



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.005

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.005

· 论著 ·

经皮下电刺激技术联合他汀类药物治疗对肥胖型阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者脂代谢和氧化应激反应的影响

康晓燕 朱君娜

【摘要】 目的 探讨经皮下电刺激技术联合他汀类药物治疗对肥胖型阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)患者脂代谢和氧化应激反应的影响。**方法** 将76例肥胖型OSAS患者随机分为对照组38例和观察组38例。对照组患者接受阿托伐他汀钙治疗,观察组患者在对照组治疗基础上接受经皮下电刺激技术治疗,两组患者均治疗2个月。采用多导睡眠图(PSG)监测两组患者治疗前后呼吸紊乱指数(RDI)、呼吸努力相关微觉醒(RERA)、呼吸暂停低通气指数(AHI)及睡眠结构变化情况。采用酶联免疫吸附试验检测两组患者治疗前后血清氧化应激指标[8-羟基脱氧鸟苷(8-OHG)、氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)、超氧化物歧化酶(SOD)]及脂代谢指标[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]水平并进行比较。**结果** 治疗前两组患者各项指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗后RDI、AHI、RERA、最长呼吸暂停时间、 $SpO_2 < 90\%$ 所占比例、氧减指数、最大氧减、最长氧减时间、血清8-OHG、ox-LDL、TC、TG及LDL-C水平均低于同组治疗前,血清SOD和HDL-C水平均高于同组治疗前($P < 0.05$)。治疗后观察组患者RDI、AHI、RERA、最长呼吸暂停时间、 $SpO_2 < 90\%$ 所占比例、氧减指数、最大氧减、最长氧减时间、血清8-OHG、ox-LDL、TC、TG及LDL-C水平均低于对照组,血清SOD和HDL-C水平均高于对照组($P > 0.05$)。**结论** 经皮下电刺激技术联合他汀类药物治疗不仅可明显改善肥胖型OSAS患者的睡眠结构,纠正脂代谢紊乱,还能有效减轻其氧化应激水平。

【关键词】 经皮下电刺激; 他汀类药物; 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; 脂代谢; 氧化应激

Effects of subcutaneous electrical stimulation technique combined with statins treatment on lipid metabolism and oxidative stress reactions in patients with obese obstructive sleep apnea syndrome

Kang Xiaoyan, Zhu Junna. Department of Respiratory Medicine, Xuchang Central Hospital Affiliated to Henan University of Science and Technology, Xuchang 461000, China

【Abstract】 Objective To explore the effects of subcutaneous electrical stimulation technique combined with statins treatment on lipid metabolism and oxidative stress reactions in patients with obese obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). **Methods** A total of 76 patients with obese OSAS were randomly divided into control group (38 cases) and observation group (38 cases). Patients in control group received atorvastatin calcium, while patients in observation group received subcutaneous electrical stimulation on basis of the treatment of control group. Patients in two group were treated for 2 months. Polysomnography (PSG) was performed to monitor changes in respiratory disorder index (RDI), respiratory effort related arousal (RERA), apnea and hypopnea index (AHI) and sleep structure of patients in two groups before and after treatment. Enzyme linked immunosorbent assay was performed to detect levels of serum oxidative stress indexes [8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHG), oxidized low density lipoprotein (ox-LDL), superoxide dismutase (SOD)] and lipid metabolism indexes [total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C)] in patients of two groups before and after treatment. **Results** There were no significant differences of all indexes between two groups before treatment ($P > 0.05$). RDI, AHI, RERA, maximum apnea time, proportion of $SpO_2 < 90\%$, oxygen depletion index, maximum oxygen depletion, maximum oxygen depletion time, serum 8-OHG, ox-LDL, TC, TG and LDL-C levels after treatment in two groups were lower than those before treatment in the same group, while serum SOD and HDL-C levels were higher than those before treatment in the same

基金项目:河南省科技攻关计划项目(142102310079)

作者单位:461000 河南许昌,河南科技大学附属许昌市中心医院呼吸内科(康晓燕),检验科(朱君娜)

group ($P < 0.05$). After treatment, RDI, AHI, RERA, maximum apnea time, proportion of $\text{SpO}_2 < 90\%$, oxygen depletion index, maximum oxygen depletion, maximum oxygen depletion time, serum 8-OHG, ox-LDL, TC, TG and LDL-C levels in observation group were lower than those in control group, while the serum SOD and HDL-C levels were higher than those in control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Subcutaneous electrical stimulation technique combined with statins in treatment of obese OSAS can not only significantly improve sleep structure and correct lipid metabolism disorder, but also effectively reduce oxidative stress level.

