

• 论 著 •

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与非酒精性脂肪性肝病的相关性分析

刘 华¹, 郑玉兰^{2△}

(湖北省襄阳市中心医院:1. 消化科;2. 呼吸内科 441021)

摘 要:**目的** 研究非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAHS)之间的相关性。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2016 年 1 月行多导睡眠监测的患者 140 例作为研究对象,按照监测结果将其分成两组,研究组 82 例均患有 OSAHS,对照组 58 例不患 OSAHS,两组均进行肝脏 B 超诊断。观察两组患者的临床资料、检测结果、呼吸暂停低通气指数和 NAFLD 发生率存在的相关性,以及最低血氧饱和度与丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)之间的相关性。**结果** 研究组 ALT、稳态模型胰岛素抵抗指数及 NAFLD 发生率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。证明呼吸暂停低通气指数升高和 NAFLD 发生率具有相关性。研究组最低血氧饱和度和 ALT 呈负相关,和 AST 无关联。**结论** OSAHS 患者出现 NAFLD 的概率更高,这与胰岛素抵抗、睡眠间歇性低氧可能存在相关性。

关键词:阻塞性睡眠呼吸暂停; 非酒精性脂肪性肝病; 间歇性缺氧; 胰岛素抵抗

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.12.033 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)12-1773-03

Analysis on correlation between obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and non-alcoholic fatty liver disease

Liu Hua¹, Zheng Yu Lan^{2△}

(1. Department of Gastroenterology; 2. Department of Respiration, Xiangyang Municipal Central Hospital, Xiangyang, Hubei 441021, China)

Abstract:**Objective** To study the correlation between obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome(OSAHS) and non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD). **Methods** One hundred and forty patients undergoing polysomnographic examination in our hospital from January 2015 to January 2016 were selected as the research subjects and divided into the two groups according to the monitoring results. The study group(82 cases) had OSAHS, while the control group had no OSAHS. The two groups all conducted the liver B-type ultrasound examination. The correlation between the clinical data, detection results and apnea-hypopnea index with NAFLD occurrence rate and the correlation between the lowest oxygen saturation with ALT and AST were observed in the two groups. **Results** ALT, homeostasis model assessment of insulin resistance and NAFLD occurrence rate in the study group were significantly higher than those in the control group, the difference was statistically significant($P < 0.05$), which indicated that apnea hypopnea index increase had a correlation with NAFLD occurrence rate. The lowest oxygen saturation in the study group was negatively correlated with ALT and had no correlation with AST. **Conclusion** OSAHS patients have higher probability of NAFLD occurrence, which may have correlation with insulin resistance and sleep intermittent hypoxia

Key words: obstructive sleep apnea; nonalcoholic fatty liver disease; intermittent hypoxia; insulin resistance

阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)通常发生时口鼻会暂停呼吸通气 10 s 或更长时间,同时还伴随血氧饱和度降低等情况。成年人每天睡眠时间为 7 h,一般会出现呼吸暂停 30 次以上。低通气医学称之为阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)。非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是除酒精等致肝病因素以外,造成肝细胞内脂肪过度沉积的临床病征,是与胰岛素抵抗和遗传易感性有直接关系的获得性代谢应激性肝病,主要有单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝硬化。NAFLD 的发病率为 10%~30%,其中 10%~20%为 NASH,但最终很可能发展成肝硬化。相关数据显示:OSAHS 会导致心血管事件、代谢相关疾病的发病率和病死率升高。NAFLD 与代谢综合征有很强的相关性。本研究拟通过观察 OSAHS 患者中出现 NAFLD 的概率,分析两者之间的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2016 年 1 月在本医院进行

多导睡眠呼吸监测的 140 例患者作为研究对象。所有入选者均不具有因酒精、病毒等导致的慢性肝病,并愿意参与本次研究。按照监测结果分为研究组(患有 OSAHS)和对照组(未患 OSAHS)。研究组中男 48 例、女 34 例,平均年龄(50.0 ± 3.5)岁;对照组中男 38 例、女 20 例,平均年龄(52.0 ± 3.5)岁;两组患者性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 常规检查 采集空腹静脉血,应用奥林巴斯 AU480 型全自动生化分析仪检测患者血清中的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平,检测空腹血糖水平、空腹胰岛素水平,运用稳态模型胰岛素抵抗指数评估患者胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)水平。HOMA-IR 计算方法:空腹血糖水平 $\times$ 空腹胰岛素水平/22.5。正常个体指数为 1,胰岛素抵抗水平与指数呈正比。

