

· 原 著 ·

高血压伴阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者肾功能影响因素分析

蒋倩倩^{1,2}, 珠勒皮亚·司马义¹, 陈玉岚¹, 周晓欢¹, 张向阳¹, 徐新娟¹, 叶红³

1. 新疆医科大学第一附属医院高血压科, 新疆维吾尔自治区 乌鲁木齐 830054

2. 新疆医科大学第一附属医院感染科, 新疆维吾尔自治区 乌鲁木齐 830054

3. 新疆医科大学第一附属医院呼吸二科, 新疆维吾尔自治区 乌鲁木齐 830054

[摘要] **目的:**分析伴阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)的高血压患者肾功能的影响因素。**方法:**选取2011年3月至2014年3月在新疆医科大学第一附属医院确诊的高血压患者,对诉有夜间打鼾的438例患者行多导睡眠呼吸监测,根据呼吸暂停低通气指数(AHI)分为单纯高血压组(AHI < 10次/h, 102例)、轻度OSAHS组(AHI 10 ~ < 15次/h, 97例)、中度OSAHS组(AHI 15 ~ < 30次/h, 149例)、重度OSAHS组(AHI ≥ 30次/h, 90例),检测四组血尿素、肌酐、估算肾小球滤过率、24 h尿蛋白、24 h尿微量白蛋白、血清胱抑素C水平,分析其相关因素。**结果:**单纯高血压组和高血压伴不同程度OSAHS组患者年龄、性别构成比、体质指数、24 h平均收缩压、空腹血糖、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等基线资料差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);重度OSAHS组24 h尿蛋白和24 h尿微量白蛋白高于其他各组;不同程度OSAHS组血清胱抑素C高于单纯高血压组(均 $P < 0.05$);多因素logistic回归分析结果显示:体质指数($OR = 1.486, 95\% CI: 1.022 \sim 2.160$)、重度OSAHS($OR = 7.138, 95\% CI: 1.835 \sim 27.769$)为24 h尿蛋白的影响因素;血压控制情况($OR = 2.368, 95\% CI: 1.324 \sim 4.234$)、体质指数($OR = 1.678, 95\% CI: 1.263 \sim 2.230$)为24 h尿微量白蛋白的影响因素;年龄($OR = 1.998, 95\% CI: 1.325 \sim 3.013$)、血压控制情况($OR = 3.202, 95\% CI: 1.319 \sim 7.773$)、重度OSAHS($OR = 5.462, 95\% CI: 1.103 \sim 27.041$)为血清胱抑素C的影响因素。**结论:**年龄、体质指数、血压控制情况、体质指数、重度OSAHS为高血压伴OSAHS患者肾功能损害的影响因素。OSAHS是高血压患者肾脏早期损害的危险因素。



[关键词] 睡眠呼吸暂停, 阻塞性/诊断; 睡眠呼吸暂停, 阻塞性/并发症; 高血压/病因学; 蛋白尿/尿; 白蛋白尿/尿; 肾/病理生理学; 回顾性研究

[中图分类号] R5 **[文献标志码]** A

Influencing factors of renal function in hypertensive patients

收稿日期:2015-10-14 接受日期:2016-05-03

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(2015211C038)

第一作者:蒋倩倩(1986—),女,硕士,住院医师,从事心血管内科学临床工作;E-mail:1227935470@qq.com;http://www.orcid.org/0000-0002-8338-4120

通讯作者:陈玉岚(1972—),女,博士,主任医师,硕士生导师,从事高血压及相关疾病的临床和基础研究;E-mail:sheliachen@sina.com;http://www.orcid.org/0000-0001-6806-9897

with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome

JIANG Qianqian^{1,2}, ZHULEPIYA Simayi¹, CHEN Yulan¹, ZHOU Xiaohuan¹, ZHANG Xiangyang¹, XU Xinjuan¹, YE Hong³ (1. Department of Hypertension, the First Teaching Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; 2. Department of Infectious Diseases, the First Teaching Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; 3. Department of Respiratory Medicine, the First Teaching Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)
Corresponding author: CHEN Yulan, E-mail: sheliachen@sina.com, <http://www.orcid.org/0000-0001-6806-9897>

