



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.04.010

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.04.010>

• 论著 •

支气管哮喘患者并发阻塞性睡眠呼吸暂停 列线图预测模型的构建与验证

曲伟伟 彭飞 许学宗 金博 代岩 张轩斌

[摘要] **目的** 分析支气管哮喘(BA)患者并发阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)的影响因素,并构建列线图预测模型。**方法** 纳入2021年3月~2024年2月就诊于我院的164例BA患者,根据是否并发OSA将其分为OSA组(88例)和非OSA组(76例)。收集所有患者的一般资料和临床资料并进行组间比较。采用受试者工作特征(ROC)曲线获取最佳截断值;采用多因素 logistic 回归分析评估BA患者并发OSA的独立危险因素;采用内部验证及校正曲线评价列线图模型的一致性;采用决策曲线评价列线图模型的临床有效性。**结果** 与非OSA组相比,OSA组吸烟史、过敏性鼻炎患者比例及BMI、胃食管返流(GERD)、颈围、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-6水平均较高($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,BMI、颈围、TNF- α 、IL-6的最佳截断值分别为25.5 kg/m²、40 cm、11.08 pg/ml、11.9 pg/ml。多因素 logistic 回归分析结果显示,BMI > 25.5 kg/m²、颈围 > 40 cm、过敏性鼻炎、GERD、TNF- α > 11.08 pg/ml及IL-6 > 11.9 pg/ml均是BA患者并发OSA的独立危险因素($P < 0.05$)。列线图模型对BA患者并发OSA预测的一致性指数(*C-index*)为0.987(95% *CI* 0.972~0.991),一致性较好。校准曲线分析结果显示,该列线图预测模型的实际曲线和理想曲线较统一。决策曲线分析结果显示,列线图模型的阈值 > 0.09时,提供的临床净收益均高于BMI、颈围、过敏性鼻炎、GERD、TNF- α 、IL-6。**结论** 基于BMI、颈围、过敏性鼻炎、GERD、TNF- α 、IL-6所构建的列线图预测模型对BA患者并发OSA的预测价值较好,可为临床进行针对性干预提供参考,以控制患者病情发展。

[关键词] 支气管哮喘; 阻塞性睡眠呼吸暂停; 列线图预测模型**[中图分类号]** R256.12**[文献标识码]** A

Construction and verification of a nomogram prediction model for patients with bronchial asthma complicated with obstructive sleep apnea

Qu Weiwei, Peng Fei, Xu Xuezhong, Jin Bo, Dai Yan, Zhang Xuanbin. Department of Respiratory and critical Care Medicine Ward 2, Nanyang Central Hospital, Nanyang, 473000, China

[Abstract] **Objective** To analyze the influencing factors of obstructive sleep apnea (OSA) in patients with bronchial asthma (BA), and construct a nomogram prediction model. **Methods** A total of 164 BA patients admitted to our hospital from March 2021 to February 2024 were included and divided into OSA group (88 cases) and non-OSA group (76 cases). General and clinical data were collected and compared between groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to obtain the best truncation value. Multivariate logistic regression analysis was used to evaluate the independent risk factors for OSA in BA patients. Internal verification and correction curves were used to evaluate the consistency of the nomogram model. The clinical validity of the nomogram model was evaluated by using the decision curve. **Results** Compared with non-OSA group, smoking history, proportion of patients with allergic rhinitis, BMI, gastroesophageal reflux (GERD), neck circumference, tumor necrosis factor (TNF- α) and IL-6 levels were higher in OSA group ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the optimal cut-off values of BMI, neck circumference, TNF- α and IL-6 were 25.5 kg/m², 40 cm, 11.08 pg/ml and 11.9 pg/ml, respectively. Multivariate logistic regression analysis showed that BMI > 25.5 kg/m², neck circumference > 40 cm, allergic rhinitis, GERD, TNF- α > 11.08 pg/ml and IL-6 > 11.9 pg/ml were all independent risk factors for OSA in BA patients ($P < 0.05$). The consistency index (*C-index*) of the prediction of OSA in BA patients was 0.987 (95% *CI* 0.972~0.991), and the consistency was good. The

