

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.10.019

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.r.20221228.0949.005.html\(2022-12-29\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.r.20221228.0949.005.html(2022-12-29))

阻塞性睡眠呼吸暂停对肺血栓栓塞症患者疾病严重程度及预后的影响研究*

王少飞, 庞桂芬[△]

(承德医学院附属医院呼吸与危重症医学科, 河北承德 067000)

[摘要] **目的** 探讨阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)对肺血栓栓塞症(PTE)患者疾病严重程度及预后的影响。**方法** 选取2015年6月至2016年12月于该院住院的PTE合并OSA患者共72例,依据睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)分为AHI \leq 15次/h组(轻度组)和AHI $>$ 15次/h组(中重度组),比较两组患者临床指标及辅助检查指标,应用logistic回归模型分析肺栓塞严重指数(sPESI)与各临床指标及辅助检查指标的相关性;所有患者进行5年随访,随访结束时,依据患者是否出现PTE的复发,分为复发组和未复发组,比较两组患者D-二聚体(D-dimer)水平、AHI、平均指脉氧饱和度(MSpO₂)、体重指数(BMI)、sPESI评分,应用logistic回归模型分析PTE复发与各临床指标的相关性。**结果** 与轻度组比较,中重度组患者年龄大,合并慢性心肺疾病比例、sPESI \geq 1分比例、D-dimer及B型尿钠肽(NT-proBNP)水平增高($P<0.05$),而MSpO₂、最低指脉氧饱和度(LSpO₂)、氧分压(PaO₂)水平均降低($P<0.05$)。OSA合并PTE患者中,AHI是sPESI \geq 1分风险度增加的独立危险因素。13例患者出现PTE复发,与未复发组比较,复发组患者D-dimer水平、AHI $>$ 15次/h比例升高($P<0.05$),而MSpO₂降低($P<0.05$)。OSA合并PTE患者中,AHI是PTE复发风险度增加的独立危险因素。**结论** 合并中重度OSA的PTE患者病情可能更严重,易复发。

[关键词] 肺血栓栓塞症;睡眠呼吸暂停,阻塞性;严重程度;预后;影响因素分析

[中图分类号] R563.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2023)10-1535-04

Effects of obstructive sleep apnea on severity and prognosis of patients with pulmonary thromboembolism*

WANG Shaofei, PANG Guifen[△]

(Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei 067000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of obstructive sleep apnea (OSA) on severity and prognosis of patients with pulmonary thromboembolism (PTE). **Methods** A total of 72 patients with PTE complicated with OSA who were hospitalized in this hospital from June 2015 to December 2016 were selected and divided into the apnea-hypopnea index (AHI) \leq 15 times/h group (the mild group) and the AHI $>$ 15 times/h group (the moderate to severe group) according to the AHI value. The clinical indexes and auxiliary examination indexes of the two groups were compared, and the correlations between the simplified pulmonary embolism severity index (sPESI) and various clinical indexes and auxiliary examination indexes were analyzed by logistic regression model. All the patients were followed up for five years. At the end of the follow-up, they were divided into the recurrence group and the non-recurrence group according to whether there was recurrence of PTE. The D-dimer level, AHI, mean pulse oxygen saturation (MSpO₂), body mass index (BMI), and sPESI score of the two groups were compared. Logistic regression model was used to analyze the correlation between PTE recurrence and various clinical indexes. **Results** Compared with patients in the mild group, patients in the moderate to severe group were older, with the proportion of chronic cardiopulmonary diseases, the proportion of sPESI \geq 1, the levels of D-dimer and N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) significantly increased ($P<0.05$), while the levels of MSpO₂, the lowest pulse oxygen saturation (LSpO₂) and partial pressure of oxygen (PaO₂) significantly decreased ($P<0.05$). In patients with OSA complicated with PTE,

* 基金项目:2018年度承德市科技计划自筹经费项目(201804A020)。 作者简介:王少飞(1986-),主治医师,硕士,主要从事肺栓塞的诊

治研究。 [△] 通信作者, E-mail:15633142975@163.com。

AHI was an independent risk factor for increasing the risk of $sPESI \geq 1$. PTE recurred in 13 patients, and compared with the non-recurrence group, the level of D-dimer and the proportion of $AHI > 15$ times/h in the recurrence group significantly increased ($P < 0.05$), while $MSpO_2$ significantly decreased ($P < 0.05$). In patients with OSA complicated with PTE, AHI was an independent risk factor for increasing the recurrence risk of PTE.

