

· 临床研究 ·

慢性阻塞性肺疾病夜间睡眠呼吸障碍的研究

周玉国,李 强,商建东,宁 燕,龙 飞

(重庆市大足县人民医院 402360)

摘要:目的 研究慢性阻塞性肺疾病患者睡眠阻塞性呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)的发生率及夜间低氧血症的发生情况并探讨其与肺动脉高压的相关性。方法 采用便携式睡眠初筛诊断仪进行睡眠监测、彩色多普勒测定肺动脉压,流式细胞仪测定血小板活化。结果 3组 OSAHS 的发生差异无统计学意义($P>0.05$),COPD 组总发生率为 16.2%,发生与 BMI 呈正相关,COPD 组睡眠障碍以低通气为主。夜间低氧在 3 组的发生率分别为 41.4%、100%及 11.8%,COPD 组明显高于对照组($P<0.05$)。COPD 呼吸衰竭组血小板活化明显高于非呼吸衰竭组及对照组,COPD 非呼吸衰竭组血小板活化与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),但其中 55 例存在夜间低氧血症患者血小板活化明显高于对照组,经相关分析血小板活化与 TB 90%明显相关。A 组 32.5%患者存在肺动脉高压,B 组 75.3%存在肺动脉高压,而对照组 1.2%存在肺动脉高压。经相关分析肺动脉高压与 TB 90%、夜间平均血氧饱和度(MNSaO₂)明显相关。结论 COPD 与 OSAHS 并存可加重夜间低氧血症,COPD 患者合并 OSAHS 与 BMI 明显相关。COPD 患者夜间睡眠时出现低氧或低氧血症加重,部分患者为隐匿型。COPD 存在夜间低氧血症患者其血小板活化增强,在肺动脉高压的形成过程中占有重要作用。

关键词:肺疾病,慢性阻塞性;睡眠呼吸暂停,阻塞性;夜间低氧血症;肺动脉高压;血小板活化

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.19.013

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)19-1907-03

Study of sleep-disordered breathing in patients with COPD

Zhou Yuguo, Li Qiang, Shang Jiandong, Ning Yan, Long Fei

(People's Hospital of Dazu County, Chongqing 402360, China)

Abstract: **Objective** To determine the incidence of OSAHS and nocturnal hypoxemia in patients with COPD, the relationship between nocturnal hypoxemia and pulmonary hypertension. **Methods** All patients were monitored with PSG. Pulmonary artery pressure and active platelet(CD61, CD42b, CD49b) were also be measured. **Results** The incidence of OSAHS were 15.7%, 15.6%, 17.6% in group A, B, C respectively ($P>0.05$). Our data indicated that the nocturnal oxygen level obviously decreased in COPD patients and activated platelet obviously increased in COPD patients than those in control group. **Conclusion** It was observed that the nocturnal oxygen level significantly decreased in COPD patients than that in normal. The presence of both COPD and OSAHS led to greater blood gas and pulmonary hemodynamic perturbations than found in individuals with each alone. Activated platelet may play an important role in the development of pulmonary hypertension.

Key words: pulmonary disease, chronic obstructive; sleep apnea, obstructive; nocturnal hypoxemia; pulmonary artery hypertension; active platelet

随着睡眠医学的迅速发展,已经证实睡眠阻塞性呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypoventilation syndrome, OSAHS)与许多学科有着密切的联系^[1],其重要特征之一是间断低氧血症。慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是呼吸系统常见病及多发病,国内最新流行病学资料显示中国 40 岁以上人群 COPD 发病率为 8.2%^[2],COPD 进一步发展为肺心病和呼吸衰竭,重在缓解期仍有低氧血症,严重影响患者的活动能力和生活质量,因此,早期发现及治疗夜间睡眠时低氧血症是防止 COPD 并发症的重要环节。夜间低氧会诱发肺动脉高压、夜间心律失常及夜间猝死。COPD 与 OSAHS 是否相关目前尚不清楚。既往研究显示 COPD 患者有较高的 OSAHS 发病率^[3],但观察病例为临床高度怀疑 OSAHS 者或是在大规模 OSAHS 人群中 COPD 的发病率,不能很好反映 COPD 人群中 OSAHS 的发病情况。近年来便携式睡眠初筛诊断仪已广泛应用于临床^[4-5]。本研究通过使用便携式睡眠初筛诊断仪对 210 例 COPD 患者进行夜间睡眠监测,以了解 COPD 患者中 OSAHS 的发病率以及 COPD 患者夜间低氧的发生情况及其相关因素,并检测存在夜

