

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.18.022

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20230505.1118.022\(2023-05-05\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20230505.1118.022(2023-05-05))

非肥胖女性 OSAHS 患者慢波睡眠与 TyG 指数的相关性研究*

潘启源¹,李瀚卿²,甘谢雨¹,陈欣¹,刘希睿¹,李晋芳^{1△}

(1.重庆医科大学附属第二医院神经内科,重庆 400010;2.枣阳市第一人民医院口腔科,湖北枣阳 441200)

[摘要] **目的** 探讨非肥胖女性阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者慢波睡眠(SWS)与葡萄糖甘油三酯(TyG)指数的关联,为 OSAHS 的预防及干预提供医学参考。**方法** 回顾性纳入重庆医科大学附属第二医院 2013 年 2 月至 2021 年 10 月收治的 64 例非肥胖女性 OSAHS 患者,采用 Spearman 相关性分析显示 SWS 和 TyG 指数的相关性。逐步线性回归分析影响患者呼吸暂停低通气指数(AHI)和 SWS 的独立危险因素。**结果** Spearman 相关性分析显示 SWS 与 AHI 呈正相关($r=0.385, P=0.002$),偏相关分析显示 SWS 与 AHI 呈正相关($r=0.427, P=0.001$)。TyG 指数与 AHI 呈正相关($r=0.273, P=0.029$),逐步线性回归分析显示 SWS 是 AHI 的独立危险因素($P<0.05$)。进一步相关性分析显示 TyG 指数与 SWS 呈正相关($r=0.394, P=0.001$)。逐步线性回归分析显示 TyG 指数是 SWS 的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 在非肥胖女性 OSAHS 患者中,SWS 与 TyG 指数独立相关,二者均可反映疾病的严重程度。

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;呼吸暂停低通气指数;葡萄糖甘油三酯指数;慢波睡眠**[中图分类号]** R741**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)18-2834-05**Association between slow wave sleep and triglyceride-glucose index in non-obese women with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome***PAN Qiyuan¹, LI Hanqing², GAN Xieyu¹, CHEN Xin¹, LIU Xirui¹, LI Jinfang^{1△}

(1. Department of Neurology, The Second Hospital of Chongqing Medical University,

Chongqing 400010, China; 2. Department of Stomatology, Zaoyang

First People's Hospital, Zaoyang, Hubei 441200, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between slow wave sleep (SWS) and triglyceride-glucose (TyG) index in non-obese women with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS), and provide medical reference for OSAHS prevention and intervention. **Methods** A total of 64 non-obese female OSAHS patients who underwent polysomnography monitoring in the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from February 2013 to October 2021 were retrospectively included. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between SWS and TyG index. Stepwise linear regression analysis was used to analyze the independent risk factors of apnea-hypopnea index (AHI) and SWS. **Results** Spearman correlation analysis showed that SWS was positively correlated with AHI ($r=0.385, P=0.002$), while partial correlation analysis showed that SWS was still positively correlated with AHI ($r=0.427, P=0.001$). In addition, the TyG index was positively correlated with AHI ($r=0.273, P=0.029$). The stepwise linear regression showed that SWS was an independent risk factor for AHI ($P<0.05$). Further correlation analysis showed that TyG index was positively correlated with SWS ($r=0.394, P=0.001$). Stepwise linear regression showed that TyG index was an independent risk factor for SWS ($P<0.05$). **Conclusion** In non-obese women with OSAHS, SWS is independently correlated with TyG index, both of which can reflect the severity of the disease.

[Key words] obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; apnea-hypopnea index; triglyceride-glucose index; slow wave sleep

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是一种因

睡眠时上呼吸道部分阻塞或阻塞塌陷反复发作进而频繁发生低氧、高碳酸血症、胸腔内压力波动及睡眠片段化、交感神经活动增加等特征的疾病。据估计,在普通人群中男性 OSAHS 的患病率为 2%~50%,女性为 2%~23%^[1]。女性 OSAHS 起病隐匿,常与多种疾病共存,容易漏诊和误诊^[2]。有证据表明,OSAHS 是导致不良健康结果的重要因素,及时治疗通常有助于减少相关的不良临床结局并提高与睡眠相关的生活质量^[3]。而专注于有效治疗阻塞性睡眠呼吸暂停可能是减少相关医疗费用和疾病负面影响的一种方法。

慢波睡眠(slow wave sleep,SWS)也称非快速眼动睡眠,临床研究表明,反映阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea,OSA)严重程度的指标如呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index,AHI)随着非快速眼动(non-rapid eye movement,NREM)睡眠深度的增加而改善^[4]。然而,亦有学者研究发现,在 NREM 期间 AHI 更高^[5]。

