

## 改良腭咽成形术对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者凝血功能的影响\*

黄志强<sup>1</sup>, 谢宇平<sup>2△</sup>, 何其胜<sup>1</sup>, 惠培林<sup>2</sup>, 王龙海<sup>1</sup>

(1. 四川省达州市中西医结合医院神经内科 635000; 2. 甘肃省人民医院睡眠医学中心, 兰州 730000)

[摘要] 目的 探讨改良腭咽成形术对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)患者凝血功能的影响。

方法 收集 2016 年 8 月至 2017 年 2 月在甘肃省人民医院睡眠医学中心通过多导睡眠图(PSG)诊断为 OSAS 且符合手术指征患者 58 例为试验组, 对照组为该院体检人员 PSG 排除 OSAS 者 50 例。统计两组一般资料, 包括性别、年龄、BMI、高血压、2 型糖尿病、吸烟史、血脂、血红蛋白、血小板计数等。检测试验组术前、手术 3 个月后和对照组凝血酶时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、国际标准化比值(INR)、纤维蛋白原(Fbg)和 D-二聚体(D-D)等。结果 试验组 BMI、血红蛋白、血小板计数、呼吸暂停低通气指数(AHI)、Fbg、D-D 比对照组高, 而平均血氧饱和度(SaO<sub>2</sub>)、最低 SaO<sub>2</sub>、PT 较对照组低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。试验组术后 BMI、血红蛋白、血小板计数、AHI、Fbg、D-D 较术前低, 而平均 SaO<sub>2</sub>、最低 SaO<sub>2</sub>、PT 较术前高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 OSAS 患者可能普遍存在高凝状态, 而改良腭咽成形术可以通过改善 OSAS 缺氧状态从而逆转高凝状态。

[关键词] 睡眠呼吸暂停综合征; 改良腭咽成形术; 凝血功能; 血液凝固障碍

[中图分类号] R766.9 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2019)06-0953-04

## Effect of modified palatopharyngoplasty on coagulation function in OSAS patients\*

HUANG Zhiqiang<sup>1</sup>, XIE Yuping<sup>2△</sup>, HE Qisheng<sup>1</sup>, HUI Peilin<sup>2</sup>, WANG Longhai<sup>1</sup>

(1. Department of Neurology, Dazhou Municipal Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Dazhou, Sichuan 635000, China; 2. Sleep Medical Center, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China)

[Abstract] Objective To explore the effect of modified palatopharyngoplasty on the coagulation function in the patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Methods Fifty-eight inpatients with OSAS diagnosed by the polysomnography(PSG) and conforming to the operation indication in the Sleep Medical Center of Gansu Provincial People's Hospital from August 2016 to February 2017 were collected as the experimental group, and 50 persons undergoing the physical examination in this hospital, excluding OSAS, served as the control group. The general data in the two groups were performed the statistics, including the sex, age, BMI, hypertension, T2DM, smoking history, blood lipids, platelet count, etc., and PT, APTT, TT, INR, Fbg and D-D before operation and at postoperative 3 months in the experimental group and control group. Results

BMI, hemoglobin, platelet count and apnea-hypopnea index (AHI), Fbg, D-D in the experimental group were higher than those in the control group, while the mean oxygen saturation (SaO<sub>2</sub>), PT and minimum (SaO<sub>2</sub>) were lower than those in the control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The post-operative BMI, hemoglobin, platelet count, AHI, Fbg and D-D of the experimental group were lower than those before operation, while the mean SaO<sub>2</sub>, minimum SaO<sub>2</sub> and PT were higher than those before operation, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Conclusion The high coagulation state may generally exist in the patients with OSAS, and modified palatopharyngoplasty can reverse the hypercoagulable state by improving OSAS anoxic state.