间低氧血症的 COPD 患者中的血小板活化分子的表达及其与肺动脉高压的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 (1)COPD 组:选择 2007 年 10 月至 2010 年 12 月收住本院呼吸科的 COPD 患者经治疗后病情稳定共 210 例,COPD 稳定期诊断标准符合 2007 年中华医学会慢性阻塞性肺病学组制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中制定的标准^[6]。所有患者 COPD 病程(27±9)年。根据日间静息、呼吸室内空气状态下的血气分析将 COPD 患者分为 2 组,A 组:133 例,为非呼吸衰竭组,其中包括肺心病 15 例,年龄(67±6)岁,体质量指数(BMI)为(24±6)kg/m²,吸烟指数为(30±7)包年,男:女比例为 5:2。B 组:77 例,为呼吸衰竭组,其中包括肺心病 32 例,年龄(69±4)岁,体质量指数(22±5)kg/m²,吸烟指数(29±6)包年,男:女比例为 5:2。(2)对照组(C 组):选择同期年龄、性别和体质量指数相当的 85 例无慢性心肺疾患的患者,均为急性肺炎治愈后患者。年龄(64±8)岁,肺功能第一秒用力呼气容积占用力肺活量比值大于 70%,体质量指数(25±3)kg/m²,吸烟指数(29±7)包年,男:女比例为 5:3。

COPD 组与对照组间年龄、性别、BMI、吸烟指数比较差异无统计学意义($P>0.05$),肺功能及血气情况见表 1。

1.2 方法

1.2.1 睡眠监测 使用美国邦德安百便携式睡眠呼吸监测仪,所有入选病例检查前 24 h 内不能饮酒及服用安眠药,监测时不吸氧,全夜 7~8 h 连续监测,包括口鼻气流、鼾声、血氧饱和度、胸腹呼吸运动和脉搏。

1.2.2 诊断标准 次日全部记录回放并自动分析处理,再经人工检查逐项核对纠正。所有数据均由计算机处理。呼吸暂停定义为 1 次时间超过 10 s 的气流停止;阻塞性睡眠呼吸暂停定义为口鼻气流消失,胸腹呼吸仍存在;中枢性睡眠呼吸暂停定义为口鼻气流、胸腹式呼吸运动均停止;低通气指呼吸运动曲线较基础值降低 50%,并伴 4% 的血氧饱和度下降。AHI 平均每小时呼吸暂停次数(A)与低通气次数(H),即 $AMI=(A+H)\times 60/\text{睡眠时间}$, $AMI>5$ 即诊断为 OSAHS。夜间低氧血症(nocturnal hypoxemia)指夜间血氧饱和度低于 90% \geq 总睡眠时间 30%或大于或等于 2 h^[7],平均血氧饱和度小于 90%,用 TB 90%表示。

1.2.3 血小板活化测定 所有入选病例于睡眠监测次日进行血小板活化测定。上述 3 组研究对象在采血前 2 周内均未应用水杨酸肠溶片(阿司匹林)、潘生丁、肝素可能影响血小板功能的药物,采用美国 BD 公司生产的 FACS Calibur 型流式细胞仪单色荧光流式检测法,并用标准微球定量测定在血小板分子上 CD61、CD42b、CD49b 的抗原含量。

1.2.4 肺动脉压测定 用美国 GE 公司生产的 Valid Five 型实时双功能彩色流显像仪,应用连续多普勒测定三尖瓣最大返流速度,计算出右心室与右心房之间的压力差(ΔP), $SPAP=RAP(\text{右房压})+4V^2$ 。RAP 可根据颈静脉充盈的高度计算,按 8~10 mm Hg 估算。

1.3 统计学处理 采用 SPSS11.0 统计软件进行检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间分析采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检

验;相关分析采用直线相关分析及 Logistic 回归法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 OSAHS 的发病率(表 2、3) COPD 非呼吸衰竭组、呼吸衰竭组、对照组 OSAHS 的发病率比较差异无统计学意义($P>0.05$),COPD 组总的 OSAHS 发生率为 16.2%(34/210)。OSAHS 的发生与 BMI 呈正相关, $r=0.731$, $P=0.0003$,而与 FEV1%、PaO₂、PaCO₂ 无关,与对照组相比,COPD 组睡眠障碍以低通气为主($P<0.01$)。

