

男性阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血液学指标与睡眠呼吸暂停低通气指数的关系

梁欣宇,王海洋,刘世喜,邹剑

(四川大学华西医院 耳鼻咽喉头颈外科,四川 成都 610041)

摘要: **目的** 了解男性阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者的血液常规及生化指标和睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)的关系。**方法** 对2011年1月—2019年12月住院手术治疗且入院前整夜睡眠监测数据完整的474例成年男性患者进行回顾性研究。根据AHI将患者分为4组:A组(AHI<30次/h,56例)、B组(30次/h≤AHI<60次/h,162例)、C组(60次/h≤AHI<90次/h,217例)和D组(AHI≥90次/h,39例)。收集的数据包括睡眠参数、Epworth嗜睡量表评分(ESS)、血液常规及生化指标和人口统计学特征。**结果** 4组患者的红细胞计数、血小板计数、白细胞计数、中性粒细胞、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、AST/ALT、葡萄糖、尿酸、甘油三酯、高密度脂蛋白差异均具有统计学意义($P<0.05$);高密度脂蛋白和甘油三酯与AHI的线性相关性较好,且前者呈负相关,后者呈正相关($r=-0.252$, $r=0.192$);多元线性回归分析表明红细胞计数($\beta=0.140$, $P=0.004$)和甘油三酯($\beta=0.122$, $P=0.017$)与AHI独立相关,多个相关系数 $R^2=0.332$ 。**结论** 高密度脂蛋白、甘油三酯与AHI的线性相关性较好,且前者呈负相关($r=-0.252$),后者呈正相关($r=0.192$),红细胞计数、甘油三酯与AHI独立相关,有潜力成为判断经多导睡眠监测(PSG)检查后诊断为OSAHS患者综合严重程度的辅助指标。

关键词:睡眠呼吸暂停;阻塞性;血液学检查;多导睡眠图
中图分类号:R766.4

Relationship between hematologic index and sleep apnea hypopnea index in male patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome

LIANG Xinyu, WANG Haiyang, LIU Shixi, ZOU Jian

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between blood routine and biochemical indexes and sleep apnea hypopnea index (AHI) in male patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods** A retrospective study was performed on 474 adult male patients who underwent surgery in our department from Jan 2011 to Dec 2019 and had complete sleep monitoring data prior to admission. According to AHI, patients were divided into four groups: Group A (AHI<30 times/h, $n=56$), group B (30 times/h≤AHI<60 times/h, $n=162$), group C (60 times/h≤AHI<90 times/h, $n=217$), and group D (AHI≥90 times/h, $n=39$). Data collected included sleep parameters, the Epworth Sleeping Scale, blood routine and biochemical indexes and demographic characteristics. **Results** There were statistically significant differences in red blood cell count, platelet count, white blood cell count, neutrophils, alanine aminotransferase (AST), aspartate aminotransferase (ALT), AST/ALT, glucose, uric acid, triglyceride and high-density lipoprotein among the four groups ($P<0.05$). With good linear correlations between high-density lipoprotein and triglycerides and AHI, the former showed negative correlation while the latter showed positive correlation ($r=-0.252$, $r=0.192$). Multiple linear regression analysis showed that erythrocyte count ($\beta=0.140$, $P=0.004$) and triglyceride ($\beta=0.122$, $P=0.017$) were independently correlated with AHI, with multiple correlation coefficients $R^2=0.332$. **Conclusion** With good linear correlations, high-density lipoprotein is negatively and triglyceride is positively correlated

基金项目:四川省科技厅重点研发项目(2020YFS0114)。
第一作者简介:梁欣宇,男,在读博士研究生。
通信作者:邹剑,Email:zoujian@whscu.cn

with AHI($r = -0.252, r = 0.192$), and the red blood cell count and triglyceride are independently correlated with AHI, which have the potential to be auxiliary indicators to judge the comprehensive severity of OSAHS patients diagnosed with polysomnography.

