

睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血氧变化与 相关呼吸事件的相关性的研究*

王婷婷¹ 黄少雄¹ 张湘民² 张孝文³ 罗语溪^{1,4}

[摘要] 目的:探讨阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者睡眠过程中的血氧(SaO_2)变化与事件恢复情况的相关关系。方法:将呼吸事件按照恢复通气情况的不同分为伴随第二事件(SRE,未恢复正常通气)和不伴随第二事件(N-SRE,恢复正常通气)两类,以提取事件后 SaO_2 变化段的 4 个特征值作为指标,比较不同病情的患者各血氧指标的差异性,以及个体内归一化后 SRE 血氧变化组和 N-SRE 血氧变化组各指标的对比。结果:SRE 血氧变化组和 N-SRE 血氧变化组成对 t 检验的结果显示,SRE 组 SaO_2 的下降程度、氧降速率、持续时间都要极显著大于 N-SRE 组($P < 0.01$),SRE 组 SaO_2 的下降最低值极显著小于 N-SRE 组($P < 0.01$)。中度和重度患者的血氧指标对比均具有显著性差异。结论:OSAHS 患者的不同病情会影响 SaO_2 的相关指标的变化,且 SaO_2 的相关指标和事件恢复情况存在相关关系。本研究为呼吸事件恢复的进一步研究提供更多的依据,了解如何能从呼吸事件中较快恢复正常通气为治疗 OSAHS 提供可能的方案。

[关键词] 呼吸事件恢复;血氧;阻塞性,睡眠呼吸暂停低通气综合征

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.03.002

[中图分类号] R563.8 **[文献标志码]** A

The relationship between oxygen saturation and related respiratory events in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome

WANG Tingting¹ HUANG Shaoxiong¹ ZHANG Xiangmin²
ZHANG Xiaowen³ LUO Yuxi^{1,4}

(¹School of Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou, 510006, China; ²Department of Otolaryngology, the Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University; ³Department of Otolaryngology, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University; ⁴Guangdong Provincial Key Laboratory of Sensor Technology and Biomedical Instrument)

Corresponding author: LUO Yuxi, E-mail: luoyuc@163.com

Abstract Objective: To explore the relationship between variation of hemoglobin saturation and related respiratory events in patients with obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome(OSAHS). **Method:** According to the SaO_2 , the respiratory events were divided into two groups, followed or not followed the second events (SRE and N-SRE). Four features were extracted from SaO_2 and compared within groups under SRE versus N-SRE, and comparisons were also developed between moderate patients and severe patients. **Result:** ΔSaO_2 , max, the duration and Dvmax was significantly higher in SRE than N-SRE($P < 0.01$), while Nadir was significantly lower in SRE than N-SRE($P < 0.01$). There was also significant difference in the blood oxygen index between moderate and severe patients. **Conclusion:** The change of SaO_2 is correlated with the ventilation restoration. The results also suggest that the severity of the patient's condition will affect the change of SaO_2 related indicators. This study provides information on the further study of ventilation restoration. Moreover, this study may provide a possible solution for the treatment of OSAHS.

Key words restoration of respiratory events; saturation; obstructive, sleep apnea and hypopnea syndrome

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome, OSAHS)是睡眠时上呼吸道反复暂时性塌陷或通气

不足,导致呼吸暂停或低通气的疾病^[1-2],也是心脑血管、代谢、神经及精神系统等多种疾病的独立危险因素^[3-4]。临床病例中发现,有些呼吸事件能较快恢复到正常呼吸,而有些是呼吸暂停或低通气的反复连续发生。近年来有较多学者进行相关机制研究:①与醒觉条件下能发生精确而有效的呼吸调控不同的是,睡眠状态本身即可诱发出稳定的呼吸,导致呼吸事件的发生甚至事件的病态延续发生^[5];②低觉醒阈值和化学敏感性高易造成事件的

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81570904);广东省自然科学基金(No:2014A030313215);广州市科技惠民项目(No:2014Y2-00162)

