



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.012

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.012

· 论著 ·

支气管哮喘合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的临床特点分析

申海霖 张杰 陈艳艳 马佳韵 陈振和 施宇衡 李尧 梁丽

【摘要】 目的 探讨支气管哮喘(简称哮喘)合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者的临床特点。**方法** 纳入单纯哮喘(单纯哮喘组)、哮喘合并 OSAHS(哮喘合并 OSAHS 组)患者各 42 例,收集两组患者的一般资料,对其进行哮喘控制测试(ACT)评分、多导睡眠图(PSG)监测、肺功能检查、血清炎症因子水平检测等并比较其结果。采用 *Pearson* 相关分析评估所有受试者的 ACT 评分与其余指标的相关性。**结果** 两组年龄、有吸烟史患者比例及哮喘病程比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。哮喘合并 OSAHS 组男性、有过敏性鼻炎病史、有胃食管反流病(GERD)病史患者比例及 BMI、颈围、呼吸暂停低通气指数(AHI)、血清肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-6、IL-8 水平均高于单纯哮喘组,第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)占预计值的百分比($FEV_1\%$ pred)、 FEV_1 /用力肺活量(FVC)、ACT 评分、夜间最低血氧饱和度($LSpO_2$)、夜间平均血氧饱和度($MSpO_2$)及哮喘得到控制患者比例均低于单纯哮喘组($P<0.05$)。*Pearson* 相关分析结果显示,所有受试者的 ACT 评分与 AHI、BMI、血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平均呈负相关($P<0.05$)。**结论** 哮喘合并 OSAHS 可加重哮喘病情,降低哮喘临床控制率,男性、过敏性鼻炎、GERD 可能增加哮喘合并 OSAHS 的发生风险。

【关键词】 支气管哮喘; 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; 哮喘控制测试评分

【中图分类号】 R563.9

【文献标识码】 A

支气管哮喘(简称哮喘)和阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是常见的呼吸系统疾病,两种疾病可共存且相互影响,其关系日益受到关注。已有报道显示与轻度或非哮喘人群相比,中度或重度哮喘患者中合并 OSAHS 的发生率明显升高^[1]。有学者将上述两种疾病并存称为“重叠综合征”^[2]。临床中如对此“重叠综合征”的认识不足,易造成漏诊。本研究通过对哮喘合并 OSAHS 患者的临床特点进行探讨分析,为其临床防治提供参考。

对象与方法

1. 对象:随机选取 2015 年 1 月~2018 年 12 月于我院就诊的单纯哮喘(单纯哮喘组)、哮喘合并 OSAHS 患者(哮喘合并 OSAHS 组)各 42 例,其中单纯哮喘组男 24 例,女 18 例,年龄 33~53 岁,平均年龄(43.45 ± 5.11)岁,

哮喘病程 1~12 年,平均哮喘病程(6.29 ± 2.92)年;哮喘合并 OSAHS 组男 35 例,女 7 例,年龄 34~52 岁,平均年龄(44.12 ± 4.88)岁,哮喘病程 2~12 年,平均哮喘病程(6.36 ± 2.80)年。哮喘和 OSAHS 诊断分别参考中华医学会呼吸病学分会哮喘学组^[3]和中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组^[4]制定的相关标准。同时符合上述标准的患者归为哮喘合并 OSAHS 组。排除标准:(1)慢性阻塞性肺疾病、肺间质纤维化、肺毁损、胸廓畸形、肺部外伤或切除史等其他呼吸系统疾病;(2)严重感染;(3)其他脏器功能障碍:肝肾疾病、心脑血管疾病等;(4)恶性肿瘤等。哮喘患者均处于稳定期,参照《支气管哮喘防治指南》^[4]进行正规治疗,合并 OSAHS 者纳入研究时未行无创呼吸机治疗。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)一般资料收集:收集所有受试者的性别、年龄、哮喘病程、吸烟史、过敏性鼻炎病史、胃食管反流病(GERD)病史,测量身高、体重、颈围,计算 BMI。哮喘

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81700086)

