

双水平无创正压通气辅助治疗对慢性心力衰竭合并睡眠呼吸暂停综合征患者血管内皮功能及心肺功能的影响

程海林

【摘要】 目的 探讨双水平无创正压通气 (BiPAP) 辅助治疗对慢性心力衰竭 (CHF) 合并睡眠呼吸暂停综合征 (SAS) 患者血管内皮功能及心肺功能的影响。**方法** 选取 2012 年 1 月—2015 年 1 月中国人民解放军海军安庆医院收治的 CHF 合并 SAS 患者 250 例, 按照随机数字表法分为对照组和观察组, 各 125 例。对照组患者采用最优药物治疗, 观察组患者在对照组基础上给予 BiPAP 辅助治疗, 两组患者均治疗 4 周。比较两组患者临床疗效及治疗前后血管内皮功能指标、心肺功能指标、动脉血气分析指标, 出院 1 个月后进行电话随访, 记录患者终点事件发生情况。**结果** 观察组患者临床疗效优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者血清一氧化氮 (NO)、内皮素 (ET)、血管性假血友病因子 (vWF) 水平及肱动脉内径变化率 (ΔD) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者血清 NO 水平和 ΔD 高于对照组, 血清 ET 和 vWF 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者左心室射血分数 (LVEF) 和血浆脑钠肽水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者 LVEF 高于对照组, 血浆脑钠肽水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者第 1 秒用力呼气容积 (FEV_1)、用力肺活量 (FVC) 及 FEV_1/FVC 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者 FEV_1 、FVC 及 FEV_1/FVC 高于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者治疗前后 pH 值及治疗前动脉血二氧化碳分压 ($PaCO_2$)、动脉血氧分压 (PaO_2)、动脉血氧饱和度 (SaO_2) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者 $PaCO_2$ 低于对照组, PaO_2 和 SaO_2 高于对照组 ($P < 0.05$)。随访期间观察组患者终点事件发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** BiPAP 辅助治疗 CHF 合并 SAS 的临床疗效确切, 能有效改善患者血管内皮功能、心肺功能及预后。

【关键词】 心力衰竭; 睡眠呼吸暂停综合征; 双水平无创正压通气; 内皮, 血管; 心肺功能

【中图分类号】 R 541.6 R 563.8 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.04.012

程海林. 双水平无创正压通气辅助治疗对慢性心力衰竭合并睡眠呼吸暂停综合征患者血管内皮功能及心肺功能的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (4): 45-48, 56. [www.syxnf.net]

Cheng HL. Impact of BiPAP on vascular endothelial function and cardio-pulmonary function of chronic heart failure patients complicated with sleep apnea syndrome [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (4): 45-48, 56.

Impact of BiPAP on Vascular Endothelial Function and Cardio-pulmonary Function of Chronic Heart Failure Patients Complicated With Sleep Apnea Syndrome CHENG Hai-lin. Department of Respiratory Medicine, Anqing Naval Hospital of Chinese People's Liberation Army, Anqing 246000, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the impact of BiPAP on vascular endothelial function and cardio-pulmonary function of chronic heart failure (CHF) patients complicated with sleep apnea syndrome (SAS). **Methods** A total of 250 CHF patients complicated with SAS were selected in Anqing Naval Hospital of Chinese People's Liberation Army from January 2012 to January 2015, and they were divided into control group and observation group according to random number table, each of 125 cases. Patients of both groups were given the optimal drug therapy after admission, while patients of observation group were given extra BiPAP for adjuvant treatment; both groups continuously treated for 4 weeks. Clinical effect, index of vascular endothelial function, cardio-pulmonary function and arterial blood-gas analysis before and after treatment were compared between the two groups; patients of both groups were followed up for 1 month by telephone to observe the incidence of endpoint events. **Results** The clinical effect of observation group was statistically significantly better than that of control group ($P < 0.05$). No statistically significant differences of serum level of NO, ET, vWF or change rate of brachial artery diameter was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$); after treatment, serum NO level and change rate of brachial artery diameter of observation group were statistically significantly higher than those of control group, while serum levels of ET and vWF of observation group were statistically significantly lower than those of control group ($P < 0.05$). No statistically significant

