

高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者缺氧参数与内皮功能障碍的相关性

尹诗琦^{1,2,3}, 魏茂提², 俞宏达⁴, 屈春乐^{2,3}, 石雷雷⁵, 李玉明³, 杨宁^{1,3}

1. 承德医学院研究生学院, 河北 承德 067000; 2. 泰达国际心血管病医院高血压科; 3. 天津康汇医院高血压科;
4. 天津市胸科医院心内科; 5. 天津医科大学研究生学院

摘要: 目的 研究高血压合并不同严重程度的阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者缺氧参数与血管内皮功能障碍的关联。**方法** 采用横断面研究设计。纳入于2020年4月至2023年7月在泰达国际心血管病医院高血压科就诊或于2023年12月至2024年9月在天津康汇医院高血压科就诊的高血压患者629例, 年龄为(39.21±8.87)岁, 男性占77.6%(488/629), 女性占22.4%(141/629)。对患者进行夜间睡眠呼吸监测, 根据呼吸暂停低通气指数(AHI)将患者分为单纯高血压组(AHI<5次/h, n=205)、高血压合并轻度OSAHS组(AHI 5~<15次/h, n=227)、高血压合并中度OSAHS组(AHI 15~<30次/h, n=112)、高血压合并重度OSAHS组(AHI≥30次/h, n=85)。通过肱动脉超声测定血流介导的血管舒张功能(FMD)来评估患者的血管内皮功能障碍情况。采用多因素线性回归分析方法分析缺氧参数与内皮功能障碍之间的关系。采用受试者操作特征(ROC)曲线初步评价血氧饱和度低于90%的时间(TS90%)诊断高血压合并重度OSAHS患者发生严重内皮功能障碍的性能。**结果** 高血压合并轻度、中度、重度OSAHS患者的FMD分别为(4.38±2.25)%、(4.20±1.96)%、(3.95±2.04)%, 低于单纯高血压组患者的(5.56±2.66)%($F=15.465, P<0.001$)。多因素线性回归分析显示, 在校正了估算的肾小球滤过率(eGFR)、尿酸等因素后, 高血压合并重度OSAHS组中TS90%对FMD有独立影响($B=-0.008, P=0.006$)。高血压合并重度OSAHS组中TS90%诊断严重内皮功能障碍的ROC曲线下面积为0.692(95%CI 0.579~0.806, $P<0.001$), 最佳截断值为30.25 min, 灵敏度为80.43%, 特异度为56.41%。**结论** 在高血压合并重度OSAHS患者中, TS90%是内皮功能障碍的独立影响因素。

关键词: 高血压; 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 血氧饱和度低于90%的时间; 内皮功能障碍

Correlation between hypoxia parameters and endothelial dysfunction in patients with hypertension and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome

YIN Shiqi^{1,2,3}, WEI Maoti², CHOU Hongda⁴, QU Chunle^{2,3}, SHI Leilei⁵, LI Yuming³, YANG Ning^{1,3}

1. Graduate School of Chengde Medical University, Chengde, Hebei 067000, China; 2. Hypertension Department, TEDA International Cardiovascular Hospital; 3. Hypertension Department, Tianjin Kanghui Hospital; 4. Cardiology Department, Tianjin Thoracic Hospital; 5. Graduate School of Tianjin Medical University

Abstract: Objective To investigate the association between hypoxia parameters and vascular endothelial dysfunction in patients with hypertension combined with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) of different severity.

Methods A cross-sectional study was conducted. A total of 629 hypertensive patients, aged (39.21±8.87) years, who visited the Hypertension Department of TEDA International Cardiovascular Hospital from April 2020 to July 2023 or Tianjin Kanghui Hospital from December 2023 to September 2024, were included. Male patients accounted for 77.6% (488/629) and female patients accounted for 22.4% (141/629). The patients underwent portable sleep monitoring and were categorized into 4 groups based on the apnea-hypopnea index (AHI): essential hypertension without OSAHS group (AHI<5 events/hour, n=205), hypertension with mild OSAHS group (AHI 5 to <15 events/hour, n=227), hypertension with moderate OSAHS group (AHI 15 to <30 events/hour, n=112), and hypertension with severe OSAHS group (AHI≥30 events/hour, n=85). Vascular endothelial function was assessed via brachial artery flow-mediated dilation (FMD). Multivariate linear regression analysis was used to assess the correlation between hypoxia parameters and endothelial dysfunction. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to preliminarily evaluate the diagnostic

performance of the time spent below oxygen saturation of 90% (TS90%) on severe endothelial dysfunction in hypertensive patients with severe OSAHS. **Results** FMD in the hypertension with mild, moderate, and severe OSAHS group was $(4.38 \pm 2.25)\%$, $(4.20 \pm 1.96)\%$, and $(3.95 \pm 2.04)\%$, respectively, which was lower than that in the essential hypertension group $[(5.56 \pm 2.66)\%]$ ($F=15.465$, $P<0.001$). Multivariate linear regression analysis showed that, after adjusting for estimated glomerular filtration rate (eGFR), uric acid, and other factors, TS90% had an independent impact on FMD in the hypertension with severe OSAHS group ($B=-0.008$, $P=0.006$). In the hypertension with severe OSAHS group, the area under the ROC curve (AUC) for TS90% diagnosing severe endothelial dysfunction was 0.692 (95%CI: 0.579 to 0.806; $P<0.001$). The optimal cut-off value was 30.25 minutes, with a sensitivity of 80.43% and a specificity of 56.41%. **Conclusion** In hypertensive patients with severe OSAHS, TS90% is an independent influencing factor for endothelial dysfunction.