基金项目:河南省中医药科学研究专项课题(2022ZY1200)

作者单位:473000 河南省南阳市中心医院呼吸与危重症医学科二病区

通讯作者:张轩斌, E-mail: dtoci@163.com

analysis results of the correction curve showed that the actual curve and the ideal curve of the nomogram predicted model are consistent. The analysis results of the decision curve showed that when the threshold value of the nematic model was >0.09, the clinical net benefit was higher than BMI, neck circumference, allergic rhinitis, GERD, TNF- α and IL-6. **Conclusion** The nomogram prediction model constructed based on BMI, neck circumference, allergic rhinitis, GERD, TNF- α and IL-6 has a good predictive value for OSA in BA patients, which can provide a reference for targeted clinical intervention to control the disease progression of patients.

[Key words] Bronchial asthma; Obstructive sleep apnea; Nomogram prediction model

支气管哮喘(BA)是一种慢性呼吸道疾病,主要以反复发作性的喘息、气急或伴胸闷、咳嗽为临床表现^[1]。阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)主要由上气道塌陷所致,表现为反复呼吸暂停、低通气^[2-3]。多项研究结果显示,BA和OSA之间存在着密切关系^[4-5]。OSA所致的低氧血症可加剧支气管痉挛,导致支气管强烈收缩,加之BA患者本身的气道高反应性,进一步导致BA发作及加重^[6]。故了解影响BA患者并发OSA的相关因素,尽早进行合理干预,对控制病情发展十分重要。但截至目前,影响BA患者并发OSA的因素尚未完全明确,且尚无简便有效方法将其直接应用于临床工作中。列线图模型是一种综合分析多个变量来预测特定事件发生的预测模型,其可生成相应概率数值,直观评估单个患者的患病风险^[7]。因此,本研究通过开发一个可准确预测BA患者并发OSA的列线图预测模型,协助临床更准确地制定干预措施,控制BA患者病情发展。

对象与方法

1. 对象:纳入2021年3月~2024年2月就诊于我院的164例BA患者,根据是否并发OSA将其分为OSA组(88例)和非OSA组(76例)。纳入标准:(1)年龄>18岁;(2)符合BA诊断标准^[8];(3)哮喘病程>6个月,且入组时处于慢性持续期;(4)均参照支气管哮喘防治指南推荐的方案进行规范治疗^[8]。排除标准:(1)合并血液系统疾病或免疫系统疾病;(2)合并恶性肿瘤;(3)合并感染性疾病;(4)临床资料不完整。本研究经我院伦理委员会审核通过,所有患者均签署

知情同意书。

2. 方法:收集所有患者的一般资料和临床资料,包括年龄、病程、BMI、性别、颈围,合并基础疾病(糖尿病、高血压、冠心病)情况、吸烟史、饮酒史、胃食管返流(GERD)、过敏性鼻炎、哮喘家族史及第1秒用力呼气量占预计值的百分比(FEV1% pred)、峰值呼气流量(PEF)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-6水平。GERD是指由胃内容物反流引发的症状或并发症,烧心、反酸是其常见典型症状,本研究中GERD经24h食管pH值监测最终确诊。OSA是BA常见肺外合并症之一,本研究采用多导睡眠图(PSG)监测诊断OSA。

3. 统计学处理:应用SPSS 22.0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,组间比较采用 t 检验;计数资料以例和率表示,组间比较采用 χ^2 表示。采用受试者工作特征(ROC)曲线获取最佳截断值。采用多因素logistic回归分析评估BA患者并发OSA的独立危险因素。采用内部验证及校正曲线评价列线图模型的一致性。采用决策曲线评价列线图模型的临床有效性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