¹中山大学工学院(广州,510006)

²中山大学第六附属医院耳鼻咽喉科

³广州医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科

⁴广东省传感技术与生物医疗仪器重点实验室
通信作者:罗语溪, E-mail: luoyuc@163.com

周期性发生^[6-7];③上气道扩张肌的活性和事件恢复情况也存在一定的相关性^[8]。由上述研究结果可知,呼吸事件能否恢复正常呼吸是多因素的且其机制尚需进一步的研究。本研究将呼吸事件分为伴随第二事件的呼吸事件(SRE,未恢复正常通气),和不伴随第二事件的呼吸事件(N-SRE,恢复正常通气),分析2种情况下血氧变化指标的异同,目的在于验证血氧变化与事件恢复情况的相关关系,为进一步探究事件恢复提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

病例是由中山大学附属第六医院睡眠呼吸障碍诊疗中心经飞利浦 Alice 5 多导睡眠图仪(PSG)监测确诊,共有 25 例入组,其中男 9 例,女 16 例;年龄 30~62 岁,平均 (44.3 ± 7.2) 岁。排除患有心血管疾病(影响呼吸调控)者,数据中伪差严重影响事件判读准确性,以及事件样本量 <30 的患者。BMI 为 $3.5 \sim 36.9 \text{ kg/m}^2$,平均 $(26.9 \pm 3.94) \text{ kg/m}^2$,呼吸紊乱指数(AHI)为 $19.4 \sim 76.2$ 次/h,平均 (37.9 ± 14.8) 次/h。中度患者($15 \leq \text{AHI} < 30$)11 例,其 AHI 平均为 (23.2 ± 3.5) 次/h;重度患者($\text{AHI} \geq 30$)14 例,其 AHI 平均为 (49.5 ± 12.2) 次/h。

1.2 方法

PSG 监测受试者脑电、下颌肌电、口鼻呼吸气流、胸腹呼吸运动、血氧饱和度、心电图、鼾声等生理

信号,监测数据由配套软件 Alice Sleepware 记录并存储。由两名睡眠医师根据《美国睡眠医学会睡眠及其相关事件判读手册 2013》依次判读睡眠期、呼吸事件和微觉醒。

1.3 事件定义及特征值提取

根据呼吸事件终止 60 s 内是否发生第 2 次呼吸事件分为伴随第二事件的呼吸事件(SRE)和不伴随第二事件的呼吸事件(N-SRE),见图 1,将呼吸事件对应的血氧变化段也根据上述归类分成 2 类,提取 4 个特征值:最大氧降值($\Delta \text{SaO}_2, \text{max}$)、氧降持续(Duration)、血氧最小值(Nadir)、最大氧降速率(Dv_{max})^[9]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行分析。为探究不同的病情是否会影响血氧相关指标的变化,将病例分为中度($15 \leq \text{AHI} < 30$)和重度患者($\text{AHI} \geq 30$),对 2 类患者的 N-SRE 血氧变化段和 SRE 血氧变化段的 4 类特征值分别进行单因素方差分析检验(ANOVA)。同时为了探究 SaO_2 特征值在 N-SRE 和 SRE 两类事件的差异,同时避免不同患者的病情对 SaO_2 指标造成的影响,我们首先进行个体内的归一化,再采用成对样本 t 检验对整体样本进行比较分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