Conclusion PTE patients with moderate to severe OSA may have more severe condition, and are prone to relapse.

[Key words] pulmonary thromboembolism; sleep apnea, obstructive; severity; prognosis; root cause analysis

肺栓塞是以各种栓子阻塞肺动脉或其分支为其发病原因的一组疾病^[1],是一种具有致死性的比较常见的疾病,其发病率位于心血管疾病的第三位。其中,肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)是肺栓塞的最常见类型^[1]。阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)也是呼吸系统的一种常见病,主要表现为反复出现部分或完全上气道阻塞,从而导致气流减少或完全停止,表现为低氧血症伴高碳酸血症及睡眠结构紊乱。其中,中年女性和男性患病率分别为 17% 和 34%^[2]。OSA 与 PTE 密切相关,二者具有相同危险因素,高龄、缺乏运动和肥胖等,且有研究发现,OSA 为 PTE 独立危险因素^[3],了解二者之间的关系和影响,可用于评估 PTE 合并 OSA 患者的疾病严重程度和预后情况。因此,本研究对上述问题进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 6 月至 2016 年 12 月于承德医学院附属医院因 PTE 而住院的患者,待患者病情平稳后,完善多导睡眠监测(PSG),依据监测结果,对合并 OSA 的 72 例 PTE 患者临床资料进行回顾性研究。入选的患者需符合《肺血栓栓塞症诊治与预防指南》^[1]中诊断标准,依据指南中的危险分层意见和简化的肺栓塞严重指数(sPESI)进行评分,把入组 PTE 患者分为 $sPESI = 0$ 分(低危)和 $sPESI \geq 1$ 分(中危),其中既无右心功能不全的影像学表现,又无心脏生物指标物升高的患者为低危,其他患者为中危。OSA 患者需符合《阻塞性睡眠呼吸暂停诊治指南》^[4]中的诊断标准。排除标准:入组的所有患者中,均需除外感染性疾病、恶性肿瘤、严重肝肾疾病、妊娠、近期曾有骨折外伤史及急性心脑血管疾病者。该研究经本院伦理委员会批准(伦理审批号:第 CYFYLL2022178 号)。

1.2 方法

收集 72 例患者的基本资料,包括性别、年龄、体重指数(BMI)、颈围、是否吸烟、合并症情况(糖尿病、慢性心肺疾病、高血压病)、sPESI 评分等。测定患者入院当天未吸氧状态下动脉血气分析,包括氧分压(PaO_2)和二氧化碳分压($PaCO_2$),D-二聚体(D-dimer)、B 型尿钠肽(NT-proBNP)、肌钙蛋白 I(cTNI)等指标。入组的患者待 PTE 病情稳定后,采用美国飞利浦(Nightone)便携式睡眠监测仪行 PSG,在睡眠监测前的 24 h 需禁服安眠药,同时需禁烟、酒、咖啡、茶等,记录的时间应至少 7 h,需要记录的指标包

括:睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)、睡眠呼吸障碍事件发生时最低指脉氧饱和度($LSpO_2$)、平均指脉氧饱和度($MSpO_2$)等。对入组患者进行为期 5 年随访,记录期间患者抗凝治疗结束后 1 个月时复查 D-dimer 情况。随访结束时,记录患者是否出现 PTE 的复发。患者分组:依据 PSG 监测结果,将 72 例患者分为 $AHI \leq 15$ 次/h 组(轻度组)和 $AHI > 15$ 次/h 组(中重度组)。至随访结束时,依据患者于随访期间是否出现 PTE 复发,将 72 例患者分为两组:未复发组和复发组。

1.3 统计学处理

采用 SPSS21.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 logistic 回归模型对 PTE 合并 OSA 患者的疾病严重程度及预后因素进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料

72 例患者中男 37 例(51.39%),年龄(62.76 ± 15.75)岁;女 35 例(48.61%),年龄(60.71 ± 12.06)岁;BMI 为(30.00 ± 1.83) kg/m^2 ;颈围为(39.67 ± 2.03)cm; $MSpO_2$ 为(88.92 ± 5.22)%; $LSpO_2$ 为(81.56 ± 7.03)%; PaO_2 为(66.72 ± 10.41)%; $PaCO_2$ 为(37.94 ± 2.44)%; NT-proBNP 为(482.69 ± 276.66)pg/mL; cTNI 为(0.29 ± 0.21)ng/mL; D-dimer 为(2.89 ± 1.57) $\mu g/L$; 平均住院时间为(12.06 ± 2.52)d,见表 1。