Keywords: Sleep apnea; Obstructive; Hematological index; Polysomnogram

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是一个广泛的公共卫生问题,其特征是睡眠期间反复发作的上呼吸道部分或完全塌陷阻塞,引起呼吸暂停和通气不足,伴有打鼾、睡眠结构紊乱、夜间缺氧、白天嗜睡和疲劳等症状,严重影响患者的生活质量和身体健康^[1-2]。已知 OSAHS 是一种低度炎症性疾病,与代谢功能障碍、氧化应激等机制有关^[3],故近年来,有不少关于 OSAHS 患者血液学指标,尤其是炎性相关指标的研究^[4-7]。然而这些研究都习惯按照传统的分组方法,将睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI) > 30 次/h 的患者统一归于重度 OSAHS 组,但组内患者 AHI 最低为 30 次/h,最高则可达 100 次/h 以上^[8],其 AHI 的跨度远超轻度及中度组,组内患者是否存在差异尚未探知^[9]。关于 AHI > 30 次/h 的重度 OSAHS 患者是否能以及应如何进行再次分组的研究较少,Hamaoka 等^[10]将患者分为 AHI < 30 次/h, $30 \text{ 次/h} \leq \text{AHI} < 55$ 次/h, $\text{AHI} \geq 55$ 次/h 进行研究,Rey 等^[11]将 AHI > 100 次/h 的患者定义为极度严重 OSAHS 进行研究,但目前尚未有一个明确的公认的标准。又因需要入院行手术干预的 OSAHS 患者 AHI 普遍偏高,故本文将以 AHI < 30 次/h, $30 \text{ 次/h} \leq \text{AHI} < 60$ 次/h, $60 \text{ 次/h} \leq \text{AHI} < 90$ 次/h, $\text{AHI} \geq 90$ 次/h 为标准将患者分为 A、B、C、D 共 4 组,由于 OSAHS 患者大部分为男性,为排除女性患者在临床特征及血液学指标的统计中造成偏倚,故本次研究仅纳入成年男性患者。本文旨在探讨 OSAHS 患者的血液学指标与 AHI 的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

这项回顾性研究由 2011 年 1 月—2019 年 12 月于我院耳鼻咽喉头颈外科行住院手术治疗且入院前整夜睡眠监测数据完整的 474 例男性 OSAHS 患者组成,平均年龄(40.1 ± 9.4)岁。人口统计学特征来自电子病历,包括年龄、体质指数(body mass index, BMI)和血压。排除标准为 < 18 岁,存在自身免

疫性疾病,肝脏或肾脏疾病,恶性肿瘤等基础疾病。所有患者均收集 AHI、最低血氧饱和度和平均血氧饱和度。呼吸暂停的定义为呼吸振幅下降 $\geq 90\%$,持续至少 10 s。呼吸不足的定义为气流减少 10% 基线或气流减少 $30\% \geq 10$ s,同时伴有血氧饱和度降低 3% 或脑电图唤醒。每小时睡眠的呼吸暂停和呼吸不足发作的平均次数即为 AHI^[12]。所有患者睡前均收集了 Epworth 嗜睡量表评分(Epworth sleep scale, ESS)^[13]。根据患者的 AHI 将患者分为上述 4 组。血液学指标来自于患者入院后的术前常规检查,包括血液常规和生化指标。

1.2 统计学分析

所有分析均使用 SPSS 24.0 进行。符合正态分布的定量数据表示为 $\bar{x} \pm s$ 。使用单因素方差分析比较符合正态分布的连续变量数据,使用 Pearson 相关性分析验证各项指标和 AHI 的关系,使用多元线性回归分析确定与 OSAHS 严重程度独立相关的指标。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

4 组患者中的 BMI、最低血氧饱和度、平均血氧饱和度及 ESS 评分均有显著差异($P < 0.001$)。4 组患者的收缩压($P = 0.014$)和舒张压($P = 0.002$)差异也具有统计学意义。见表 1。

4 组患者中的红细胞计数、血小板计数、白细胞计数、中性粒细胞差异具有统计学意义($P < 0.05$)。对于血液生化指标,4 组患者中的谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、AST/ALT、葡萄糖、尿酸、甘油三酯、高密度脂蛋白差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

从表 3 中可见,高密度脂蛋白与 AHI 呈弱相关性($r = -0.252$),除外所有血液学指标都与 AHI 呈极弱相关性,其中 r 值最接近 0.2 的是甘油三酯($r = 0.192$),临床特征中, BMI、ESS 评分与 AHI 呈弱相关性($r = 0.363, r = 0.298$),最低血氧饱和度、平均血氧饱和度与 AHI 呈中相关性($r = -0.479, r = -0.530$)。

表 1 4 组患者的临床特征分析 ($\bar{x} \pm s$)