作者单位:201999 上海,上海交通大学医学院附属第九人民医院呼吸与危重症医学科

通讯作者:梁丽, E-mail:liangli128@126.com

控制测试 (ACT) 评分采用与国际公认的最佳临界点 19 分作为分界值, ≤ 19 分为未控制, > 19 分为临床控制。

(2) 多导睡眠图 (PSG) 监测: 采用美国伟康公司的 Alice5 多导睡眠监测仪监测所有受试者的睡眠呼吸情况, 监测时间为晚 8 时到次日早晨 6 时 (至少 7 h)。监测当日禁饮兴奋性饮料、镇静剂或安眠药。记录呼吸暂停低通气指数 (AHI)、夜间最低血氧饱和度 ($LSpO_2$)、夜间平均血氧饱和度 ($MSpO_2$) 等。

(3) 肺功能检查: 采用意大利科时迈 (COSMED) Quark PFT3 肺功能仪器, 于 PSG 监测完成后次日行肺功能检查, 记录第 1 秒用力呼气容积 (FEV_1) 占预计值的百分比 ($FEV_1\% \text{ pred}$)、 FEV_1 /用力肺活量 (FVC) 等。

(4) 血清炎症因子水平检测: 采用西门子公司全自动化学发光免疫分析仪, 整夜禁食 12 h, 于 PSG 监测后次日早晨 7 时抽取静脉血, 检测血清肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、白细胞介素 (IL)-6、IL-8 水平。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 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。相关性分析采用 Pearson 相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者临床资料比较: 两组年龄、有吸烟史患者比例及哮喘病程比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。哮喘合并 OSAHS 组男性、有过敏性鼻炎病史、有 GERD 病史患者比例及 BMI、颈围、AHI、血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平均高于单纯哮喘组, 而 $FEV_1\% \text{ pred}$ 、 FEV_1 /FVC、ACT 评分、 $MSpO_2$ 、 $LSpO_2$ 及哮喘得到控制患者比例均

低于单纯哮喘组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2. 所有受试者 ACT 评分与其余指标的相关性分析: Pearson 相关分析结果显示, 所有受试者 ACT 评分与 AHI、BMI 及血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平均呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 所有受试者 ACT 评分与其余指标的相关性分析

指标	r 值	P 值
AHI	-0.581	< 0.001
BMI	-0.433	0.004
TNF- α	-0.542	< 0.001
IL-6	-0.489	0.002
IL-8	-0.487	0.002

讨 论

近年来多项国内外研究均发现哮喘和 OSAHS 两种疾病重叠的发病率逐年升高。有研究表明 OSAHS 一方面可引起哮喘患者夜间症状发作频率和使用药物种类及剂量的增加, 是哮喘控制欠佳的独立危险因素; 另一方面, 哮喘又可通过多种机制导致 OSAHS 发生或病情加重。因此探讨哮喘合并 OSAHS 的临床特点对提高该“重叠综合征”的诊断率、降低其发生率及减缓疾病发展至关重要^[5]。

本研究中, 哮喘合并 OSAHS 组患者 BMI、颈围明显高于单纯哮喘组, 提示肥胖与哮喘合并 OSAHS 的发生相关。肥胖是哮喘发病和病情加重的重要危险因素, 在肥胖和超重人群中, 哮喘发病率更高, 且哮喘发作频率和病情程度随体重增加而增加。同时肥胖是公认的 OSAHS 发生的重要危险因素。肥胖可引起上气道脂肪过度堆积和颈部脂肪压迫, 增加上气道阻力; OSAHS 又可通过睡眠结构紊乱、内分泌失调、活动量

