

# OSAHS 对静脉血栓栓塞症的影响及相关因素分析

郭 巍 叶静凡 田耀文 张 毅 张继华 \*

云南省玉溪市人民医院 云南玉溪 653100

**摘要:** 目的 探讨 OSAHS 对 VTE 的影响并分析相关因素。方法 选取 2019 年 6 月至 2022 年 3 月在昆明医科大学第六附属医院呼吸与危重症医学科睡眠呼吸诊疗室行睡眠监测的患者为研究对象, 根据监测结果确诊为 OSAHS 的患者共 121 例, 依据胸部增强 CT 及双下肢血管彩超的结果, 分为 OSAHS 组例和 OSAHS 合并 VTE 组例, 选择同期到我院就诊, 经睡眠监测排除 OSAHS 的 VTE 患者 60 例为对照组, 记录所有研究对象的一般情况及辅助检查结果, 比较三组在睡眠参数、凝血功能指标、动脉血气分析、Hcy 的差异。结果 合并组及 VTE 组年龄明显高于 OSAHS 组, OSAHS 组 BMI 明显高于 VTE 组及合并组, 合并组 D-二聚体、PT 及 Fbg、Hcy 高于 OSAHS 组和 VTE 组; 合并组的 PO<sub>2</sub> 较 OSAHS 组与 VTE 组低, OSAHS 组与合并组 AHI、ODI、Ts90% 高于 VTE 组, OSAHS 组与合并组的 LSaO<sub>2</sub> 较 VTE 组低; 吸烟指数、PCO<sub>2</sub> 三组无统计学差异; 结论 OSAHS 可促进 VTE 的发生、发展, 导致 VTE 加重, 与睡眠参数、Hcy、D-二聚体等因素有关。

**关键词:** OSAHS; 静脉血栓栓塞症; 睡眠参数; Hcy; D-二聚体

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hyponea syndrome, OSAHS) 是最常见的睡眠呼吸障碍性疾病, 患者夜间长期慢性的反复间歇性低氧、睡眠片段化以及白天嗜睡严重影响其日常工作、生活和学习, 甚至并发高血压、心律失常、冠心病、糖尿病、肺动脉高压、蛋白尿、红细胞增多等全身多系统多器官的功能障碍。目前约 10% 的中年人患有此病<sup>[1]</sup>, 该疾病通过氧化应激、全身炎症反应、交感神经活性紊乱等病理生理改变引起血液粘滞、血管内皮细胞损伤及血流淤滞, 导致血管内血栓的形成。

静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 包括深静脉血栓 (deep vein thrombosis, DVT) 及肺血栓栓塞症 (pulmonary thromboembolism, PTE), 是同一疾病病程的两个不同阶段。VTE 的致病因素主要包括遗传性和获得性两类, 但仍有部分患者最终找不到明确的致病因素。日常工作中, OSAHS 合并 VTE 的临床现象并非罕见, OSAHS 可能是促进 VTE 发生、发展及复发的重要危险因素<sup>[2]</sup>。

OSAHS 与 VTE 是呼吸系统的常见、多发性疾病, 本研究旨在通过 OSAHS 合并 VTE 患者的人口学特征、临床特点及相关辅助检查指标, 探讨 OSAHS 对 VTE 预后的影响并分析其相关的影响因素, 为早期 VTE 的干预, 降低 VTE 的患病率、死亡率提供一定的理论依据。

