it may elevate the blood pressure by decreasing the synthesizing of PGI₂.

Key words: Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; Hypertension; Coupling factor 6; Mechanism

Chinese Library Classification(CLC): R56 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)30-5874-03

* 基金项目:国家十一五科技攻关项目(2004BA706B11)

作者简介:林琳(1982-),女,住院医师,硕士,主要研究方向:高血压病及常见心血管疾病诊断治疗,

电话:13766871225, E-mail:86081586@qq.com

△通讯作者:于波,教授, E-mail:yubodr@163.com

(收稿日期:2013-12-29 接受日期:2014-01-25)

前言

目前多项研究表明阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是高血压发生的独立危险因素^[1],来自权威的 Wisconsin 睡眠中心的一项前瞻性研究结果证实,OSAHS 与 4 年后新发高血压具有独立量效依赖相关性^[2]。OSAHS 患者无论有无高血压,睡眠时血压均发生异常改变^[3],失去正常的昼夜节律变化,夜间睡眠血压曲线呈非杓型,并且与呼吸暂停严重程度相关^[4];OSAHS 患者另一特点表现为较高的舒张压伴脉压减小^[5],并在 OSAHS 早期既可发现舒张压升高^[6]。有研究发现 OSAHS 是隐性高血压的危险因素,隐性高血压患者远期发展成持续性高血压的几率较大^[7]。OSAHS 患者高血压患病率以及高血压患者 OSAHS 患病率均高于普通患者,至少 50%~60%的 OSAHS 患者合并有高血压,50%的高血压患者伴有 OSAHS^[8,9],顽固性高血压与 OSAHS 关系也极为密切^[10]。目前 OSAHS 的临床诊断率仍然很低,中度的 OSAHS 患者中 93%女性和 82%男性未得到诊断,是影响 2%~26%成年人的常见疾病^[11]。临床统计显示未经治疗的 OSAHS 患者 5 年病死率可达 11%~13%,全球每天约有 3000 人的死亡与 OSAHS 有关^[12],使其成为威胁患者生活质量和生命安全的危险杀手。

OSAHS 患者并发高血压的病理生理机制尚不完全清楚。近年研究发现 OSAHS 患者内皮依赖性血管舒张功能下降^[13],线粒体偶联因子 6(CF6)是新近发现的唯一的内源性前列环素 I₂(PGI₂)合成抑制因子,具有强烈的收缩血管的效应^[14]。有发现 CF6 也存在于血管内皮细胞膜,并证实血管内皮细胞膜是血液循环中 CF6 的重要来源。OSAHS 患者体内偶联因子 CF6 水平如何变化,在 OSAHS 患者合并高血压中作用如何,目前尚不甚清楚,因此,本研究采用酶联免疫吸附法检测 OSAHS 患者血浆 CF6 水平并探讨其与 OSAHS 患者血压的关系。

1 材料与方法

1.1 入选对象

选择我院 2009 年 10 月至 2009 年 12 月门诊及住院患者。经多导睡眠监测(polysomnography,PSG)系统确诊睡眠呼吸暂停综合征,并同时监测血压,排除可导致低氧血症的心、肺疾病以及继发性高血压的患者,选择其中 80 例患者作为研究对象。OSAHS 的诊断标准符合 2002 年《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(草案)》,即临床上有典型的夜间睡眠时打鼾及呼吸不规则、白天过度嗜睡,提示每夜 7h 睡眠中呼吸暂停及低通气反复发作在 30 次以上,或睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)大于或等于 5 次/h。高血压病的诊断标准符合 2005 年《中国高血压防治指南》,即 18 岁以上成年人高血压定义为:在未服抗高血压药物情况下收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg。患者既往有高血压病史,目前正在服用抗高血压药物,即使血压已低于 140/90 mmHg,仍应诊断为高血压。

排除标准:其它继发性高血压(如肾实质性及肾血管性,嗜铬细胞瘤,库欣综合征,醛固酮增多症,主动脉狭窄,药源性等),伴有糖尿病、甲状腺疾病、脑血管疾病、冠心病、慢性心功能不全、夜间哮喘、慢性阻塞性肺疾病、肝肾疾病、肿瘤等慢性消耗性疾病者,以及近 4 周内严重感染,采血前 7 天使用糖