研究发现,血清生化指标也与 OSAHS 的严重程度有关,如葡萄糖、甘油三酯等。葡萄糖甘油三酯(triglyceride-glucose,TyG)指数计算公式为

$$\text{TyG 指数} = \text{Ln}[\text{空腹甘油三酯}(\text{mg/dL}) \times \text{空腹葡萄糖}(\text{md/dL})/2] \quad (1)$$

先前的研究表明 TyG 指数与 OSA 的风险独立相关^[6]。鉴于既往研究大多集中在肥胖男性,对非肥胖女性 OSAHS 患者的研究较少。因此,本研究探讨非肥胖女性 OSAHS 患者 SWS 与 TyG 指数的关系,旨在为睡眠相关呼吸障碍的治疗提供更多科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

按照 OSAHS 的诊断标准^[7],本研究纳入重庆医科大学附属第二医院 2013 年 2 月至 2021 年 10 月行多导睡眠监测(PSG)的患者共 64 例。纳入标准:①符合 OSAHS 的诊断标准但未进行呼吸相关治疗;②BMI≤30 kg/m²。排除标准:①年龄小于 18 岁;②接受呼吸相关治疗;③严重急性脑血管病、痴呆、严重肝脏疾病、严重肾脏疾病、严重心脏疾病、急性呼吸衰竭;④其他类型的睡眠障碍;⑤数据缺失,病例资料不完善者。各组间年龄、吸烟、饮酒和合并症比较差异无统计学意义,本研究经重庆医科大学附属第二医院伦理委员会审批[2022 年科伦审第(144)号]通过,且患者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集患者年龄、既往史、吸烟史、饮酒史、身高、体重信息。

1.2.2 PSG

患者白天避免睡眠,禁饮酒、咖啡、浓茶等。采用多导睡眠检测仪(美国 NicoletOne 系统和荷兰飞利浦

伟康 Alice 6.0 系统)进行监测。持续进行脑电、心电、肌电、呼吸气流、胸腹运动及指尖氧饱和度等的监测。监测时间根据患者平时的睡眠习惯进行调整。记录睡眠各期比例、AHI、最低血氧饱和度(L-SaO₂)和平均血氧饱和度(M-SaO₂)。

1.2.3 生化指标检测

采用日立全自动生化分析仪 7600 检测空腹血清葡萄糖(GLU)、γ-谷氨酰转肽酶(GGT)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白 A(APOA1)、载脂蛋白 B(APOB)和载脂蛋白 E(APOE)水平。

1.3 统计学处理

应用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)表示,其中的计数资料以例数或百分比表示。正态分布的连续型变量采用 Pearson 相关性分析,否则采用 Spearman 相关性分析。以 AHI 和 SWS 为因变量进行多元线性回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 OSAHS 的基线临床特征

共纳入非肥胖女性 OSAHS 患者 64 例,其中轻中度 OSAHS 患者 45 例,重度 OSAHS 患者 19 例。年龄 23~87 岁,中位年龄 60 岁;其中吸烟 4 例,饮酒 5 例;高血压 29 例,糖尿病 8 例,冠心病 7 例,心力衰竭 5 例,心律失常 2 例,脑卒中 18 例,高脂血症 24 例,患者的基线临床资料见表 1。

表 1 非肥胖女性 OSAHS 组的基线临床特征($n=64$)

项目	测量值
生化指标	
GGT(U/L)	22.00(17.25~34.75)
GLT(mmol/L)	5.25(4.73~6.40)
TG(mmol/L)	1.53(1.15~2.19)
TC(mmol/L)	4.89(4.39~5.70)
HDL-C(mmol/L)	1.26(1.07~1.46)
LDL-C(mmol/L)	2.89±0.93
APOA1(g/L)	1.57±0.28
APOB(g/L)	1.01(0.86~1.24)
APOE(mg/L)	39.00(31.88~46.58)
TyG 指数	7.22(6.89~7.72)
多导睡眠监测	
总睡眠时间(min)	463.55(378.63~527.25)
睡眠效率(%)	87.70(72.13~93.85)
睡眠 1 期比例(%)	18.40(6.05~57.40)
睡眠 2 期比例(%)	47.05(30.28~69.98)

续表 1 非肥胖女性 OSAHS 组的基线临床特征 ($n=64$)