1.2.2 超声检测 所有患者均进行肝脏 B 超诊断。根据中华

肝病学会和脂肪肝酒精性肝病学组制定的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》，以下 3 项影像学诊断标准中出现两项者可判断是弥漫性脂肪肝：(1)肝脏近场回声弥漫性上升，回声强于肾脏；(2)肝内血管结构不能明显呈现；(3)肝脏远场回声慢慢降低。排除酒精、病毒等造成的慢性肝病可确诊为 NAFLD。将两组患者进行常规的超声检测，应用西门子 AcusonX600 超声诊断仪对患者的肝脏部位进行扫描，观察患者肝脏脂肪的累积情况，结合脂肪肝的超声诊断标准进行确诊。

1.2.3 多导睡眠呼吸监测和 OSAHS 诊断与评价 根据中华呼吸病学会睡眠呼吸障碍学组拟订的《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南》，对两组患者实施多导睡眠监测，监测程序有心电图、脑电图、二导眼电图、下颌颏、胫前肌肌电图、口鼻呼吸气流、胸腹呼吸运动、血氧饱和度等方面，监测时间至少 7 h。OSAHS 诊断标准：睡眠中发生呼吸暂停、低通气 30 次以上，或呼吸暂停低通气指数(AHI)不少于每小时 5 次。睡眠呼吸暂停低通气程度：AHI 每小时小于 5 次为正常，每小时 5～14 次为轻度，每小时 15～29 次为中度，每小时大于 29 次为重度。低血氧饱和度程度：>90%为正常，85%～90%为轻度，80%～<85%为中度，<80%为重度。

1.2.4 观察指标 观察患者的体质质量指数(BMI)，合并糖尿病、高血压、高脂血症情况；记录 ALT、AST、HOMA-IR，最低血氧饱和度，NAFLD 发生率。

1.3 统计学处理 使用 SPSS19.0 统计学软件进行数据处理。计数资料以例数或率表示，组间比较应用 χ^2 检验，理论频数小于 5 时采用 Fisher 精确检验；计量资料若正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验，若非正态分布，以中位数(最小～最大)表示，采用非参数检验；评估变量间相关性运用 Pearson 相关分析，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者糖尿病、高血压、高血脂、NAFLD 患病率比较 见表 1。两组患者中共有 64 例经 B 超诊断为 NAFLD，占 45.7%。研究组 82 例，其中 NAFLD 46 例，占 56.1%(46/82)；对照组 58 例，其中 NAFLD 18 例，占 27.59%(18/58)，两组 NAFLD 发生率差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组患者高血压、糖尿病、高脂血症的患病率均高于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 两组患者糖尿病、高血压、高血脂、NAFLD 患病率比较[n(%)]					
项目	<i>n</i>	糖尿病	高血压	高血脂	NAFLD
研究组	82	8(9.76)	24(29.3)	16(19.5)	46(56.10)
对照组	58	5(8.62)	14(24.1)	8(13.8)	16(27.59)
χ^2		0.052	0.452	0.782	11.192
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组患者 AST、ALT、HOMA-IR 水平比较 研究组患者的 ALT、AST、HOMA-IR 水平均高于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组患者的 AST 水平与对照组差异无统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者平均 BMI 和最低血氧饱和度比较 研究组患

者的 BMI、最低血氧饱和度与对照组差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者 AST、ALT、HOMA-IR 水平比较[M(最小～最大)]				
组别	<i>n</i>	AST(U/L)	ALT(U/L)	HOMA-IR
研究组	82	22(12～87)	42(9～157)*	3.1(0.4～34.0)*
对照组	58	21(9～77)	29(5～89)	1.6(0.5～8.0)

