

· 论 著 ·

# OSAS 患者胰岛素抵抗与患者心功能及心血管事件的关系

郑彩凤, 张文须

(北京市房山区第一医院呼吸科 102400)

**摘要:**目的 探讨呼吸睡眠暂停综合征(OSAS)患者胰岛素抵抗与患者心功能及心血管时间的关系。方法 选取 2015 年 8 月至 2016 年 8 月在该院住院的 88 例 OSAS 的患者作为研究, 并以同期健康体检的 20 例健康人群作为对照组, 抽血监测患者糖代谢指标评价患者胰岛素抵抗水平, 对比两组患者胰岛素抵抗及糖代谢的指标, 探讨 OSAS 患者血清胰岛素抵抗与患者心功能及心血管事件的关系。结果 观察组患者 HOMA-IR、FPG、FINS 均明显高于健康对照组, 观察组患者 LVEF 为  $(58.7 \pm 5.6)\%$ , 明显低于对照组患者, LVEDP、RVEDP、mPAP 分别  $(8.6 \pm 1.8)$ 、 $(5.4 \pm 0.9)$ 、 $(25.4 \pm 1.9)$  mm 明显高于对照组患者, 多因素分析结果显示提示  $LVEF < 55\% (P = 0.014)$ 、 $HOMA-IR > 4.5 (P = 0.04)$  是患者心血管事件的独立风险因素。结论 胰岛素抵抗与 OSAS 患者心功能存在明显相关性。

**关键词:**胰岛抵抗; 呼吸睡眠暂停综合征; 心功能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.07.027

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)07-0941-03

## Relationship between insulin resistance with cardiac function and cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnea syndrome

ZHENG Cai feng, ZHANG Wenxu

(Department of Respiratory Medicine, Fangshan District First Hospital, Beijing 102400, China)

**Abstract: Objective** To study the relationship between insulin resistance with cardiac function and cardiovascular events in the patients with obstructive sleep apnea syndrome(OSAS). **Methods** Eighty—eight cases of SHAS in our hospital from August 2015 to August 2016 were selected as the research subjects, and contemporaneous 20 persons undergoing healthy physical examination served as the control group. The blood glucose metabolism indicators were detected for evaluating the level of insulin resistance. The insulin resistance and glucose metabolism indexes were compared between the two groups. The relationship between insulin resistance with cardiac function and cardiovascular events in the OSAS was investigated. **Results** BMI, HOMA-IR, FPG and FINS in the observation group were  $(28.1 \pm 3.9)$ ,  $(4.7 \pm 1.9)$ ,  $(4.8 \pm 0.9)$  and  $(19.8 \pm 3.7)$  respectively, which were significantly higher than those in the healthy control group, LVEF in the observation group was  $(58.7 \pm 5.6)\%$ , which was significantly lower than that in the control group, LVEDP, RVEDP and mPAP in the observation group were  $8.6 \pm 1.8$ ,  $5.4 \pm 0.9$  and  $25.4 \pm 1.9$  respectively, which were significantly higher than those in the control group, the multivariate analysis results indicated that  $LVEF < 55\% (P = 0.014)$  and  $HOMA-IR > 4.5 (P = 0.04)$  were the independent risk factors for cardiovascular events in OSAS patients. **Conclusion** The insulin resistance has obvious correlation with the cardiac function in OSAS patients.

**Key words:**insulin resistance; obstructive sleep apnea syndrome; cardiac function

呼吸睡眠暂停综合征(OSAS)是由于上呼吸道阻塞导致的呼吸暂停, 患者临床表现为以慢性间歇缺氧引起的夜间睡眠障碍、低氧血症、嗜睡、记忆力下降等为主<sup>[1-2]</sup>。胰岛素抵抗是 OSAS 患者重要病理生理特点, 长期的睡眠暂停诱导体内糖代谢异常, 刺激胰岛素抵抗的发生<sup>[3-4]</sup>。OSAS 患者多存在高血压、慢性糖耐量异常, 脂肪肝、高凝、炎症状态及心功能不全等并发症<sup>[5]</sup>。研究证实 OSAS 患者心血管事件发生率明显高于其他患者, 胰岛素抵抗是患者并发症发生的核心环节之一<sup>[6]</sup>。并患有 OSAS 的心血管病患者发生各类心脑血管不良事件的风险性要高于无或仅有轻度 OSAS 的患者。OSAS 不仅与组成代谢综合征的各个心血管危险因素独立相关, 而且与代谢综合征总发病率相关。心脏彩超是评价患者心功能的重要检测手段之一, 能直接准确的反应患者心脏收缩和舒张功能, 本研究分析本院 88 例患者的临床资料, 探讨 OSAS 患者胰岛素抵抗水平与心功能、心血管事件的关系, 现将研究结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