项目	测量值
慢波睡眠比例(%)	0.00(0.00~14.90)
快速眼动期比例(%)	2.20(0.00~13.60)
呼吸暂停低通气指数(次/小时)	21.50(10.20~37.10)
L-SaO ₂ (%)	79.00(66.25~83.00)
M-SaO ₂ (%)	93.65(90.00~95.00)

2.2 睡眠结构与 AHI 的 Spearman 相关性分析

在非肥胖女性 OSAHS 患者中, SWS 与 AHI 呈正相关($r=0.385, P=0.002$)。然而, 其他睡眠结构如睡眠 1 期和 2 期比例、快速眼动期比例均与 AHI 无明显相关性($P>0.05$), 见表 2。

表 2 睡眠结构与 AHI 的 Spearman 相关性分析

项目	r	P
总睡眠时间	0.157	0.216
睡眠效率	0.183	0.148
睡眠 1 期比例	-0.104	0.415
睡眠 2 期比例	-0.021	0.870
慢波睡眠比例	0.385	0.002
快速眼动期比例	-0.098	0.443

2.3 睡眠结构与 AHI 的偏相关性分析

在非肥胖女性 OSAHS 患者中, 校正年龄、吸烟、饮酒、合并症和 BMI 后, 睡眠 1 期比例与 AHI 呈负相关($r=-0.306, P=0.026$); SWS 比例与 AHI 仍旧呈正相关($r=0.427, P=0.001$), 见表 3。

表 3 睡眠结构与 AHI 的偏相关性分析

项目	r	P
总睡眠时间	-0.057	0.683
睡眠效率	0.125	0.372
睡眠 1 期比例	-0.306	0.026
睡眠 2 期比例	0.089	0.528
慢波睡眠比例	0.427	0.001
快速眼动期比例	-0.011	0.940

2.4 血清学指标与 AHI 的 Spearman 相关性分析

在非肥胖女性 OSAHS 患者中, TyG 指数与 AHI 呈正相关($r=0.273, P=0.029$)。其他指标如 GLU 和 TG 等均与 AHI 无明显相关性($P>0.05$), 见表 4。

表 4 血清学指标与 AHI 的 Spearman 相关性分析

项目	r	P
GGT	-0.061	0.629
GLU	0.205	0.105
TG	0.243	0.053

续表 4 血清学指标与 AHI 的 Spearman 相关性分析

项目	r	P
TC	0.038	0.763
HDL-C	-0.095	0.455
LDL-C	0.102	0.423
APOA1	-0.054	0.672
APOB	0.106	0.403
APOE	-0.038	0.764
TyG 指数	0.273	0.029

2.5 AHI 影响因素的逐步线性回归分析

以 AHI 为因变量, 将表 2 和表 4 有意义的变量如 TyG 指数和 SWS 纳入回归方程行逐步线性回归分析。结果显示 SWS 比例延长是影响 AHI 的独立危险因素($P<0.05$), 但是 TyG 指数不是影响 AHI 的独立危险因素($P>0.05$), 见表 5。

表 5 AHI 影响因素的逐步线性回归分析

项目	标准误	回归系数	标准化系数	t	P
TyG 指数	8.183	4.707	0.220	1.738	0.087
SWS	0.414	0.186	0.281	2.221	0.030

2.6 血清学指标与 SWS 的相关性

在非肥胖女性 OSAHS 患者中, SWS 与 TyG 指数正相关($r=0.394, P=0.001$); 此外, SWS 与 TG 正相关($r=0.415, P=0.001$)。然而, 其他指标如 GLU 和 GGT 等均与 SWS 无明显相关性($P>0.05$), 见表 6。

表 6 血清学指标与 SWS 的相关性

项目	r	P
GGT	0.239	0.057
GLU	0.167	0.187
TG	0.415	0.001
TC	0.103	0.420
HDL-C	-0.057	0.654
LDL-C	0.098	0.441
APOA1	0.179	0.156
APOB	0.204	0.106
APOE	0.169	0.183
TyG 指数	0.394	0.001

2.7 SWS 影响因素的逐步线性回归分析

以 SWS 为因变量, 将表 6 有意义的变量如 TyG 指数和 TG 纳入回归方程行逐步线性回归分析。结果显示 TyG 指数是 SWS 的独立危险因素($P<0.05$), 但是 TG 不是 SWS 的独立危险因素($P>$

0.05),见表 7。

表 7 SWS 影响因素的逐步线性回归分析

项目	标准误	回归系数	标准化系数	t	P
TyG 指数	12.418	4.811	0.491	2.581	0.012
TG	-1.582	2.508	-0.120	-0.631	0.531