[Key words] obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; modified palatopharyngoplasty; coagulation function; blood coagulation disorders

\* 基金项目: 国家自然科学基金(81560228); 2016 年甘肃省卫生行业科研计划项目(GSWSKY2016-07); 2015 年甘肃省重大疾病调查研究项目(2015-01)。 作者简介: 黄志强(1988-), 住院医师, 硕士, 主要从事睡眠障碍相关疾病研究。 △ 通信作者: E-mail: xyp5894@163.com。

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 是由上气道堵塞导致睡眠状态下反复出现呼吸暂停和 (或) 低通气, 引起低氧血症、高碳酸血症、睡眠中断, 从而使机体发生一系列病理生理改变的临床综合征<sup>[1-2]</sup>。OSAS 可发生在任何年龄段的人群中, 男性和女性的患病率分别为 24% 和 9%, 随着年龄的增加发生率增加, 约有 70% 老年男性和 56% 的老年女性患有此病<sup>[3]</sup>。OSAS 与肥胖、睡眠相关心律失常、高血压、2 型糖尿病、脑卒中、不明原因的死亡相关, 从而严重影响患者的生活质量且加重了患者的经济负担<sup>[4]</sup>。OSAS 引起脑血管意外的原因尚不清楚, 但高凝状态引起血栓形成可能是引起脑血管意外的原因之一<sup>[5]</sup>。回顾性研究发现, OSAS 易引起高凝状态, 而经鼻持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 会逆转高凝状态, 从而降低脑血管意外发生<sup>[5-6]</sup>。CPAP 虽已成为治疗 OSAS 的首选方案且无创, 但部分患者因上气道解剖结构异常、CPAP 不耐受、自愿选择手术等需行改良腭咽成形术治疗。本研究探讨改良腭咽成形术对 OSAS 患者凝血功能的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2016 年 8 月至 2017 年 2 月在甘肃省人民医院睡眠医学中心通过多导睡眠图 (polysomnography, PSG) 确诊为 OSAS 患者共 58 例为研究对象, 其中男 40 例, 女 18 例, 年龄 35~62 岁, 平均 (45.60±14.18) 岁, BMI (30.78±2.57) kg/m<sup>2</sup>; 既往有高血压 10 例, 2 型糖尿病 3 例, 吸烟 8 例。对照组选取本院体检人员通过 PSG 排除 OSAS 者 50 例, 其中男 35 例, 女 15 例, 年龄 32~61 岁, 平均 (46.66±13.89) 岁, BMI (24.63±2.21) kg/m<sup>2</sup>; 既往有高血压 8 例, 2 型糖尿病 2 例, 吸烟 6 例。诊断标准: 符合睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南 (2011 年修订版)<sup>[7]</sup>, 即通过 PSG 发现患者在夜间 7 h 睡眠中呼吸暂停和 (或) 低通气反复发作 30 次以上, 或呼吸暂停低通气指数 (apnea-hypopnea index, AHI) 大于或等于每小时 5 次, 且呼吸事件以阻塞性为主。排除标准: (1) 严重心、肝、脾、肾、脑、血液等重大器质性疾病; (2) 既往存在慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘等慢性缺氧性呼吸道疾病; (3) 既往诊断明确存在 OSAS 且已行手术或正压通气治疗; (4) 术前明确诊断存在家族性高凝状态; (5) 术后 PSG 证实睡眠呼吸暂停无明显改善; (6) 既往高血压和 2 型糖尿病未规律服药或控制不良; (7) 其他因自身疾病而无法完成研究或拒绝参加此研究。本研究经伦理委员会批准, 患者及家属知情同意。

**1.2 方法** 试验组均采用改良腭咽成形术。经口内

舌腭弓根部切开向上至软腭, 向内转切至悬雍垂, 向下沿咽腭弓和舌腭弓切至扁桃体汇合处黏膜, 首先分离切除双侧扁桃体与松弛的咽侧壁黏膜, 充分止血, 然后将悬雍垂向上提起, 沿软腭的口鼻腔侧黏膜全层切除过长的软腭后缘及悬雍垂, 软腭的切除可达 8~10 mm, 注意保留软腭的肌肉, 切除后将咽侧壁创面黏膜向前牵拉缝合, 软腭创面将口腔面与鼻腔面黏膜对缝, 缝合后咽部成“门”字形。