项目	A 组($n=56$)	B 组($n=162$)	C 组($n=217$)	D 组($n=39$)	P
年龄(岁)	39.0 ± 11.2	41.9 ± 9.9	40.2 ± 8.4	33.9 ± 6.2	0.011 *
BMI(kg/m ²)	25.6 ± 2.3	26.1 ± 2.7	27.7 ± 2.6	28.6 ± 2.8	<0.001 *
收缩压(mmHg)	123.5 ± 14.9	126.9 ± 15.3	129.7 ± 16.1	128.3 ± 12.1	0.014 *
舒张压(mmHg)	82.4 ± 12.3	83.9 ± 11.2	87.6 ± 12.1	85.6 ± 11.2	0.002 *
AHI(次/h)	17.7 ± 7.3	47.0 ± 8.5	73.6 ± 7.9	100.0 ± 9.0	<0.001 *
最低血氧饱和度(%)	79.7 ± 8.7	69.6 ± 15.0	55.2 ± 16.8	60.7 ± 12.6	<0.001 *
平均血氧饱和度(%)	94.7 ± 2.3	93.0 ± 2.6	89.1 ± 4.2	89.7 ± 3.6	<0.001 *
ESS	6.4 ± 4.2	8.8 ± 5.0	11.4 ± 5.9	11.7 ± 6.2	<0.001 *

注: * 各组数据之间两两比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。下表同。

表 2 4 组患者实验室参数分析 ($\bar{x} \pm s$)

项目	A 组($n=56$)	B 组($n=162$)	C 组($n=217$)	D 组($n=39$)	P
红细胞计数($10^{12}/L$)	4.91 ± 0.54	5.00 ± 0.54	5.11 ± 0.51	5.20 ± 0.58	0.034 *
血小板计数($10^9/L$)	184.11 ± 60.78	181.74 ± 56.16	187.37 ± 64.30	194.72 ± 54.43	0.028 *
白细胞计数($10^9/L$)	6.88 ± 1.91	7.36 ± 2.41	7.65 ± 2.59	7.61 ± 2.06	0.041 *
中性粒细胞($10^9/L$)	4.11 ± 1.86	4.57 ± 1.99	4.82 ± 2.39	4.76 ± 1.49	0.040 *
ALT(IU/L)	33.56 ± 22.26	40.75 ± 30.15	42.11 ± 27.44	47.47 ± 31.16	0.018 *
AST(IU/L)	25.35 ± 11.58	27.24 ± 11.57	29.63 ± 17.52	30.58 ± 15.77	0.022 *
AST/ALT	0.90 ± 0.82	0.85 ± 0.30	0.81 ± 0.38	0.70 ± 0.21	0.020 *
葡萄糖(mmol/L)	5.32 ± 1.23	5.50 ± 1.12	5.81 ± 1.36	5.89 ± 0.76	0.001 *
尿酸(umol/L)	391.50 ± 76.71	397.99 ± 84.12	410.69 ± 75.90	449.16 ± 88.70	0.001 *
甘油三酯(mmol/L)	1.73 ± 0.83	2.34 ± 1.50	2.50 ± 2.06	3.78 ± 3.80	<0.001 *
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.17 ± 0.26	1.10 ± 0.27	1.01 ± 0.26	0.94 ± 0.21	<0.001 *

表 3 临床各项指标与 AHI 之间的 Pearson 相关性

项目	r	P
红细胞计数	0.122	0.008
血小板计数	0.080	0.083
白细胞计数	0.108	0.019
中性粒细胞	0.112	0.015
ALT	0.121	0.009
AST	0.108	0.020
AST/ALT	-0.122	0.008
葡萄糖	0.128	0.006
尿酸	0.162	<0.001
甘油三酯	0.192	0.001
高密度脂蛋白	-0.252	<0.001
BMI	0.363	<0.001
最低血氧饱和度	-0.479	<0.001
平均血氧饱和度	-0.530	<0.001
ESS	0.298	<0.001

表 4 AHI 的多元线性回归分析

项目	β	P
BMI	0.133	0.013
最低血氧饱和度	-0.190	0.005
平均血氧饱和度	-0.232	0.001
ESS	0.105	0.039
红细胞计数	0.140	0.004
甘油三酯	0.122	0.017