[**Key words**] Subcutaneous electrical stimulation; Statins; Obstructive sleep apnea syndrome; Lipid metabolism; Oxidative stress

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)在临床上较常见,可导致机体间歇性低氧、高碳酸血症、氧化应激增强及睡眠结构紊乱,严重影响患者的正常生活。目前临床治疗 OSAS 的方法有限,主要是手术治疗和持续气道正压通气(CPAP)治疗。手术治疗存在一定风险,不易被患者接受;而 CPAP 治疗需患者每晚配戴呼吸面罩,不仅患者难以适应,而且其产生的噪音还会给其家人的生活造成极大困扰,同时由于其费用较高及患者依从性差等原因导致 CPAP 治疗的临床接受率较低^[1]。因此,寻找更为便捷有效的 OSAS 治疗方法是临床研究的重点。无创经皮下电刺激技术是一种新出现的治疗方法,其能通过电刺激仪刺激颏舌肌的舌下神经分支,防止气道阻塞,达到改善呼吸的目的^[2]。临床研究显示,OSAS 患者多肥胖,而对于肥胖型 OSAS 患者,脂代谢紊乱、上气道脂肪堆积过多和浸润是诱发 OSAS 的关键因素之一^[3]。因此,对于肥胖型 OSAS 患者而言,改善脂代谢与改善通气同等重要。他汀类药物是常用的调脂类药物,除了具有很好的调脂作用外,还可明显改善血管内皮功能且具有抗氧化作用^[4]。基于此,我们采用经皮下电刺激技术联合他汀类药物治疗肥胖型 OSAS 患者,取得较好疗效,现报道如下。

对象与方法

1. 对象:将 2015 年 10 月~2018 年 10 月于我院接受治疗的 76 例肥胖型 OSAS 患者随机分为对照组 38 例和观察组 38 例,纳入标准:(1)符合 2011 年中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组修订的《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南》中关于 OSAS 的诊断标准^[5];(2)符合中国肥胖问题工作组 2003 年修订的《中国成人超重和肥胖症预防与控制指南》中制定的肥胖诊断标准,即 $\text{BMI} \geq 28.0 \text{ kg/m}^2$ ^[6]。排除标

准:(1)合并感染性、代谢性、自身免疫性疾病;(2)合并心脑血管疾病;(3)合并肝、肾等重要器官功能障碍;(4)对本研究所用药物不耐受;(5)合并可导致慢性缺氧的呼吸系统疾病;(6)合并恶性肿瘤;(7)合并发作性睡病、原发性鼾症等。其中对照组男 20 例,女 18 例,年龄 30~65 岁,平均年龄 (50.32 ± 10.37) 岁;观察组男 22 例,女 16 例,年龄 30~65 岁,平均年龄 (48.97 ± 9.88) 岁,两组患者性别、年龄、BMI、吸烟史、高血压病史、糖尿病病史比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)治疗方法:对照组患者在入院后均接受相应的入院指导、功能锻炼、饮食调节、他汀类药物治疗(阿托伐他汀钙 20 mg 每日 1 次睡前口服)等常规治疗;观察组患者在对照组基础上接受经皮下电刺激技术治疗,两组患者均连续治疗 2 个月。经皮下电刺激技术采用 Lilly 电刺激波形,利用电刺激系统对患者进行电刺激治疗。将刺激电极放置于患者的两侧颏部中线外平均约 $(0.300 \pm 0.022) \text{ cm}$,距下颌缘前端平均约 $(1.500 \pm 0.023) \text{ cm}$ 舌下神经支配颏舌肌的分支处。患者处于清醒状态时,检测使患者出现针刺样疼痛感并有舌体向前牵拉感时的电刺激强度,设定为基本刺激强度,将患者感到难以忍受的强度设为最大刺激强度。刺激系统连接后,当患者口鼻气流停止 5 s 时,会自动启动预先设定的电刺激程序,进行电刺激治疗。当系统检测到患者呼吸未恢复时,会根据设定自动调节刺激强度,并找到最适合患者的刺激强度,下次刺激时以这一强度进行刺激治疗。若系统检测到连续 6 次相同刺激强度,则定义为该强度为最佳强度,若此最佳强度出现 6 次,则把刺激强度降低一级。一旦出现刺