88 例 OSAS 患者为 2015 年 8 月至 2016 年 8 月在本院就诊, 并确诊为 OSAS 的患者, OSAS 的诊断参照中

华医学会制定的诊断标准<sup>[7]</sup>, 纳入标准:(1)符合 OSAS 的诊断标准, 所有患者知情同意本研究; (2)依从性好, 能完成随访; 排除标准:(1)合并气道狭窄、COPD 等可以导致呼吸睡眠暂停的疾病; (2)精神异常、妊娠、哺乳的患者; (3)合并哮喘; (4)既往接受过治疗的 OSAS; (5)糖尿病、甲状腺功能亢进或减退等其他内分泌系统疾病可能影响糖代谢水平检测的疾病。并以 20 例健康体检人群作为对照组。其中观察组患者男性 44 例, 女性 44 例,  $BMI(22.4 \pm 3.2)kg/m^2$ , 平均年龄  $(42.7 \pm 5.2)$  岁, 对照组患者男性 10 例, 女性 10 例,  $BMI(22.6 \pm 3.1)kg/m^2$ , 平均年龄  $(43.1 \pm 5.4)$  岁, 两组性别、年龄、BMI 对比差异无统计学意义, 具有可比性,  $P > 0.05$ , 本研究经本院伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。

**1.2 睡眠检测** 所有患者采用床旁多导呼吸睡眠监测仪监测(美国 Novametrics Medical)进行睡眠检测, 均符合中华医学会制定的 OSAS 的诊断<sup>[7]</sup>。

**1.3 其他指标测量** 行呼吸睡眠监测前晚上测量身高、体重并计算 BMI; 空腹 12 h 以上采静脉血, 离心后, 用化学发光方法检测胰岛素水平, 根据稳态模型评分公式  $HOMA = (\text{空腹胰}$

岛素×空腹血糖)/22.5,计算胰岛抵抗指数。心功能检测:采用心脏彩超多普勒超声诊断仪测量:左室射血分数(LVEF%)、肺动脉压(mPAP)、右心室舒张末期压力(RVEDP)、左心室舒张末容积(LVEDP)。

**1.4 心血管事件随访** 以心血管事件发生为终点事件,心血管事件为:心绞痛、急性心肌梗死、有症状性心力衰竭、心律失常。所有患者均随访到 2016 年 11 月 31 日,记录随访期间患者发生心血管事件情况。出现 2 次或 2 次以上心血管事件的患者以第一次心血管事件为随访终点,并记录为 1 次心血管事件。心血管事件的诊断均符合中华医学会制定的相关诊断标准<sup>[8]</sup>,心血管事件的诊断资料由 2 名以上的医生进行核实,若 2 名医生存在意见差异,则由第 3 位医生加入进行核实诊断。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS20.0 软件录入数据并进行分析,符合正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较分析采用 *t* 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 观察组和对照组患者各指标比较** 观察组患者 HOMA-IR、FPG、FINS 均明显高于健康对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 OSAS 患者临床指标与健康对照组对比

组别	n	HOMA-IR	FPG(mmol/L)	FINS ( $\bar{x} \pm s$ )
对照组	20	2.2 ± 1.2	3.2 ± 1.1	11.5 ± 4.2
观察组	88	4.7 ± 1.9 <sup>a</sup>	4.8 ± 0.9 <sup>a</sup>	19.8 ± 3.7 <sup>a</sup>