结 果

1. 两组患者一般资料及临床资料比较:与非OSA组相比,OSA组吸烟史、过敏性鼻炎、GERD患者比例及BMI、颈围、TNF- α 、IL-6水平均较高($P < 0.05$)。两组间其他资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2. 各指标预测OSA发生的最佳截断值:ROC曲线分析结果显示,BMI、颈围、TNF- α 、IL-6的最佳截断值

表1 两组患者一般资料和临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	吸烟史 [例,(%)]	饮酒史 [例,(%)]	合并基础疾病[例,(%)]			哮喘家族史 [例,(%)]
							糖尿病	高血压	冠心病	
OSA组	88	56/32	49.13 \pm 8.39	26.68 \pm 1.91	37(42.05)	23(26.14)	17(19.32)	26(29.55)	16(18.18)	32(36.36)
非OSA组	76	37/39	47.34 \pm 9.23	23.37 \pm 2.19	18(23.68)	15(19.74)	16(21.05)	24(31.58)	12(15.79)	19(25.00)
χ^2/t 值		3.714	1.295	10.383	6.168	0.938	0.076	0.080	0.165	2.458
P 值		0.054	0.197	<0.001	0.013	0.333	0.782	0.778	0.685	0.117

组别	例数	过敏性鼻炎 [例,(%)]	GERD [例,(%)]	病程(年)	颈围(cm)	FEV1% pred(%)	PEF(L/min)	TNF- α (pg/ml)	IL-6(pg/ml)
OSA组	88	41(46.59)	27(30.68)	8.73 \pm 3.06	42.69 \pm 2.62	87.14 \pm 10.07	336.75 \pm 61.99	12.47 \pm 5.11	11.93 \pm 4.81
非OSA组	76	16(21.05)	9(11.84)	7.96 \pm 2.69	37.46 \pm 2.12	85.49 \pm 8.64	346.06 \pm 57.45	9.32 \pm 3.75	9.58 \pm 3.63
χ^2/t 值		11.729	8.448	1.692	13.908	1.116	-0.991	4.541	3.569
P 值		0.001	0.004	0.093	<0.001	0.266	0.323	<0.001	<0.001

分别为25.5 kg/m²、40 cm、11.08 pg/ml、11.9 pg/ml，见表2。

表2 各指标预测 BA 患者并发 OSA 的 ROC 曲线分析结果

指标	AUC	最佳截断值	约登指数	S. E.	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)
BMI	0.880	>25.5 kg/m ²	0.643	0.026	0.820~0.925	76.14	88.16
颈围	0.932	>40 cm	0.732	0.018	0.882~0.966	86.36	86.84
TNF-α	0.690	>11.08 pg/ml	0.351	0.042	0.614~0.760	61.36	73.68
IL-6	0.662	>11.9 pg/ml	0.299	0.043	0.584~0.734	52.27	77.63

3. BA 患者并发 OSA 影响因素分析:多因素 logistic 回归分析结果显示,BMI > 25.5 kg/m²、颈围 > 40 cm、合并过敏性鼻炎、GERD、TNF-α > 11.08 pg/ml 及 IL-6 > 11.9 pg/ml 均是 BA 患者并发 OSA 的独立危险因素(*P* < 0.05)。见表3。

表3 BA 患者并发 OSA 的多因素 logistic 回归分析结果

因素	β 值	S. E.	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
BMI > 25.5 kg/m ²	0.424	0.136	9.720	1.528	1.240~1.832	<0.001
颈围 > 40 cm	0.380	0.134	8.042	1.463	1.133~1.721	0.003
合并过敏性鼻炎	0.316	0.092	11.798	1.371	1.152~1.604	<0.001
GERD	0.538	0.175	9.451	1.712	1.274~2.027	<0.001
TNF-α > 11.08 pg/ml	0.210	0.076	7.635	1.234	1.036~1.507	0.007
IL-6 > 11.9 pg/ml	0.171	0.069	6.142	1.186	1.014~1.402	0.014