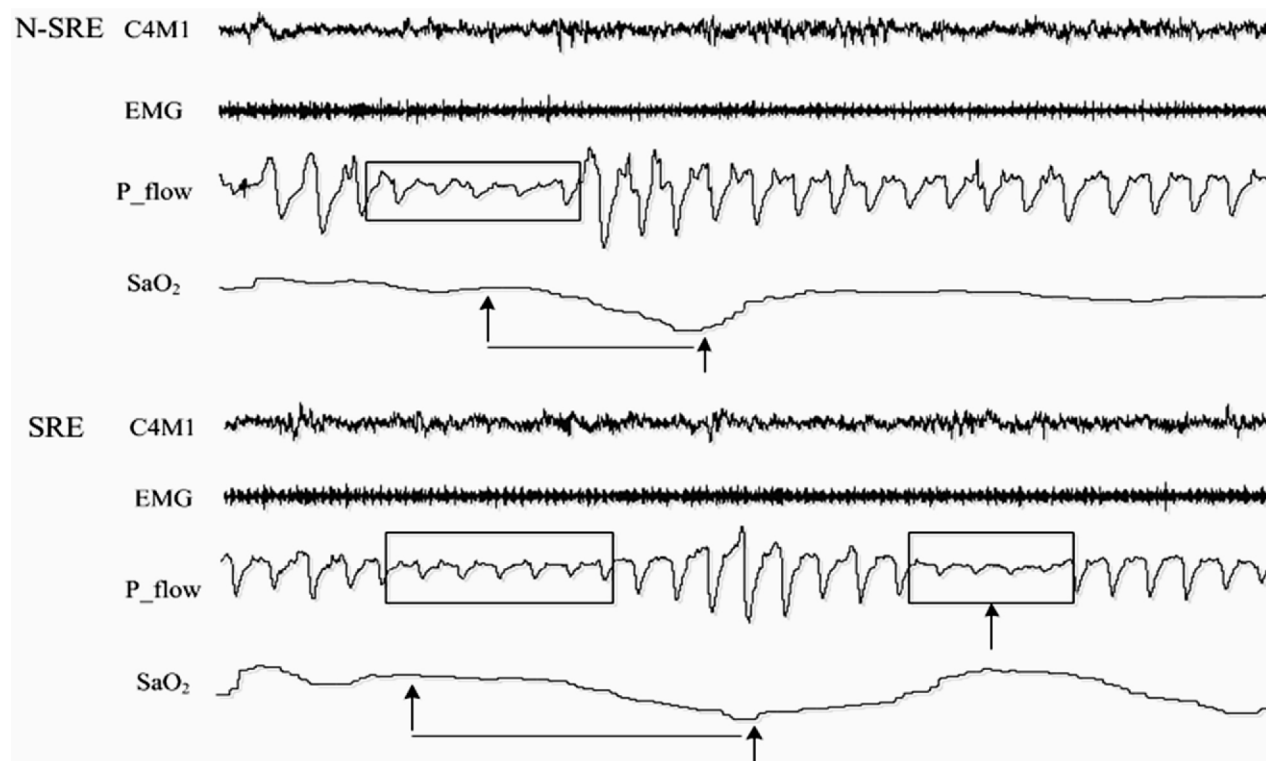


图1 SRE与N-SRE的分类

2 结果

2.1 SRE 和 N-SRE 血氧变化段结果

本研究中 11 例中度患者血氧变化段共 1 308 段,其中 SRE 情况下的 829 段,N-SRE 情况下的 479 段,14 例重度患者血氧变化段共 1 458 段,其中 SRE 情况下的 919 段,N-SRE 情况下的 539 段,依据分析目的分别用 ANOVA 和成对 t 检验对血氧变化指标进行比较。

2.2 不同病情患者血氧指标的比较

为探究患者病情对血氧指标的影响,将中度患者的 N-SRE 血氧变化段和重度患者的 N-SRE 血氧变化段进行单因素方差分析,中度患者 SRE 血氧变化段和重度患者的 SRE 血氧变化段也做同样的对比检验分析。结果表明:对于 N-SRE 和 SRE 血氧段,重度患者 SaO_2 的下降程度、氧降速率、持续时间都要极显著大于中度患者,重度患者 SaO_2 的下降最低值极显著小于中度患者(图 2~3)。由此表明,患者的不同病情影响血氧指标的变化。