Keywords: hypertension; obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; time spent below oxygen saturation of 90%; endothelial dysfunction

高血压是我国最常见的慢性疾病,2018年我国成人高血压患病率为27.5%^[1],近年来我国高血压患病率持续增高,中青年中尤为显著。血压升高可诱导内皮功能障碍,进一步引起血管结构和功能改变,导致靶器官损害,进而导致心脑血管事件的发生。阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)是反复发生的完全呼吸暂停和部分低通气上气道阻塞事件,导致间歇性缺氧(intermittent hypoxia, IH)、自主神经波动和睡眠片段化。目前估计我国30~69岁成人中有1.76亿 OSAHS患者^[2]。高血压患者中30%~50%合并 OSAHS^[3]。OSAHS引起的反复低氧血症和复氧可导致氧化应激和系统性炎症,协同促进内皮功能障碍,从而促进冠状动脉粥样硬化和急性心肌梗死等事件的发生^[4]。

高血压与 OSAHS 相关的 IH 均可能诱发内皮功能障碍,进而促进动脉粥样硬化及心血管疾病的发生。当高血压患者合并 OSAHS 时,两者在病理生理机制上存在交互作用,共同导致血管内皮功能障碍和动脉僵硬度增加,进而加速心血管疾病的发生发展。尽早识别易于发生内皮功能障碍的高危患者并加以干预,有助于预防心血管事件的发生。

肱动脉血流介导的血管舒张功能(flow-mediated dilation, FMD)是利用肱动脉超声评估内皮功能的无创方法,其对早期内皮功能的诊断具有一定的价值^[5]。本研究通过 FMD 评估内皮功能障碍程度。

目前呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)是评估 OSAHS 患者夜间阻塞性睡眠呼吸暂停时间的金标准,但是 AHI 并不能充分反映间歇性低氧血症的缺氧程度及缺氧时间^[6]。本研究纳入 AHI、氧减指数(oxygen desaturation index, ODI)、血氧饱和度低于90%的时间(time spent below oxygen saturation of 90%, TS90%)^[7]、平均血氧饱和度(mean arterial oxygen saturation, MSpO₂)、最低血氧饱和度(lowest arterial oxygen saturation, LSpO₂)、睡眠呼吸暂停最长时间、睡

眠呼吸暂停平均时长共7个不同的缺氧指标,通过横断面研究探讨高血压合并不同程度 OSAHS 人群中缺氧参数与内皮功能障碍的关联。

1 对象与方法

1.1 对象 研究对象来源于2020年4月至2023年7月在泰达国际心血管病医院高血压科就诊的高血压患者592例及2023年12月至2024年9月在天津康汇医院高血压科就诊的高血压患者102例,根据排除标准共排除65例,最终纳入高血压患者629例。

入选标准:①年龄≥18周岁,性别不限;②高血压确诊患者,此次就诊确诊及既往确诊不限;③已完成病史采集,已完善夜间睡眠呼吸监测、FMD检测及血常规、肝肾功能等实验室检查;④签署知情同意书。

排除标准:①除 OSAHS 外,存在肾动脉狭窄、原发性醛固酮增多症等其他继发性高血压病因;②糖尿病;③慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、严重支气管扩张;④先天性心脏病、肥厚性心肌病、扩张性心脏病、心包炎;⑤肝肾功能不全、甲状腺异常;⑥外周动脉疾病;⑦妊娠妇女;⑧长期服用叶酸类药物、避孕药、抗抑郁类药物;⑨近期有输血史;⑩检测前24h服用镇静安眠类药物;⑪急性感染性疾病,自身免疫性疾病,血液病,恶性肿瘤。

本研究经过泰达国际心血管病医院伦理委员会批准,批件号[2022]-1115-1号,经伦理委员会批准免签知情同意书。同时,研究已经过天津康汇医院临床伦理委员会审查并批准(批准号:KHYY005)。本研究已在临床研究网站注册,备案号为MR-12-25-007955。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集高血压科就诊患者的一般情况[性别、年龄、高血压持续时间、体重指数(body mass index, BMI)、吸烟史、饮酒史]、诊室血压水平、实验室检查结果[总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇(high

density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、尿酸、肌酐、尿素]、睡眠呼吸监测检查结果(AHI、ODI、睡眠呼吸暂停最长时、睡眠呼吸暂停平均时长、TS90%、MSpO₂、LSpO₂)以及FMD。估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)根据肌酐通过慢性肾脏病流行病学协作组(Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration, CKD-EPI)方程计算^[8]。

1.2.2 诊室血压测量 测量血压时,采用医用电子血压计(欧姆龙 HBP-1300、HBP-9030),患者需安静休息至少 5 min 后测量坐位上臂血压。首诊时需测量两上臂血压,选取读数高的一侧作为后续测量上臂。每次测量间隔 1~2 min,重复测 2 次,取平均值记录。若收缩压或舒张压的 2 次读数差值超过 5 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),需再次测量,最终记录 3 次读数的平均值^[9]。

1.2.3 睡眠呼吸监测 主要采用 Alice NightOne(荷兰 Philips 公司)便携式睡眠呼吸监测仪对患者进行夜间睡眠呼吸监测,监测时长为 5~8 h,如监测时长低于 5 h,则进行复测。次日将监测数据传至电脑系统,由经过专业培训的人员依据《美国睡眠医学会睡眠及相关事件评分手册 2.4 版》^[10] 进行分析,当气流量减少 $\geq 90\%$ 且持续时间 ≥ 10 s 时,记为呼吸暂停。当气流量减少 $\geq 30\%$ 且持续时间 ≥ 10 s,并伴有 $\geq 3\%$ 的动脉血氧饱和度下降或觉醒时,记为低通气。

