

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与血液学指标的研究进展

顾雪婷, 亚力坤·亚生*

新疆医科大学第一附属医院耳鼻喉科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年12月25日; 录用日期: 2024年1月19日; 发布日期: 2024年1月25日

摘要

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是指因夜间睡眠过程中出现上呼吸道阻塞及狭窄导致的以血氧饱和度降低、伴或不伴有高碳酸血症为特征的睡眠呼吸障碍性疾病,其发病机制与神经、体液、内分泌因素密切相关。OSAHS病理生理机制复杂,可引起全身各系统及器官损害,并对外周循环血液学指标水平产生一定影响,本文主要对OSAHS参与影响的主要血液学指标进行综述。

关键词

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征, 病理生理机制, 血液学指标

Research Progress on Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome and Hematological Indicators

Xueting Gu, Ya Li-Kun·Yasheng*

Department of Otolaryngology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Dec. 25th, 2023; accepted: Jan. 19th, 2024; published: Jan. 25th, 2024

Abstract

Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) refers to a sleep respiratory disorder cha-

*通讯作者。

文章引用: 顾雪婷, 亚力坤·亚生. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与血液学指标的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 1317-1322. DOI: 10.12677/acm.2024.141190

characterized by decreased blood oxygen saturation with or without hypercapnia due to upper respiratory tract obstruction and stenosis during nighttime sleep. Its pathogenesis is closely related to neurological, humoral, and endocrine factors. The pathological and physiological mechanisms of OSAHS are complex, which can cause damage to various systems and organs throughout the body, and have a certain impact on the level of peripheral circulatory hematological indicators. This article mainly reviews the main hematological indicators involved in the impact of OSAHS.

Keywords

Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome, Pathophysiological Mechanisms, Hematological Indicators

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)作为一种常见睡眠呼吸疾病,对人们正常作息、生活可造成困扰。该病在我国发病率逐渐升高,已引起了人们的广泛关注。多导睡眠监测作为诊断阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征疾病的金标准,在经济落后、医学技术条件较差的国家或地区覆盖率及使用率较低,随着近来研究表明,OSAHS与某些血液学指标的异常关系密切,对诊断 OSAHS 有一定帮助和指导意义。

2. OSAHS 与炎症指标

OSAHS 患者由于长期反复缺氧刺激机体合成分泌多种炎症因子,随着缺氧时间延长和疾病严重程度增加,易诱发全身炎症反应,体内炎症水平也会随之升高。近年来已有研究发现,C 反应蛋白(CRP)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)可作为检测机体炎症状态的指标[1] [2],有研究发现,二者指标水平的高低与 OSAHS 患者通气功能障碍呈正相关[3] [4]。白细胞介素作为一类细胞因子,可通过自分泌或旁分泌方式发挥抗炎、调节促炎等作用。有研究发现白细胞介素-6 (IL-6)与 OSAHS 患者通气功能严重程度呈正相关[5];有研究[6]发现 OSAHS 患者体内白细胞介素 18 (IL-18)较正常人明显升高,并与睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)呈正相关。有研究[7]发现白细胞介素 8 (IL-8)参与 OSAHS 系统炎症反应,IL-8 因子表达水平与 OSAHS 严重程度密切相关,并随着 OSAHS 严重程度增加而增加。有研究[8] [9]发现 OSAHS 患者血清中 IL-17 浓度升高,IL-23 表达明显上升,二者表达水平随着 OSAHS 严重程度增加而上升。近年来中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)和血小板/淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)已成为反映机体炎症状态的新指标[10],目前一些研究指出,NLR 及 PLR 可应用于多种炎症疾病的诊断及预后评估,如自身免疫性疾病[11]、呼吸系统疾病包括肺炎、阻塞性睡眠呼吸暂停-慢性阻塞性肺病重叠综合征[12]和肝炎等[13]。有研究表明,PLR 和 NLR 指标的异常改变与 OSAHS 严重程度密切相关[14] [15]。Song YJ [16]等研究证实 PLR 水平会随着 OSAHS 的严重程度的增加而上升。Uygun 等[17]研究显示 OSAHS 患者 NLR 值明显高于对照组,且 NLR 水平随着 AHI 的增加而上升。张颖[18]等研究结果发现 NLR 与血氧饱和度(SpO₂)呈负相关,提示 NLR 指标的异常对 OSAHS 患者病情的严重程度具有一定的评估意义。