皮质激素类、阿司匹林、硝酸酯类、ACEI(ARB)类及 CCB 类药物者。

1.2 分组

OSAHS 并发高血压组(A 组):选取 45 名经整夜多导睡眠监测诊断 OSAHS 患者,并同时测定血压,其诊断依据符合 2002 年《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(草案)》,并且需排除其它可引起低氧血症的心、肺疾病者。根据其是否继发高血压(要求出现 OSAHS 后至少三年继发高血压者)分为 OSAHS 合并高血压组(I 组)和单纯 OSAHS 组(II 组)。将 I 组中 12 例首诊高血压且未服用药物的 OSAHS 患者作为 A 组。单纯 OSAHS 组(B 组):在 II 组中匹配年龄、性别、是否吸烟以及体重指数,随机选择 11 名 OSAHS 患者作为 B 组,其血压在睡前及晨起后均在正常范围。单纯高血压组(C 组):选取 20 名首诊高血压患者作为 III 组,其判定标准符合 2005 年《中国高血压防治指南》。匹配年龄、性别、是否吸烟以及体重指数,随机选择 11 名未服用药物患者作为 C 组。健康对照组(D 组):选取 10 名健康体检者作为 D 组。

1.3 主要试剂

偶联因子 6 前体测定试剂盒(ELISA 法),购自美国 Groundwork Biotechnology Diagnostic Ltd.

1.4 主要仪器

低温超高速离心机(allerga 64R beckman,USA);低温冰箱(海尔);酶标仪(BioTeck Instruments)。

1.5 方法

1.5.1 血压、心率、颈围、腹围、身高、体重资料收集 血压测定均为不同日 3 次测量,测定前 5 分钟受试者保持静息,平卧位袖带法测定右上肢肱动脉血压,监测心率,以及其余各项数据均取 3 次测量的平均值。

1.5.2 多导睡眠资料的收集 采用多导睡眠监测系统进行整夜 PSG。

1.6 血浆标本收集

所有受试者均于清晨平卧位抽取空腹肘静脉血 2 mL 于含 EDTA 和抑肽酶抗凝管,24 小时内进行离心,4℃ 3000 r/min 离心 10 分钟,分离血浆,-20℃ 保存待测。

1.7 血浆 CF6 水平的测定

采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血浆中 CF6 的水平。血浆 CF6 结果用 ng/ml 表示,每份样品均设复孔,严格按照试剂盒和酶标仪说明书的操作步骤进行检测。

1.8 统计学分析

所有实验数据使用 SPSS13.0 for Windows 软件包处理。资料均进行正态性检验,正态性资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,样本间比较采用单因素方差分析后组间比较采用 LSD 检验;非正态分布资料以 $M \pm A$ 表示,采用非参数检验,进行两独立样本分析;研究资料间的相关性采用相关分析。计数资料的组间比较采用 χ^2 分析。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

对四组资料进行方差齐性检验,发现数据不符合正态分布,因而对资料分析采用非参数检验。对四组资料分别进行两独立样本秩和检验。发现 OSAHS 合并高血压组、单纯 OSAHS

组、单纯高血压组的血浆 CF6 水平均明显高于健康对照组,且有明显统计学意义 ($P < 0.01$);OSAHS 合并高血压组的血浆 CF6 水平明显高于单纯 OSAHS 组和单纯高血压组的血浆 CF6 水平($P < 0.01$, $P < 0.05$);而单纯 OSAHS 组和单纯高血压组的

血浆 CF6 水平虽均高于健康对照组,但两组之间无明显差异 ($P > 0.10$)。

OSAHS 合并高血压组、单纯 OSAHS 组、单纯高血压组以及健康对照组血浆 CF6 水平(表 1)。

表 1 血浆 CF6 水平($M \pm A$)
Table2 Plasma CF6 level($M \pm A$)

分组 (Group)	A 组(12 例) (A group, 12 sample)	B 组(11 例) (B group, 11 sample)	C 组(11 例) (C group, 11 sample)	D 组(6 例) (D group, 6 sample)
血浆 CF6 水平 (Plasma CF6 level)	48.1 $\pm$ 7.5●●	35.2 $\pm$ 1.9●▲▲	35.9 $\pm$ 4.8●●▲	27.0 $\pm$ 4.2

注:与 D 组比较,● $P < 0.05$,●● $P < 0.01$;与 A 组比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$ 。

*Note: Compare with D group, ● $P < 0.05$, ●● $P < 0.01$; Compare with A group, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$.