表 1 两组患者一般资料比较[例, (%)]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	吸烟史	高血压 病史	糖尿病 病史
观察组	38	22/16	48.97 ± 9.88	32.23 ± 4.52	15(39.5)	14(36.8)	9(23.7)
对照组	38	20/18	50.32 ± 10.37	33.24 ± 5.14	16(42.1)	12(31.6)	8(21.1)
χ^2/t 值		0.213	0.581	0.910	0.055	0.234	0.076
P 值		0.645	0.563	0.366	0.815	0.629	0.783

激强度不足,则会自动上升一级。在多次电刺激治疗后,系统会将最佳刺激参数保存于存储器内,下次接受电刺激治疗时,可调取该患者的最佳治疗参数直接进行治疗,治疗时间为 2 个月。

(2)多导睡眠图(PSG)监测:采用 Alice 型 PSG 监测仪(美国伟康公司)检测两组患者治疗前后各项生理指标,包括血氧饱和度(SpO_2)、最长呼吸暂停时间、微觉醒指数、氧减指数、最大氧减(SpO_2 下降的最大百分比)、最长氧减时间(SpO_2 下降 $\geq 3\%$ 所持续的最长时间)、呼吸努力相关微觉醒(RERA)及呼吸暂停低通气指数(AHI),并计算呼吸紊乱指数(RDI), $\text{RDI} = \text{RERA} + \text{AHI}$ 。 $\text{SpO}_2 < 90\%$ 所占比例 = $\text{SpO}_2 < 90\%$ 时间/总睡眠时间 $\times 100\%$ 。

(3)氧化应激和脂代谢指标检测:治疗前后分别抽取两组患者清晨空腹静脉血 4 ml,经离心后分离血清。采用酶联免疫吸附试验检测血清氧化应激指标[8-羟基脱氧鸟苷(8-OHG)、氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)、超氧化物歧化酶(SOD)]和脂代谢指标[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]水平,检测过程严格按照说明书进行。

3. 统计学处理:应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 LSD- t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统

计学意义。

结 果

1. 两组患者治疗前后 PSG 监测指标比较:治疗前两组患者 PSG 监测指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗后 RDI、AHI、RERA、最长呼吸暂停时间、 $\text{SpO}_2 < 90\%$ 所占比例、氧减指数、最大氧减及最长氧减时间均低于同组治疗前($P < 0.05$),而两组患者治疗前后微觉醒指数比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后观察组患者 RDI、AHI、RERA、最长呼吸暂停时间、 $\text{SpO}_2 < 90\%$ 所占比例、氧减指数、最大氧减及最长氧减时间均低于对照组,而治疗后两组患者微觉醒指数比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2. 两组患者治疗前后血清氧化应激及脂代谢指标比较:治疗前两组患者血清氧化应激及血脂指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗后血清 8-OHG、ox-LDL、TC、TG 及 LDL-C 水平均低于同组治疗前,血清 SOD 和 HDL-C 水平均高于同组治疗前($P < 0.05$)。治疗后观察组患者血清 8-OHG、ox-LDL、TC、TG 及 LDL-C 水平均低于对照组,血清 SOD 和 HDL-C 水平均高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

3. 两组患者不良反应发生情况:治疗期间观察组和对照组患者均未出现明显不良反应,观察组患者颌下区电刺激部位的皮肤未出现红肿、破损及疼痛等不适。

表 2 两组患者治疗前后 PSG 监测指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别		例数	RDI (次/小时)	AHI (次/小时)	RERA (次/小时)	最长呼吸暂停 时间(秒)	微觉醒指数 (次/小时)
对照组	治疗前	38	30.87 ± 3.69	24.36 ± 2.58	5.52 ± 1.03	57.55 ± 12.36	65.36 ± 15.64
	治疗后	38	16.32 ± 2.87 ^a	13.26 ± 2.01 ^a	3.05 ± 0.68 ^a	34.87 ± 9.02 ^a	66.25 ± 14.36
观察组	治疗前	38	31.20 ± 3.58	24.12 ± 2.37	7.09 ± 1.29	58.24 ± 13.02	65.49 ± 16.32
	治疗后	38	12.45 ± 2.03 ^{ab}	10.23 ± 1.56 ^{ab}	2.21 ± 0.57 ^{ab}	29.87 ± 15.41 ^{ab}	67.84 ± 15.47