4. BA 患者并发 OSA 的列线图预测模型构建与验证:根据多因素 logistic 回归分析结果构建列线图预测模型,见图1。该模型对 BA 患者并发 OSA 预测的一致性指数(*C-index*)为0.987(95% *CI* 0.972~0.991),一致性较好。校准曲线分析结果显示,该列线图预测模型的实际曲线和理想曲线较统一,见图2。

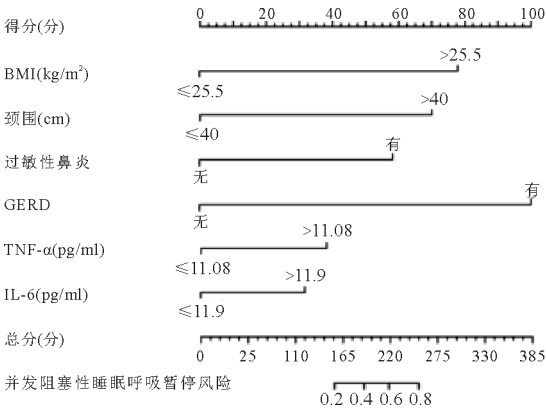


图1 BA 患者并发 OSA 的列线图预测模型

5. 列线图预测模型临床净收益分析:决策曲线分析结果显示,列线图模型的阈值 > 0.09 时,提供的临床净收益均高于 BMI、颈围、过敏性鼻炎、GERD、TNF-α、IL-6。见图3。

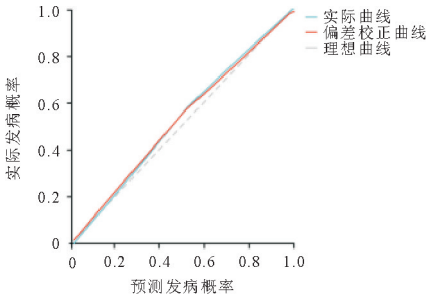


图2 列线图模型的校准曲线

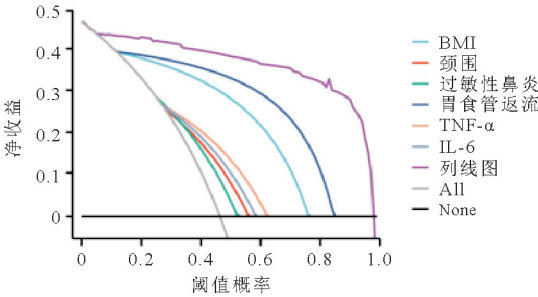


图3 列线图模型的决策曲线

讨论

近年随着大气污染的加剧,全球哮喘发病率呈持续升高趋势^[9],而我国哮喘发病率不仅呈升高趋势,整体控制率也偏低^[10]。OSA 是 BA 常见肺外合并症之一,可影响 BA 的严重程度、管理及控制^[11]。相关研究表明,合并 OSA 可导致 BA 病情加重,BA 又可通过多种机制促进 OSA 发生或进展^[12-13]。列线图模型常用于预测肿瘤患者生存及其预后评估^[14],而其余范畴中列线图模型少见。本研究分析影响 BA 患者并发 OSA 的相关因素,并基于此构建预测 BA 患者并发 OSA 的列线图模型,以期便于控制患者病情发展。

肥胖是引起 OSA 的危险因素,肥胖患者体内大量脂肪组织堆积,可一定程度上限制膈肌及胸壁的运动,进而影响呼吸功能及胸廓顺应性^[15]。又因肥胖患者上呼吸道常因软组织脂肪堆积发生结构改变,继而影响功能,功能残气量减少、氧需求量增加以及呼吸驱动和负荷补偿关系改变都可能引起 OSA^[16]。有研究表明内脏脂肪组织的增加是 OSA 的重要危险因素^[17],与本研究结果一致。颈围增大,提示脂肪堆积于颈、咽部皮下或气道周围,脂肪的压迫使上气道变窄,仰卧位睡眠时可进一步加重狭窄的上气道在吸气相塌陷,诱发阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)^[18]。提示对于 BMI > 25.5 kg/m²、颈围 > 40 cm 的患者,应建议其逐渐改掉不良饮食习惯,加强运动,合理控制 BMI。鼻部疾病与 BA 及 OSA 的关系均较密切,发生鼻部疾病时,可致鼻咽黏膜充血肿胀、鼻腔压力增高、鼻腔狭窄甚至