表 1 两组患者临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	男性 [例, (%)]	年龄 (岁)	吸烟史 [例, (%)]	过敏性鼻炎病史 [例, (%)]	GERD 病史 [例, (%)]	哮喘病程 (年)
单纯哮喘组	42	24 (57.1)	43.45 \pm 5.11	11 (26.2)	8 (19.0)	5 (11.9)	6.29 \pm 2.94
哮喘合并 OSAHS 组	42	35 (83.3)	44.12 \pm 4.88	19 (45.2)	17 (40.5)	13 (31.0)	6.36 \pm 2.80
χ^2/t 值		6.891	0.611	3.319	4.613	4.525	0.114
P 值		0.009	0.543	0.069	0.032	0.033	0.909
组别	例数	BMI (kg/m ²)	颈围 (cm)	$FEV_1\% \text{ pred}$ (%)	FEV_1 /FVC (%)	ACT 评分 (分)	$MSpO_2$ (%)
单纯哮喘组	42	22.59 \pm 1.61	32.71 \pm 1.64	90.45 \pm 7.26	86.02 \pm 6.81	20.17 \pm 3.71	94.14 \pm 2.16
哮喘合并 OSAHS 组	42	27.39 \pm 1.72	38.60 \pm 2.80	87.62 \pm 5.54	82.90 \pm 5.53	17.86 \pm 4.88	92.86 \pm 3.10
χ^2/t 值		13.197	11.732	2.012	2.304	2.443	2.207
P 值		< 0.001	< 0.001	0.047	0.024	0.017	0.030
例数	例数	$LSpO_2$ (%)	AHI (次/小时)	TNF- α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	IL-8 (ng/ml)	哮喘得到控制 [例, (%)]
单纯哮喘组	42	89.14 \pm 3.21	2.02 \pm 1.32	9.38 \pm 5.50	9.09 \pm 3.99	0.71 \pm 0.32	28 (66.7)
哮喘合并 OSAHS 组	42	83.40 \pm 6.86	31.29 \pm 13.49	12.36 \pm 6.94	11.58 \pm 5.49	0.86 \pm 0.23	17 (40.5)
χ^2/t 值		4.909	13.992	2.183	2.374	2.468	5.791
P 值		< 0.001	< 0.001	0.032	0.020	0.016	0.016

减少等多种机制引起肥胖^[6]。因此肥胖可能是哮喘合并 OSAHS 的病理基础。本研究中哮喘合并 OSAHS 组男性患者比例明显高于单纯哮喘组。虽然成人哮喘的发病与性别无明显相关性,但 OSAHS 的发生与性别密切相关,男性 OSAHS 患病率及重度 OSAHS 发病率明显高于女性,因此,男性哮喘患者可能更易发生此“重叠综合征”。本研究中哮喘合并 OSAHS 组有过敏性鼻炎病史患者比例高于单纯哮喘组,提示过敏性鼻炎可能增加该“重叠综合征”发生的风险。鼻部疾病与哮喘及 OSAHS 的关系均较密切,哮喘患者常伴过敏性鼻炎或鼻窦炎等鼻部疾病,这些疾病会造成鼻咽黏膜充血肿胀、鼻腔狭窄甚至堵塞、鼻腔压力增高,导致气道塌陷,进而引起 OSAHS 的发生或症状加重。OSAHS 患者睡眠期间打鼾或反复气道开闭也会促发鼻咽部炎症反应和血管充血,加重哮喘气道阻力和气流受限^[6-7]。因此,鼻部疾病可能是联系哮喘和 OSAHS 的重要枢纽。

本研究中哮喘合并 OSAHS 组有 GERD 病史患者比例明显高于单纯哮喘组。GERD 与 OSAHS 密切相关,一方面,OSAHS 患者由于上气道阻塞引起胸腔内负压明显增高及自主神经功能失调、频繁觉醒、吞咽动作、食管蠕动,进而导致食管下括约肌松弛,引起 GERD;另一方面,GERD 患者睡眠时胃酸反流易引起咽部痉挛及炎症反应,使上气道更易出现塌陷,加重上气道阻塞程度,继而引起或加重 OSAHS。睡眠中发生 GERD 也是夜间哮喘发作的常见诱因。GERD 可致误吸,误吸后胃十二指肠内容物刺激气道引起支气管收缩和呼吸道黏膜炎症反应增加;GERD 也可刺激食管黏膜酸敏感受体,兴奋迷走神经,引起支气管反射性痉挛。通过上述两种途径,GERD 可诱发或加重哮喘^[6]。因此,GERD 也可能是哮喘合并 OSAHS 发生的危险因素。