## 1. 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择 2019 年 6 月 -2022 年 3 月于玉溪市人民医院呼吸与危重症医学科睡眠呼吸诊疗室就诊的患者为研究对象, 首先进行 STOP-Bang 问卷调查, 筛选出 OSAHS 高危患者, 并对这部分患者行睡眠监测, 最终依据睡眠监测的结果确诊为 OSAHS 的患者共 121 例, 年龄在 18-80 岁之间, 根据胸部增强 CT 及双下肢血管彩超的结果, 分为 OSAHS 组和 OSAHS 合并 VTE 组, 选择同一段时间期间到我院就诊, 经睡眠监测排除 OSAHS 的 VTE 患者 60 例为对照组。所有患者通过详细的病史询问、血常规、血生化、动脉血气、心脏彩超及肺功能等检查并排除了慢阻肺、哮喘、肺间质纤维化、中枢性睡眠呼吸暂停、妊娠期妇女、长期规律使用镇静催眠药物、严重肝肾疾病患者、意识障碍、血液动力学不稳定及昏迷、恶性肿瘤、结缔组织疾病、感染性疾病患者、严重高血压、冠心病、脑卒中有精神障碍疾病或不能配合的患者。入选研究的患者均为自愿, 研究申请获得医院伦理委员会批准、支持。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 睡眠监测

检查当天禁止饮酒、咖啡及服用镇静药物, 应用安博兰、飞利浦 Nightone 或 SOMNO(T3) 睡眠监测仪进行整夜多导睡

眠监测 (Polysomnography, PSG), 记录口鼻气流、胸腹活动度、指脉氧、心电图, 监测结果由机器自动分析后由人工专业技术人员进行校正修改, 诊断标准参考《我国阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊疗指南》<sup>[1]</sup>, 每晚7小时睡眠过程中呼吸暂停及低通气反复发作大于等于30次以上, 或睡眠呼吸紊乱指数大于5次/h, 呼吸暂停以阻塞性为主即诊断为OSAHS, 记录睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)、氧减指数(ODI)、平均血氧饱和度(MSaO<sub>2</sub>)、最低血氧饱和度(LSaO<sub>2</sub>)、SaO<sub>2</sub> < 90%的时间占总睡眠时间的百分比(Ts90%)。

### 1.2.2 标本采集和测定

睡眠监测完成当日晨起后半小时内采取肘静脉血用于同型半胱氨酸、凝血常规的检查, 抽取桡动脉动脉血进行动脉血气分析, 完成胸部增强CT、双下肢血管超声检查。

### 1.2.3 患者资料的收集及整理

记录并整理所有患者的年龄、BMI、吸烟指数、睡眠监

测参数、胸部增强CT、双下肢血管超声、HCY及凝血常规结果。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0统计软件对数据进行统计分析, 符合正态分布的计量资料采用均值+标准差表示, 不符合正态分布的计量资料用中位数M(P25,P75)表示, 非正态分布的计量资料用Kruskal-wallis检验, 正态分布且方差不齐的计量资料用Kruskal-wallis检验, 计数资料采用(%)表示, 进行卡方检验, 以P < 0.05为差异有统计学意义。

## 2. 结果

### 2.1 三组患者一般情况的比较

三组患者在吸烟史之间不存在统计学意义(P > 0.05)。年龄在合并组及VTE组明显高于OSAHS组, 差异有统计学意义(P < 0.01), BMI在OSAHS组明显高于VTE组及合并组, 差异有统计学意义(P < 0.01)。

表1 各组患者基本情况比较

	OSAHS组	VTE组	合并组	$\chi^2$	P
(男/女)n	37/32	29/31	27/25		
年龄(岁)	43(36, 52.5)	59.5(51.25, 68)	65(52.5, 71.72)	52.437	< 0.01
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	29.71 ± 5.4146	25.2677 ± 5.209	24.8554 ± 4.2455	39.185	< 0.01
吸烟指数(包年)	100(0, 200)	0(0, 300)	100(0, 300)	0.407	0.816

### 2.2 合并组与VTE组患者肺动脉累及的比较

VTE组与合并组比较, 合并组主要累及肺动脉的主干及分支, VTE组主要累及肺动脉的分支, 差异有统计学意义(P < 0.01)。

表2 合并组与VTE组栓塞累及的肺动脉范围比较

	主干	分支	合并	$\chi^2$	P
VTE组	10	34	16	13.251	0.001
合并组	18	12	22		

### 2.3 三组患者血清检测指标的比较

血液检测指标比较, OSAHS合并VTE组患者的D-二聚体、PT及Fbg水平均高于单纯OSAHS组和单纯VTE组, 差异有统计学意义(P < 0.01); 从同型半胱氨酸水平看, OSAHS合并VTE组Hcy水平较单纯OSAHS组及单纯VTE组均高, 差异有统计学意义(P < 0.01)。