3. OSAHS 与血细胞参数、凝血指标

已有研究发现 OSAHS 引起的慢性间歇性低氧可致交感神经异常兴奋, 引起内皮细胞功能异常, 进而导致凝血功能紊乱。有研究发现 OSAHS 患者血流变指标, 包括红细胞聚集指数(9.5 ± 0.6)及红细胞电泳指数($19.5 \pm 0.6s$)显著高于对照组红细胞聚集指数(5.5 ± 0.5)及红细胞电泳指数($16.0 \pm 0.5s$), 差异均具有统计学意义($P < 0.05$), 血栓前标志物水平包括血浆 D-二聚体($628 \pm 35 \text{ ng/mL}$)及抗凝血酶($70\% \pm 5\%$)与正常人血浆 D-二聚体($461 \pm 46 \text{ ng/mL}$)及抗凝血酶($95\% \pm 6\%$)相比存在明显差异, 提示 OSAHS 易引起凝血系统激活、血小板活化、血液黏滞度升高等[19]。目前研究显示平均血小板体积(MPV)及血小板分布宽度(PDW)可作为血小板活化的标志物, 高俊康[20]等研究发现 MPV 和 PDW 与 OSAHS 严重程度有关, OSAHS 患者 MPV 明显高于正常对照组, MPV 指标随疾病严重程度增加而增加, PDW 也随着 OSAHS 严重程度的增加而增加。闫宏[21]等发现 OSAHS 患者血液中的红细胞分布宽度(RDW)、红细胞比容(HCT)、红细胞计数(RBC)等指标随 OSAHS 严重程度的增加而增加, 血小板计数(PLT)指标随 OSAHS 严重程度增加而下降。刘冀[22]等研究发现 OSAHS 患者与对照组相比较, OSAHS 患者体内的血红蛋白(Hb)、RBC、纤维蛋白原降解产物(FDP)和血浆 D-二聚体(D-D)指标增加, 而活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)和凝血酶 III (AT-III)检测结果随 OSAHS 病情加重有缩短趋势。同样, 在车娟[23]等研究中也发现 OSAHS 患者的 MPV、PLT 和 D-D 均与 AHI 呈正相关, 提示患者凝血功能的改变与疾病发展密切相关。

4. OSAHS 与血液生化指标

4.1. OSAHS 与血脂

慢性间歇性缺氧(CIH)作为 OSAHS 主要病理生理学特点之一, 不仅会影响脂质和蛋白的合成, 扰乱脂质的正常代谢, 同时上调脂质合成基因的表达, 导致脂质合成增加。刘显涛等研究发现 OSAHS 患者外周循环中总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)水平高于正常人[24]。Coughlin 等[25]研究显示, CIH 易引起高甘油三酯血症、高胆固醇血症、高低密度脂蛋白血症、低高密度脂蛋白血症等。张帆[26]等研究发现 OSAHS 可引起甘油三酯(TG)的升高以及高密度脂蛋白(HDL)的降低。

4.2. OSAHS 与肾功能

近年来, 已有大量研究证实 OSAHS 可致肾功能的损害、引起肾脏疾病的发展。赵东方[27]等研究发现 OSAHS 患者血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、尿素氮/血肌酐比值(BUN/Scr)与病情严重程度成正相关, 即 Scr、BUN、BUN/Scr 随 OSAHS 严重程度的增加而增加。陈丽[28]等报道 OSAHS 患者比非 OSAHS 患者发生肾功能损伤风险增加 2.245 倍, 肾小球滤过率(GFR)与 OSAHS 严重程度呈负相关。有研究发现 OSAHS 患者血清 β_2 -微球蛋白水平与 AHI 呈正相关, 提示随着 OSAHS 病情的进展, 血清 β_2 -微球蛋白水平呈上升趋势[29]。尿酸是影响肾功能的指标之一, 二者相互促进、相辅相成。有研究发现, OSAHS 患者尿酸水平高于对照组, 与 OSAHS 患者严重程度密切相关[30]。