differences of LVEF or plasma BNP level was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$); after treatment, LVEF of observation group was statistically significantly higher than that of control group, while plasma BNP level of observation group was statistically significantly lower than that of control group ($P < 0.05$). No statistically significant differences of FEV₁, FVC or FEV₁/FVC was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$); while FEV₁, FVC and FEV₁/FVC of observation group were statistically significantly higher than those of control group after treatment ($P < 0.05$). No statistically significant differences of pH, PaCO₂, PaO₂ or SaO₂ was found between the two groups before treatment, nor was pH between the two groups after treatment ($P > 0.05$); after treatment, PaCO₂ of observation group was statistically significantly lower than that of control group, while PaO₂ and SaO₂ of observation group were statistically significantly higher than those of control group ($P < 0.05$). The incidence of endpoint events during follow-up of observation group was statistically significantly lower than that of control group ($P < 0.05$). **Conclusion** BiPAP has certain clinical effect in the adjuvant treatment of CHF patients complicated with SAS, can effectively improve the vascular endothelial function, cardio-pulmonary function and prognosis.

【Key words】 Heart failure; Sleep apnea syndromes; Bi level noninvasive positive pressure ventilation; Endothelium, vascular; Heart and lung function

慢性心力衰竭 (CHF)^[1] 和睡眠呼吸暂停综合征 (sleep apnea syndrome, SAS)^[2] 是老年人的常见疾病, 其发病率分别为 0.9% 和 2% ~ 4%。有研究显示, CHF 患者 SAS 发病率为 60%^[3], 且 SAS 是导致 CHF 患者症状加重或死亡的重要原因。SAS 可分为中枢性睡眠呼吸暂停 (CSA) 和阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA), 其中 OSA 是心血管疾病的独立危险因素, 且两者均与 CHF 的发病有关。目前, 临床上对 CHF 合并 SAS 的患者仍以保守治疗为主^[4], 但其临床疗效不佳、疾病易反复发作、患者生存质量低下。近年来兴起的无创正压通气 (noninvasive positive pressure ventilation, NPPV)^[5] 具有无创、简单易行等优点, 已成为治疗重度 SAS 的首选方法。双水平无创正压通气 (BiPAP) 是 NPPV 的一种, 其治疗 CSA 具有明显优势^[6]。本研究采用 BiPAP 辅助治疗 CHF 合并 SAS 患者, 旨在观察 BiPAP 辅助治疗对患者血管内皮功能和心肺功能的影响, 为 CHF 合并 SAS 患者临床治疗方案的选择提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 符合 SAS 诊断标准^[7]: 多导睡眠图监测显示夜间睡眠呼吸暂停反复发作次数 > 30 次, 或睡眠呼吸暂停低通气指数 (AHI) > 5 次/h, 且伴有嗜睡; (2) 病情稳定 1 个月以上; (3) 超声心动图显示左心室射血分数 (LVEF) < 45% 或美国纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能分级为 II ~ IV 级。排除标准: (1) 急性心力衰竭或急性冠脉综合征患者; (2) 先天性心脏病或心脏瓣膜疾病患者; (3) 其他慢性肺部疾病或脊柱畸形患者; (4) 合并内分泌疾病 (如甲状腺功能疾病) 患者; (5) 神经肌肉疾病患者; (6) 正在服用镇静剂、抗精神病药物或激素患者; (7) 长期酗酒或妊娠期、哺乳期妇女; (8) 近两周内进行 NPPV 治疗且符合“阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南”^[8] 中慎用标准任意一项患者。

1.2 一般资料 选取 2012 年 1 月—2015 年 1 月中国人民解放军海军安庆医院收治的 CHF 合并 SAS 患者 250

例, 其中男 155 例, 女 95 例; 年龄 40 ~ 67 岁, 平均年龄 (60.1 ± 10.5) 岁; SAS 类型: CSA 61 例, OSA 124 例, 混合型 65 例。按照随机数字表法将所有患者分为对照组和观察组, 各 125 例。对照组中男 80 例, 女 45 例; 平均年龄 (59.8 ± 10.1) 岁; SAS 类型: CSA 30 例, OSA 61 例, 混合型 34 例; 观察组中男 75 例, 女 50 例; 平均年龄 (61.0 ± 10.7) 岁; SAS 类型: CSA 31 例, OSA 63 例, 混合型 31 例。两组患者性别 ($\chi^2 = 0.424$)、年龄 ($t = 0.912$) 及 SAS 类型 ($\chi^2 = 20.079$) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究获得中国人民解放军海军安庆医院伦理委员会批准。