发现 BMI、最低血氧饱和度、平均血氧饱和度、ESS、红细胞计数、甘油三酯对 AHI 有预测价值($P<0.05$)。多个相关系数 $R^2=0.332$ 。

3 讨论

文献报道 OSAHS 患者由于长期的睡眠不足、睡眠结构变化及夜间间歇性缺氧导致的氧化应激,线粒体和内皮功能障碍及代谢失调等机体病理变化可令机体长期处于低度炎症状态,而这可能会体现在某些血液学指标的异常上。在本研究中,我们调查了成年男性 OSAHS 患者中血液学指标与 AHI 的关系。发现红细胞计数、甘油三酯与 AHI 独立相关,有潜力成为判断经多导睡眠监测(polysomnography, PSG)检查后诊断为 OSAHS 患者严重程度的辅助指标。

4 组患者中所有差异具有统计学意义的血液学指标,无论其与 AHI 的相关性如何,均存在造成这种差异的相关机制的解释。红细胞计数上升可能是由于低氧血症可以刺激促红细胞生成素的产生^[14-15];血小板计数上升可能与凝血功能增加有关,而后者是心血管疾病的危险因素^[16]。一项研究表明,平均血小板体积是 OSAHS 患者的独立预测因

表 4 为多元线性回归分析,以 AHI 为因变量,

子,然而,遗憾的是,我们此次研究获取的血小板相关参数只有血小板计数^[17];白细胞计数及中性粒细胞上升则可以解释为 OSAHS 患者中存在炎症反应,且与 OSAHS 严重程度呈正相关^[18-19]。有文献表明,间歇性缺氧/复氧可以降低体外凋亡的多形核白细胞百分比^[20];ALT、AST 上升及 AST/ALT 比值下降的原因可能是 OSAHS 严重程度越高,患者存在未被确诊的非酒精性脂肪肝的可能性越高,有研究显示,存在非酒精性脂肪肝时,OSAHS 相关的缺氧与肝脏损伤的生化证据独立相关^[21];葡萄糖、尿酸、甘油三酯、高密度脂蛋白都是与代谢有关的标志物,间歇性缺氧会导致机体葡萄糖清除率下降,增加糖尿病的风险^[22]。一项研究显示血清尿酸水平升高与 OSAHS 严重程度有关,前者是心血管疾病的危险因素^[23]。血脂异常与 OSAHS 的关系已有多项研究支持,而脂质代谢的失调为动脉粥样硬化的致病基础^[24]。

此外,本文还使用了一种新的对 OSAHS 患者进行分组的方式。目前对 OSAHS 患者基于 AHI 的分度标准是将 AHI >30 次/h 的患者统一归于重度,然而,重度 OSAHS 患者的 AHI 最高甚至可达 100 次/h 以上,故本文将重度 OSAHS 患者以 30 次/h ≤ AHI <60 次/h,60 次/h ≤ AHI <90 次/h,AHI ≥90 次/h 的标准进行重新分组,以了解不同 AHI 的重度 OSAHS 患者之间的差异。从本文的研究中可以看出,即使在重度 OSAHS 患者内部,其临床特征和血液学指标依然存在不小的差异,对这些差异的深入了解可能有助于在临床上开展针对每个患者的个体化治疗,为先行正压通气治疗,直接行悬雍垂腭咽成形手术治疗,减重后再行手术治疗等方案的抉择提供参考。此外,重度 OSAHS 患者基于 AHI 的分度标准是否存在可以细化和改进的地方尚需进一步探讨。

本研究的局限性在于,第一,未考虑正压通气疗法对血液学指标的影响;第二,为排除性别干扰,仅纳入了成年男性患者;第三,由于血液学指标来自于患者入院后的术前常规检查,某些参数未能获得,如血细胞比容、平均血小板体积、血小板分布宽度等。总之,要想更深入的了解 OSAHS 患者血液学指标和 AHI 之间的关系以及 AHI 分度标准是否存在改良的空间,还需要进一步的研究。

参考文献:

[1] De Backer W. Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome[J].

Panminerva Med, 2013, 55(2): 191-195.

[2] Patel SR. Obstructive sleep apnea[J]. Ann Intern Med, 2019, 171(11): ITC81-ITC96.

[3] Cofta S, Winiarska HM, Płóciniczak A, et al. Oxidative stress markers and severity of obstructive sleep apnea[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1222: 27-35.

[4] Reena Mehra, Susan Redline. Sleep apnea: a proinflammatory disorder that coaggregates with obesity[J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 121(5): 1096-1102.