吸烟与多种呼吸系统疾病相关。吸烟会使哮喘患者体内白三烯生成增多,导致哮喘发生或症状加重,同时,吸烟可引起上气道炎症和气道水肿,导致睡眠时上气道阻力增加、气道塌陷、呼吸暂停的发生,因此吸烟可能是 OSAHS 合并哮喘发生或加重的危险因素。然而本研究中,单纯哮喘组和哮喘合并 OSAHS 组有吸烟史患者比例比较差异无统计学意义,可能是由于样本量较小。吸烟史是否是哮喘合并 OSAHS 的危险因素有待进一步研究。

ACT 评分是评估哮喘控制状况的重要手段之一,具有简单、可靠的特点。本研究中,哮喘合并 OSAHS 组患者 ACT 评分、FEV₁% pred、FEV₁/FVC、MSpO₂、LSpO₂ 及哮喘控制率均低于单纯哮喘组,提示 OSAHS 与哮喘的并存加重了哮喘病情,且影响哮喘的临床控制。同时 Pearson 相关分析结果显示,ACT 评分与 AHI、BMI、

TNF- α 、IL-6、IL-8 均呈负相关,提示哮喘的控制情况随着 AHI、BMI、系统性炎症因子水平增加而更差。既往研究报道,合并 OSAHS 的重度哮喘患者控制状况欠佳,表现为临床症状较多,使用短效 β_2 肾上腺素能受体激动剂剂量较大,生活质量较差,急性发作频率较高^[8]。OSAHS 影响哮喘控制或加重哮喘病情的机制可能包括上气道解剖结构异常、神经功能调节紊乱、GERD、鼻炎、肥胖等,其中系统性炎症备受关注。由于夜间反复发生间歇性低氧、高碳酸血症及睡眠片段化,OSAHS 可促使机体交感神经兴奋,提高氧化应激水平,从而导致系统性炎症反应的增加^[9],继而增加哮喘急性发作甚至难治性哮喘的发生风险。既往研究结果显示,OSAHS 患者 TNF- α 、IL-6、IL-8 等炎症因子水平较高,且可作为该病的生物学标志物^[10]。本研究同样发现,哮喘合并 OSAHS 组患者血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平均高于单纯哮喘组,且 ACT 评分与血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平呈负相关,提示该组患者系统性炎症更严重,可能是 OSAHS 导致哮喘控制欠佳的重要原因之一。

总之,哮喘合并 OSAHS 的发病率逐年升高。哮喘和 OSAHS 重叠存在协同效应,可进一步加重气道阻塞、低氧血症、氧化应激及系统性炎症反应等,从而导致病情控制欠佳。男性、过敏性鼻炎病史、GERD 病史等多种因素可能与此“重叠综合征”的发生发展密切相关。在临床中,加强对“哮喘-OAHS 重叠综合征”的认识,对优化哮喘和 OSAHS 治疗具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Abdul Razak MR, Chirakalwasan N. Obstructive sleep apnea and asthma [J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2016, 34(4): 265-271.
- [2] Loachimescu OC, Teodorescu M. Integrating the overlap of obstructive lung disease and obstructive sleep apnoea: OLDOSA syndrome [J]. Respirology, 2013, 18(3): 421-431.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9): 675-697.
- [4] 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): 9-12.
- [5] Kong DL, Qin Z, Shen H, et al. Association of Obstructive Sleep Apnea with Asthma: A Meta-Analysis [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 4088.
- [6] 肖毅. 难治性哮喘合并阻塞性睡眠呼吸暂停 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(38): 3096-3098.
- [7] Ferrando M, Bagnasco D, Roustian V, et al. Sleep complaints and sleep breathing disorders in upper and lower obstructive lung diseases [J]. J Thorac Dis, 2016, 8(8): E716-E725.
- [8] Tay TR, Radhakrishna N, Hore-Lacy F, et al. Comorbidities in difficult asthma are independent risk factors for frequent exacerbations, poor control and diminished quality of life [J]. Respirology, 2016, 21(8): 1384-1390.
- [9] Soose RJ. Role of allergy in sleep-disordered breathing [J]. Otolaryngol Clin North Am, 2011, 44(3): 625-635.
- [10] de Lima FF, Mazzotti DR, Tufik S, et al. The role inflammatory response genes in obstructive sleep apnea syndrome: a review [J]. Sleep Breath, 2016, 20(1): 331-338.

(收稿日期:2020-03-14)

(本文编辑:周三凤)