注:与对照组相比,<sup>a</sup>: $P < 0.05$ 。

**2.2 两组患者心功能指标比较** 观察组患者 LVEF 为(58.7 ± 5.6)%,明显低于对照组患者,LVEDP、RVEDP、mPAP 明显高于对照组患者,差异具有统计学意义, $P < 0.05$ ,见表 2。

表 2 两组患者心功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	LVEF (%)	LVEDP (mm)	RVEDP (mm)	mPAP (mm)
对照组	20	65.4 ± 3.8	5.3 ± 2.3	3.4 ± 1.2	21.4 ± 2.3
观察组	38	58.7 ± 5.6 <sup>a</sup>	8.6 ± 1.8 <sup>a</sup>	5.4 ± 0.9 <sup>a</sup>	25.4 ± 1.9 <sup>a</sup>

注:与对照组患者比较,<sup>a</sup>: $P < 0.05$ 。

**2.3 HOMA-IR 对患者心血管事件的预测价值** 以 LVEF、LVEDP、RVEDP、mPAP、年龄、性别、BMI、HOMA-IR、FPG、FINS 为自变量,以心绞痛、急性心肌梗死、有症状性心力衰竭、心律失常为终点事件。多因素分析结果提示 LVEF < 55% ( $P = 0.014$ )、HOMA-IR > 4.5 ( $P = 0.04$ ) 是患者心血管事件的独立风险因素。见表 3。

表 3 HOMA-IR 对患者心血管事件的预测价值

变量	心血管事件		
	HR	95%CI	P
LVEF < 55%	2.74	1.32 ~ 1.98	0.014
HOMA-IR > 4.5	1.45	1.07 ~ 2.14	0.04

## 3 讨 论

OSAS 主要是由于气道狭窄导致的睡眠时呼吸暂停,导致夜间低氧血症的发生。上呼吸道腔的狭小,呼吸系统功能的紊乱,唤醒阈值的降低以及肺容积的减少和上呼吸道扩张肌功能的失调一直都是 OSAS 发生的诱发因素,而客观上的风险因

素如肥胖、男性、年龄、更年期、吸烟也是其高发的风险因素。患者往往因机体缺氧、高碳酸血症、睡眠片段化和日间嗜睡症状。长期发生以上紊乱不仅会降低日间工作效率,而且会增加意外事件的发生,导致机体代谢障碍、损害认知功能,发生心血管疾病。OSAS 与肥胖、胰岛素抵抗之间存在潜在的联系<sup>[9]</sup>。胰岛素抵抗是 OSAS 的临床表现,也参与 OSAS 的病理生理进展。OSAS 多存在代谢综合征,表现为高胰岛素水平、胰岛素抵抗、脂质代谢异常等<sup>[10-11]</sup>。胰岛素抵抗是代谢综合征的关键因素,而代谢紊乱又可能加重 OSAS 的病情,二者互为因果,互相叠加。本研究结果显示观察组患者 BMI、HOMA-IR、FPG、FINS 均明显高于健康对照组,提示 OSAS 患者存在明显糖代谢异常,患者空腹血糖、胰岛素及胰岛抵抗指数均明显高于健康人群,这就意味着 OSAS 患者机体糖代谢紊乱,进一步佐证胰岛素抵抗是患者 OSAS 主要病理生理机制之一。

心脏彩超是评价患者心功能状态的主要工具之一,OSAS 患者睡眠期间长期血压波动,容易心功能衰竭,心室重构<sup>[12-13]</sup>。OSAS 患者病情不同,患者血压水平及心功能状态不同<sup>[14]</sup>。本研究结果显示观察组患者 LVEF 为(58.7 ± 5.6)%,明显低于对照组患者,LVEDP、RVEDP、mPAP 分别(8.6 ± 1.8)、(5.4 ± 0.9)、(25.4 ± 1.9)mm 明显高于对照组健康者,提示 OSAS 患者存在心功能异常,这就意味着 OSAS 患者机体存在心功能异常情况。本研究探讨胰岛素抵抗水平与患者心功能的关系发现,胰岛素抵抗严重的患者 LVEF 明显更低,而且间隔厚度更高,这就意味着胰岛素抵抗越严重的患者心功能越差,这可能与胰岛素抵抗严重的患者夜间血压波动更明显,容易造成心室肥厚和心力衰竭。国外学者,也证实了胰岛素抵抗水平与患者心脏功能密切相关,进一步证实了胰岛素抵抗在 OSAS 患者心功能恶化中的作用<sup>[15]</sup>。