3 讨论

由于 OSAHS 患者合并高血压的病理生理机制尚不完全明确,睡眠结构紊乱以及神经和神经反射异常、炎症因子水平及其它等许多因素可能与之有关^[15,16],近来多项研究结果表明 OSAHS 患者存在血管内皮细胞功能的损害^[17],而血管内皮损伤可以导致继发性内皮活性物质的改变,在 OSAHS 高血压的发生发展过程中具有极为重要的作用^[18]。

正常血管内皮功能具有调节血管张力,通过合成、释放内源性舒张因子(EDRF)或内源性收缩因子(EDCF)作用于血管平滑肌,对血管张力发挥重要的局部调节作用,从而影响外周阻力和血压^[19]。PGI2 与 CF6 是一对由血管内皮细胞分泌的 EDRF/EDCF,血液循环中的 PGI2 主要由血管内皮细胞合成,PGI2 直接与血管平滑肌细胞膜上的特异受体结合,激活腺苷酸环化酶(cAMP),升高胞内 cAMP 水平,起到强效舒张血管作用,OSAHS 患者循环系统 PGI2 含量降低,循环系统中 EDRF/EDCF 含量失衡,出现缩血管效应,引起血压的升高。CF6 是迄今发现的体内唯一的内源性 PGI2 合成抑制因子。血管内皮细胞膜是血液循环中 CF6 的重要来源,缺氧导致的组织损伤和高浓度葡萄糖可使内皮中 CF6 进入血液循环,同时 CF6 的释放与剪切力作用的时间与强度成正相关,CF6 抑制磷脂酶 A2 的活性,减少花生四烯酸的释放,从而影响 PGI2 合成,具有强烈的血管收缩效应^[20]。临床研究发现^[21]原发性高血压患者血浆 CF6 水平明显高于健康对照组。

本研究的发现提示 OSAHS 患者可能由于呼吸节律紊乱造成反复的低氧、剪切力改变而导致内皮功能破坏,进而 CF6 释放增加,通过减少 PGI2 合成原料间接造成 PGI2 含量下降,使得血浆中 EDRF/EDCF 含量失衡,短期内该类患者以睡时以及醒后血压升高,长期发展的结果造成血管平滑肌增生肥厚,形成持续高血压,即 CF6 可能通过 PGI2 途径升高血压。但尚不能确定 CF6 的升高在 OSAHS 患者继发高血压中是否起主导作用,有待于进一步研究探讨。

今后可在 OSAHS 患者中动态或者前瞻性监测 CF6 水平,对于该类患者高血压、冠心病、心律失常等并发症的预测、治疗、疗效观察、预后等,CF6 将成为新的重要靶点,具有极其显著的潜在临床意义。

参考文献(References)

- [1] Ogun C, Ket S, Bilgen T, et al. Insertion/deletion Polymorphism and serum activity of the angiotensin converting enzyme in Turkish patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. Biochem Genet, 2010, 25 [Epub ahead of print]
- [2] Nieto FJ, Young TB, Bonnie KL, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study Sleep Heart Health Study[J]. JAMA, 2000, 283: 1829-1836
- [3] Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: ambulatory blood pressure[J]. Hypertens Res, 2009, 32(6): 428-432
- [4] He QY, Feng J, Zhang XL, et al. Relationship of daytime blood pressure and severity of obstructive sleep apnea among Chinese:a multi center investigation in china[J]. Chin Med J, 2010, 123(1): 18-22
- [5] Baguet JP, Hammer L, Levy P, et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients[J]. Hypertens, 2005, 23: 521-527
- [6] Sharabi Y, Scope A, Chorney N, et al. Diastolic blood pressure is the first to rise in association with early subclinical obstructive sleep apnea: lessons from periodic examination screening [J]. Am J Hypertens, 2003, 16: 236-239
- [7] Lurbe E, Torro I, Alvarez V, et al. Prevalence, Persistence, and Clinical Significance of Masked Hypertension in Youth [J]. Hypertens, 2005, 45: 493-498
- [8] Silverberg DS, Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension [J]. Curr Hypertens Rep, 2001, 3: 209-215
- [9] Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease[J]. Am Coll Cardiol, 2008, 52: 686-717
- [10] Lologn AG, Perilkowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug resistant hypertension [J]. Hypertens, 2001, 19: 2271-2277
- [11] Lettieri CJ, Eliasson AH, Andrada T, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: Are we missing an at-risk population [J]. Clin Sleep Med, 2005, 1(4): 381-385
- [12] Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults [J]. N Engl J Med, 1993, 328: 1230-1235