[**Abstract**] **Objective:** To investigate the related factors of renal functions in hypertensive patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods:** A total of 438 hypertensive patients with complain of snoring at night were enrolled in the study from the First teaching Hospital of Xinjiang Medical University during March 2011 and March 2014. The diagnosis of OSAHS was confirmed with polysomnography examination, and the patients were divided into 4 groups according to the apnea hypoventilation index (AHI): hypertensive group (AHI < 10/h, $n = 102$), mild OSAHS group (AHI 10- < 15/h, $n = 97$), moderate OSAHS group (AHI 15- < 30/h, $n = 149$), and severe OSAHS group (AHI ≥ 30 /h, $n = 90$). The blood urea, creatinine, eGFR, 24h-urinary total protein (24h UTP), 24h-urinary microalbumin, cystatin C (Cyst C) were measured and compared among groups, and the influencing factors of renal function were analyzed. **Results:** There were no significant differences in age, gender, body mass index (BMI), 24-hour systolic blood pressure (24hSBP), fasting blood-glucose, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) among the groups ($P < 0.05$). 24h-UTP and 24h-urinary microalbumin in the severe OSAHS group were higher than those in other groups ($P < 0.05$); and all patients with OSAHS had higher Cyst C levels than those without OSAHS (all $P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that BMI ($OR = 1.486$, 95% CI 1.022-2.160) and severe OSAHS ($OR = 7.138$, 95% CI 1.835-27.769) were influencing factors of 24h-UTP; blood pressure ($OR = 2.368$, 95% CI 1.324-4.234) and BMI ($OR = 1.678$, 95% CI 1.263-2.230) were influencing factors of 24h-urinary microalbumin; age ($OR = 1.998$, 95% CI 1.325-3.013), blood pressure ($OR = 3.202$, 95% CI 1.319-7.773) and severe OSAHS ($OR = 5.462$, 95% CI 1.103-27.041) were influencing factors of Cyst C. **Conclusion:** OSAHS is a risk factor for early renal damage in patients with hypertension. Age, BMI, blood pressure and severe OSAHS may be influencing factors for renal function in hypertensive patients with OSAHS.

[**Keyword**] Sleep apnea, obstructive/diagnosis; Sleep apnea, obstructive/complications; Hypertension/etiology; Proteinuria/urine; Albuminuria/urine; Kidney/physiopathology; Retrospective studies

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2016, 45(3): 261-267.]

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)是在睡眠过程中上气道完全或部分狭窄

导致患者反复呼吸暂停或低通气,出现鼾声、低氧血症、高碳酸血症及睡眠中反复微觉醒引起日间疲劳、嗜睡、心脑血管并发症乃至多脏器损害等

症状的一组症候群。国外流行病学调查发现,30%~50%的高血压患者合并 OSAHS,50%~60%的 OSAHS 患者合并有高血压^[1]。高血压肾损害是原发性高血压患者并发症之一,而 OSAHS 是否加重高血压肾损害目前国内研究为数不多^[2]。本研究通过回顾性分析新疆医科大学第一附属医院确诊的 438 例高血压患者病例资料,初步探讨 OSAHS 对高血压患者肾功能影响的相关因素。

1 对象与方法

1.1 对象

选取 2011 年 3 月至 2014 年 3 月在新疆医科大学第一附属医院确诊的高血压患者,对诉有夜间打鼾的 438 例患者行多导睡眠呼吸监测。

高血压诊断依据《中国高血压防治指南 2010》^[3]。OSAHS 诊断参考《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版)》^[4],主要根据病史、体征和多导睡眠监测结果进行诊断。诊断标准:临床有典型的夜间睡眠打鼾伴呼吸暂停、日间嗜睡[Epworth 嗜睡评分(Epworth sleepiness score, ESS)≥9 分]等症状,体格检查可见上气道任何部位的狭窄及阻塞,呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)≥5 次/h 者。对于日间嗜睡不明显(ESS<9 分)者,如果 AHI≥5 次/h,存在认知功能障碍、高血压、冠状动脉性心脏病、脑血管疾病、糖尿病和失眠等一项或一项以上合并症者也可确立诊断。