2.2 合并不同严重程度 OSA 的 PTE 患者相关临床指标比较

中重度组患者,年龄、 $sPESI \geq 1$ 分的比例、合并慢性心肺疾病的比例、D-dimer 水平、NT-proBNP 水平均高于轻度组,差异均有统计学意义($P < 0.05$); $MSpO_2$ 、 $LSpO_2$ 为及 PaO_2 均低于轻度组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.3 PTE 的严重程度与相关临床指标的 logistic 回归分析

入组患者中,AHI 是 $sPESI \geq 1$ 分风险度增加的独立危险因素 [$OR = 17.790, 95\% CI (1.657 \sim 190.973), P = 0.017$],而年龄、合并慢性心肺疾病的比例、 $MSpO_2$ 、D-dimer、NT-proBNP、 PaO_2 与其无明显关联($P > 0.05$)。

2.4 影响 PTE 合并 OSA 患者预后的因素分析

至随访结束,72 例 PTE 合并 OSA 患者中,13 例患者出现 PTE 复发,为复发组,59 例未出现 PTE 复发,为未复发组。比较两组患者入组时 $AHI > 15$

次/h 比例、MSpO₂、BMI 及抗凝治疗结束时复查的 D-dimer 水平。其中复发组 AHI > 15 次/h 比例、

MSpO₂、D-dimer 水平均高于未复发组,且差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 合并不同严重程度 OSA 的 PTE 患者相关临床指标比较

项目	总数(n=72)	轻度组(n=43)	中重度组(n=29)	χ^2/t	P
男性[n(%)]	37(51.39)	20(54.05)	17(45.95)	1.020	0.313
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	61.76 ± 14.01	57.56 ± 14.84	68.00 ± 10.00	-3.566	0.001
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	30.00 ± 1.83	29.68 ± 1.75	30.48 ± 1.88	-1.855	0.068
颈围($\bar{x} \pm s$,cm)	39.67 ± 2.03	39.87 ± 2.02	39.37 ± 2.05	1.009	0.317
吸烟史[n(%)]	31(43.06)	19(61.29)	12(38.71)	0.056	0.814
糖尿病[n(%)]	41(56.94)	25(60.98)	16(39.02)	0.062	0.803
高血压[n(%)]	35(48.61)	23(65.71)	12(34.29)	1.017	0.313
慢性心肺疾病[n(%)]	31(43.06)	14(45.16)	17(54.84)	4.798	0.028
sPESI ≥ 1 分[n(%)]	36(50.00)	17(47.22)	19(52.78)	4.677	0.031
住院时间($\bar{x} \pm s$,d)	12.06 ± 2.52	11.65 ± 2.74	12.66 ± 2.06	-1.677	0.098
MSpO ₂ ($\bar{x} \pm s$,%)	88.92 ± 5.22	91.49 ± 4.45	87.31 ± 3.97	3.732	<0.001
LSpO ₂ ($\bar{x} \pm s$,%)	81.56 ± 7.03	83.72 ± 7.15	78.34 ± 5.56	3.411	0.001
D-dimer($\bar{x} \pm s$,μg/L)	2.89 ± 1.57	2.38 ± 1.42	3.64 ± 1.49	-3.606	0.001
NT-proBNP($\bar{x} \pm s$,pg/mL)	482.69 ± 276.66	297.50 ± 149.43	757.28 ± 172.72	-12.022	<0.001
cTNI($\bar{x} \pm s$,ng/mL)	0.29 ± 0.21	0.25 ± 0.18	0.34 ± 0.23	-1.895	0.062
PaO ₂ ($\bar{x} \pm s$,mmHg)	66.72 ± 10.41	71.26 ± 11.02	60.00 ± 3.76	6.184	<0.001
PaCO ₂ ($\bar{x} \pm s$,mmHg)	37.94 ± 2.44	38.33 ± 2.49	37.38 ± 2.29	1.635	0.107

表 2 影响 PTE 合并 OSA 患者预后的因素分析

项目	n	D-dimer ($\bar{x} \pm s$,μg/mL)	AHI[n(%)]		MSpO ₂ ($\bar{x} \pm s$,%)	BMI ($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	sPESI[n(%)]	
			≤15 次/h	>15 次/h			<1 分	≥1 分
复发组	13	0.71 ± 0.26	3(23.08)	10(76.92)	85.85 ± 6.35	29.75 ± 1.63	7(53.85)	6(46.15)
未复发组	59	0.49 ± 0.32	40(67.80)	19(32.20)	89.59 ± 4.74	30.06 ± 1.88	29(49.15)	30(50.85)
χ^2/t		-2.282		8.856	2.421	0.555		0.094
P		0.026		0.003	0.018	0.581		0.759