4.3. OSAHS 与肝功能

OSAHS 患者由于反复缺氧再复氧, 易诱发氧化应激机制, 从而引起体内氧化产物增多, 导致体内的氧化与抗氧化失衡。胆红素是体内铁卟啉化合物的主要代谢产物, 是肝功能检测中的重要指标, 具有抗氧化功能。邓凯萍[31]等人研究发现 OSAHS 患者的间接胆红素(I-BiL)水平较正常人低, 且其水平随着 OSAHS 严重程度的增加而下降。OSAHS 病程长短与肝细胞损伤程度密切相关, 而肝酶作为评估肝损害指标之一, OSAHS 可引起肝酶的正常改变。早期的肝功能损害主要以谷丙转氨酶(ALT)升高为主, 后期的肝功能损害引起谷草转氨酶(AST)、总胆汁酸(TBA)水平升高为主[32]。但也有邓宏宇[33]等构建缺氧大

鼠模型研究发现, 若缺氧引起的急性肝损害在肝脏代偿能力之内, 肝脏酶学可能不会出现明显异常。

4.4. OSAHS 与血糖

既往研究发现[34][35][36], 睡眠障碍及夜间睡眠低氧血症均会导致胰岛素敏感性受损, 而胰岛素分泌不变, 进而造成机体糖代谢异常, 导致血糖升高。有研究发现, OSAHS 患者体内不仅存在糖代谢的紊乱, 而且糖代谢紊乱的程度与病情严重程度相平行[37]。有研究表明[38], OSAHS 患者中糖尿病的患病风险明显高于正常人。任涛[39]等人研究发现 OSAHS 患者空腹血糖水平较正常人高, 并与 OSAHS 严重程度的密切相关。有研究结果提示糖尿病合并 OSAHS 患者进行机械通气治疗(CPAP)后对胰岛功能及血糖控制情况有明显改善作用, 空腹及餐后血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)显著降低[40]。

5. OSAHS 与其他血液学指标

目前有研究认为, 由于 OSAHS 患者反复低氧状态, 会影响下丘脑-垂体-甲状腺轴的功能, 导致甲状腺激素水平异常, 随着缺氧程度加重, 甲状腺激素水平下降, 尤其以游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)变化明显[41]。有研究[42]显示, OSAHS 可引起体内 NT-proBNP 异常, 并与 OSAHS 严重程度密切相关, 即随着疾病严重程度的增加, NT-proBNP 指标水平呈上升趋势。

6. 小结

OSAHS 以慢性间歇性缺氧为主要病理生理机制, 进而引起机体炎症、氧化应激反应及代谢功能障碍, 导致 OSAHS 患者全身一系列并发症风险较正常人明显增加, 严重影响患者的生存质量。近年来, 不少专家学者们正在探索研究一种操作较简便的检查方式来准确诊断 OSAHS, 已有研究发现血液学指标可作为诊断和评估 OSAHS 疾病的一种新的生物学指标, 上述提到一些血液学指标可对 OSAHS 患者病情严重程度有一定指导意义, 故因血液学指标的简单易行性, 今后可加强对 OSAHS 患者血液学指标的检测, 为临床诊治 OSAHS 提供更多帮助。