根据 AHI 不同将 438 例患者分为四组:单纯高血压组 102 例, AHI<10 次/h;轻度 OSAHS 组 97 例, AHI 10~<15 次/h;中度 OSAHS 组 149 例, AHI 15~<30 次/h;重度 OSAHS 组 90 例, AHI≥30 次/h^[4]。因本文研究对象均为高血压患者,已排除上述其他合并症,并且患者嗜睡现象均不明显(ESS<9 分),故单纯高血压组标准定为 AHI<10 次/h。

排除以下疾病患者:①除 OSAHS 外诊断明确的继发性高血压患者;②中枢性及混合性 OSAHS 患者;③不稳定的肺部疾病患者;④肾病综合征、肾小球肾炎、急性和慢性肾功能衰竭、痛风、尿路炎症、尿路结石等泌尿系统疾病患者;⑤糖尿病、甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退症等内分泌系统疾病患者;⑥急性和慢性心、肝、肾功能不全

及慢性消耗性疾病和恶性肿瘤患者;⑦心脏瓣膜病、先天性心脏病、原发性心肌病患者;⑧其他如认知功能障碍、冠心病、脑血管疾病、失眠等患者。

1.2 整夜多导睡眠呼吸监测

采用澳大利亚 Compumedics 型多导睡眠呼吸监测分析系统进行夜间 7 h 监测,检查当天禁服咖啡因、镇静剂、催眠药及饮酒,监测指标包括 AHI、平均血氧饱和度、最低血氧饱和度及血氧饱和度小于 85% 时间。监测前当晚测量身高、体质量,计算出体质指数,体质指数=[体质量(kg)/身高(m)²]。

1.3 血压测量

采用美国 Welch Allyn 动态血压监测仪 6100 监测,动态血压测量间隔为白天 30 min、夜间 60 min,监测结束记 24 h 平均收缩压、24 h 平均舒张压、24 h 平均脉压。根据《中国高血压防治指南 2010》标准^[4]:成年人血压未控制为 24 h 平均收缩压≥130 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa,下同),24 h 平均舒张压≥80 mm Hg。24 h 动态血压测量后次日行夜间多导睡眠呼吸监测。

1.4 血生化指标的测定及肾功能指标判断

所有纳入患者禁食 8 h 后抽次晨静脉血,罗氏 C8000 全自动生化仪分析空腹血糖、三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、脂蛋白 a、尿素、肌酐、血清胱抑素 C。贝克曼 Dxc800 全自动生化分析仪分析 24 h 尿蛋白、24 h 尿微量白蛋白。根据 2012 年 KDIGO 指南^[5]推荐,估算肾小球滤过率(eGFR)由 2009 年慢性肾脏病流行病学合作研究组制定的基于血清肌酐浓度评估肾小球率过滤的公式计算。 $eGFR \leq 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ^[5]为 eGFR 增高,24 h 尿蛋白≥0.15 g/24 h 为 24 h 尿蛋白增高,尿微量白蛋白≥30 mg/24 h^[6]为 24 h 尿微量白蛋白增高,血清胱抑素 C≥1.03 mg/L^[7]为血清胱抑素 C 异常。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析,其中符合正态分布的定量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK 检验;偏态分布的定量资料用中位数及四分位数间距[M(Q)]表示,采用秩和检验。定性资料用构成比表示,采用卡方检验。分别以 24 h 尿蛋白、24 h 尿微量白蛋白、血清胱抑素 C

为因变量,其余相关因素为自变量,进行 logistic 回归分析其影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组患者一般资料及睡眠呼吸监测结果比较

四组患者年龄、性别构成比、体质指数、平均收缩压、空腹血糖、HDL-C 等基线资料差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。高血压伴不同程度 OSAHS 组患者男性构成比、体质指数高于单纯高血压组(均 $P < 0.05$);中度 OSAHS 组患者年龄高于轻度 OSAHS 组及单纯高血压组(均 $P < 0.05$);重度 OSAHS 组体质指数、平均收缩压、空腹血糖均高于其他各组(均 $P < 0.05$);单纯高血压组 HDL-C 分别高于轻度 OSAHS 组、重度 OSAHS 组(均 $P < 0.05$);四组间高血压病程、平均舒张压、三酰甘油、总胆固醇、LDL-C、用药数量及用药种类差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。