注：与对照组比较，* $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者平均 BMI 和最低血氧饱和度比较($\bar{x} \pm s$)			
项目	<i>n</i>	BMI(kg/m ²)	最低血氧饱和度(%)
研究组	82	27.8±3.2	62.0±1.1
对照组	58	26.4±2.6	85.2±0.5
<i>t</i>		0.339	14.910
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.4 研究组患者 OSA 严重程度与 NAFLD 的关系 研究组 82 例 OSAHS 患者中，AHI 轻度 32 例，患 NAFLD13 例(40.62%)；AHI 中度 28 例，患 NAFLD16 例(57.14%)；AHI 重度 22 例，患 NAFLD17 例(77.27%)。AHI 各级患 NAFLD 比例差异有统计学意义($P < 0.05$)，AHI 增加患 NAFLD 的比例随之升高。

2.5 Pearson 相关分析 OSAHS 患者中 ALT 与最低血氧饱和度呈负相关($r = -0.676, P < 0.05$)。AST 与最低血氧饱和度无相关性($r = -0.066, P > 0.05$)。

3 讨 论

目前对于 NAFLD 的出现并没有太多明确的解释，但很多研究数据表明：OSA 所致的慢性间歇性缺氧和 NAFLD 有关^[1-5]。本研究也证实了机体夜间缺氧与脂肪肝的形成可能有关。OSA 患者间歇性缺氧容易造成交感神经周期性兴奋，自主神经功能紊乱、内皮细胞功能障碍等一系列症状，还会引起胰岛素抵抗、心血管疾病等。

胰岛素抵抗是因 OSA 导致慢性间歇性缺氧和血脂代谢紊乱造成的，进而使得脂肪堆积在肝细胞内促成了单纯性脂肪肝。相关调查表明：间歇性缺氧出现胰岛素抵抗，而 OSA 诱导的胰岛素抵抗能够经过不断正压通气逆转。胰岛素抵抗能够提升脂肪细胞数量及激素敏感性脂肪酶活性，提高了肝脏捕捉游离脂肪酸的能力，并降低胰岛素的脂解能力，使得游离脂肪酸浓度提升。从本次研究可以看出，研究组 HOMA-IR 明显提升，说明研究组胰岛素抵抗情况比较重，这与慢性间歇性缺氧可能有关。

慢性间歇性缺氧可经颈动脉体激活交感神经系统来分解脂肪，游离脂肪酸上升进入不同器官，使器官脂肪异常和病变形成 NAFLD，此时进入肝的游离脂肪酸升高导致脂肪堆积于肝脏^[2]。长时间低通气或呼吸暂停会降低血氧饱和度，使血氧供给下降，引发更多的炎症，出现脂质过氧化、细胞变性、死亡，促使释放炎症细胞因子，肝星形细胞激活及纤维化^[6]。多余的游离脂肪酸不能被氧化，加速了疾病的形成。

本研究中，两组的 ALT 水平差异有统计(下转第 1776 页)

抗酸杆菌的清除率差异有统计学意义($P<0.05$)。联合治疗组及对照组临床表现治疗有效率分别为 100.00%(31/31)及 80.64%(25/31),两组治疗后临床表现有效率差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

对于活动性支气管结核治疗的最重要目的是根除结核杆菌并避免耐药结核杆菌出现。支气管结核常需全身抗结核药物治疗,但既往研究发现单纯全身抗结核药物治疗效果欠佳,对结核杆菌的清除率低,结核杆菌转阴时间长。本研究结果显示,常规的全身抗结核化疗联合支气管镜下喷洒抗结核药物治疗能有效缩短支气管结核患者抗酸杆菌转阴的时间及增加结核杆菌阴转检测率,与张新宝等^[3]研究结果相一致。先前有研究证实,在气管支气管结核患者给予雾化吸入阿米卡星与静脉滴注相比,雾化吸入患者气道分泌物中有较高阿米卡星药物浓度^[4]。同样其他学者发现气管支气管结核患者雾化吸入异烟肼治疗确切有效^[5-6]。万引等^[7]采用电子支气管镜介入治疗加局部给药联合雾化吸入阿米卡星及异烟肼辅助治疗支气管结核效果明显优于单纯全身抗结核治疗加雾化吸入治疗。支气管镜下喷洒抗结核药物可以增加支气管黏膜局部的药物浓度,达到有效药物治疗浓度。