堵塞,易诱发气道塌陷,故 BA 患者伴过敏性鼻炎时,易诱发或加重 OSA^[19]。OSA 患者睡眠期间打鼾或反复气道开闭也可进一步加重鼻咽部的炎性水肿、增加气道阻力、加剧气流受限^[20]。提示对于伴有过敏性鼻炎的 BA 患者,应积极给予对症治疗,以改善气道情况。GERD 与 OSA 密切相关,睡眠时机体对胃酸的清除能力降低,酸性反流物的刺激可诱发上呼吸道炎性水肿及痉挛,加重上呼吸道阻塞程度,使上呼吸道更易出现塌陷,进而引发 OSA;同时随着上气道阻塞加重,胸腔内负压可随之升高,诱发自主神经功能失调,进而影响食管下括约肌功能,引起 GERD,形成恶性循环;此外,GERD 不仅可通过微呼吸直接诱发 BA,反流物对呼吸黏膜造成损伤,还可通过介导迷走神经或刺激支气管痉挛间接诱发 BA^[21]。故而治疗 GERD 是控制 BA 病情及并发症的关键。既往研究对大规模基因组关联研究(GWAS)数据进行孟德尔随机化分析来探讨 GERD 与 OSA 之间的因果关系,发现 GERD 与 OSA 发生的风险之间存在因果关系^[22],与本研究结果一致。常用的 BA 药物,如茶碱和肾上腺素激动剂可引起食管下括约肌松弛^[23],增大夜间发生 GERD 几率。提示对于 BA 患者,应注意监测 GERD 情况,一旦出现 GERD 应及时调整用药,控制反酸情况。炎症因子 TNF- α 、IL-6 释放增加,可影响机体氧化应激水平^[24],继而诱发起道炎症、导致气道平滑肌收缩,进而增加诱发 OSA 的风险。有研究发现,BA 合并 OSA 组患者血清 TNF- α 、IL-6 水平均高于单纯 BA 组^[25],提示 BA 合并 OSA 的患者系统性炎症更严重,与本研究结果一致。提示对于 TNF- α 、IL-6 等炎症因子升高的 BA 患者,应注意控制其体内炎症水平,同时注意筛查 OSA,并给予及时有效的干预,提高 BA 控制率。本研究基于 BA 患者并发 OSA 的危险因素所构建列线图模型的 C-index 为 0.987,且校准曲线分析结果显示观测值与预测值较统一。决策曲线分析结果显示,列线图模型的阈值 >0.09,且提供的临床净收益均高于单一预测因子。因而,此列线图模型可识别 BA 并发 OSA 的高危患者,有助于及时有效的实施针对性干预,控制患者病情发展。但本研究也有不足之处:未对模型进行外部数据集验证,且样本均来自同一家医院,存在一定地域局限性,因而该列线图预测模型推广可能还需要进一步验证。

综上所述,本研究基于影响 BA 患者并发 OSA 的危险因素所构建的列线图预测模型预测价值较好,可为临床制定干预方案提供依据。

参 考 文 献

[1] Chetta A, Calzetta L. Bronchial asthma: an update[J]. Minerva Med,

2022,113(1):1-3.