1.2.4 FMD 检测 由专业人员使用“通用超声波诊断装置 UNEXEF18VG”测量受试者的 FMD 值。具体测量方法如下:在室温(23~26 °C)、光线暗且安静的房间里,检测前安静平躺 10 min,不同时段遵循相应进食间隔要求(中午前检测,饭后要经过 8 h 以上,前一日 21:00 后禁食;下午检测,简单用餐后经过约 4 h),且检测前 4~6 h 内避免运动、高脂饮食、摄入咖啡因、吸烟等。先于安静时将袖带置于前臂,将 10 MHz 高分辨率线性动脉探头置于患者右臂肘横纹上方 5~10 cm 并固定,评估肱动脉直径,接着,按收缩压加 50 mmHg 压力通过袖带加压上臂血管并维持 5 min 且探头保持平行,袖带开放后在安静时检测的相同点进行检测,在袖带放开 45~60 s 后观察最大血管扩张直径并连续检测,仪器通过超声波回音法检测肱动脉血管受袖带压迫及袖带松弛后瞬间释放的血管扩张情况,并自动计算 FMD。FMD=(动脉反应性充血后内径-动脉基础内径)/动脉基础内径 $\times 100\%$ 。FMD $< 4\%$ 定义为发生严重内皮功能障碍^[11]。

1.3 参数定义

1.3.1 OSAHS AHI 5~ < 15 次/h 为轻度 OSAHS; 15~ < 30 次/h 为中度 OSAHS; ≥ 30 次/h 为重度 OSAHS。

1.3.2 缺氧参数 (1)AHI: 每小时睡眠中呼吸暂停和低通气的总次数。(2)ODI: 每小时睡眠时血氧饱和度较基础值下降 $\geq 3\%$ 的次数。(3)TS90%: 在睡眠过程中,血氧饱和度低于 90% 的累计时间。(4)MSpO₂: 睡眠过程中血氧饱和度的平均值。(5)LSpO₂: 睡眠过程中血氧饱和度所达到的最低值。(6)睡眠呼吸暂停最长时: 在睡眠过程中出现的一次持续时间最长的呼吸暂停的时长。(7)睡眠呼吸暂停平均时长: 睡眠中所有呼吸暂停事件持续时间的平均值。

1.3.3 吸烟 吸烟定义为持续或累计吸烟时长达到 1 年及以上,且每日吸烟量不少于 1 支;不吸烟定义为从未吸烟,或在采集病史时已保持戒烟状态满 1 年^[12]。

1.3.4 饮酒 饮酒定义为每周至少饮酒 1 次,不饮酒定义为过去一年从未饮酒^[13]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS26.0、Rversion 4.4.2 统计软件进行数据分析。计数资料以例(%)表示,组间比较采用卡方(χ^2)检验。计量资料采用 Kolmogorov-Smirnov 检验(K-S 检验)进行正态性检验,若符合正态分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用方差分析进行组间比较,若方差齐则进一步以最小显著差异法(least-significant difference, LSD)进行两两比较,否则采用 Tamhane's T_2 检验;若不符合正态分布,以中位数(P_{25} , P_{75}) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,采用非参数 K 个独立样本 H 检验进行组间比较,若结果有统计学意义($P<0.05$),以 Mann-Whitney U 检验进行成对比较,并应用 Bonferroni 法调整 P 值。在高血压合并 OSAHS 患者中,以 FMD 作为因变量,进行单因素线性回归分析,对差异有统计学意义($P<0.05$)的因子,进行多因素有条件向前线性回归分析,分析高血压合并 OSAHS 患者中缺氧参数与内皮功能障碍之间的关系,并依据 OSAHS 严重程度进行亚组分析。分别绘制 AHI、TS90% 诊断高血压合并重度 OSAHS 患者发生严重内皮功能障碍的受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,并使用 DeLong 检验比较两条 ROC 曲线的曲线下面积(area under curve, AUC)差异。以双侧检验 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

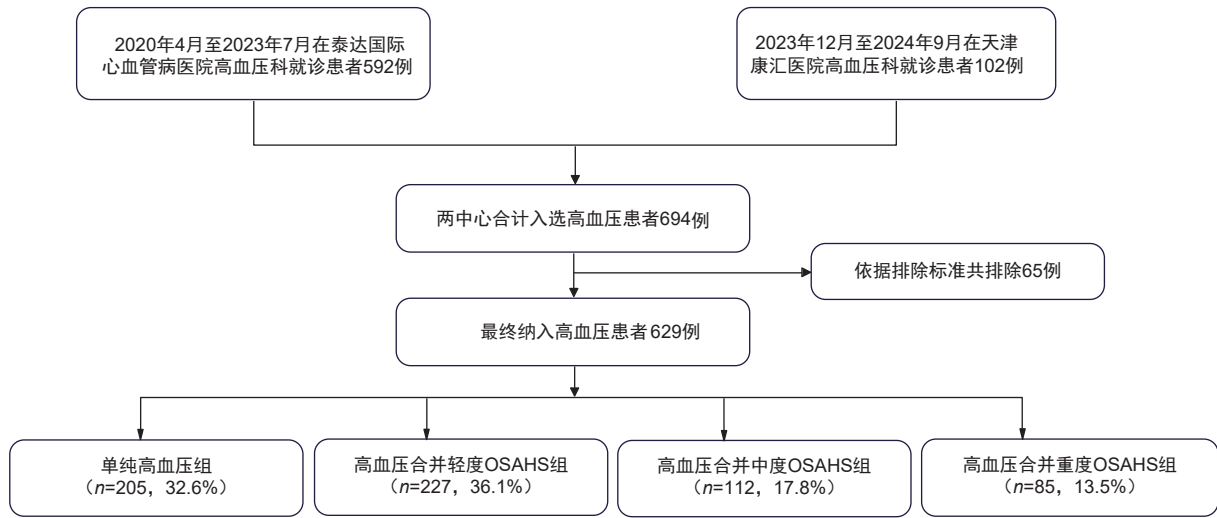
2 结果

2.1 一般资料 受试者筛选流程见图 1。最终纳入高血压患者 629 例。入选患者年龄为(39.21 \pm 8.87)岁,男性占 77.6%(488 例),女性占 22.4%(141 例)。单纯高血压组 205 例(32.6%),高血压合并轻度 OSAHS 组 227 例(36.1%),合并中度 OSAHS 组 112 例(17.8%),合并重度 OSAHS 组 85 例(13.5%)。