动脉血气分析结果比较, OSAHS合并VTE组的PO<sub>2</sub>水平较OSAHS组与VTE组低, 差异存在统计学意义(P < 0.05), 而PCO<sub>2</sub>三组差异无统计学意义;

睡眠呼吸监测参数中, OSAHS组、OSAHS组与合并组AHI值高于VTE组, 差异有统计学意义(P < 0.01); OSAHS组与合并组的LSaO<sub>2</sub>较VTE组低, ODI、Ts90%较VTE组高, 差异有统计学意义(P < 0.01);

## 3. 讨论

目前, 越来越多的证据表明, OSAHS是一种全身性疾病, 与高血压、心律失常、动脉粥样硬化、肺动脉高压、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症、继发性红细胞增高、蛋白尿等密切相关, 同时也是导致交通事故多发、患者夜间猝死的危险因素, 该疾病已经成为了一个严重威胁公众健康的社会问题。

VTE包括了PTE和DVT, DVT是引起PTE的主要原因, PTE是DVT最严重的并发症, 目前VTE的发病率在我国呈逐年增高的趋势, 虽然DVT和PTE的死亡率在下降, 但在世界范围内, VTE仍然是继心肌梗死、脑卒中之后导致死亡的第三位血管疾病<sup>[4]</sup>。

早在20世纪70年代有报道提出OSAHS与PTE的发生存在一定的相关性。近年来大量研究结果显示OSAHS与

表 3 各组患者实验室指标情况

	OSAHS组	VTE组	合并组	$\chi^2$	P
PT	12.3 (11.5,12.8)	14 (13.025, 14.8)	13.2 (12.325, 14.2)	59.469	< 0.01
APTT	36.3 (32.2,40.15)	38.7 (33.775, 44.375)	36.45 (32.5, 40.85)	4.257	0.119
PO <sub>2</sub>	70 (64.45, 78.95)	66.7 (58.75, 79.3)	68.6 (62, 72.675)	8	0.018
PCO <sub>2</sub>	38 (36.15, 39.55)	33.3 (30.75, 37.975)	34.6 (30.625, 39.725)	22.19	0.004
Fbg	3.37 (2.62,4.7)	4.28 (3.205, 5.48)	4.325 (3.3125, 5.4875)	8.21	0.016
D-二聚体	0.46 (0.27,0.715)	2.395 (1.47, 3)	2.845 (1.96, 3.85)	101.683	< 0.01
HCY	14.3 (12.05,18.35)	13.9 (10.25, 15.575)	16.3 (15,19.475)	26.331	< 0.01
AHI	27 (14.5, 52.5)	3.25 (2.4, 2)	20.6 (11.825, 43.475)	118.69	< 0.01
ODI	27.8 (15.6,57)	2.5 (1.2,3.5)	25.5 (13.525, 36.075)	119.262	< 0.01
LSaO <sub>2</sub>	88 (81.5,91)	88 (86,90)	65.5 (58, 73.75)	87.557	< 0.01
MSaO <sub>2</sub>	74 (62, 82.5)	92 (90,94)	88, (83.25, 89.8)	84.735	< 0.01
Ts90%	28.9 (5.05, 69.5)	0.3 (0.1,0.5)	51.65 (30.85,61.875)	109.068	< 0.01

VTE的发生存在一定的联系,OSAHS是VTE的独立危险因素,也是VTE复发的危险因素,总体上,OSAHS患者发生DVT或者PTE的风险是没有OSAHS患者的2-4倍<sup>[5]</sup>。深入探究OSAHS对VTE的影响,在OSAHS患者中结合相关的辅助检查,及早对TE发生的风险进行评估,并在早期采取诊疗措施,对于降低VTE的发病率、死亡率有重要的现实意义。