组别		例数	SpO ₂ <90% 所占比例(%)	氧减指数 (次/小时)	最大氧减 (%)	最长氧减时间 (秒)
对照组	治疗前	38	11.06 ± 4.32	33.03 ± 3.87	21.36 ± 3.06	54.78 ± 13.26
	治疗后	38	7.13 ± 2.03 ^a	23.12 ± 2.06 ^a	18.74 ± 2.96 ^a	48.74 ± 10.03 ^a
观察组	治疗前	38	11.26 ± 4.12	32.87 ± 2.96	21.59 ± 2.87	55.03 ± 11.20
	治疗后	38	5.02 ± 1.13 ^{ab}	18.53 ± 2.15 ^{ab}	12.84 ± 3.02 ^{ab}	43.26 ± 9.47 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$

表 3 两组患者治疗前后血清氧化应激及脂代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	8-OHG ($\mu\text{g/L}$)	ox-LDL ($\mu\text{g/L}$)	SOD (kU/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
对照组	治疗前	38	3.12 \pm 0.42	613.36 \pm 58.74	70.32 \pm 11.23	5.69 \pm 0.51	2.32 \pm 0.74	0.72 \pm 0.11
	治疗后	38	2.54 \pm 0.31 ^a	547.87 \pm 44.21 ^a	93.84 \pm 12.03 ^a	5.23 \pm 0.47 ^a	2.03 \pm 0.48 ^a	0.91 \pm 0.09 ^a
观察组	治疗前	38	3.16 \pm 0.38	620.33 \pm 59.64	71.41 \pm 10.57	5.71 \pm 0.49	2.33 \pm 0.68	0.73 \pm 0.14
	治疗后	38	2.01 \pm 0.29 ^{ab}	487.65 \pm 46.25 ^{ab}	114.25 \pm 12.33 ^{ab}	4.96 \pm 0.38 ^{ab}	1.67 \pm 0.44 ^{ab}	1.02 \pm 0.10 ^{ab}

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$

讨 论

OSAS 的主要表现为反复发生低氧血症和(或)呼吸暂停,可引起睡眠打鼾、白天嗜睡等症状^[7]。因此,治疗 OSAS 的关键在于改善患者呼吸和睡眠状况。本研究结果显示,治疗后观察组患者 RDI、AHI、RERA、最长呼吸暂停时间均低于对照组,SpO₂ 也得到明显改善,且对患者微觉醒指数无明显影响,表明经皮下电刺激技术可有效改善患者呼吸状况及睡眠结构,且不引起微觉醒反应增加。高佳等^[2]采用经皮下电刺激治疗 OSAS 患者,发现该治疗方式不仅可明显改善患者呼吸状态,而且在提升患者睡眠质量方面也表现出明显优势,与本研究结果相符。既往研究显示,OSAS 患者睡眠呼吸暂停早期颊舌肌肌电活性下降并持续处于降低水平,使舌体后坠造成气道阻塞,导致气道处于高负压状态,而持续高负压会刺激上气道压力感受器,使颊舌肌肌电活性发射性升高,气道阻塞得到缓解,这种时相性变化导致 OSAS 患者夜间呼吸暂停反复发生^[8]。予以 OSAS 患者经皮下电刺激治疗时,电信号会刺激神经细胞,以此传递预先设定的人工控制信号^[9]。通过外界的电刺激信号,触发神经冲动,诱导相应肌肉收缩,使以颊舌肌为主的上气道扩张肌促进舌体向前运动,扩大舌咽气道,降低气道阻力,使患者呼吸状态及睡眠结构得到明显改善^[10]。对于肥胖型 OSAS 患者,在改善其呼吸的同时还需要对其脂代谢进行干预。既往研究结果显示,他汀类药物的调脂作用十分显著,可全面调节患者的脂代谢功能^[11]。本研究中,予以 OSAS 患者阿托伐他汀钙治疗后,其血清 TC、TG 及 LDL-C 水平明显降低, HDL-C 水平明显升高,表明阿托伐他汀钙可有效改善 OSAS 患者脂代谢紊乱。周志明等^[12]予以 OSAS 患者阿托伐他汀钙干预治疗 3 个月后,其各项血脂指标均得到明显改善,认为阿托伐他汀钙对于 OSAS 患者的脂代谢紊乱具有较好的调节作用,与本研究结果一致。