- [2] 田晓彤,刘正印.阻塞性睡眠呼吸暂停与代谢相关脂肪性肝病的研究进展[J].临床内科杂志,2024,41(5):362-364.
- [3] 王海燕,朱亚珍,潘友让,等.治疗性沟通联合常规护理对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者睡眠质量和心理状况的影响[J].中华全科医学,2023,21(12):2160-2164.
- [4] 崔小川,张希龙.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与支气管哮喘[J].内科理论与实践,2021,16(2):93-96.
- [5] 杨海珍,岳芳,郝明影,等.重叠综合征与单纯慢性阻塞性肺疾病共病比较[J].临床内科杂志,2023,40(5):313-317.
- [6] 罗远明,梁珊凤,王璐.支气管哮喘与阻塞性睡眠呼吸暂停[J].中华医学杂志,2019,99(6):2.
- [7] Shang J, Kulabieck D, Zhu J, et al. Prognostic factors, treatment decisions, and nomograms for patients with second primary lung cancer following colorectal cancer: a population-based study[J]. Updates Surg, 2023,75(7):1827-1842.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.支气管哮喘防治指南(2020年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2020,43(12):1023-1048.
- [9] Vieg G, Maio S, Fasola S, et al. Global Burden of Chronic Respiratory Diseases[J]. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv, 2020,33(4):171-177.
- [10] 王导新,熊伟,王勤.《中国支气管哮喘防治指南(2020年版)》评述[J].西部医学,2022,34(1):1-4.
- [11] Prasad B, Nyenhuis SM, Imayama I, et al. Asthma and Obstructive Sleep Apnea Overlap: What Has the Evidence Taught Us? [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2020,201(11):1345-1357.
- [12] Oyama B, Tsuburai T, Tsuruoka H, et al. Complicating effects of obstructive sleep apnea syndrome on the severity of adult asthma[J]. J Asthma, 2020,57(11):1173-1178.
- [13] 杨天芸,刘松.阻塞性睡眠呼吸暂停:难治性哮喘和重症哮喘的危险因素之一[J].内科理论与实践,2019,14(1):26-29.
- [14] Niu X, Cao J. Predicting lymph node metastasis in colorectal cancer patients: development and validation of a column chart model[J]. Updates Surg, 2024,76(4):1301-1310.
- [15] Cheng MCF, Murphy PB, Lee K, et al. Screening and treatment of prebariatric surgical patients with obesity related sleep disordered breathing[J]. J Thorac Dis, 2023,15(7):4066-4073.
- [16] Lv R, Liu X, Zhang Y, et al. Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023,8(1):218.
- [17] Or Koca A, Iriz A, Hazır B, et al. Relationships of orexigenic and anorexigenic hormones with body fat distribution in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2023,280(5):2445-2452.
- [18] Hernández Voth A, Sayas Catalán J, Benavides Mañas P, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in patients with severe chronic respiratory insufficiency[J]. Med Clin (Barc), 2017,48(10):449-452.
- [19] Pagel JML, Mattos JL. Allergic Rhinitis and Its Effect on Sleep[J]. Otolaryngol Clin North Am, 2024,57(2):319-328.
- [20] 刘洋,杨相立,刘吉祥,等.睡眠监测阻塞定位仪在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征阻塞部位分析中的应用价值[J].医疗装备, 2021,34(5):5-7.
- [21] Locke BW, Lee JJ, Sundar KM. OSA and Chronic Respiratory Disease: Mechanisms and Epidemiology[J]. Int J Environ Res Public Health, 2022,9(9):5473.
- [22] 焦欣,邵阿雪,何清清,等.胃食管反流病与阻塞性睡眠呼吸暂停之间的关系:孟德尔随机化研究[J].中国循证医学杂志,2024,24(9):1004-1010.
- [23] 郑志璇,平芬,李萍,等.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与支气管哮喘关系的研究进展[J].临床荟萃,2023,38(10):940-943.
- [24] Bazan-Socha S, Wójcik K, Olchawa M, et al. Increased Oxidative Stress in Asthma-Relation to Inflammatory Blood and Lung Biomarkers and Airway Remodeling Indices[J]. Biomedicines, 2022,10(7):1499.
- [25] 申海雾,张杰,陈艳艳,等.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[J].临床内科杂志,2021,38(1):44-46.

(收稿日期:2024-07-25)

(本文编辑:余晓曼)