1.3 治疗方法 两组患者均给予最优药物治疗, 包括利尿剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、 β -受体阻滞剂及洋地黄药物等, 用药方法及剂量参照药物说明书, 以 4 周为 1 个疗程。观察组患者在此基础上于夜间睡眠时实施 BiPAP 辅助治疗, 具体如下: 无创呼吸机购自美国伟康公司, 根据患者脸型选择合适的面罩, 采用软帽固定, 在靠近面罩处添加单向阀以避免重复呼吸; 治疗前医生需向患者讲解 BiPAP 的重要性, 获得患者配合; 通气模式为自主模式, 呼吸频率为 14 ~ 18 次/min, 吸气相压力自 4 ~ 8 cm H₂O (1 cm H₂O = 0.098 kPa) 开始, 呼气相压力自 2 ~ 3 cm H₂O 开始, 通气 5 ~ 20 min 后调整为适宜的通气参数。6 ~ 8 h/晚, 1 次/d, 随着患者病情好转可逐渐缩短 BiPAP 治疗时间, 持续治疗 4 周。

1.4 观察指标 比较两组患者临床疗效及治疗前后血管内皮功能指标、心肺功能指标、动脉血气分析指标, 出院 1 个月后进行电话随访, 记录患者终点事件发生情况。

1.4.1 临床疗效判定标准^[9] 治愈: AHI < 5 次/min, 最低动脉血氧饱和度 (SaO₂) > 90%, 心力衰竭得到有效控制, 临床症状消失; 显效: AHI 为 5 ~ 20 次/min, 最低 SaO₂ 降低幅度 > 50%, 心力衰竭得到控制, 临床

症状明显减轻;有效: AHI 降低幅度 >25%, 心力衰竭偶尔发作, 服药可有效控制, 临床症状减轻;无效: AHI 降低幅度 ≤25%, 心力衰竭及其临床症状均未得到有效控制或出现加重。

1.4.2 血管内皮功能检测方法 患者安静休息 10 min 后采用多普勒超声检测仪测定肱动脉内径基础值 (D₀), 然后将血压计袖带放在肱动脉远端, 充气至压力达到 250 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 持续 5 min 后放气, 1 min 内检测反应性充血后肱动脉内径 (D), 肱动脉内径变化率 (ΔD) = (D - D₀) / D₀ × 100%。患者晨醒 10 min 抽取静脉血 3 ml, 以 3 000 r/min 离心 15 min, 留取血清, 采用硝酸盐还原酶法测定一氧化氮 (NO) 水平, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定内皮素 (ET) 和血管性假血友病因子 (vWF) 水平。

1.4.3 心肺功能检测方法 采用 Philips iU22 智能化彩色超声诊断仪检测 LVEF, 采用 ELISA 测定血浆脑钠肽水平; 采用 S-980A 肺功能检测仪检测第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁)、用力肺活量 (FVC), 并计算 FEV₁/FVC。

1.4.4 动脉血气分析 清晨取患者桡动脉血进行动脉血气分析, 指标包括 pH 值、动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂)、动脉血氧分压 (PaO₂) 及 SaO₂。

1.4.5 终点事件 包括主要终点事件 (全因死亡) 和次要终点事件 (心源性死亡、心力衰竭加重导致再次住院)。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用两独立样本 *t* 检验; 计数资料采用 χ^2 检验; 等级资料采用秩和检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 对照组患者治愈 30 例, 显效 34 例, 有效 36 例, 无效 25 例; 观察组患者治愈 50 例, 显效 35 例, 有效 28 例, 无效 12 例。观察组患者临床疗效优于对照组, 差异有统计学意义 (*u* = 3.220, *P* = 0.001)。

2.2 血管内皮功能指标 治疗前两组患者血清 NO、ET、vWF 水平及 ΔD 比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 治疗后观察组患者血清 NO 水平和 ΔD 高于对照

组, 血清 ET 和 vWF 水平低于对照组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05, 见表 1)。

2.3 心功能指标 治疗前两组患者 LVEF 和血浆脑钠肽水平比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 治疗后观察组患者 LVEF 高于对照组, 血浆脑钠肽水平低于对照组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05, 见表 2)。

表 2 两组患者治疗前后心功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of index of cardiac function between the two groups before and after treatment