随着 OSAHS 严重程度增加,男性占比、饮酒率逐

渐增加($P < 0.05$)。高血压合并重度 OSAHS 组的尿酸、LDL-C 高于单纯高血压组, eGFR、HDL-C 低于单纯高血压组(均 $P < 0.05$)。见表 1。单纯高血压组患

者的 FMD 为 $(5.56 \pm 2.66)\%$, 当高血压合并 OSAHS 时, FMD 进一步降低, 见表 1。



注: OSAHS 为阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征。

图 1 受试者筛选流程

表 1 单纯高血压与高血压合并不同程度 OSAHS 人群的基线数据

组别	例数	年龄 (岁)	性别[例(%)]		吸烟 [例(%)]	饮酒 [例(%)]	高血压持续时间 (月)	BMI (kg/m ²)
			男	女				
单纯高血压	205	35.96 ± 8.09	131 (63.9)	74 (36.1)	49 (23.9)	26 (12.7)	24.0 (2.0, 60.0)	26.02 ± 3.64
轻度OSAHS	227	39.96 ± 8.78 ^a	182 (80.2)	45 (19.8)	97 (42.7)	47 (20.7)	24.0 (3.0, 60.0)	27.41 ± 3.77 ^a
中度OSAHS	112	42.23 ± 9.58 ^{ab}	93 (83.0)	19 (17.0)	55 (49.1)	30 (26.8)	24.0 (6.0, 60.0)	28.54 ± 3.40 ^{ab}
重度OSAHS	85	41.06 ± 7.63 ^a	82 (96.5)	3 (3.5)	43 (50.6)	22 (25.9)	36.0 (4.5, 72.0)	29.53 ± 3.75 ^{ab}
合计	629	39.21 ± 8.87	488 (77.6)	141 (22.4)	244 (38.8)	125 (19.1)	24.0 (3.0, 60.0)	27.44 ± 3.85
$F/\chi^2/H$ 值		16.413	42.289		30.625	12.042	5.893	22.978
P 值		<0.001	<0.001		<0.001	0.007	0.117	<0.001
组别	诊室收缩压 (mmHg)	总胆固醇 (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	eGFR [mL/(min·1.73 m ²)]	尿素 (mmol/L)	尿酸 (μmol/L)	FMD (%)
单纯高血压	144.2 ± 16.2	4.54 ± 0.76	1.15 ± 0.26	2.90 ± 0.70	96.71 ± 15.93	5.09 ± 1.23	365.32 ± 87.46	5.56 ± 2.66
轻度OSAHS	147.0 ± 16.3	4.66 ± 0.78	1.06 ± 0.22 ^a	3.04 ± 0.72 ^a	92.64 ± 15.16 ^a	5.32 ± 1.27	390.44 ± 89.25 ^a	4.38 ± 2.25 ^a
中度OSAHS	152.3 ± 20.3 ^{ab}	4.64 ± 0.95	1.07 ± 0.25 ^a	2.89 ± 0.79	89.55 ± 16.06 ^a	5.70 ± 1.43 ^{ab}	417.52 ± 95.38 ^{ab}	4.20 ± 1.96 ^a
重度OSAHS	151.7 ± 17.8 ^{ab}	4.87 ± 1.00 ^a	1.01 ± 0.19 ^a	3.25 ± 0.92 ^{ac}	88.99 ± 15.73 ^a	5.44 ± 1.19 ^a	422.69 ± 99.10 ^{ab}	3.95 ± 2.04 ^a
合计	147.7 ± 17.5	4.64 ± 0.85	1.09 ± 0.24	2.99 ± 0.76	92.92 ± 15.89	5.33 ± 1.29	391.43 ± 93.54	4.67 ± 2.40
$F/\chi^2/H$ 值	7.117	3.057	9.097	5.219	7.548	5.714	12.002	15.465
P 值	<0.001	0.028	<0.001	0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001

注: 正态分布计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示; 非正态分布的计量资料以中位数(P_{25}, P_{75})表示。OSAHS 为阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; BMI 为体重指数; HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇; eGFR 为估算的肾小球滤过率; FMD 为血流介导的血管舒张功能。与单纯高血压组相比, ^a $P < 0.05$; 与高血压合并轻度 OSAHS 组相比, ^b $P < 0.05$; 与高血压合并中度 OSAHS 组相比, ^c $P < 0.05$ 。

2.2 睡眠呼吸监测缺氧参数 高血压合并 OSAHS 患者的 AHI、ODI、睡眠呼吸暂停最长时间、睡眠呼吸暂停平均时长、TS90% 随 OSAHS 的严重程度增高而增高($P < 0.05$), 而高血压合并重度 OSAHS 组的 MSpO₂、LSpO₂ 低于单纯高血压组($P < 0.05$)。高血压合并重度 OSAHS 组的 AHI、ODI、TS90% 远高于其他各组

($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 高血压合并 OSAHS 患者缺氧参数与 FMD 水平的线性回归分析 在高血压合并 OSAHS 人群中($n=424$), 以 FMD 水平为因变量的单因素线性回归分析结果显示, 女性、eGFR 对 FMD 有正向影响, 饮酒、诊室收缩压、尿酸、AHI、ODI、TS90% 对 FMD 有负向