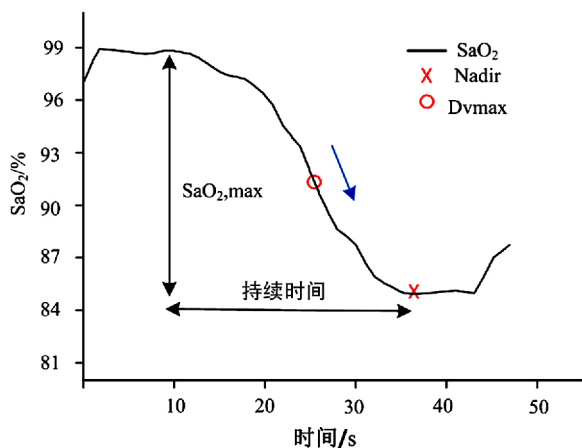


图 2 氧减 4 个特征值标记示意图

2.3 SRE 和 N-SRE 事件血氧指标比较

考虑患者病情对血氧指标存在影响,首先对患者进行个体内归一化,消除个体间差异,再分为 N-SRE 组和 SRE 组,进行组间比较。成对 t 检验的结果如图 4 所示, SaO_2 的下降程度、氧降速率、持续时间在有第二事件的情况下都要极显著大于无第二事件的情况($P < 0.01$), SaO_2 的下降最低值在有第二事件的情况下极显著小于无第二事件的情况($P < 0.01$)。

3 讨论

我们首次通过将事件分为 SRE、N-SRE 来探究血氧指标与事件恢复的相关关系。首先 SRE 即呼吸事件后自发恢复稳定通气,N-SRE 即事件后再次发生呼吸事件,两类事件反映了事件恢复情况的区别,且 SRE、N-SRE 的分类包含了临床上所有的事件类型(单个事件,2 个事件,连串事件);其次,将整晚睡眠监测的呼吸事件直接分为 SRE 和 N-SRE 可以从自发呼吸事件本身的探究事件恢复的机制。

研究中考虑到样本量的大小,入选的病例为中重度患者,为了探究不同的病情是否会影响相关指标的变化,我们将患者根据 AHI 的大小分为中度患者和重度患者,其中中度患者 11 例,重度患者 14 例。单因素方差分析结果显示,无论为无第二事件伴随的事件,还是有第二事件伴随的事件,中度和重度患者的血氧各指标均具有显著性差异,这表明不同的病情会影响相关指标的变化,且病情越重的患者,发生呼吸事件时,血氧下降越多,血氧持续时间越长,下降速率越大,血氧下降的最低值越小。

由于不同病情的患者会影响相关指标的变化,为了进一步探究有无伴随第二事件的呼吸事件血氧指标的差异,我们首先进行了个体内归一化,消除患者病情差异对结果的影响。成对 t 检验的结