组别	例数	LVEF (%)		脑钠肽 (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	125	35.7 ± 8.6	41.9 ± 9.9	1.7 ± 1.0	0.8 ± 0.3
观察组	125	33.7 ± 9.1	46.8 ± 9.8	1.7 ± 0.9	0.4 ± 0.3
<i>t</i> 值		0.34	5.43	1.51	7.88
<i>P</i> 值		0.23	0.04	0.07	0.02

注: LVEF = 左心室射血分数

2.4 肺功能指标 治疗前两组患者 FEV₁、FVC 及 FEV₁/FVC 比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 治疗后观察组患者 FEV₁、FVC 及 FEV₁/FVC 高于对照组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05, 见表 3)。

表 3 两组患者治疗前后肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of index of lung function between the two groups before and after treatment

组别	例数	FEV ₁ (ml)		FVC (L)		FEV ₁ /FVC (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	125	72.1 ± 1.4	78.0 ± 1.2	2.0 ± 0.1	2.2 ± 0.2	50.2 ± 3.5	58.8 ± 5.3
观察组	125	71.9 ± 1.6	81.5 ± 1.1	2.0 ± 0.2	2.7 ± 0.3	49.1 ± 3.1	66.6 ± 3.2
<i>t</i> 值		0.55	3.66	1.15	2.99	1.21	58.32
<i>P</i> 值		0.14	0.02	0.09	0.02	0.06	0.00

注: FEV₁ = 第 1 秒用力呼气容积, FVC = 用力肺活量

2.5 动脉血气分析指标 两组患者治疗前后 pH 值及治疗前 PaCO₂、PaO₂ 及 SaO₂ 比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 治疗后观察组患者 PaCO₂ 低于对照组, PaO₂ 和 SaO₂ 高于对照组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05, 见表 4)。

表 1 两组患者治疗前后血管内皮功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of index of vascular endothelial function between the two groups before and after treatment

组别	例数	NO (μmol/L)		ET (ng/L)		vWF (μg/L)		ΔD (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	125	33.5 ± 15.6	37.1 ± 12.7	65.1 ± 19.6	54.6 ± 20.6	29.1 ± 9.2	26.3 ± 8.2	9.4 ± 4.2	10.8 ± 2.9
观察组	125	34.2 ± 15.1	40.2 ± 13.1	64.6 ± 19.8	46.7 ± 20.1	28.3 ± 10.5	22.8 ± 9.5	9.3 ± 3.1	12.3 ± 4.3
<i>t</i> 值		0.34	6.32	1.12	6.43	1.43	7.54	0.32	5.43
<i>P</i> 值		0.12	0.04	0.08	0.03	0.07	0.02	0.43	0.04

注: NO = 一氧化氮, ET = 内皮素, vWF = 血管性假血友病因子, ΔD = 肱动脉内径变化率

表4 两组患者治疗前后动脉血气分析指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of index of arterial blood - gas analysis between the two groups before and after treatment

组别	例数	pH 值		PaCO ₂ (mm Hg)		PaO ₂ (mm Hg)		SaO ₂ (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	125	7.2 ± 0.0	7.3 ± 0.0	67.8 ± 11.2	66.5 ± 10.1	55.2 ± 9.1	62.1 ± 10.2	84.4 ± 4.9	82.5 ± 5.1
观察组	125	7.3 ± 0.1	7.4 ± 0.0	68.1 ± 11.1	52.1 ± 13.2	55.1 ± 8.1	80.1 ± 15.3	86.1 ± 5.1	92.1 ± 6.0
t 值		0.56	1.03	1.15	8.45	1.54	9.45	0.38	9.42
P 值		0.08	0.06	0.07	0.00	0.06	0.00	0.46	0.02

注: PaCO₂ = 动脉血二氧化碳分压, PaO₂ = 动脉血氧分压, SaO₂ = 动脉血氧饱和度

2.6 终点事件 随访期间观察组患者出现全因死亡 2 例 (1.6%), 心源性死亡 1 例 (0.8%), 再次住院 15 例 (12.0%); 对照组患者出现全因死亡 4 例 (3.2%), 心源性死亡 3 例 (2.4%), 再次住院 32 例 (25.6%)。观察组患者终点事件发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 10.022, P < 0.05$)。