2.2 四组患者肾功能指标检测结果比较

四组患者血尿素、肌酐和 eGFR 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。重度 OSAHS 组 24 h 尿

蛋白和 24 h 尿微量白蛋白均高于其他各组(均 $P < 0.05$);轻、中、重度 OSAHS 各组血清胱抑素 C 高于单纯高血压组(均 $P < 0.05$)。见表 2。

2.3 高血压合并 OSAHS 患者肾功能影响因素的 logistic 回归分析

分别以 24 h 尿蛋白、24 h 尿微量白蛋白、血清胱抑素 C 为因变量,以性别、年龄、高血压病程、血压、体质指数、AHI、空腹血糖、三酰甘油、总胆固醇、HDL-C、LDL-C 为自变量,进行 logistic 回归分析,赋值见表 3。

Logistic 回归分析结果见表 4。高血压伴 OSAHS 患者中,体质指数、重度 OSAHS 为 24 h 尿蛋白的影响因素;血压控制情况、体质指数为 24 h 尿微量白蛋白的影响因素;年龄、血压控制情况、重度 OSAHS 为血清胱抑素 C 的影响因素。

3 讨论

多项研究报道 OSAHS 相关的肾脏损害^[8-9]。基础研究证实,OSAHS 可以导致肾组织水肿变性和超微结构的异常,引起肾功能损害^[10]。流行病学研究显示,OSAHS 与高血压的共患率较高^[11],

表 1 四组高血压患者一般资料及睡眠呼吸监测结果比较

Table 1 Baseline information and polysomnography results

[n(%)或($\bar{x} \pm s$)或M(Q)]						
组别	男/女	年龄(岁)	体质指数(kg/m ²)	高血压病程(月)	平均收缩压(mm Hg)	平均舒张压(mm Hg)
单纯高血压组	53/49	43.78 ± 9.79	26.32 ± 3.15	36.00(60.00)	128.82 ± 14.08	81.63 ± 12.22
轻度 OSAHS 组	63/34 [*]	44.53 ± 9.37	27.62 ± 3.60 [*]	36.00(62.00)	129.99 ± 14.30	81.14 ± 11.22
中度 OSAHS 组	96/53 [*]	48.48 ± 9.39 ^{**###}	27.61 ± 3.25 [*]	60.00(108.00)	130.08 ± 14.35	80.84 ± 10.32
重度 OSAHS 组	73/17 ^{**###&}	46.27 ± 9.96	29.84 ± 3.57 ^{**###&}	36.00(84.00)	135.73 ± 16.93 ^{**###&}	84.00 ± 10.24
P 值	<0.001	0.001	<0.001	0.190	0.007	0.165

组别	AHI(次/h)	空腹血糖(mmol/L)	三酰甘油(mmol/L)	总胆固醇(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
单纯高血压组	7.95(2.78)	4.54(0.63)	1.73(1.23)	4.36 ± 0.89	1.03(0.30)	2.66 ± 0.67
轻度 OSAHS 组	13.00(2.30) ^{**}	4.43(0.63)	1.84(1.08)	4.44 ± 0.91	0.95(0.31) [*]	2.74 ± 0.76
中度 OSAHS 组	22.00(7.80) ^{**###}	4.57(0.70)	1.74(1.16)	4.54 ± 0.91	0.99(0.30)	2.80 ± 0.85
重度 OSAHS 组	42.95(18.63) ^{**###&}	4.77(0.84) ^{**###&}	1.93(1.85)	4.63 ± 0.93	0.94(0.32) ^{**}	2.80 ± 0.85
P 值	<0.001	0.010	0.210	0.189	0.036	0.466