影响($P < 0.05$), 见表3。进一步行渐进性向前多重线性回归分析, 在校正了以上因素后, 性别、诊室收缩压、TS90%对FMD有独立影响($P < 0.05$), 见表4。多重线性回归方程可解释FMD 5.4%的变异量($P < 0.001$)。

根据OSAHS严重程度进行分组, 在各亚组中进行渐进性向前多重线性回归分析, 结果显示, 在校正了

性别、饮酒、诊室收缩压、eGFR、尿酸、AHI、ODI、TS90%后, 在高血压合并重度OSAHS组中, TS90%对FMD有独立负向影响($P < 0.05$)。见表5。在高血压合并重度OSAHS患者中, 该多元线性回归方程可解释FMD 12.4%的变异量($P < 0.001$)。在高血压合并轻度OSAHS组、高血压合并中度OSAHS组均未见TS90%对FMD有独立影响。

表2 单纯高血压与高血压合并不同程度OSAHS人群的缺氧参数

组别	例数	AHI (次/h)	ODI (次/h)	睡眠呼吸暂停 最长时间(s)	睡眠呼吸暂停 平均时长(s)	TS90% (min)	MSpO ₂ (%)	LSpO ₂ (%)
单纯高血压	205	2.5 (1.4, 3.7)	3.6 (2.2, 5.7)	21.5 (16.5, 29.8)	14.6 (12.9, 16.7)	0 (0, 0.6)	95.50 ± 1.24	89.46 ± 3.41
轻度OSAHS	227	9.0 (6.5, 11.5) ^a	10.9 (8.1, 14.6) ^a	30.5 (24.0, 40.0) ^a	16.4 (14.8, 18.8) ^a	1.7 (0.3, 6.6) ^a	94.89 ± 1.69 ^a	85.26 ± 6.64 ^a
中度OSAHS	112	19.1 (16.8, 22.8) ^{ab}	21.3 (17.6, 26.3) ^{ab}	42.0 (33.1, 54.0) ^{ab}	19.0 (16.7, 22.9) ^{ab}	7.7 (3.0, 20.7) ^{ab}	94.63 ± 1.23 ^a	82.49 ± 4.22 ^{ab}
重度OSAHS	85	46.6 (39.3, 58.5) ^{abc}	50.5 (38.1, 62.0) ^{abc}	61.5 (48.3, 77.5) ^{abc}	23.6 (19.6, 28.1) ^{abc}	41.1 (21.2, 107.8) ^{abc}	93.71 ± 2.60 ^{abc}	73.61 ± 9.26 ^{abc}
合计	629	8.8 (3.8, 17.4)	11.5 (5.2, 21.0)	32.0 (22.5, 44.8)	16.7 (14.6, 20.4)	1.9 (0, 13.2)	94.88 ± 1.74	84.56 ± 7.70
F/H值		571.672	477.929	274.169	212.612	294.363	24.855	152.196
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示; 非正态分布的计量资料以中位数(P_{25}, P_{75})表示。OSAHS为阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; AHI为呼吸暂停低通气指数; ODI为氧减指数; TS90%为血氧饱和度低于90%的时间; MSpO₂为平均血氧饱和度; LSpO₂为最低血氧饱和度。与单纯高血压组相比, ^a $P < 0.05$; 与高血压合并轻度OSAHS组相比, ^b $P < 0.05$; 与高血压合并中度OSAHS组相比, ^c $P < 0.05$ 。

表3 高血压合并OSAHS患者中不同因素对FMD影响的单因素线性回归分析($n=424$)

自变量	B	SE	β	t值	P值
性别	1.201	0.278	0.205	4.313	<0.001
年龄(岁)	-0.006	0.012	-0.025	-0.511	0.609
高血压持续时间(年)	-0.003	0.002	-0.082	-1.692	0.091
BMI(kg/m ²)	-0.029	0.028	-0.050	-1.029	0.304
吸烟	-0.394	0.207	-0.092	-1.900	0.058
饮酒	-0.490	0.245	-0.097	-1.998	0.046
诊室收缩压(mmHg)	-0.012	0.006	-0.099	-2.053	0.041
诊室舒张压(mmHg)	-0.010	0.007	-0.065	-1.340	0.181
总胆固醇(mmol/L)	-0.032	0.118	-0.013	-0.273	0.785
HDL-C(mmol/L)	0.535	0.460	0.056	1.162	0.246
LDL-C(mmol/L)	0.059	0.132	0.022	0.446	0.656
eGFR [mL/(min·1.73 m ²)]	0.018	0.007	0.133	2.753	0.006
尿素(mmol/L)	-0.005	0.080	-0.003	-0.066	0.947
尿酸(μ mol/L)	-0.004	0.001	-0.159	-3.301	0.001
AHI(次/h)	-0.013	0.006	-0.108	-2.236	0.026
ODI(次/h)	-0.014	0.006	-0.122	-2.527	0.012
睡眠呼吸暂停最长时间(s)	-0.007	0.005	-0.075	-1.547	0.123
睡眠呼吸暂停平均时长(s)	-0.029	0.019	-0.075	-1.549	0.122
TS90%(min)	-0.006	0.002	-0.129	-2.679	0.008
MSpO ₂ (%)	0.080	0.056	0.070	1.443	0.150
LSpO ₂ (%)	0.016	0.013	0.061	1.248	0.213

注: OSAHS为阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; BMI为体重指数; HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇; eGFR为估算的肾小球滤过率; AHI为呼吸暂停低通气指数; ODI为氧减指数; TS90%为血氧饱和度低于90%的时间; MSpO₂为平均血氧饱和度; LSpO₂为最低血氧饱和度。性别参考类别为男性。