3 讨论

近年研究发现, 人类大多数疾病的发生发展均与 SAS 有关, 其中 CHF 与 SAS 的相关性越来越受到临床关注^[10]。SAS 能诱发 CHF, 并影响 CHF 患者的预后^[11]。SAS 患者由于夜间反复出现低氧、再氧合、睡眠片段化, 导致其易发生心肌缺氧、高血压、心脏负荷增大, 最终引起心脏扩大、心肌肥厚甚至心力衰竭^[11]。CHF 患者因肺部淤血而导致低氧血症和耗氧量增加及过度通气, 引起中枢驱动呼吸肌的驱动力减弱、反复性通气或中断, 进而使 SAS 恶化加剧^[12]。SAS 与 CHF 相互影响、相互作用, 且 SAS 是 CHF 患者病死率增高的主要原因。

目前, NPPV 治疗 SAS 的临床疗效已得到临床证实。NPPV 治疗 SAS 合并 CHF 的可能机制如下^[13]: (1) NPPV 能有效改善患者呼吸功能, 纠正夜间低氧血症, 改善心肌供血, 从而改善心功能、减轻肺水肿; (2) NPPV 通过减少夜间唤醒次数而改善患者睡眠质量, 抑制交感神经系统和肾素 - 血管紧张素系统的过度激活, 有效降低血浆 ET 水平和夜间心率, 从而改善患者心功能和预后; (3) NPPV 可在纠正低脂联素血症的同时降低血压, 减少患者心脏后负荷; (4) NPPV 可有效改善患者血管内膜增厚和硬化, 促进 NO 的生成和分泌, 逆转血管内皮细胞功能紊乱, 降低 SAS 的发生风险, 从而改善患者心功能、延缓 CHF 进展。目前应用最广泛的 NPPV 方法是持续正压通气 (CPAP)^[14], 但其并发症发生率较高, 患者依从率仅为 72% ~ 91%。BiPAP 作为 NPPV 的一种类型, 能够在患者吸气和呼气时设置不同压力以保证患者上气道开放, 符合人体呼吸生理过程, 且患者依从性较高。

研究表明, SAS 患者确实存在血管内皮功能损

伤^[15]。蔡煦等^[16]研究发现, 50% 的 SAS 患者伴有冠状动脉病变, 并经冠状动脉造影证实。但 SAS 患者血管内皮功能障碍的发生机制尚未阐明, 可能与反复性呼吸暂停有关^[17]; 反复性呼吸暂停可启动氧化应激反应, 使氧化还原敏感基因的蛋白产物表达, 该蛋白产物可促进 SAS 患者单核细胞黏附于血管内皮, 降低 NO 生物活性, 使血管内皮功能损伤加重。本研究结果显示, 治疗后观察组患者血清 NO 水平和 ΔD 高于对照组, 血清 ET 和 vWF 水平低于对照组, 提示观察组患者血管内皮功能改善明显, 可能与 BiPAP 改善患者血管内膜增厚和硬化、促进 NO 的生成有关; 治疗后观察组患者 LVEF 高于对照组, 血浆脑钠肽水平低于对照组, 提示观察组患者心功能改善明显, 可能与 BiPAP 能改善血管内皮功能及与呼吸暂停相关的低氧症状有关^[18]; 另外, 治疗后观察组患者 FEV₁、FVC 及 FEV₁/FVC 高于对照组, 提示观察组患者肺功能改善明显, 可能与接近人体呼吸生理的吸气呼气转换能满足 SAS 和 CHF 患者需要、避免气管插管和气管切开有关^[19]; 治疗后观察组患者 PaCO₂ 低于对照组, PaO₂ 和 SaO₂ 高于对照组, 提示观察组患者动脉血气改善明显, 分析原因可能为 BiPAP 能开放上下呼吸道, 通过调节气道压力而增加通气量, 提高机体含氧量、排除二氧化碳, 从而改善患者血气指标^[20-21]。

综上所述, BiPAP 辅助治疗 CHF 合并 SAS 的临床疗效确切, 能有效改善患者血管内皮功能、心肺功能及预后。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 郭静静, 肖毅. 心力衰竭与中枢性睡眠呼吸暂停的环路增益理论 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35 (5): 358 - 359.
- [2] 林莹妮, 李庆云. 继发性中枢性睡眠呼吸暂停常见病因及其机制的研究进展 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35 (10): 777 - 780.
- [3] Lee J, Chon KH. Time - varying autoregressive model - based multiple modes particle filtering algorithm for respiratory rate extraction from pulse oximeter [J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2011, 58 (3): 790 - 794.