OSAS 患者在睡眠时处于间歇性低氧状态,而这一状态是导致患者出现多系统损伤的关键过程,这一过程可产生大量活性氧自由基(ROS),刺激机体产生氧化应激反应,因而破坏机体 ROS 的动态平衡,造成氧化损伤^[13]。8-OHG 是 ROS 攻击 DNA 分子而产生的一种脂质过氧化物,与机体氧化应激程度密切相关。OSAS 患者大量释放 ROS 后,将低密度脂蛋白氧化成 ox-LDL,导致单核细胞、平滑肌细胞被激活后进入受损的血管内皮细胞,加速动脉粥样硬化形成。SOD 在生物体内能有效清除 ROS,避免产生氧化应激损伤,其活性高低反映机体清除 ROS 的能力,同时检测 ox-LDL 和 SOD 水平可了解患者氧化应激状态。本研究结果

显示,治疗后观察组患者血清 8-OHG 和 ox-LDL 水平明显降低,而血清 SOD 水平明显升高,提示经皮下电刺激联合他汀类药物可通过提升患者抗氧化能力改善其氧化应激水平。一方面是因为经皮下电刺激可通过电信号刺激改善 OSAS 患者血管内皮功能以减轻其低氧状态,从而改善其氧化应激水平^[14];另一方面,有研究显示,他汀类药物不仅具有良好的调脂作用,还具有较好的抗氧化作用,可通过提升机体 SOD 含量加速 ROS 的清除,从而改善机体氧化应激状态^[15]。因此,经皮下电刺激联合阿托伐他汀钙治疗可进一步改善 OSAS 患者的氧化应激状态。此外,本研究中两组患者在治疗过程中均未出现明显不良反应,且观察组患者颌下区电刺激部位的皮肤未出现红肿、破损及疼痛等不适,表明该联合治疗具有较好的安全性。

综上所述,经皮下电刺激技术联合他汀类药物不仅可明显改善肥胖型 OSAS 患者的睡眠结构,纠正脂代谢紊乱,还能有效减轻患者氧化应激水平,且安全性较好。

参 考 文 献

- [1] 谢国庆,楚天舒,朱国富. CPAP 治疗 OSAS 合并冠心病的研究进展[J]. 中外医疗, 2017, 36(8): 192-195.
- [2] 高佳,张希龙. 应用经皮下电刺激治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的疗效评价[J]. 循证医学, 2017, 17(5): 276-278.
- [3] Chopra S, Rathore A, Younas H, et al. Obstructive Sleep Apnea Dynamically Increases Nocturnal Plasma Free Fatty Acids, Glucose, and Cortisol during Sleep[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(9): 3172-3181.
- [4] 刘路,韩涛,周玲潇. 他汀类药物在肝病防治中的应用[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(5): 985-989.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 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): 162-165.
- [6] 中国肥胖问题工作组. 中国成人超重与肥胖症预防与控制指南(节录)[J]. 营养学报, 2004, 26(1): 1-4.
- [7] 胡丽叶,王珏,朱旅云,等. 2 型糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者血糖情况及早期动脉硬化的研究[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(10): 706-707.
- [8] Rojas R, Chateau R, Gaete C, et al. Genioglossus muscle advancement and simultaneous sliding genioplasty in the management of sleep apnoea[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2018, 47(5): 638-641.
- [9] 李峰,千超,肖学谦. 微创经皮神经电刺激治疗神经痛的临床研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12(2): 178-179.
- [10] 王永滨,李晓凤,陈锐,等. OSAS 患者脂肪型脂肪酸结合蛋白水平及其与胰岛素抵抗的关系[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(48): 3779-3782.
- [11] Nanna MG, Navar AM, Zakrofsky P, et al. Association of Patient Perceptions of Cardiovascular Risk and Beliefs on Statin Drugs With Racial Differences in Statin Use: Insights From the Patient and Provider Assessment of Lipid Management Registry[J]. JAMA Cardiol, 2018, 3(8): 739-748.
- [12] 周志明,张薇,张萌,等. 他汀对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并高胆固醇血症患者炎症标志物的影响[J]. 心肺血管病杂志, 2018, 37(9): 831-834.
- [13] Ye L, Qian Y, Li Q, et al. Serum Romo1 is significantly associated with disease severity in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Sleep Breath, 2018, 22(9): 1-6.
- [14] Khayat RN, Varadharaj S, Porter K, et al. Angiotensin Receptor Expression and Vascular Endothelial Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea[J]. Am J Hypertens, 2017, 31(3): 355-361.
- [15] 秦峰,蔡辉. 他汀类药物多效性研究进展[J]. 临床神经病学杂志, 2017, 30(1): 76-78.

(收稿日期:2019-07-08)

(本文编辑:周三凤)