**1.3 观察指标** 统计两组一般资料, 包括性别、年龄、BMI、高血压、2 型糖尿病、吸烟史、血脂、血红蛋白、血小板计数、PSG 等。检测试验组术前、手术 3 个月后和对照组凝血酶时间 (PT)、活化部分凝血酶时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT)、国际标准化比值 (INR)、纤维蛋白原 (Fbg) 和 D-二聚体 (D-D)。血常规检测仪器为 Sysmex 的全自动血液分析仪 (型号 XE-5000), 血凝检测仪器为 Stago-evolution 全自动凝血分析仪, 检测试剂为 Stago 配套试剂。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS20.0 统计软件进行分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用两独立样本 *t* 检验; 计数资料以率表示, 采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组一般资料比较** 两组在性别、年龄、高血压、2 型糖尿病、吸烟史、血脂差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 在 BMI、血红蛋白、血小板计数、最低血氧饱和度 (SaO<sub>2</sub>)、平均 SaO<sub>2</sub>、AHI 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 试验组和对照组一般资料比较

项目	试验组	对照组	<i>t</i> / $\chi^2$	<i>P</i>
性别 (男/女)	40/18	35/15	0.02	0.88
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	45.60±14.18	46.66±13.89	0.56	0.60
BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	30.78±2.57	24.63±2.21	4.77	0.00
高血压 ( <i>n</i> )	10	8	2.34	0.25
2 型糖尿病 ( <i>n</i> )	3	2	0.17	0.79
吸烟史 ( <i>n</i> )	8	6	0.19	0.78
总胆固醇 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	4.99±0.92	4.33±0.92	2.45	0.19
甘油三酯 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.92±0.94	2.04±1.66	-0.65	0.57
高密度脂蛋白 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.17±0.24	1.05±0.26	1.12	0.34
低密度脂蛋白 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	3.32±0.91	2.95±0.86	2.97	0.11
最低 SaO <sub>2</sub> ( $\bar{x} \pm s$ , %)	76.35±8.81	89.81±4.34	-6.14	0.00
平均 SaO <sub>2</sub> ( $\bar{x} \pm s$ , %)	84.57±3.51	92.62±2.23	-5.35	0.00
AHI ( $\bar{x} \pm s$ , 次/小时)	30.28±23.19	3.43±1.57	-8.12	0.00
睡眠效率 ( $\bar{x} \pm s$ , %)	65.05±12.50	74.28±11.67	-1.24	0.26
血红蛋白 ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	182±21	130±24	8.56	0.00
血小板计数 ( $\bar{x} \pm s$ , ×10 <sup>9</sup> /L)	241±67	201±52	6.52	0.00

**2.2 两组凝血功能比较** 两组 APTT、TT、INR 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 在 PT、Fbg、D-D 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 见表 2。

表 2 两组凝血功能比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

项目	试验组	对照组	t	P
PT(s)	10.65±0.68	11.24±0.75	-2.01	0.03
APTT(s)	32.79±2.46	31.25±2.54	0.67	0.51
TT(s)	13.22±1.23	13.77±1.31	-0.54	0.62
INR	1.00±0.07	0.95±0.06	0.81	0.15
Fbg(g/L)	3.17±0.53	2.92±0.44	2.58	0.04
D-D(mg/L)	0.47±0.28	0.24±0.18	6.50	0.00

**2.3 试验组手术前后相关指标和凝血功能情况** 和术前比较, 试验组术后 BMI、血红蛋白、血小板计数、最低 SaO<sub>2</sub>、平均 SaO<sub>2</sub>、AHI、PT、Fbg、D-D 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), APTT、TT、INR 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 3。

表 3 试验组手术前后相关指标和凝血功能情况 ( $\bar{x}\pm s$ )

项目	术前	术后	t	P
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	30.78±2.57	27.63±2.14	2.77	0.02
血红蛋白(g/L)	182±21	150±12	6.46	0.00
血小板计数( $\bar{x}\pm s, \times 10^9/L$ )	241±67	211±32	5.89	0.00
最低 SaO <sub>2</sub> (%)	76.35±8.81	88.71±3.44	-5.34	0.00
平均 SaO <sub>2</sub> (%)	84.57±3.51	91.62±2.33	-3.35	0.01
AHI(次/小时)	30.28±23.19	14.25±6.57	-7.17	0.00
PT(s)	10.65±0.68	11.14±0.64	-2.54	0.04
APTT(s)	32.79±2.46	32.45±2.34	0.17	0.86
TT(s)	13.22±1.23	13.57±1.24	-0.45	0.72
INR	1.00±0.07	0.98±0.06	0.46	0.54
Fbg(g/L)	3.17±0.53	2.97±0.46	2.56	0.04
D-D(mg/L)	0.47±0.28	0.28±0.16	5.45	0.00