参考文献

- [1] Canto Gde, L., Pachêco-Pereira, C., Aydinov, S., Major, P.W., Flores-Mir, C. and Gozal, D. (2015) Biomarkers Associated with Obstructive Sleep Apnea: A scoping Review. *Sleep Medicine Reviews*, **23**, 28-45. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2014.11.004>
- [2] 唐燕, 高晓玲, 李建强. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征相关血清学标志物研究进展[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(12): 954-957.
- [3] 李影, 郑玉龙, 万玉峰, 等. 唾液酸、C 反应蛋白对阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征合并 2 型糖尿病的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(5): 75-79.
- [4] 王越. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 水平的检测及临床意义[J]. 世界睡眠医学杂志, 2022, 9(1): 155-157.
- [5] Yi, M., Zhao, W., Fei, Q., Tan, Y., Liu, K., Chen, Z. and Zhang, Y. (2022) Causal Analysis between Altered Levels of Interleukins and Obstructive Sleep Apnea. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 888644. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.888644>
- [6] Bhatt, S.P., Guleria, R. and Kabra, S.K. (2021) Metabolic Alterations and Systemic Inflammation in Overweight/Obese Children with Obstructive Sleep Apnea. *PLOS ONE*, **16**, e0252353. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252353>
- [7] Du, G.D., Ma, L., Lv, Y.H., Huang, L.H., Fan, C.Y., Xiang, Y., Lei, Q. and Hu, R. (2016) The Relevance between Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in China: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology, Head, and Neck Surgery*, **30**, 1620-1625.
- [8] 郑梦凝, 张璐, 袁国航, 等. 血清白细胞介素 17 水平在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征及其合并症患者中的变化及意义[J]. 中国社区医师, 2020, 36(25): 109-110.
- [9] 周钦, 凌月福. IL-23 和 IL-17 在 OSAHS 患者外周血中的水平变化及意义[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(4):

601-604.

- [10] Koseoglu, S., Ozcan, K.M., Ikinciogullari, A., Cetin, M.A., Yildirim, E. and Dere, H. (2015) Relationship between Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio and Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, **24**, 623-627. <https://doi.org/10.17219/acem/58969>
- [11] 苗程, 朱艳, 刘佩佩. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值在自身免疫性脑炎患者中的临床意义[J]. 现代医药卫生, 2023, 39(12): 2049-2053.
- [12] Man, M.A., Davidescu, L., Motoc, N.S., Rajnoveanu, R.M., Bondor, C.I., Pop, C.M. and Toma, C. (2021) Diagnostic Value of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) in Various Respiratory Diseases: A Retrospective Analysis. *Diagnostics (Basel)*, **12**, Article No. 81. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12010081>
- [13] 籍春梅. 观察血小板淋巴细胞比(PLR)、中性粒细胞淋巴细胞比(NLR)和淋巴细胞单核细胞比(LMR)在乙型肝炎病毒相关肝脏疾病中的变化及其临床意义[J]. 智慧健康, 2020, 6(34): 10-11, 21.
- [14] Sunbul, M., Sunbul, E.A., Kanar, B., Yanartas, O., Aydin, S., Bacak, A., Gulec, H. and Sari, I. (2015) The Association of Neutrophil to Lymphocyte Ratio with Presence and Severity of Obstructive Sleep Apnea. *Bratislavské Lekárske Listy*, **116**, 654-658. https://doi.org/10.4149/BLL_2015_125
- [15] Koseoglu, H.I., Altunkas, F., Kanbay, A., Doruk, S., Etikan, I. and Demir, O. (2015) Platelet-Lymphocyte Ratio Is an Independent Predictor for Cardiovascular Disease in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **39**, 179-185. <https://doi.org/10.1007/s11239-014-1103-4>
- [16] Song, Y.J., Kwon, J.H., Kim, J.Y., Kim, B.Y. and Cho, K.I. (2016) The Platelet-to-Lymphocyte Ratio Reflects the Severity of Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Concurrent Hypertension. *Clinical Hypertension*, **22**, 1. <https://doi.org/10.1186/s40885-015-0036-3>
- [17] Uygur, F., Tanriverdi, H., Aktop, Z., Erboy, F., Altinsoy, B., Damar, M. and Atalay, F. (2016) The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome and Its Relationship with Cardiovascular Disease. *Heart Lung*, **45**, 121-125. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2016.01.002>
- [18] 张颖, 刘九玉, 马长秀, 等. BMI、NLR、PLR 以及网织红细胞系列指标与肥胖合并 OSAHS 患者病情的相关性分析[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(1): 30-35.
- [19] 王强. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血液流变学指标及 D-二聚体抗凝血酶 III 水平变化[J]. 实用医技杂志, 2017, 24(6): 624-625.
- [20] 高俊康, 万玉峰. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者病情严重程度与血液学指标的相关性分析[J]. 医学信息, 2021, 34(4): 84-87+91.
- [21] 闫宏, 郝金奇, 余艳琴. 不同程度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征男性患者血细胞参数、凝血指标分析[J]. 中国疗养医学, 2016, 25(11): 1124-1126.
- [22] 刘冀, 杨发满, 汪元浚, 等. OSAHS 患者促红细胞生成素和红细胞水平的临床分析[J]. 中国保健营养, 2018, 28(2): 14-15.
- [23] 车娟, 张鹏, 李金玲, 王延飞. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的凝血功能观察[J]. 血栓与止血学, 2015(2): 109-110.
- [24] 刘显涛, 张晓琴, 郑心. 血清 BDNF、皮质醇以及血脂水平在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者中的变化研究[J]. 临床肺科杂志, 2015(8): 1435-1437, 1438.
- [25] Coughlin, S.R., Mawdsley, L., Mugarza, J.A., Calverley, P.M. and Wilding, J.P. (2004) Obstructive Sleep Apnoea Is Independently Associated with an Increased Prevalence of Metabolic Syndrome. *European Heart Journal*, **25**, 735-741. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.02.021>
- [26] 张帆, 刘学军. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气病人血脂代谢与体质指数的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(3): 436-438.
- [27] 赵东方, 陈健. OSAHS 患者运动心肺功能及肾功能与病情严重程度关系[J]. 中国处方药, 2022, 20(2): 152-154.
- [28] 陈丽, 黄昉萌, 曾辉, 骆杰伟, 张慧珍, 严晓华. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对患者肾功能的影响及其与痰湿证的关系研究[J]. 中国医药, 2020, 15(12): 1857-1860.
- [29] 王晓梅, 邱炜, 欧小华, 张晓晴. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者早期肾损伤生物标志物的研究[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2018, 25(10): 558-560.
- [30] 卫佳, 赵刚. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对代谢的影响研究[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(19): 3065-3068.
- [31] 邓凯萍, 张黎军, 杨城. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者间接胆红素和尿酸水平的变化[J]. 微循环学杂