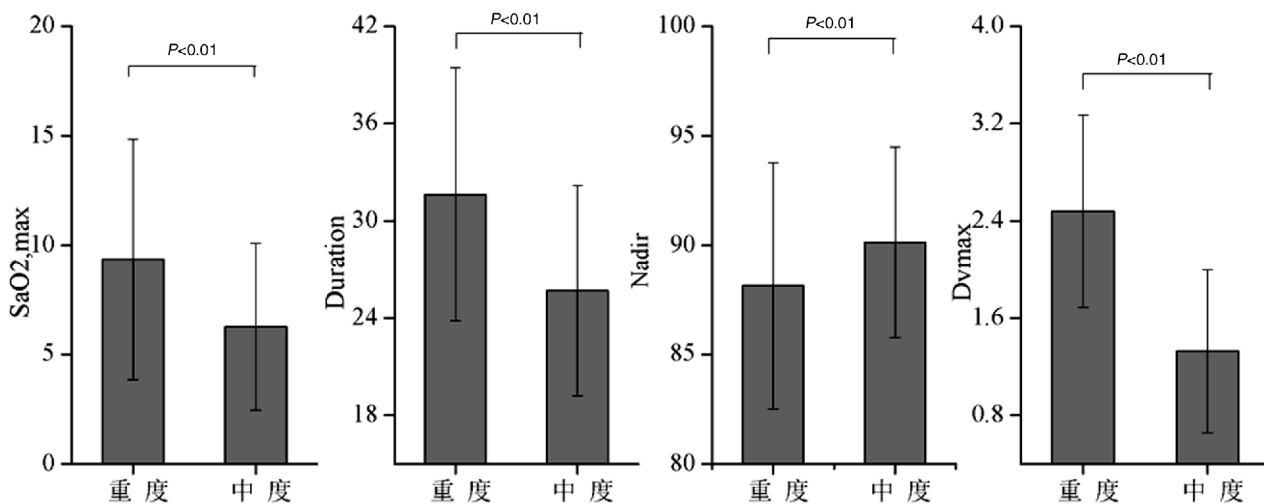


图 3 SRE 事件中重度患者类血氧指标变化的分布图

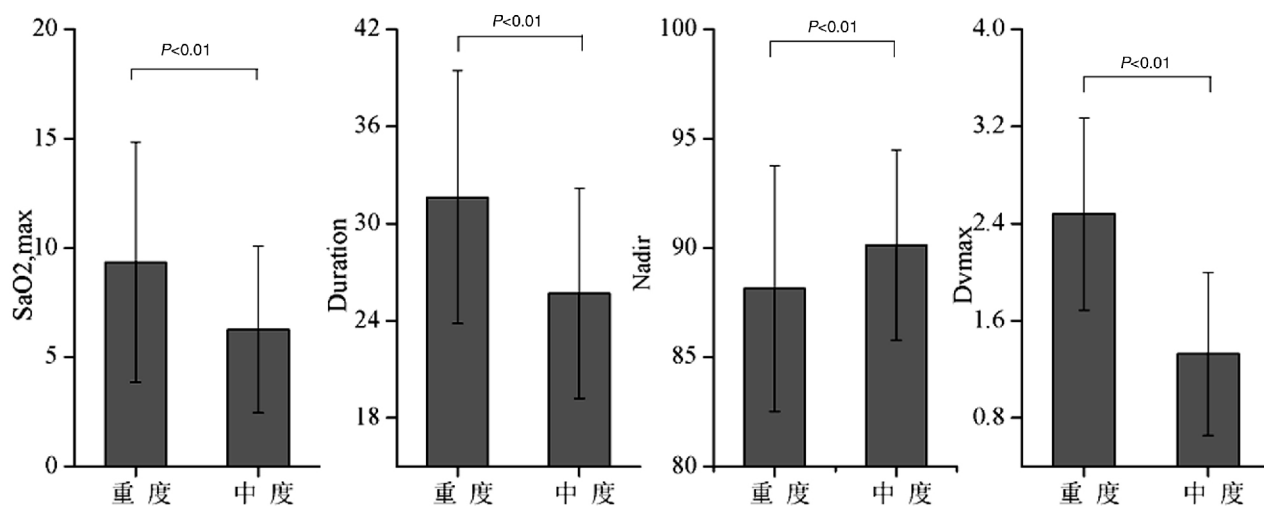


图4 N-SRE事件中重度患者类血氧指标变化的分布图

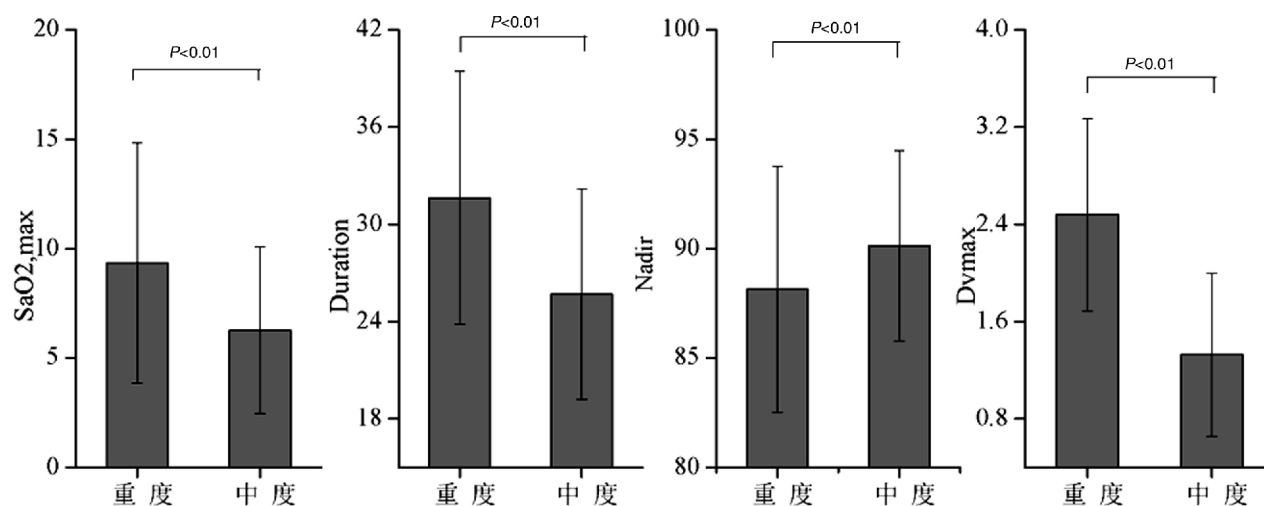


图5 整体患者血氧指标变化的分布图

果表明,SRE、N-SRE事件血氧各指标也均具有显著性差异。这说明SaO₂的指标的变化与事件恢复情况是存在相关性的。

相较于N-SRE,在SRE中,Nadir较小,ΔSaO₂和Dv_{max}较大,这些指标共同反映了在事件结束后,SRE事件具有较强的化学刺激。呼吸暂停所致的低氧和高碳酸血症是通气驱动的主要因素^[6],较强的化学刺激会使得气道开放时通气大大增加,而通气的“过冲”可能会使得动脉血CO₂分压(PaCO₂)降至通气阈值以下,随后由于通气驱动的减弱再次导致呼吸事件的发生^[10-11]。另外,在睡眠监测中通常用SaO₂来表征PaO₂,同时有研究者发现低血氧和高碳酸值会促进呼吸努力增加^[12],而呼吸努力的水平是反映微觉醒刺激的一个指标^[13](当呼吸努力达到觉醒阈值时可能会引发微觉醒)。所以较低的血SaO₂和较大的氧降(反应了PaO₂变化情况)作用于呼吸努力强度更易促发微觉醒。更进一步伴随有微觉醒的事件,在气道开放时通气量会明显增

大^[14],从而导致通气的不稳定,事件后不易恢复正常。

临床上,OSAHS的机制探究以期找到更好的治疗方法一直是研究的热点,但目前尚未完全明了。本研究通过将呼吸事件(阻塞和低通气)分类为SRE、N-SRE探讨血氧变化的几个指标和事件恢复的相关关系,为事件恢复的进一步研究提供更多的依据,同样地,了解如何能从呼吸事件中较快恢复正常通气为治疗SAHS提供可能的方案。

参考文献

- [1] KIM J,IN K,KIM J,et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 170: 1108—1113.
- [2] 叶京英,王小轶,韩德民,等.中老年女性阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的社区调查[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2005,40(8):611—617.

(下转第179页)