### 3 讨论

OSAS 是一种常见的睡眠障碍性疾病, 与脑血管意外密切相关。研究发现 OSAS 是血小板活化和血栓形成的独立危险因素, 但机制尚未明确, 间断缺氧导致交感神经兴奋, 引起全身炎症反应、氧化应激和促凝血活性增加, 而血小板功能障碍和(或)高凝状态在脑血管疾病的发病机制中起重要作用<sup>[8]</sup>。通过纠正缺氧状态, 改善血小板功能和高凝状态, 从而降低脑血管病发病率。

间断缺氧诱发肾脏产生过多的促红细胞生成素(EPO)从而刺激骨髓造血活跃, 产生继发性红细胞增多和血红蛋白增加, 血液的浓缩, 触发血小板生成和活性增加, 增加血栓风险<sup>[9]</sup>。有研究发现肥胖是 OSAS 最重要的可逆性危险因素, 40% 的肥胖人群合并

OSAS, 70% 的 OSAS 合并肥胖, OSAS 可能通过血脂紊乱、代谢炎症、氧化应激增加体质量, 而体质量的增加进一步堵塞上气道加重 OSAS<sup>[10]</sup>。本研究一般资料统计中发现, 试验组 BMI、血红蛋白和血小板计数明显高于对照组, 而行改良腭咽成形术后, BMI、血红蛋白和血小板计数值均下降, 进一步证实间断缺氧增加 BMI、血红蛋白和血小板计数值, 诱发高凝状态。

OSAS 引起脑血管意外可能的机制是呼吸暂停期间, 血流动力学急剧变化, 脑血流减少, 反常栓塞, 动脉硬化, 低氧相关的脑缺血, 以及凝血机制激活<sup>[11]</sup>。凝血能力的增强已经成为 OSAS 患者发生脑血管疾病可能的一种病理生理学中介<sup>[12]</sup>。研究发现 OSAS 的间歇性低氧, 诱导血管内皮细胞损伤, 可能启动外源性凝血途径<sup>[13]</sup>。HONG 等<sup>[14]</sup>研究不同严重程度 OSAS 与凝血功能发现, PT 值与 AHI 呈负相关 ( $r=-0.3$ ), 中、重度 OSAS 与正常对照组比较 PT 和 INR 明显减小。有学者发现 OSAS 患者的 FX II a、FV II a、凝血酶和抗凝血酶(TAT)明显增加, 进一步证实 OSAS 患者外源性凝血机制可能被激活<sup>[15]</sup>。本研究发现, 与对照组比较, 试验组 APTT、TT、INR 差异无统计学意义, 但 PT 有变化, 改良腭咽成形术能逆转 PT。

纤维蛋白原可以促进红细胞黏着和血栓形成。研究发现, 与正常对照组比较, OSAS 血清 Fbg 明显升高<sup>[16]</sup>。有学者还发现 Fbg 与 OSAS 合并卒中患者的 AHI 呈正相关, 说明 OSAS 引起的 Fbg 升高可能参与脑卒中的发生<sup>[17]</sup>。在纤溶过程中研究者发现, 和正常对照组比较, OSAS 患者纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)明显升高, 而 CPAP 治疗后, PAI-1 显著下降, 推测 OSAS 导致 PAI-1 的升高是可逆的, CPAP 可以纠正 OSAS 患者的夜间间歇性缺氧从而降低脑血管意外发生<sup>[18]</sup>。本研究发现, OSAS 患者 Fbg 明显升高, 而行改良腭咽成形术后 Fbg 明显下降, 说明改良腭咽成形术可以改善 OSAS 缺氧状态, 通过改善 Fbg 降低脑血管意外发生。

D-D 来源于纤溶酶溶解的交联纤维蛋白凝块, 主要反映纤维蛋白溶解功能, 其升高反映体内存在凝血及纤溶活性增强的重要分子标志物。研究发现 OSAS 与 D-D 存在明显相关性, 且与缺氧程度呈正相关<sup>[6]</sup>。本研究 OSAS 患者血浆 D-D 水平增高, 提示 OSAS 患者体内凝血系统可能被过度活化, 导致继发性纤溶亢进, 而改良腭咽成形术能逆转 D-D 升高。