2.4 TS90% 诊断高血压合并重度 OSAHS 患者发生严重内皮功能障碍的 ROC 曲线

为了验证缺氧参数 TS90% 诊断高血压合并重度 OSAHS 患者发生严重内皮功能障碍的价值, 本研究以 FMD < 4% 为发生严重

内皮功能障碍组,通过绘制 ROC 曲线初步评价。结果显示: AUC 为 0.692(95%CI: 0.579~0.806, $P<0.001$)。进一步统计分析表明,最大约登指数为 0.368,最佳截断值为 30.25 min,灵敏度为 80.43%,特异度为 56.41%。见图 2。绘制 AHI 诊断高血压合并重度 OSAHS 患者发生严重内皮功能障碍的 ROC 曲线, AUC 为 0.506

(95%CI: 0.379~0.633)。使用 DeLong 检验比较两条 ROC 曲线的 AUC 差异,提示 TS90% 诊断高血压合并重度 OSAHS 患者发生严重内皮功能障碍的 AUC 高于 AHI($Z=3.501, P<0.001$)。在高血压合并 OSAHS 总人群中,这一区别无统计学意义(图 3)。

表 4 高血压合并 OSAHS 患者中不同因素对 FMD 影响的多重线性回归分析($n=424$)

自变量	B	SE	β	t值	P值
常量	4.835	0.930		5.201	<0.001
性别(以男性为参考)	1.088	0.279	0.186	3.900	<0.001
TS90%(min)	-0.005	0.002	-0.106	-2.219	0.027
诊室收缩压(mmHg)	-0.012	0.006	-0.097	-2.040	0.042

注: OSAHS 为阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; FMD 为血流介导的血管舒张功能; TS90% 为血氧饱和度低于 90% 的时间; 多重线性回归分析调整后 $R^2=0.054, P<0.001$ 。该模型校正了饮酒、诊室收缩压、估算的肾小球滤过率(eGFR)、尿酸、呼吸暂停低通气指数(AHI)、氧减指数(ODI)的影响。进行共线性检测,模型结果各因素之间无共线性。

表 5 高血压合并不同严重程度 OSAHS 亚组中不同因素对 FMD 影响的多重线性回归分析

组别	例数	自变量	B	SE	β	t值	P值
高血压合并轻度 OSAHS	227	常量	3.414	0.495		6.896	<0.001
		性别(以男性为参考)	0.940	0.375	0.167	2.505	0.013
		饮酒	-0.776	0.372	-0.139	-2.084	0.038
高血压合并中度 OSAHS	112	常量	2.817	0.591		4.764	<0.001
		性别(以男性为参考)	1.186	0.481	0.229	2.464	0.015
高血压合并重度 OSAHS	85	常量	4.235	0.322		13.137	<0.001
		TS90%(min)	-0.008	0.003	-0.290	-2.826	0.006

注: OSAHS 为阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; FMD 为血流介导的血管舒张功能; TS90% 为血氧饱和度低于 90% 的时间; 高血压合并重度 OSAHS 组多因素线性回归分析调整后 $R^2=0.124, P=0.002$ 。以上各组模型均校正了性别、饮酒、诊室收缩压、估算的肾小球滤过率(eGFR)、尿酸、呼吸暂停低通气指数(AHI)、氧减指数(ODI)的影响。进行共线性检测,模型结果各因素之间无共线性。

3 讨论

既往有研究表明,内皮功能障碍是动脉粥样硬化的早期关键改变,它早于血管结构改变和心血管疾病症状出现。而 FMD 检测可以通过肱动脉超声对血管内皮功能进行无创评估,其可以独立预测心血管疾病结局^[5]。有研究表明,高血压患者有合并内皮功能障碍的风险^[14],在本研究中,单纯高血压组的 FMD 均值为 5.56%,低于评估正常内皮功能的临界值 7.1%^[15],这表明高血压患者已存在内皮功能障碍。这一发现表明即使未合并 OSAHS,高血压患者的内皮保护策略也应尽早启动。

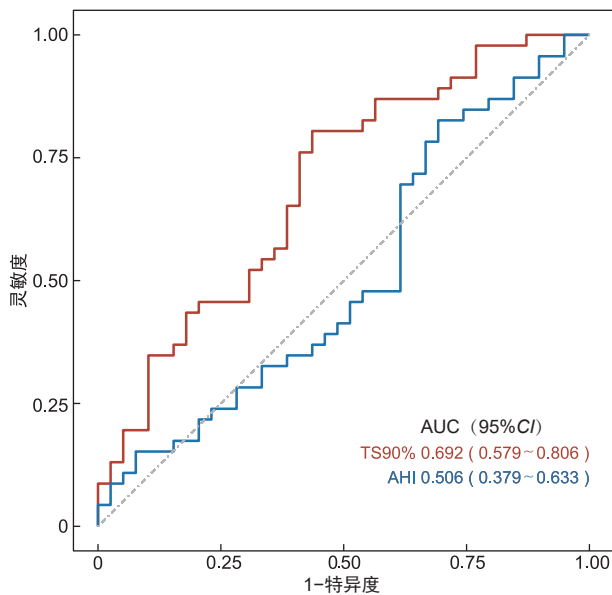
OSAHS 与高血压在心血管靶器官损害中具有协同作用。Saeed 等^[16]及 Cabrini 等^[17]发现,在高血压患者中 OSAHS 与靶器官损害(如动脉僵硬度增加、心脏重塑和左心室肥厚)独立相关。有研究发现,在高血压患者中 OSAHS 与内皮功能障碍具有相关性^[18]。本研究也发现,高血压合并 OSAHS 患者的 FMD 显著低