OSAS 与许多心脑血管疾病发生有着密切的联系,如脑卒中、心肌梗死等,OSAS 在死亡率或心血管不良事件发生率上有巨大影响。OSAS 夜间呼吸暂停,引起的低通气低氧血症及交感系统的激活一直被认为是引发心血管疾病、导致心脑血管意外事件的机制。许多研究也已经报道,长期慢性低氧的刺激,交感神经系统的激活,氧化应激,全身系统炎症以及内皮细胞功能的丧失都是导致动脉硬化、引发心脑血管疾病的主要致病机制,而等研究证实了胰岛素抵抗可能与患者心脑血管事件发生具有密切的关系。本研究结果显示:以 LVEF、LVEDP、RVEDP、mPAP、年龄、性别、BMI、HOMA-IR、FPG、FINS 为自变量,以心绞痛、急性心肌梗死、有症状性心力衰竭、心律失常为终点事件。多因素分析结果提示 LVEF < 55% ( $P = 0.014$ )、HOMA-IR > 4.5 ( $P = 0.04$ ) 是患者心血管事件的独立风险因素。心血管事件的发生是导致患者 OSAS 患者死亡和致残的主要原因之一。本研究随访了患者心绞痛、急性心肌梗死、有症状性心力衰竭、心律失常,采用 Logistic 回归分析探讨 OSAS 心血管事件与患者体质质量、糖代谢的指标、胰岛素抵抗等指标,结果发现 HOMA-IR、LVEF 是患者心血管事件发生的独立危险因素,这就提示胰岛素抵抗可能通过影响患者糖代谢,影响患者血压等途径影响患者血管功能、心脏功能,从而影响心血管事件的发生。治疗 OSAS 有利于改善患者因缺氧而加重的胰岛素抵抗,重视 OSAS 存在的胰岛素抵抗及相关的代谢综合征对减少其增加的心血管危险性有重要的临床意义,这可能是胰岛素抵抗导致的糖代谢紊乱可能进一步促进血管内皮损伤和血管弹性,从而诱发心脑血管事件。

综上所述,OSAS 患者存在明显的代谢综合征,患者存在胰岛素抵抗。本研究证实胰岛素抵抗与患者(下转第 945 页)

- [10] 杨朵, 辛续丽, 马东媛, 等. 痰培养标本合格性评估标准的比较[J]. 检验医学, 2012, 27(9): 773-775.
- [11] 冯靖, 陈宝元, 无创正压通气治疗有效的证据[J]. 国外医学(呼吸系统分册), 2004, 24(3): 125-127.
- [12] Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2003, 326(4): 185-189.
- [13] 杜军. 探讨无创呼吸机辅助呼吸在重症肺炎致呼吸衰竭抢救中的应用价值[J]. 中国实用医药, 2015, 10(1): 93-94.
- [14] 中华医学会呼吸病学分会呼吸生理与重症监护学组. 无创正压通气临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(2): 86-98.
- [15] 范铁兵, 杨志旭. 重症肺炎证治体会[J]. 中国中医急症, 2013, 30(1): 73-74.
- [16] Pluym M, Kabir AW, Gohar A. The use of volume assured pressure support noninvasive ventilation in acute and chronic respiratory failure: a practical guide and literature review[J]. Hospital Practice, 2015, 43(5): 299-307.
- [17] 王秀岩, 徐思成, 刘光明, 等. 有创-无创序贯性机械通气治疗急性呼吸衰竭窘迫综合征的时机探讨论[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(5): 330-334.
- [18] 陈林, 谭小武, 丁罗生, 等. 无创正压通气治疗重症免疫抑制相关性肺病 28 例[J]. 中南医学科学杂志, 2011, 39(5): 538-540.
- [19] 王运. 早期无创正压通气治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的临床研究[J]. 中国医学创新, 2014, 11(6): 113-115.
- [20] Schnell D, Timsit JF, Darmon M, et al. Noninvasive mechanical ventilation in acute respiratory failure: trends in use and outcomes[J]. Intensive Care Med, 2014, 40(4): 582-591.
- [21] Keenan SP, Powers CE, McCormack DG. Noninvasive positive pressure ventilation in patients with milder chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomized controlled trial[J]. Respir Crit Care, 2005, 50(5): 610-616.
- [22] Antonelli M, Conti G, Buff M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial[J]. JAMA, 2000, 283(2): 235-241.
- [23] 罗益锋, 谢灿茂, 曾勉, 等. 无创通气治疗肾移植术后巨细胞病毒肺炎疗效观察[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2008, 11(6): 431-434.
- [24] 王君磊, 杨燕. 无创正压通气治疗 60 例急性呼吸衰竭患者的效果观察[J]. 医药前沿, 2016, 6(2): 221-222.
- [25] Molina R, Bernal T, Borges M, et al. Ventilatory support in critically ill hematology patients with respiratory failure[J]. Crit Care, 2012, 16(4): R133.