2.2 夜间低氧的变化(表 2) COPD 组(A+B 组)白天 SaO₂、夜间平均血氧饱和度(MNSaO₂)、夜间睡眠时最低 SaO₂ 明显低于对照组($P<0.01$)。TB 90%在 3 组的发生率分别为 41.4%(55/133)、100%及 11.8%(10/85),COPD 组明显高于对照组($P<0.05$)。为了观察 COPD 组患者夜间睡眠时血氧变化的相关因素,分别对白天 SaO₂、PaO₂、PaCO₂、FEV1%与 MNSaO₂ 进行相关分析,其中 PaO₂、SaO₂、FEV1%均与 MNSaO₂ 相关,相关系数分别为 0.722、0.817、0.632,但经多元回归后,仅 SaO₂ 与 MNSaO₂。另外将 TB 90%分别与白天 SaO₂、PaO₂、PaCO₂、FEV1%进行多元回归分析,结果 TB 90%与白天 SaO₂、PaO₂ 明显相关。

2.3 血小板活化及肺动脉压测定结果(表 3) COPD 呼吸衰竭组血小板活化明显高于非呼吸衰竭组及对照组。COPD 非呼吸衰竭组血小板活化与对照组相比无明显差异性,但其中 55 例存在夜间低氧血症患者血小板活化明显高于对照组分别为 43.1 ± 4.9 、 26.8 ± 3.7 、 7.7 ± 1.3 ,经相关分析血小板活化与 TB 90%明显相关, r 分别为 0.687、0.731、0.743($P<0.05$)。A 组 50 例(37.6%)存在肺动脉高压,均存在不同程度的夜间低氧血症,B 组 58 例(75.3%)存在肺动脉高压,而对照组 1 例(1.2%)存在肺动脉高压。经相关分析肺动脉高压与 TB 90%、MNSaO₂ 明显相关,相关系数分别为 0.879、0.765($P<0.05$)。

表 1 COPD 组与对照组肺功能及血气分析($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄(岁)	BMI	VC%	FEV1%预计值	PaO ₂ (kPa)	PaCO ₂ (kPa)	SaO ₂ (%)
A 组	133	67±6	24±6	69.0±11.0*	51.0±13.0*	9.3±1.7*	6.1±1.2*	93±2*
B 组	77	69±4	22±5	63.0±9.0*	40.0±11.0*	7.1±0.8*	8.1±1.4**	87±3**
C 组	85	64±8	25±3	84.0±8.0	83.0±5.0	10.0±1.0	4.9±1.4	96±2*

*: $P<0.05$,**: $P<0.01$,与 C 组比较。

表 2 各组睡眠监测结果($\bar{x}\pm s$)

组别	n	AHI	低通气(%)	MNSaO ₂ (%)	最低 SaO ₂	OSAHS 发生率(%)	TB90 的发生率(%)
A 组	133	7.2±5.6	77±21**	91.2±4.1**	75.7±6.8*	15.7(22/133)	41.4(55/133)**
B 组	77	6.9±5.1	79±20**	82.7±2.7**	71.2±4.3**	15.6(12/27)	100(77/77)**
C 组	85	8.5±4.4	28±20	96.2±1.9	86.2±7.8	17.6(15/85)	11.8(10/85)

*: $P<0.05$,**: $P<0.01$,与 C 组比较。

表 3 血小板活化及肺动脉压测定结果($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PLT(K/UL)	CD61	CD42b	CD49b	肺动脉高压发生率(%)
A 组	133	228.2±24.2	38.2±7.3 ^Δ	28.9±3.1 ^Δ	5.5±1.4 ^Δ	37.6(50/133)*
B 组	77	233.5±23.6	45.2±3.8*	25.8±2.3*	7.9±2.3**	75.3(58/77)**
C 组	85	228.6±25.6	35.3±6.1	31.4±2.7	5.7±1.9	1.2(1/85)

*: $P<0.05$,**: $P<0.01$,与 C 组比较;^Δ: $P>0.05$,与 C 组比较。

3 讨 论

OSAHS 是发病率较高,是老年人的常见病,本组结果表明 COPD 患者中 OSAHS 的发病率为 16.2%,二者并存称为重叠综合征(Overlap)综合征,可加重患者夜间睡眠的低氧程度。睡眠时反复发作的呼吸暂停及低通气,导致反复发作的低氧、高碳酸血症,是引起组织器官缺血、缺氧导致多器官损害病理生理基础。因此,潜在的重叠综合征若不能早期检测发现,将导致严重的并发症。