于单纯高血压组。而 OSAHS 相关内皮功能障碍可能是由于 OSAHS 导致的 IH 引起的, IH 通过以下途径损伤内皮功能: 累积的缺氧可能会降低机体的抗氧化能力^[19], IH 抑制内皮型一氧化氮合酶活性,减少一氧化氮生成,使一氧化氮生物利用度下降^[20]; 持续累积缺氧降低了内皮细胞对氧化应激的反应能力,氧化应激可以诱导活性氧的产生,而活性氧的失衡可能会使内皮功能恶化^[21],同时氧化应激增加产生的氧化型低密度脂蛋白会损伤内皮细胞。

在既往的研究中, AHI 是量化评估 OSAHS 患者在夜间睡眠期间发生的呼吸暂停和低通气事件的金标准。然而, AHI 不能充分反映氧饱和度下降的情况及缺氧持续的时间^[6]。而 TS90% 可以体现夜间缺氧程度及持续时间,在一定程度上可以反映患者夜间持续累积缺氧情况。

本研究发现在高血压合并 OSAHS 患者中,校正了性别、饮酒、诊室收缩压、eGFR、尿酸、AHI、ODI 后, TS90% 对 FMD 有独立负向影响。进一步进行分层分

析后发现,仅在高血压合并重度 OSAHS 组中 TS90% 对 FMD 有独立负向影响,而在高血压合并轻中度 OSAHS 组中未观察到显著关联。为了进一步验证 TS90% 与内皮功能障碍的关联性,本研究在高血压合并重度 OSAHS 人群中,通过 ROC 曲线分析证实,TS90% 诊断该人群发生严重内皮功能障碍的效能优于 AHI。这一发现也进一步印证了,缺氧累积时间是内皮功能障碍的更敏感指标。在该人群中 TS90% ≥ 30.25 min 是发生严重内皮功能障碍的临界值。而在 OSAHS 患者中,仅有重度 OSAHS 组 TS90% 的中位数 (41.1 min) 高于这一临界值,这可能可以解释仅在高血压合并重度 OSAHS 组观察到了 TS90% 对 FMD 的独立影响。在轻、中度 OSAHS 组中未观察到 TS90% 对 FMD 的独立影响可能是由于轻、中度 OSAHS 组的缺氧未累积到一定的阈值。高血压合并重度 OSAHS 患者由于长期处于 IH 状态,其抗氧化能力显著下降,氧化应激会导致内皮功能恶化。

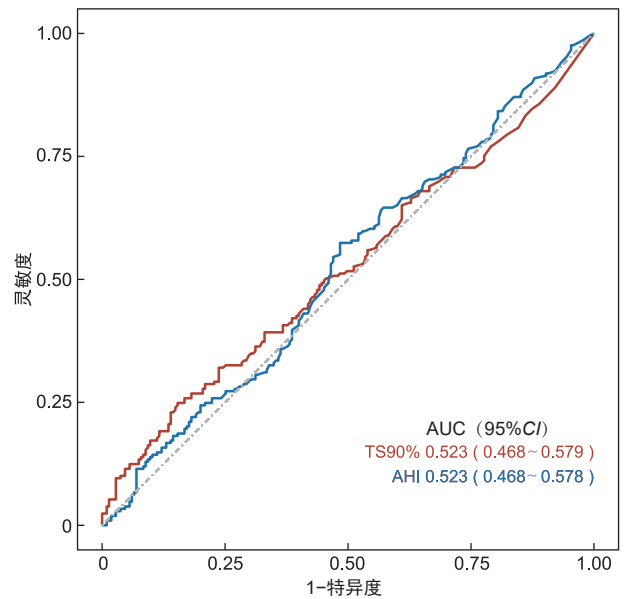


注: OSAHS 为阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; TS90% 为血氧饱和度低于 90% 的时间; AHI 为呼吸暂停低通气指数; ROC 曲线为受试者操作特征曲线。

图 2 高血压合并重度 OSAHS 患者中 TS90% 和 AHI 诊断发生严重内皮功能障碍的 ROC 曲线 (n=85)

有研究发现,持续气道正压通气治疗后生物抗氧化潜力升高与治疗后的 TS90% 的改善相关^[19]。这提示夜间缺氧累积时间的纠正可能部分介导了抗氧化能力的提高,这一机制提示 TS90% 的监测或可作为评估 OSAHS 患者内皮功能变化的潜在指标。本研究发现,TS90% ≥ 30.25 min 可能是高血压合并重度 OSAHS 患者发生严重内皮功能障碍的潜在阈值,但当前研究样本量较小且 AUC 值尚未达到理想水平,这一临界值的

灵敏度和特异度仍需在更大样本量的研究人群中进行验证。基于现有证据,对于 TS90% ≥ 30.25 min 的高血压合并重度 OSAHS 患者,可能需要关注其内皮功能状态,但该结论的临床应用价值需待前瞻性队列研究证实。后续笔者计划通过建立干预队列,系统观察 TS90% 动态变化与持续气道正压通气治疗后 FMD 改善的剂量-效应关系,特别是验证该阈值在预测内皮功能改善中的效能。



注: OSAHS 为阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; TS90% 为血氧饱和度低于 90% 的时间; AHI 为呼吸暂停低通气指数; ROC 曲线为受试者操作特征曲线。

图 3 高血压合并 OSAHS 患者中 TS90% 和 AHI 诊断发生严重内皮功能障碍的 ROC 曲线 (n=424)