3 讨 论

目前对于女性 OSAHS 患者睡眠结构的研究报道较少,且专科医生往往易忽略对睡眠呼吸暂停的鉴别与筛查,特别是当患者日间嗜睡症状和夜间呼吸暂停症状不典型时,很难关注其潜在的睡眠呼吸问题,而更专注于处理其合并症及非特异性症状如失眠、抑郁、晨起头痛等^[8],以至于部分患者在针对睡眠障碍的治疗时效果不佳。再次来就诊时可能 OSAHS 已经引起机体严重的损害,所以对于女性 OSAHS 患者需引起重视。

在非肥胖女性 OSAHS 患者中本研究发现 SWS 与 AHI 相关,在校正其他因素后 SWS 与 AHI 仍旧相关。推测可能是因为深睡眠比例增加期间,上气道肌肉张力减低,上气道塌陷和阻塞更为严重,AHI 也随之增加^[9-10]。本研究进一步发现 SWS 是 AHI 的独立影响因素。目前,关于女性 OSAHS 患者 SWS 延长的机制尚未完全阐明,推测可能是多种机制共同作用的结果如交感神经系统激活、炎症反应、下丘脑-垂体-肾上腺轴和生长激素轴等有关。

此外,TyG 指数已被临床视为胰岛素抵抗标志物^[11],既往研究表明肥胖不仅是 OSAHS 的危险因素,而且也是胰岛素抵抗的危险因素之一^[12-13]。一方面,肥胖患者游离脂肪酸产生的增加会抑制胰岛素信号传导,从而导致胰岛素抵抗^[14]。另一方面,脂肪组织分泌的脂肪因子也会降低胰岛素的作用,导致肝脏葡萄糖生成增加^[12]。研究^[6]表明 TyG 指数与疾病的严重程度独立相关,与既往结果一致的是在非肥胖女性 OSAHS 患者中本研究亦发现 TyG 指数与疾病的严重程度相关。鉴于 SWS 与 TyG 指数均与疾病的严重程度相关,而且二者均可参与甘油三酯的进展,本研究推测 SWS 可能与 TyG 指数有关。

进一步分析本研究发现 SWS 与 TyG 指数有关,然而关联的潜在机制尚不十分清楚。既往研究表明肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和白细胞介素-6(IL-6)等的升高与胰岛素抵抗有关^[15]。亦有研究表明炎症标志物 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 亦有延长 SWS 的作用^[16-18]。笔者推测炎症因子可能参与 SWS 的进展。

本研究发现非肥胖女性 OSAHS 患者中 SWS 与疾病的严重程度独立相关,SWS 与 TyG 指数具有显著的正相关性,本研究可能有助于加深对非肥胖女性 OSAHS 患者的理解,临床应加以重视。本研究存

在有一定的局限性:样本量过少,存在一定的选择性偏倚;为单中心的回顾性研究,未来应增加样本量进行多中心的前瞻性研究进一步证实研究结果;缺乏相关炎症指标评估,在今后应加以完善。

参考文献

- [1] CUNNINGHAM J, HUNTER M, BUDGEON C, et al. The prevalence and comorbidities of obstructive sleep apnea in middle-aged men and women: the Busselton Healthy Ageing Study [J]. *J Clin Sleep Med*, 2021, 17(10):2029-2039.
- [2] KRISHNAN S, CHAI-COETZER C L, GRIVELL N, et al. Comorbidities and quality of life in Australian men and women with diagnosed and undiagnosed high-risk obstructive sleep apnea[J]. *J Clin Sleep Med*, 2022, 18(7):1757-1767.
- [3] BORSOI L, ARMENI P, DONIN G, et al. The invisible costs of obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and cost-of-illness analysis[J]. *PLoS One*, 2022, 17(5):e0268677.
- [4] RATNAVADIVEL R, CHAU N, STADLER D, et al. Marked reduction in obstructive sleep apnea severity in slow wave sleep[J]. *J Clin Sleep Med*, 2009, 5(6):519-524.
- [5] KIM S H, YANG C J, BAEK J T, et al. Does rapid eye movement sleep aggravate obstructive sleep apnea? [J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2019, 12(2):190-195.
- [6] KANG H H, KIM S W, LEE S H. Association between triglyceride glucose index and obstructive sleep apnea risk in Korean adults: a cross-sectional cohort study[J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1):182.
- [7] BERRY R B, BUDHIRAJA R, GOTTLIEB D J, et al. American academy of sleep medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the american academy of sleep medicine[J]. *J Clin Sleep Med*, 2012, 8(5):597-619.
- [8] COUTINHO COSTA J E, MACHADO J N, BRAZ M, et al. Obstructive sleep apnea in women: is it a different disease? [J]. *Pulmonology*, 2019, 25(4):255-257.
- [9] STAVROU V T, ASTARA K, KARETSI E, et al. Respiratory muscle strength as an indicator