支气管镜下联合治疗包括经支气管镜下支气管腔内局部喷药、高频电刀治疗、冷冻治疗、微波治疗以及腔内安置支架及球囊扩张术治疗等。本研究发现支气管镜下联合治疗对患者的临床症状缓解有较好疗效。同样有研究证实在正规全身抗结核治疗的基础上,对病变部位采用支气管镜下微波热凝和局部注射卡那霉素和异烟肼,支气管结核患者治疗总有效率 95%^[8]。可能机制与纤维支气管镜下冷冻治疗可以修复支气管腔,促进病灶吸收,又可以防止瘢痕狭窄形成,局部注药又可以提高支气管局部药物浓度等有关。

综上所述,常规抗结核药物联合支气管镜治疗对气管支气

管结核患者抗酸杆菌的清除有较好效果,可能与局部注射抗结核药物增加了支气管黏膜局部药物浓度有关。但本研究样本量较小,未来应进一步加大研究样本数量,并对因支气管结核导致的气管支气管狭窄等支气管结核并发症进行长期随访。

参考文献

[1] 中华医学会结核病学分会,《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 气管支气管结核诊断和治疗指南(试行)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2012,35(8):581-587.
[2] 余佳平. 64 例气管支气管结核临床分析[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2016,30(1):24-26.
[3] 张新宝,张妍蓓. 经支气管镜注入联合全身化疗治疗支气管结核的临床疗效[J]. 重庆医学,2016,45(24):3346-3347.
[4] 张亮,周秋云,陆磊等. 雾化吸入阿米卡星在气管支气管结核患者体内的药物分布特点[J]. 临床肺科杂志,2017,22(1):44-47.
[5] 郑丽华. 雾化吸入疗法治疗肺结核病的临床疗效观察[J]. 中国医药科学,2015,5(20):167-169.
[6] 朱海洋,高红伟. 雾化吸入给药治疗气管支气管内膜结核的疗效分析[J]. 中国实用医药,2015,10(10):217-218.
[7] 万引,徐漫清. 电子支气管镜介入加局部给药联合雾化吸入辅助治疗支气管结核的效果[J]. 实用临床医学,2016,17(8):7-10.
[8] 戴希友,易彩琼,林富生,等. 支气管镜下微波热凝和局部注药治疗支气管结核[J]. 江西医药,2007,42(9):804-805.

(收稿日期:2017-02-03 修回日期:2017-04-19)

(上接第 1774 页)

学意义($P<0.05$),而 AST 水平的差异无统计学意义($P>0.05$),表示肝功能损伤致使 AST 与 ALT 的提升量不同,这与两种酶在肝细胞内所在的不同部位相关。ALT 分布于肝细胞线粒体外,AST 分布于线粒体内。通过本次研究表明:肝功能损伤小时以 ALT 异常为主要表现。为了更深入地了解 OSA 和肝损伤的关系,将 OSAHS 患者最低血氧饱和度与 ALT、AST 水平进行相关性分析,结果显示 ALT 和最低血氧饱和度呈负相关,表明肝损伤程度受 OSA 缺氧程度影响,进而证明 OSA 造成的间歇性缺氧对人体具有破坏性。

综上所述,OSAHS 患者 OSA 的程度越重,NAFLD 的发生率就越高,对于肝损伤的程度也不断增大,这与胰岛素抵抗、间歇性低氧可能存在关联。所以 OSA 可能是导致 NAFLD 的危险因素,在临床治疗中应给予更多的重视。

参考文献

[1] 陈理达,林其昌. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与非酒精性脂肪性肝病[J]. 中华肝脏病杂志,2015,23(5):

393-396.
[2] 郭锋,魏永莉,田峰,等. 睡眠呼吸暂停低通气综合征患者间歇性缺氧状态与非酒精性脂肪性肝病关系的研究[J]. 中国现代医生,2014,52(13):25-27.
[3] 马万永. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与非酒精性脂肪性肝病的相关性研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2013.
[4] 王策,田建立,张蕴. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对非肥胖老年人非酒精性脂肪性肝病的影响[J]. 中华老年医学杂志,2014,33(4):372-375.
[5] 王轶娜,陈平. 阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征与非酒精性脂肪性肝病相关性的研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志,2011,34(1):48-50.
[6] 袁国航,李莹莹,张湘燕,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与动脉粥样硬化、血液高凝状态关系的研究进展[J]. 临床合理用药杂志,2016,9(10):170-171.

(收稿日期:2017-02-28 修回日期:2017-05-03)