组别	降压药物数量				降压药物种类			
	未使用降压药	一种降压药	二种降压药	三种及以上降压药	钙拮抗剂	ACEI 或 ARB	β受体阻滞剂	利尿剂
单纯高血压组	27(26.47)	62(60.78)	11(10.78)	2(1.96)	68(66.67)	14(13.73)	8(7.84)	1(0.98)
轻度 OSAHS 组	25(25.77)	48(49.48)	18(18.55)	6(6.19)	64(65.97)	22(22.68)	15(15.46)	2(2.06)
中度 OSAHS 组	28(18.79)	90(60.40)	22(14.77)	9(6.04)	99(66.44)	37(24.83)	19(12.75)	6(4.03)
重度 OSAHS 组	16(17.78)	48(53.33)	22(24.44)	4(4.44)	68(75.56)	18(20.00)	15(16.67)	3(3.33)
P 值	0.280	0.262	0.069	0.410	0.425	0.186	0.262	0.509

OSAHS:阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;AHI:呼吸暂停低通气指数;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;ACEI:血管紧张素转化酶抑制药;ARB:血管紧张素受体阻滞药。与单纯高血压组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与轻度 OSAHS 组比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$;与中度 OSAHS 组比较,^{###} $P < 0.05$,^{####} $P < 0.01$ 。

表2 单纯高血压和高血压伴 OSAHS 患者的肾功能指标比较

Table 2 Results of renal function examinations for hypertension patients with and without OSAHS [($\bar{x} \pm s$)或 $M(Q)$]

组别	<i>n</i>	尿素 (mmol/L)	肌酐 (μmol/L)	24 h 尿蛋白 (g)	24 h 尿微量白蛋白 (mg)	血清胱抑素 C (mg/mL)	eGFR [mL/min · 1.73m ²]
单纯高血压组	102	5.26 ± 1.53	64.01 ± 13.94	0.06(0.06)	5.00(12.45)	0.74(0.17)	113.82 ± 13.15
轻度 OSAHS 组	97	4.97 ± 1.30	66.64 ± 15.74	0.07(0.06)	4.50(16.12)	0.80(0.20) *	112.56 ± 14.56
中度 OSAHS 组	149	5.24 ± 1.35	66.96 ± 14.37	0.07(0.06)	7.99(19.80)	0.83(0.19) **	109.13 ± 14.89
重度 OSAHS 组	90	5.16 ± 1.36	69.10 ± 15.18	0.09(0.08) * * * * &	14.39(38.62) * * * * &	0.83(0.16) **	111.13 ± 14.98
<i>P</i> 值		0.393	0.123	0.001	<0.001	0.001	0.068

eGFR:估算肾小球滤过率;OSAHS:阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征. 与单纯高血压组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与轻度 OSAHS 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与中度 OSAHS 组比较, & $P < 0.05$, && $P < 0.01$.

表3 变量赋值情况

Table 3 Variables and assignments

因素	变量赋值
性别	女 = 0, 男 = 1
年龄 (岁)	<20 = 0, 20 ~ <30 = 1, 30 ~ <40 = 2, 40 ~ <50 = 3, 50 ~ <60 = 4, 60 ~ <70 = 5, ≥70 = 6
高血压病程 (月)	<120 = 0, 120 ~ <240 = 1, 240 ~ <360 = 2, 360 ~ <480 = 3, ≥480 = 4
血压控制情况	控制 = 0, 未控制 = 1
体质指数 (kg/m ²)	<20 = 0, 20 ~ <24 = 1, 24 ~ <28 = 2, 28 ~ <32 = 3, 32 ~ <36 = 4, 36 ~ <40 = 5, ≥40 = 6
AHI (次/h)	<10 = 0, 10 ~ <15 = 1, 15 ~ 30 = 2, >30 = 3
空腹血糖 (mmol/L)	<6.1 = 0, ≥6.1 = 1
三酰甘油 (mmol/L)	<1.7 = 0, ≥1.7 = 1
总胆固醇 (mmol/L)	<5.72 = 0, ≥5.72 = 1
HDL-C (mmol/L)	<1.16 = 1, ≥1.16 = 0
LDL-C (mmol/L)	<3.1 = 0, ≥3.1 = 1
尿素 (mmol/L)	<8.2 = 0, ≥8.2 = 1
肌酐 (μmol/L)	<115 = 0, ≥115 = 1
24 h 尿蛋白 (g)	<0.15 = 0, ≥0.15 = 1
24 h 尿微量白蛋白 (mg)	<30 = 0, ≥30 = 1
血清胱抑素 C (mg/L)	<1.03 = 0, ≥1.03 = 1

AHI:呼吸暂停低通气指数;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇.