本研究存在的其他局限性:首先,本研究是一项横断面调查,不能进行 TS90% 和内皮功能障碍之间的因果推断,需通过前瞻性队列或干预性研究验证;其次,本研究未纳入更多混杂因素如吸烟时长、饮酒时长、降压药、降脂药等进行分析,残余混杂的可能性依然存在;第三,这是在天津两个中心进行的研究,可能存在选择偏倚,这些发现可能无法推广到其他地区人群。未来将考虑通过多中心研究进一步验证本研究结论,纳入氧化应激标志物构建多维度预测模型,或通过前瞻性队列或干预性研究验证高血压合并 OSAHS 人群及各亚组中 TS90%、AHI 与内皮功能障碍的关联。

综上所述,在高血压合并重度 OSAHS 患者中,TS90% 是内皮功能障碍的独立影响因素,其机制可能与缺氧累积触发的氧化应激及抗氧化能力失衡密切相关。临床实践中,应将 TS90% 纳入高血压合并 OSAHS 患者的心血管风险评估体系,特别是对 TS90% ≥ 30.25 min 的高血压合并重度 OSAHS 患者,应关注其

内皮功能情况,并针对缺氧持续时间制定干预策略,以改善内皮功能障碍、延缓动脉粥样硬化进程。这一发现为高血压合并 OSAHS 的精准管理提供了新路径,未来需通过转化研究推动其临床应用。

本主题国内外已有的结论

- 当高血压患者合并 OSAHS 时,其 FMD 进一步降低。
- 在慢性阻塞性肺疾病合并 OSAHS 患者中,相较于 AHI, TS90% 可以更好地预测患者的死亡率。
- TS90% 是重度 OSAHS 患者发生非酒精性脂肪性肝病的独立预测因素。

本文特色与见解

- 在高血压合并重度 OSAHS 患者中, TS90% 是内皮功能障碍的独立影响因素。临床实践中除了关注 AHI 值,还应重点关注 TS90% 以评估心血管风险,并通过对累积缺氧时间进行干预以预防心血管并发症的发生。

参考文献

- [1] 张梅,吴静,张笑,等. 2018年中国成年居民高血压患病与控制状况研究[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(10): 1780-1789.
- [2] Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(8): 687-698.
- [3] Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, et al. Obstructive sleep apnea in cardiovascular disease: a review of the literature and proposed multidisciplinary clinical management strategy[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(1): e010440.
- [4] Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2021, 144(3): e56-e67.
- [5] Thijssen D, Bruno RM, van Mil A, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans[J]. Eur Heart J, 2019, 40(30): 2534-2547.
- [6] Kapoor M. Discrepancy between oxygen desaturation index and apnea-hypopnea index: what do you do with the results?[J]. Clin Sleep Med, 2018, 14(8): 1437.
- [7] Kong D, Hu C, Zhu H. Oxygen desaturation index, lowest arterial oxygen saturation and time spent below 90% oxygen saturation as diagnostic markers for obstructive sleep apnea[J]. Am J Transl Res, 2023, 15(5): 3597-3606.
- [8] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. Ann Intern Med, 2009, 150(9): 604-612.
- [9] Wang FH, Liu J, Deng QJ, et al. Association between plasma essential amino acids and atherogenic lipid profile in a Chinese population: a cross-sectional study[J]. Atherosclerosis, 2019, 286: 7-13.
- [10] Berry RB, Rita B, Charlene G, et al. AASM scoring manual updates for 2017 (Version 2.4)[J]. Clin Sleep Med, 2017, 13(5): 665-666.
- [11] 孙丽荣,叶润宇,张鑫,等. 高尿酸损害高血压患者的内皮功能[J]. 中华高血压杂志(中英文), 2025, 33(1): 82-87.
- [12] 田英杰,吴广,吴云,等. 三酰甘油-葡萄糖乘积指数与肥胖对蒙古族高血压患病的交互作用[J]. 中华高血压杂志, 2023, 31(1): 78-84.
- [13] Li H, Xu T, Tong W, et al. Comparison of cardiovascular risk factors between prehypertension and hypertension in a Mongolian population, Inner Mongolia, China[J]. Circ J, 2008, 72(10): 1666-1673.
- [14] 黄晓东,简际夔,周婷婷,等. 原发性高血压合并内皮功能障碍列线图预测模型建立[J]. 中华高血压杂志, 2023, 31(6): 549-555.
- [15] Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, et al. Diagnostic criteria of flow-mediated vasodilation for normal endothelial function and nitroglycerin-induced vasodilation for normal vascular smooth muscle function of the brachial artery[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(2): e013915.
- [16] Saeed S, Romarheim A, Solheim E, et al. Cardiovascular remodeling in obstructive sleep apnea: focus on arterial stiffness, left ventricular geometry and atrial fibrillation[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2022, 20(6): 455-464.
- [17] Cabrini ML, Macedo TA, Castro E, et al. Obstructive sleep apnea and hypertension-mediated organ damage in nonresistant and resistant hypertension[J]. Hypertens Res, 2023, 46(8): 2033-2043.
- [18] 杨宁,俞宏达,魏茂提,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停与高血压患者血管损伤的相关性研究[J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(11): 1137-1144.
- [19] Tokunou T, Yoshikawa T, Yoshioka Y, et al. The relationships between intermittent hypoxia and oxidative stress in patients with sleep apnea syndrome[J]. Sleep Biol Rhythms, 2024, 22(4): 499-504.
- [20] Feng J, Zhang D, Chen B. Endothelial mechanisms of endothelial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea[J]. Sleep Breath, 2012, 16(2): 283-294.
- [21] Higashi Y, Maruhashi T, Noma K, et al. Oxidative stress and endothelial dysfunction: clinical evidence and therapeutic implications[J]. Trends Cardiovasc Med, 2014, 24(4): 165-169.

收稿日期:2025-02-20 责任编辑:张刘锋