2.5 PTE 合并 OSA 患者的预后与相关临床指标的 logistic 回归分析

PTE 合并 OSA 患者中,AHI 是 PTE 复发风险度增加的独立危险因素 [OR = 5.461, 95% CI (1.208~26.349), $P = 0.028$],D-dimer、MSpO₂ 等因素与其均无明关联($P > 0.05$)。

3 讨论

近年来,有研究发现,OSA 与 PTE 之间存在明显而独立的关系^[5],由于二者有相同的危险因素,以及 OSA 有其独特的病理、生理机制,决定了 OSA 可能是 PTE 的一个重要危险因素。有研究表明,相对于普通人群,OSA 患者出现肺栓塞的风险可增加 3.97 倍^[6],提示 OSA 可促进 PTE 的发生。PTE 的复发,是 PTE 预后重要的一部分,应受到临床医师的高度重视。对于 PTE 合并 OSA 的患者,OSA 仍是 PTE 复发的独立危险因素^[7]。可见 OSA 不仅影响 PTE 的发生,对其复发也有一定的影响。二者依据各自诊断标准可分为不同疾病严重程度,本研究通过分析 PTE 合并 OSA 患者相关临床指标及辅助检查,分析探讨了 OSA 对 PTE 患者疾病严重程度及预后的影响。

OSA 不仅可促使 PTE 发生,而且 OSA 还可能和 PTE 严重程度有关,本文 72 例 PTE 合并 OSA 患

者中,相对于 AHI ≤ 15 次/h 患者,AHI > 15 次/h 患者的年龄比较大($P = 0.001$)、合并慢性心肺疾病的比例高($P = 0.028$),说明合并中重度 OSA 的 PTE 患者年龄更大,更易合并慢性心肺疾病。sPESI 作为肺栓塞严重指数,可以区分非高危 PTE 患者的严重程度,本研究中,AHI > 15 次/h 的 PTE 患者 sPESI ≥ 1 分比例较高,提示合并中重度 OSA 的 PTE 患者病情可能更严重。D-dimer 作为血栓形成的标志物,提示凝血和纤溶系统的激活,在诊断急性 PTE 时比较敏感,有研究表明,D-dimer 水平越高,急性 PTE 的病情越严重,患者预后越差^[8-9]。NT-proBNP 是一种心脏生物学标志物,用来对肺栓塞进行危险程度分层,能反映右心功能及血流动力学紊乱的严重程度^[4],其水平越高,亦提示病情更严重。本研究中,AHI > 15 次/h 的 PTE 患者 D-dimer 及 NT-proBNP 水平均明显高于 AHI ≤ 15 次/h 的患者($P = 0.001$ 、 < 0.001),即 AHI 水平越高,患者病情可能更严重。MSpO₂、LSpO₂ 和 PaO₂ 均可反映患者氧和情况,本研究发现,AHI > 15 次/h 的 PTE 患者,上述指标均低于 AHI ≤ 15 次/h ($P < 0.001$ 、 0.001 、 < 0.001)。本研究与 GEISSENBERGER 等^[10]、肖瑶等^[11] 研究结果一致。

进一步探讨 PTE 合并 OSA 患者病情的严重程度,本研究对上述临床指标与 sPESI 评分的相关性进

行了 logistic 回归模型分析,结果发现 sPESI ≥ 1 分的风险度增加与 AHI 独立相关 [OR = 17.790, 95%CI(1.657~190.973), $P=0.017$],与肖瑶等^[11]研究结果一致,提示 PTE 疾病严重程度与 OSA 严重程度有关,尤其是中重度 OSA 可加重 PTE 患者病情的严重程度。OSA 加重 PTE 的机制是多种途径且复杂的,目前尚不完全明确,但二者有共同的发病机制可以导致血栓的发生,即血液高凝状态、静脉回流淤滞及血管内皮损伤,且伴随 OSA 病情加重,上述发病机制均有不同程度加重^[12],这可能是 OSA 导致 PTE 病情加重的一个原因,但是将来仍需进一步的研究。