同时 OSAHS 患者肥胖人群居多,多存在胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱等现象,那么,OSAHS 是否独立于血压、血糖、血脂等之外引起肾脏损害的危险因素目前尚无定论.本研究就高血压伴不同程度 OSAHS 对患者肾功能影响的相关因素作探讨.

尿素、肌酐、eGFR、24 h 尿蛋白、24 h 尿微量白蛋白、血清胱抑素 C 均为评价肾功能的常用指标.其中 24 h 尿蛋白、24 h 尿微量白蛋白、血清胱抑素 C^[11-12]是评估肾脏早期损害的敏感标志,而血中尿素、肌酐水平在肾小球滤过率分别下降至正常人的 1/2、1/3 时才开始上升^[13],是用于评

表4 高血压合并 OSAHS 患者肾功能影响因素的 logistic 回归分析($n = 438$)

Table 4 Logistic regression analysis of influencing factors for renal function in hypertension patients complicated with OSAHS ($n = 438$)

	<i>B</i> 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% <i>CI</i>
24 h 尿蛋白				
体质指数	0.396	0.038	1.486	1.022 ~ 2.160
轻度 OSAHS	1.078	0.131	2.939	0.726 ~ 11.892
中度 OSAHS	1.231	0.073	3.424	0.892 ~ 13.144
重度 OSAHS	1.965	0.005	7.138	1.835 ~ 27.769
24 h 尿微量白蛋白				
血压控制情况	0.862	0.004	2.368	1.324 ~ 4.234
体质指数	0.517	<0.001	1.678	1.263 ~ 2.230
血清胱抑素 C				
年龄	0.692	0.001	1.998	1.325 ~ 3.013
血压控制情况	1.164	0.010	3.202	1.319 ~ 7.773
轻度 OSAHS	1.613	0.050	5.019	1.004 ~ 25.091
中度 OSAHS	1.103	0.167	3.015	0.629 ~ 14.44
重度 OSAHS	1.698	0.038	5.462	1.103 ~ 27.041

OSAHS:阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征.

估肾功能严重损害的指标.2012 KDIGO 指南推荐初步评估肾损害选用肌酐计算 eGFR^[5].因此本研究采用尿素、肌酐、eGFR、24 h 尿蛋白、24 h 尿微量白蛋白、血清胱抑素 C 作为评价肾功能及其早期损伤的指标.

本研究资料显示,四组患者尿素、肌酐、eGFR 差异无统计学意义,24 h 尿蛋白和 24 h 尿微量白蛋白在重度 OSAHS 患者高于其他各组患者,血清胱抑素 C 在 OSAHS 各组均高于单纯高血压患者.提示随着 OSAHS 程度的加重,四组人群肾脏早期损害程度增加,而肾功能差异无统计学意义.然而各组一般资料比较结果显示:随着睡眠呼吸暂停程度的加重,患者年龄、性别构成比、体质指数增加,24 h 平均收缩压、空腹血糖升高,而 HDL-C 降低,上述资料的差异与《阻塞性睡眠呼吸暂停

低通气综合征诊治指南(2011年修订版)》^[4]中的阐述及相关临床研究结果^[14-15]均相符。本文对24 h尿蛋白、24 h尿微量白蛋白、血清胱抑素C行logistic回归分析显示:血压未控制、体质指数是患者发生24 h尿微量白蛋白的危险因素;年龄、血压未控制、重度OSAHS是患者发生血清胱抑素C的危险因素;体质指数、重度OSAHS为24 h尿蛋白的危险因素。上述结果提示,OSAHS独立于年龄、性别、体质指数、血压、血糖各指标,是发生24 h尿蛋白、血清胱抑素C的危险因素,而高血压伴OSAHS人群较单纯高血压人群发生24 h尿微量白蛋白更明显主要与体质指数、血压有关。