[5] Atan D, Sazak Kundi FC, Özcan KM, et al. The relationship between platelet count and mean platelet volume with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg, 2015, 25(5): 289-294.

[6] Ozsu S, Abul Y, Gulsoy A, et al. Red cell distribution width in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Lung, 2012, 190(3): 319-326.

[7] Hoyos CM, Drager LF, Patel SR. OSA and cardiometabolic risk: What's the bottom line[J]. Respirology, 2017, 22(3): 420-429.

[8] Oksenberg A, Gadoth N, Töyräs J, et al. Prevalence and characteristics of positional obstructive sleep apnea (POSA) in patients with severe OSA[J]. Sleep Breath, 2020, 24(2): 551-559.

[9] Dündar Y, Saylam G, Tatar EÇ, et al. Does AHI value enough for evaluating the obstructive sleep apnea severity? [J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2015, 67(Suppl 1): 16-20.

[10] Hamaoka T, Murai H, Takata S, et al. Different prognosis between severe and very severe obstructive sleep apnea patients; Five year outcomes[J]. J Cardiol, 2020, 76(6): 573-579.

[11] Rey DCJ, Huamaní C, Escobar-córdoba F, et al. Clinical factors associated with extreme sleep apnoea [AHI >100 events per hour] in Peruvian patients: A case-control study-A preliminary report [J]. Sleep Sci, 2015, 8(1): 31-35.

[12] Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American academy of sleep medicine clinical practice guideline [J]. J Clin Sleep Med, 2017, 13(3): 479-504.

[13] Doneh B. Epworth Sleepiness Scale[J]. Occup Med (Lond), 2015, 65(6): 508.

[14] Li T, Covassin N, Tan L, et al. Sex-specific associations between erythrocyte measures and obstructive sleep apnea[J]. J Clin Sleep Med, 2020, 16(7): 1063-1072.

[15] Christopher D Nguyen, Jon-Erik C Holtz. Does untreated obstructive sleep apnea cause secondary erythrocytosis? [J]. Respir Med, 2017, 130: 27-34.

[16] He S, Lei W, Li J, et al. Relation of platelet parameters with incident cardiovascular disease (The Dongfeng-Tongji Cohort Study) [J]. Am J Cardiol, 2019, 123(2): 239-248.

[17] Akyol S, Çörtük M, Baykan AO, et al. Mean platelet volume is associated with disease severity in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Clinics (Sao Paulo), 2015, 70(7): 481-485.

[18] Altintas N, Çetinoğlu E, Yuceege M, et al. Neutrophil-to-lympho-

cyte ratio in obstructive sleep apnea; a multi center, retrospective study[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(17): 3234 – 3240.

[19] Geovanini GR, Wang R, Weng J, et al. Elevations in neutrophils with obstructive sleep apnea; The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)[J]. Int J Cardiol, 2018, 257: 318 – 323.

[20] Dyugovskaya L, Polyakov A, Lavie P, et al. Delayed neutrophil apoptosis in patients with sleep apnea[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(5): 544 – 554.

[21] Lin QC, Chen LD, Chen GP, et al. Association between nocturnal hypoxia and liver injury in the setting of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Sleep Breath, 2015, 19(1): 273 – 280.

[22] Chopra S, Rathore A, Younas H, et al. Obstructive sleep apnea dynamically increases nocturnal plasma free fatty acids, glucose, and cortisol during sleep[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(9): 3172 – 3181.

[23] Sunnetcioglu A, Gunbatar H, Yıldız H. Red cell distribution

width and uric acid in patients with obstructive sleep apnea[J]. Clin Respir J, 2018, 12(3): 1046 – 1052.

[24] Barros D, García-Río F. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia; from animal models to clinical evidence[J]. Sleep, 2019, 42(3): zsy236.

(收稿日期:2021 – 05 – 26)

本文引用格式:梁欣宇,王海洋,刘世喜,等. 男性阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血液学指标与睡眠呼吸暂停低通气指数的关系[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2021,27(5):498 – 502. DOI:10.11798/j.issn.1007 – 1520.202150002

Cite this article as:LIANG Xinyu, WANG Haiyang, LIU Shixi, et al. Relationship between hematologic index and sleep apnea hypopnea index in male patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2021,27(5):498 – 502. DOI:10.11798/j.issn.1007 – 1520.202150002