- M C, et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass[J]. *Biomarkers*, 2009, 14: 423—431.
- [10] VAIDYA V S, OZER J S, DIETERLE F, et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies[J]. *Nat Biotechnol*, 2010, 28: 478—485.
- [11] STABUC B, VRHOVEC L, STABUC-SILIH M, et al. Improved prediction of decreased reatinine clearance by serum cystatin C: use in cancer patients before and during chemotherapy[J]. *Clin Chem*, 2000, 46: 193—197.
- [12] UCHIDA K, GOTOH A. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine[J]. *Clin Chim Acta*, 2002, 323: 121—128.
- [13] FINNEY H, NEWMAN D J, PRICE C P. Adult reference ranges for serum cystatin C, ereatinine and predicted creatinine clearance[J]. *Ann Clin Biochem*, 2000, 37: 49—59.
- [14] HOJS R, BEVC S, EKART R, et al. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21: 1855—1862.
- [15] BENÖHR P, GRENZ A, HARTMANN J T, et al. Cystatin C—a marker for assessment of the glomerular filtration rate in patients with cisplatin chemotherapy[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2006, 29: 32—35.
- [16] 曾奕明,陈晓阳,黄子扬,等. 模拟睡眠呼吸暂停缺氧/再氧合对小鼠心肾超微结构的影响[J]. *复旦学报(医学版)*, 2006, 33(1): 84—88.
- [17] 余勤,汪小亚,岳红梅,等. 血清胱蛋白酶抑制剂 C 及尿酶对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征早期肾功能损害的诊断价值[J]. *兰州大学学报(医学版)*, 2008, 34(1): 13—16.
- [18] 罗国仕,涂明利,杜春玲,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者血清胱抑素 C 测定及临床意义[J]. *郧阳医学院学报*, 2009, 28(4): 348—350.
- [19] CANALES M T, TAYLOR B C, ISHANI A, et al. Reduced renal function and sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly men[J]. *Sleep Med*, 2008, 9: 637—645.
- [20] KATO K, TAKATA Y, USUI Y, et al. Severe obstructive sleep apnea increases cystatin C in clinically latent renal dysfunction[J]. *Respir Med*, 2011, 105: 643—649.
- [21] 秦瑞香. 尿 α 1-MG、 β 2-MG、A1b 的检测在 SLE 患者早期肾损害中的意义[J]. *放射免疫学杂志*, 2005, 18(3): 214—214.
- [22] 韩婧,张湘燕,夏婧,等. 不同病情 OSAHS 患者血清 Cys C 与 β 2-MG 水平变化的对比研究[J]. *贵州医药*, 2013, 37(7): 639—641.

(收稿日期:2016-10-22)

(上接第 173 页)

- [3] 叶京英,李彦如. 非结构因素在阻塞性睡眠呼吸暂停发病中的作用及评估[J]. *中国医学文摘:耳鼻咽喉科学*, 2013, 28(6): 292—294.
- [4] 王勇,朱源生,方翔,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对高血压患者血栓前状态的影响[J]. *广东医学*, 2014, 35(7): 1048—1051.
- [5] YAGGI H K, CONCATO J, KERNAN W N, et al. Obstructive sleepapnea as a risk factor for stroke and death[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353: 2034—2041.
- [6] YOUNES M, OSTROWSKI M, ATKAR R, et al. Mechanisms of breathing instability in patients with obstructive sleep apnea[J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2007, 103: 1929—1941.
- [7] JORDAN A S, WELLMAN A, EDWARDS J K, et al. Respiratory control stability and upper airway collapsibility in men and women with obstructive sleep apnea[J]. *J Appl Physiol(1985)*, 2005, 99: 2020—2027.
- [8] JORDAN A S, WHITE D P, YU-LUN L, et al. Airway dilator muscle activity and lung volume during stable breathing in obstructive sleep apnea[J]. *Sleep*, 2009, 32: 361—368.
- [9] DEMPSEY J A, XIE A, PATZ D S, et al. Physiology in medicine: obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment—considerations beyond airway anatomy[J]. *J Appl Physiol(1985)*, 2014, 116: 3—12.
- [10] DEMPSEY J A. Crossing the apnoeic threshold: causes and consequences[J]. *Experimental Physiology*, 2005, 90: 13—24.
- [11] KHOO M C. Determinants of ventilatory instability and variability[J]. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 2000, 122: 167—182.
- [12] ABOUD F, KUMAR R. Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124: 1454—1457.
- [13] KIMOFF R J, CHEONG T H, OLHA A E, et al. Mechanisms of apnea termination in obstructive sleep apnea. Role of chemoreceptor and mechanoreceptor stimuli[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149: 707—714.
- [14] GLEESON K, ZWILLICH C W, WHITE D P. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1990, 142: 295—300.

(收稿日期:2016-10-27)