PTE 复发是 PTE 预后重要的一部分,也是 PTE 治疗及管理的难点。复发性 PTE 病死率为 9%,然而目前仅有少数因子可以对 PTE 的复发进行预测,如癌症、持续使用雌激素、抗凝后 D-dimer 水平升高、肥胖等^[4]。如前所述,OSA 可以影响 PTE 病情严重程度,其是否也可以影响 PTE 的复发?有研究称,OSA 仍是 PTE 复发的危险因素^[13],而近期的一项 meta 分析结果显示,OSA 是 PTE 复发的独立危险因素^[7]。本研究对 72 例患者进行了 5 年的随访,期间记录了患者抗凝治疗结束后 1 个月时复查的 D-dimer 水平。至随访结束时,结合患者是否出现 PTE 复发,分为复发组(13 例)和未复发组(59 例)。比较两组患者入组时 AHI、MSpO₂、BMI、sPESI 评分及抗凝治疗结束 1 个月时复查的 D-dimer 水平。其中,复发组 AHI > 15 次/h 的比例及 D-dimer 水平均高于未复发组 ($P=0.026, 0.003$),而 MSpO₂ 低于未复发组 ($P=0.018$),说明 AHI、MSpO₂ 及抗凝后 D-dimer 水平可能为影响 PTE 复发的危险因素。基于这些危险因素,将 PTE 合并 OSA 患者是否复发与上述临床指标进行了 logistic 回归分析,结果发现,PTE 的复发风险度增加与 AHI 独立相关 [OR = 5.461, 95%CI (1.208~26.349), $P=0.028$],与 D-dimer、MSpO₂ 等因素无明显相关性,说明 OSA 病情严重程度可以影响 PTE 的复发。其中,合并中重度 OSA 的 PTE 患者更易复发,提示预后较差。

综上所述,OSA 病情的严重程度可以影响 PTE 的严重程度及预后情况,即合并中重度 OSA 的 PTE 患者病情可能更严重,且更易复发,预后较差。由于本研究样本量较小,且研究对象均为承德地区及周边地域的人群,存在一定的局限性,将来仍需更多大样本、多中心的研究进一步探索 OSA 对 PTE 的影响,以为临床提供更多实用价值。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会,肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会,等.肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J].中华医学杂志,2018,98(10):1060-1087.
- [2] PEPPARD P E, YOUNG T, BARNET J H, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults[J]. Am J Epidemiol, 2013, 177(9):1006-1014.
- [3] ALBERTO A F, MÓNICADELA P, DAVID R, et al. Association between obstructive sleep apnea and pulmonary embolism [J]. Mayo Clin Proc, 2013, 88(6):1-9.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍病学组.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.
- [5] LIPPI G, MATTIUZZI C, FRANCHINI M. Sleep apnea and venous thromboembolism. A systematic review [J]. Thromb Haemost, 2015, 114(5):958-963.
- [6] PENG Y H, LIAO W C, CHUNG W S, et al. Association between obstructive sleep apnea and deep vein thrombosis/pulmonary embolism: a population-based retrospective cohort study[J]. Thromb Res, 2014, 134(2):340-345.
- [7] MOORES A, PATEL S, HOLLEY A B, et al. OSA as a risk for re-current pulmonary embolism: a systematic review [J]. Chest, 2019, 156(4):285-286.
- [8] 覃韬,老启芳,黄冰.恶性肿瘤术后肺栓塞九例临床分析[J].临床误诊误治,2017,30(3):59-61.
- [9] 梁小裕,沈艳萍,侯跃辉,等.急性肺栓塞患者血清 D-二聚体、超敏 C-反应蛋白和肌钙蛋白 I 水平变化及临床意义 [J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 25(1):66-68, 71.
- [10] GEISSENBERGER F, SCHWARZ F, PROBST M, et al. Obstructive sleep apnea is associated with pulmonary artery thrombus load, disease severity, and survival in acute pulmonary embolism [J]. Clin Res Cardiol, 2020, 109(1):13-21.
- [11] 肖瑶,杨丽睿,朱光发,等.阻塞性睡眠呼吸暂停对急性肺血栓栓塞症严重程度的影响 [J]. 中华医学杂志, 2019, 99(10):739-743.
- [12] 李庆云,林莹妮.探索阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征生物学标志物的意义及现状 [J]. 中华医学杂志, 2016, 96(8):593-595.
- [13] ALONSO-FERNANDEZ A, SUQUIA A G, DE LA PENA M, et al. OSA is a risk factor for re-current VTE [J]. Chest, 2016, 150(6):1291-1301.