已经证实, CPAP 可以通过改善 OSAS 缺氧状态从而逆转高凝状态, 但改良腭咽成形术对凝血功能的影响, 目前国内尚未见相关研究报道。本研究说明, OSAS 患者可能普遍存在高凝状态, 而改良腭咽成形

术同样可以通过改善 OSAS 缺氧状态,从而逆转高凝状态最终降低脑血管意外的发生。但本研究也存在不足,如样本量仍少、随访时间偏短(术后 3 个月)、缺乏凝血过程其他因子检测等。OSAS 引起高凝状态和改良腭咽成形术逆转高凝状态的具体机制还需进一步研究。

## 参考文献

- [1] 阻塞性睡眠呼吸暂停与卒中诊治专家共识组. 阻塞性睡眠呼吸暂停与卒中诊治专家共识[J]. 中华内科杂志, 2014,53(8):657-664.
- [2] BASSETTI C L, MILANOVA M, GUGGER M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke-Diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome[J]. Stroke, 2006, 37(4):967-972.
- [3] LI J, LI M X, LIU S N, et al. Is brain damage really involved in the pathogenesis of obstructive sleep apnea? [J]. Neuroreport, 2014, 25(8):593-595.
- [4] FOULADPOUR N, JESUDOSS R, BOLDEN N, et al. Perioperative complications in obstructive sleep apnea patients undergoing surgery: a review of the legal literature [J]. Anesth Analg, 2016, 122(1):145-151.
- [5] ISHIKAWA J, HOSHIDE S, EGUCHI K Z, et al. Increased low-grade inflammation and plasminogen-activator inhibitor-1 level in nondippers with sleep apnea syndrome[J]. J Hypertens, 2008, 26(6):1181-1187.
- [6] VON KÄNEL R, LOREDO J S, ANCOLI-ISRAEL S, et al. Association between sleep apnea severity and blood coagulability: Treatment effects of nasal continuous positive airway pressure[J]. Sleep Breath, 2006, 10(3):139-146.
- [7] 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.
- [8] TORALDO D M, DE BENEDETTO M, SCODITTI E, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: coagulation anomalies and treatment with continuous positive airway pressure[J]. Sleep Breath, 2016, 20(2):457-465.
- [9] FÉLEZ M, GRAU N, RUIZ A, et al. Increased urinary erythropoietin excretion in severe sleep Apnea-Hipoapnea syndrome: the effect of CPAP[J]. Arch Bronconeumol, 2017, 32(11):1-5.
- [10] OLEA E, AGAPITO M T, GALLEGO-MARTIN T, et al. Intermittent hypoxia and diet-induced obesity: effects on oxidative status, sympathetic tone, plasma glucose and insulin levels, and arterial pressure[J]. J Appl Physiol, 2014, 117(7):706-719.
- [11] YAGGI H K, CONCATO J, KERNAN W N, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death [J]. N Engl J Med, 2005, 353(19):2034-2041.
- [12] TORALDO D M, PEVERINI F, DE BENEDETTO M, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: blood viscosity, blood coagulation abnormalities, and early atherosclerosis [J]. Lung, 2013, 191(1):1-7.
- [13] BRADLEY T D, FLORAS J S. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular Consequences[J]. Lancet, 2009, 373(9657):82-93.
- [14] HONG S N, YUN H C, YOO J H, et al. Association between hypercoagulability and severe obstructive sleep apnea[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 143(10):996-1002.
- [15] GILES T L, LASSERSON T J, SMITH B J, et al. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults[J]. Coch Datab System Rev, 2006, 19(3):1106-1107.
- [16] BOULOUKAKI I, MERMIGKIS C, TZANAKIS N, et al. Evaluation of inflammatory markers in a large sample of obstructive sleep apnea patients without comorbidities [J]. Mediators Inflamm, 2017, 2017:4573756.
- [17] WESSENDORF T E, THILMANN A F, WANG Y M, et al. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2000, 162(6):2039-2042.
- [18] STEFFANINA A, PROIETTI L, ANTONAGLIA C, et al. The plasminogen system and transforming growth factor- $\beta$ in subjects with obstructive sleep apnea syndrome: effects of CPAP treatment [J]. Respir Care, 2015, 60(11):1643-1651.

(收稿日期:2018-10-02 修回日期:2018-12-24)