本文从睡眠时血氧水平进行了探讨,进一步证实了 COPD 患者睡眠时血氧较白天下降程度高于正常人。COPD 组夜间平均血氧饱和度(MNSaO₂)、夜间睡眠时最低 SaO₂ 明显低于对照组,经多元回归分析后 MNSaO₂ 与日间 SaO₂、FEV1% 相关,提示日间 SaO₂ 是影响夜间睡眠时血氧水平的重要因素。COPD 患者睡眠时血氧水平下降的原因有通气不足、通气-血流比例失调、睡眠时呼吸驱动作用减弱、COPD 合并 OSAHS。本研究 COPD 非呼吸衰竭组患者中 41.4% 出现了明显的夜间低氧血症,经睡眠监测证实其中 15.7% 为重叠综合征患者,提示 OSAHS 是 COPD 患者夜间低氧的原因之一。研究表明部分 COPD 患者存在严重的夜间低氧血症为隐匿性,日间血气分析无呼吸衰竭表现,若不进行睡眠监测,这一部分患者临床不能发现,因此,应注意对 COPD 患者夜间血氧的监测。

本研究对 3 组患者进行了无创肺动脉压估测及血小板活化测定。血小板活化是血栓形成的重要环节,文献报道在死于 COPD 所致肺心病患者的尸检中,约 90% 的病例合并肺小动脉栓塞^[7]。肺动脉高压的产生与肺血流增加、肺静脉淤血和缓慢释放的细胞介质等因素有关。低氧及高碳酸血症引起的肺血管收缩、肺血管内皮功能失调和肺血管重建是 COPD 患者并发肺心病的病理基础^[8]。正常状态下血小板以分散状态在血管内运行,当血管损伤、血流改变或受到化学刺激,其质膜糖蛋白常发生显著变化,采用流式细胞仪定量微球法,能精确计算出活化血小板每个细胞的抗原分子数。CD61 为血小板膜 GpIIIa 膜糖蛋白,参与血小板聚集功能;CD42b 为血小板 GpIb-IX 膜糖蛋白,参与血小板黏附功能;CD49b 为 GpIa 膜糖蛋白,参与血小板黏附功能。本文结果显示 COPD 合并呼吸衰

竭和夜间低氧患者血小板活化明显高于对照组,推测低氧诱导血小板活化增强,可促进肺小动脉血栓形成,在肺动脉高压的形成过程中占有重要的作用。

参考文献:

- [1] Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults[J]. N Engl J Med, 1993, 328: 1230-1235.
- [2] Zhong NS, Wang C, Yao WZ, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176: 753-760.
- [3] Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome[J]. Am Rev Respir Dis, 1995, 151: 82-86.
- [4] Martinez MA, Soler JJ, Roman P. Sequential use of nocturnal pulse oximetry and respiratory polygraphy (AutoSet) for diagnosing sleep apnea/hypopnea syndrome in high risk patients[J]. Arch Bronconeumol, 2003, 39(2): 74-80.
- [5] Yamaya Y, Bogaard HJ, Wagner PD, et al. Validity of pulse oximetry during maximal exercise in normoxia, hypoxia, and hyperoxia[J]. J Appl Physiol, 2002, 92(1): 162-168.
- [6] 中华医学会呼吸病学会. 慢性阻塞性肺疾病(COPD)诊治规范(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(3): 8-26.
- [7] 王辰, 杜敏捷, 曹大德, 等. 慢性肺源性心脏病急性发作期肺细动脉血栓形成的病理观察[J]. 中华医学杂志, 1997, 77: 123-125.
- [8] Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Eur Respir J, 2003, 21: 892-905.

(收稿日期: 2011-01-09 修回日期: 2011-03-15)

(上接第 1906 页)

Mo; Mosby, 1998: 353-411.

- [11] Masui F, Ushigome S, Fujii K. Clear cell chondrosarcoma: A pathological and immunohistochemical study[J]. Histopathology, 1999, 34: 447-452.
- [12] Ogose A, Hotta T, Kawashima H, et al. Elevation of serum alkaline phosphatase in clear cell chondrosarcoma of bone[J]. Anticancer Res, 2001, 21: 649-656.
- [13] Donati D, Yin JQ, Colangeli M, et al. Clear cell chondro-

sarcoma of bone: long time follow-up of 18 cases[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2008, 128: 137-142.

- [14] 韩萍. 肺癌骨转移临床资料分析及治疗研究[J]. 重庆医学, 2010, 39(7): 799-803.
- [15] 曹来宾, 徐爱德, 徐文坚, 等. 骨关节 CT 与 MRI 诊断学[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2002: 135-136.

(收稿日期: 2010-11-30 修回日期: 2011-01-15)