- 志, 2007(2): 35-36+38+77+79.
- [32] 韩丽丽, 赵莹, 张永祥. 不同病程 OSAHS 与肝损害的关系[J]. 中国城乡企业卫生, 2017, 32(8): 15-17.
- [33] 邓宏宇, 罗凤鸣. P 物质受体拮抗剂对缺氧大鼠模型肝功能及肝细胞凋亡的影响[J]. 生物医学工程学杂志, 2011, 28(5): 992-996.
- [34] Reutrakul, S. and Mokhlesi, B. (2017) Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest*, **152**, 1070-1086. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.009>
- [35] Ogilvie, R.P. and Patel, S.R. (2018) The Epidemiology of Sleep and Diabetes. *Current Diabetes Reports*, **18**, Article No. 82. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1055-8>
- [36] Zhang, Y., Xing, Y., Yuan, H., Gang, X., Guo, W., Li, Z. and Wang, G. (2018) Impaired Glucose Metabolisms of Patients with Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Research*, **2018**, Article ID: 6714392. <https://doi.org/10.1155/2018/6714392>
- [37] 彭朝胜, 李丽华, 盛晓燕, 等. OSAHS 患者血清 HIF-1 α 的表达及其与糖代谢紊乱的关系[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(12): 100-103.
- [38] Muraki, I., Wada, H. and Tanigawa, T. (2018) Sleep Apnea and Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Investigation*, **9**, 991-997. <https://doi.org/10.1111/jdi.12823>
- [39] 任涛, 唐以军, 王梅芳, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对血糖、血脂及 C 反应蛋白的影响[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2017, 31(6): 53-57.
- [40] 李洪梅, 韩旻, 王凯亮. CPAP 对 2 型糖尿病合并 OSAHS 患者的临床疗效观察[J]. 世界睡眠医学杂志, 2019, 6(1): 11-13.
- [41] 张仙强, 李南方, 姚晓光, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与甲状腺转录因子-1 及甲状腺激素的相关性[J]. 中国临床研究, 2017, 30(4): 433-436.
- [42] 金晓萍, 马玉玲. CRP、血脂及 NT-proBNP 与高血压合并 OSAHS 患者血压及心率变异性的关系[J]. 热带医学杂志, 2017, 17(12): 1643-1647.