(收稿日期: 2016-09-04 修回日期: 2016-11-05)

(上接第 942 页)

心功能密切相关, OSAS 胰岛素抵抗水平是患者心血管事件的独立风险因素, 胰岛素抵抗可能参与影响 OSAS 的心血管事件的发生发展。

## 参考文献

- [1] 张学民, 韩方, 蒋京军, 等. 主动脉夹层和呼吸睡眠暂停综合征的关系研究[J]. 中华普通外科杂志, 2011, 26(2): 105-108.
- [2] 袁俊梅, 姚志军. 阻塞性呼吸睡眠暂停综合征 18 例[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(11): 830-864.
- [3] 古力曼·努尔开勒地, 伊力多斯·艾合塔木夫, 买尔哈巴, 等. 阻塞性呼吸睡眠暂停低通气综合征患者胰岛抵抗与糖耐量受损分析[J]. 医学综述, 2014, 20(22): 4176-4178.
- [4] 周燕, 唐灵, 陈梅啼, 等. 老年阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者血清脂联素、抵抗素的变化及其与胰岛素抵抗的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(24): 3621-3623.
- [5] 李洁, 谢晶, 姜懋, 等. 阻塞性呼吸睡眠暂停综合征与高血压的研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2016, 41(2): 212-217.
- [6] 陆治平, 黄进, 丁畅, 等. 血清 IL-6、CRP 在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征并发冠心病患者发病中的作用[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(33): 6505-6508.
- [7] 陈宝元, 何权瀛. 进一步规范阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的诊断与治疗[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(1): 5-6.
- [8] 郑刚. 他汀类药物在糖尿病患者心血管事件一级预防中的新证据和新指南[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(1): 125-127.
- [9] 邵琦, 任颖, 殷善开, 等. OSAS 代谢紊乱特征及其与胰岛素抵抗的关系[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2007, 27(10): 1254-1257.
- [10] 张希龙. 睡眠呼吸暂停综合征与糖尿病及代谢综合征[J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(16): 1261-1263.
- [11] Destors M, Tamisier R, Galerneau LM, et al. Pathophysiology of obstructive sleep apnea syndrome and its cardio-metabolic consequences[J]. Presse Med, 2017, 46(16): S0755-4982.
- [12] 马丽, 万自芬. 重叠综合征 32 例临床分析[J]. 贵州医药, 2010, 34(8): 726-727.
- [13] 秦芳, 才·孟更图亚, 张慧敏, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与左心室重构相关性的多因素分析[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(4): 279-283.
- [14] 李芳, 夏晓青, 张懋, 等. 阻塞性呼吸睡眠暂停对血压和心功能状态的影响[J]. 宁夏医学院学报, 2007, 29(4): 389-391.
- [15] Souza FJ, Evangelista AR, Silva JV, et al. Cervical computed tomography in patients with obstructive sleep apnea: influence of head elevation on the assessment of upper airway volume[J]. J Bras Pneumol. 2016, 42(1): 55-60.

(收稿日期: 2016-11-18 修回日期: 2017-01-10)