- of the severity of the apnea hypopnea index; stepping towards the distinction between sleep apnea and breath holding[J]. *Cureus*, 2021, 13(3):e14015.
- [10] LEE J J, SUNDAR K M. Evaluation and management of adults with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Lung*, 2021, 199(2):87-101.
- [11] RAMDAS NAYAK V K, SAHEESH P, SHENOY M T, et al. Triglyceride Glucose (TyG) Index: a surrogate biomarker of insulin resistance[J]. *J Pak Med Assoc*, 2022, 72(5): 986-988.
- [12] HONGYO K, LTO N, YAMAMOTO K, et al. Factors associated with the severity of obstructive sleep apnea in older adults[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2017, 17(4):614-621.
- [13] WEI R, GAO Z, XU H, et al. Body fat indices as effective predictors of insulin resistance in obstructive sleep apnea: evidence from a cross-sectional and longitudinal study: BFI as predictors of IR in OSA[J]. *Obes Surg*, 2021, 31(5): 2219-2230.
- [14] HENDERSON G C. Plasma free fatty acid concentration as a modifiable risk factor for metabolic disease[J]. *Nutrients*, 2021, 13(8):2590.
- [15] RYAN S. Adipose tissue inflammation by intermittent hypoxia: mechanistic link between obstructive sleep apnoea and metabolic dysfunction[J]. *J Physiol*, 2017, 595(8): 2423-2430.
- [16] KAUSHAL N, RAMESH V, GOZAL D. TNF- α and temporal changes in sleep architecture in mice exposed to sleep fragmentation[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9):e45610.
- [17] PICARD K, CORSI G, DECOEUR F, et al. Microglial homeostasis disruption modulates non-rapid eye movement sleep duration and neuronal activity in adult female mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2023, 107:153-164.
- [18] OYANEDEL C N, KELEMEN E, SCHELLER J, et al. Peripheral and central blockade of interleukin-6 trans-signaling differentially affects sleep architecture [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 50:178-185.

(收稿日期:2023-01-03 修回日期:2023-06-15)

(编辑:石芸)

(上接第 2833 页)

- in etiology, prognosis and therapeutic aspects of Parkinson's disease: a review [J]. *Acta Biomed*, 2017, 88(3):249-262.
- [9] 张森, 赵晓悦, 梁宇, 等. 帕金森病致病因素及发病机制研究进展[J]. *药学学报*, 2020, 55(10): 2264-2272.
- [10] 段青蕊, 高玉元, 聂坤, 等. α -突触核蛋白异常聚集与传播在帕金森病发生发展中的作用及机制[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(3):254-259.
- [11] LIU Z, FAN Q L, WU S Z, et al. Compared with the monocyte to high-density lipoprotein ratio (MHR) and the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), the neutrophil to high-density lipoprotein ratio (NHR) is more valuable for assessing the inflammatory process in Parkinson's disease[J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1):35.
- [12] LEY K, HOFFMAN H M, KUBES P, et al. Neutrophils: new insights and open questions [J]. *Sci Immunol*, 2018, 3(30):eaat4579.
- [13] 刘泳廷, 孙铭浩, 蔡春伟, 等. 外周炎症促发帕金森病的神经机制研究进展[J]. *生理学报*, 2019, 71(5):732-740.
- [14] MUÑOZ-DELGADO L, MACÍAS-GARCÍA D, JESUS S, et al. Peripheral immune profile and neutrophil-to-lymphocyte ratio in parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2021, 36(10): 2426-2430.
- [15] 杨小英, 杨新玲, 徐军伟. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与帕金森合并周围神经病变的相关性分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36(6): 546-548.
- [16] SAMIR K B, ABHISHEK R P, POOJA Y, et al. Role of platelet in Parkinson's disease: insights into pathophysiology & theranostic solutions[J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 80:101681.
- [17] YABAC A, BUYUKKOYUNCU P N, YILDIZ D, et al. Parkinson's disease: is it actually an inflammatory disorder[J]. *Turk J Geriatr*, 2018, 21(4):483-489.

(收稿日期:2023-02-10 修回日期:2023-05-25)

(编辑:石芸)