蛋白质在经过肾小球滤过膜时,仅有极少部分小分子正电荷的蛋白质通过肾小球滤过,同时原尿中滤过的蛋白质绝大部分在近端小管被重吸收,尿液中含量很低,因此,尿蛋白增多提示肾脏早期损伤^[16]。血清胱抑素C是一种分子质量较大、带正电荷的非糖基化碱性蛋白,人体几乎所有有核细胞均可表达,且每日分泌量较恒定,能自由通过肾小球滤过膜,原尿中的血清胱抑素C在近曲小管几乎全部被上皮细胞摄取、分解,不会到血液中,尿中仅微量排除,因此血清胱抑素C是判断肾功能早期损伤一个灵敏且特异的指标^[12]。本研究结果显示,重度OSAHS是24 h尿蛋白、血清胱抑素C的独立危险因素,以此推断,OSAHS为肾脏早期损害的独立危险因素。具体原因推测与以下因素有关:①OSAHS导致间歇性低氧,刺激患者交感神经兴奋性增高,进一步激活肾素血管紧张素醛固酮系统,产生强大的缩血管效应,其收缩肾出球小动脉的作用大于入球小动脉,肾脏压力升高,肾小球超负荷,导致肾功能损害,尿蛋白漏出增加;②OSAHS患者反复呼吸暂停、气憋,导致胸腔内压力增大,心脏受牵拉,心房释放心房钠尿肽增加,舒张入球小动脉,收缩出球小动脉,导致肾小球处于高滤过状态,致使大分子蛋白滤出增加;③肾脏是一个对缺氧很敏感的脏器,OSAHS患者夜间间歇性低氧,类似肾脏缺血再灌注,缺氧可使肾脏代谢抑制,产生氧自由基,引起细胞膜损伤、细胞骨架破坏和细胞凋亡,引起肾脏结构及功能的损害,导致蛋白质的漏出增加,形成蛋白尿^[17];④OSAHS患者肾小球处于高滤过状态,肾功能损害破坏了肾小球基底膜的分子屏障及负电荷屏障,从而导致血清胱抑素C滤出减

少,血清中的胱抑素C升高。由于OSAHS患者常合并肥胖、高血压、糖尿病、高脂血症等代谢综合征表现,均可引起或加重肾脏损害,从而掩盖了OSAHS的肾损害。OSAHS相关肾损害的具体损害部位及机制有待进一步研究,期待今后能有更多相关研究进行更深入的探讨。

综上所述,高血压伴OSAHS患者较单纯高血压患者早期肾脏损害更为严重,其中体质指数、重度OSAHS为24 h尿蛋白的危险因素;血压、体质指数为24 h尿微量白蛋白的危险因素;年龄、体质指数、重度OSAHS为血清胱抑素C的危险因素;重度OSAHS是肾脏早期损害的独立危险因素。所以在临床工作中,高血压伴OSAHS患者应积极通过减轻体质量、降低血压、改善OSAHS病情来控制肾损害的危险因素,并定期行24 h尿蛋白、24 h尿微量白蛋白、血清胱抑素C检测评估高血压合并OSAHS的肾脏损伤程度,以早期诊断及预防。

本研究的不足之处在于样本量相对较少,纳入的肾小管损伤指标较少,并且本文采用回顾性研究方法,证据级别较低。期待今后能有更多的证据支持,能更深入地探讨OSAHS相关肾损害的具体损伤部位及具体机制。

参考文献

- [1] ELMASRY A, LINDBERG E, HEDNER J, et al. Obstructive sleep apnoea and urine catecholamines in hypertensive males: a population-based study [J]. *Eur Respir J*, 2002, 19(3): 511-517.
- [2] 李南方,陈维平,严治涛,等. 睡眠呼吸暂停相关性高血压靶器官损害的调查分析[J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19(7): 642-646.
LI Nanfang, CHEN Weiping, YAN Zhitao, et al. Investigation and analysis of target organ damage in sleep related hypertension [J]. *Chinese Journal of Hypertension*, 2011, 19(7): 642-646. (in Chinese)
- [3] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南2010[J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19(8): 701-743.
Writing Group of 2010 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension [J]. *Chinese Journal of Hypertension*, 2011, 19(8): 701-743. (in Chinese)
- [4] 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.