- methods for detecting respiratory viruses [J]. Chinese Journal of Microbiology and Immunology, 2013, (7): 541-544
- [10] 罗红艳, 兰小梅, 曹丽, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者早期肾损害的生物标志物评价[J]. 宁夏医科大学学报, 2013, 35(6): 626-630
- Luo Hong, Lan Xiao-mei, Cao Li, et al. Relative Biomarkers of Early Stage Renal Injury in Patients with the Chronic Hypoxia [J]. Journal of Ningxia Medical University, 2013, 35(6): 626-630
- [11] Chen Chun-min. The survey and correlation study of the self-concept and emotional disorder of the patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Medical Journal of Chinese People's Health, 2013, (2): 8-9
- [12] Guo Ai-min, Han Jiang-na, Wu Zheng-lai, et al. Functional status of patients with chronic obstructive pulmonary disease: Concept and measurement[J]. Chinese Journal of Nursing, 2010, 45(1): 82-85
- [13] Zhou En-fei, Luo Yong, Xu Wei-guo, et al. Standardized Treatment and Management of COPD (A Questionnaire by Local physicians in Shanghai Suburban Areas [J]. Clinical Misdiagnosis & Mistherapy, 2010, 23(1): 9-11
- [14] Lv Jian-kuang. Feasibility discussion for formulating chronic obstructive lung disease of the guidance principle of clinical study on traditional Chinese medicine [J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2013, 29(6): 477-480
- [15] Shen Fei, Han Yi-ping, Wu Xue-zhi, et al. Drug Use among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Community[J]. Chinese General Practice, 2013, 16(13): 1530-1532
- [16] Hui Fu-xin, Wu Yan, Wang Jia-kun. Correlation between virus infections and chronic obstructive pulmonary disease [J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2011, 15(23): 113-114
- [17] Wu Yan, Hui Fu-xin, Zhao Yin-ying, et al. Effect of virus infections on T lymphocyte subsets in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Journal of Shandong University (Health Science), 2011, 49(11): 117-119
- [18] Cui Wen-jie, Ding Ning, Zhou Ning. Effect of viral infection on the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Acta Academiae Medicinae Xuzhou, 2008, 18(11): 712-715
- [19] Ma Guan-hua, Yang Kun, Li Min. Immune pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease with respiratory syncytial virus infection [J]. International Journal of Respiration, 2009, 29(21): 1325-1328
- [20] Ye Feng, He Li-xian, Cai Bo-qiang, et al. Spectrum and antimicrobial resistance of common pathogenic bacteria isolated from patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in mainland of China [J]. Chinese Medical Journal, 2013, 126(12): 2207-2214

(上接第 5876 页)

- [13] Rao M, Rajda G, Uppuluri S, et al. The role of continuous positive pressure in the treatment of hypertension in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a review of randomized trials[J]. Rev Recent Clin Trials, 2010[Epub ahead of print]
- [14] Stephanie W, Watts. Vasoconstriction caused by the ATP synthase subunit- coupling factor 6: a new function for a historical enzyme[J]. Hypertension, 2005, 46: 1100-1102
- [15] Kobayashi M, Miyazawa N, Takeno M, et al. Circulating carbon monoxide level is elevated after sleep in patients with obstructive sleep apnea[J]. Chest, 2008, 134(5): 904-910
- [16] Franquini JV, Medeiros AR, Andrade TU, et al. Influence of renal denervation on blood pressure, sodium and water excretion in acute total obstructive apnea in rats [J]. Braz J Med Biol Res, 2009, 42(2): 214-219
- [17] Atkeson A, Yeh SY, Malhotra A, et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2009, 51(5): 351-362
- [18] Karkoulas K, Lykouras D, Sampsonas F, et al. The role of endothelin-1 in obstructive sleep apnea syndrome and pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and endothelin-1 antagonists[J]. Curr Med Chem, 2010, 16[Epub ahead of print]
- [19] Patel SR, Zhu X, Storfer-Isser A, et al. Sleep duration and biomarkers of inflammation[J]. Sleep, 2009, 32(2): 200-204
- [20] 任永生, 蒋宏峰, 蒋维, 等. 高血压病人血浆线粒体偶联因子 6 的变化[J]. 高血压杂志, 2003, 11(1): 19-21
- Ren Yong-sheng, Jiang Hong-feng, Jiang Wei, et al. Alteration of Mitochondrial Coupling Factor 6 in Essential Hypertension [J]. Chinese Journal of Hypertension, 2003, 11(1): 19-21
- [21] Osanai T, Tomita H, Yamada M, et al. Coupling factor 6-induced prostacyclin inhibition is enhanced in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats [J]. J Hypertens, 2009, 27(9): 1823-1828