- Sleep-disordered Breathing Study Group of Chinese Thoracic Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea syndrome (2011 Revision) [J]. **Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Disease**, 2012, 35 (1): 9-12. (in Chinese)
- [5] Kidney disease; improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [J]. **Kidney Int Suppl**, 2013, 3 (1): 1-150.
- [6] 赖玮婧,刘芳,付平. 慢性肾脏病评估及管理临床实践指南解读——从 K/DOQI 到 KDIGO [J]. **中国实用内科杂志**, 2013, 33(6): 448-450.
LAI Weijing, LIU Fang, FU Ping. Interpretation of clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease: from K/DOQI to KDIGO [J]. **Chinese Journal of Practical Internal Medicine**, 2013, 33 (6): 448-450. (in Chinese)
- [7] 王羽,张宗久,赵明钢. 全国临床检验操作规程 [M]. 3 版. 南京:东南大学出版社, 2006: 470-471.
WANG Yu, ZHANG Zongjiu, ZHAO Minggang. **National guide to clinical laboratory procedures** [M]. 3rd ed. Nanjing: Southeast University Press, 2006: 470-471. (in Chinese)
- [8] ZHANG X B, LIN Q C, DENG C S, et al. Elevated serum cystatin C in severe OSA younger men without complications [J]. **Sleep Breath**, 2013, 17 (1): 235-241.
- [9] 詹冰洁,钦光跃,郑艳文,等. OSAHS 患者早期肾功能变化及临床意义 [J]. **医学研究杂志**, 2013, 42 (9): 76-79.
ZHAN Bingjie, QIN Guangyue, ZHENG Yanwen, et al. Early renal injury in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and its clinical significance [J]. **Journal of Medical Research**, 2013, 17 (1): 235-241. (in Chinese)
- [10] 邵川,鲁沈源,鼓雯静,等. 慢性间歇低氧对大鼠肾脏组织细胞形态和超微结构的影响 [J]. **中国老年学杂志**, 2011, 11(31): 4175-4177.
SHAO Chuan, LU Shenyuan, GU Wenjing, et al. Influences of chronic intermittent hypoxia on morphology and ultra structure of renal tissue in rats [J]. **Chinese Journal of Gerontology**, 2011, 11 (31): 4175-4177. (in Chinese)
- [11] KIM D J, KANG H S, CHOI H S, et al. Serum cystatin C level is a useful marker for the evaluation of renal function in patients with cirrhotic ascites and normal serum creatinine levels [J]. **Korean J Hepatol**, 2011, 17(2): 130-138.
- [12] MACISAAC R J, PREMARATNE E, JERUMS G. Estimating glomerular filtration rate in diabetes using serum cystatin C [J]. **Clin Biochem Rev**, 2011, 32 (2): 61-67.
- [13] 万学红,卢雪峰. 诊断学 [M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 344-349.
WAN Xuehong, LU Xuefeng. **Diagnostics** [M]. 8th ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2013: 344-349. (in Chinese)
- [14] PHILLIPS C L, CISTULLI P A. Obstructive sleep apnea and hypertension: epidemiology, mechanisms and treatment effects [J]. **Minerva Med**, 2006, 97 (4): 299-312.
- [15] 张菊红,李南方,索菲亚·阿不力克木,等. 高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的糖代谢紊乱及胰岛素抵抗 [J]. **中华高血压杂志**, 2014, 22(4): 375-379.
ZHANG Juhong, LI Nanfang, SUOFEIYA abulikemu, et al. Analysis of essential hypertension with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in sugar metabolic disorder and insulin resistance [J]. **Chinese Journal of Hypertension**, 2014, 22 (4): 375-379. (in Chinese)
- [16] 朱大年,王庭槐. 生理学 [M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 239-253.
ZHU Danian, WANG Tinghuai. **Physiology** [M]. 8th ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2013: 239-253. (in Chinese)
- [17] AGRAWAL V, VANHECKE T E, RAI B, et al. Albuminuria and renal function in obese adults evaluated for obstructive sleep apnea [J]. **Nephron Clin Pract**, 2009, 113(3): c140-c147.
- [本文编辑 沈敏]