在本研究中,三组患者一般资料的结果显示,合并组年龄偏大,OSAHS组BMI较高,吸烟指数三组无统计学显著性差异,与张向峰等<sup>[6]</sup>的研究结果一致,提示体质肥胖、长期吸烟、年龄增大是OSAHS引起VTE的危险因素,其机制可能与肥胖导致咽喉、舌体脂肪增加,体积增大,纵向气管牵张力及咽壁张力减弱,腹部、胸廓脂肪堆积致胸壁顺应性下降,肺容量进一步下降,此外长期吸烟可导致咽喉部黏膜长期处于慢性炎症状态,引起黏膜的水肿、增厚,加重夜间上气道的狭窄,进一步加重OSAHS的严重程度。临床上,在老年OSAHS人群中我们应重视和加强戒烟及减重的干预。

从胸部增强CT影像结果来看,合并组与VTE组比较,合并组累及肺动脉的范围更广,与赵瑛娟<sup>[7]</sup>研究的结果一致,提示合并组较VTE组肺血栓栓塞的程度更重。国外的一项前瞻性研究,通过对101例合并OSA的肺栓塞患者进行53个月的随访后发现,OSA与肺栓塞患者的肺动脉血栓负荷和疾病严重程度显著相关<sup>[8]</sup>,AHI是肺动脉栓塞和肺栓塞严重程度指数的独立危险因素<sup>[9]</sup>,临床上,对于大面积肺血栓栓塞的患者建议行睡眠监测,排除是否合并有OSAHS。

通过对三组患者睡眠参数及动脉血气分析结果比较,合并组患者的PaO<sub>2</sub>水平、夜间最低氧饱和度(LSaO<sub>2</sub>)较低,

氧减指数(ODI)、氧饱和度低于90%占总监测时间的百分比(Ts90%)较高,可能由于OSAHS合并PTE患者的高AHI导致夜间呼吸节律进一步紊乱,且大面积的肺栓塞阻碍局部肺泡和血液之间的气体交换,严重影响肺的通气及换气功能,从而进一步加重患者夜间缺氧的程度,这与金小乐、曹洁教授<sup>[10]</sup>急性肺栓塞与睡眠呼吸暂停低通气综合征的临床研究结果相一致,该结果对OSAHS合并VTE的患者尽早进行CPAP(持续气道正压通气)的规范化治疗,减轻夜间低氧血症有重要的指导意义。

同型半胱氨酸(Hcy)是一种含硫氨基酸,为蛋氨酸的中间代谢产物。研究发现OSAHS患者心脑血管疾病的发生率较正常人群高5-6倍,与高Hcy血症有关,Hcy非生理性增高是心脑血管和外周血管疾病发病的独立危险因素,而且与心脑血管疾病的预后有关<sup>[11]</sup>,刘瑞芳等<sup>[12]</sup>在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血浆同型半胱氨酸水平和C反应蛋白水平的变化及相关性研究中发现,升高的Hcy水平与AHI呈正相关(P<0.05),与最低SpO<sub>2</sub>、平均SpO<sub>2</sub>呈负相关(P<0.05)。在本项研究中,合并组的Hcy表达较VTE组及OSAHS组明显增高,考虑可能是OSAHS与VTE相互共同作用,通过反复的间歇性低氧/复氧、氧化应激、血管内皮细胞释放NO降低了Hcy代谢中的再甲基化过程,使Hcy在体内蓄积,导致其Hcy水平增加,推测Hcy增高可能是OSAHS并发VTE的一个危险因素。

D-二聚体是交联纤维蛋白在纤溶系统作用下产生的可溶性降解产物,为特异性继发性纤溶标志物,由于导致D-二聚体水平增高的因素较多,在VTE诊断中其敏感度高,

但特异度低。国内樊继闽等<sup>[13]</sup>研究表明, OSAHS 患者存在血液的高凝倾向, 在促进血栓形成的因素中, D-二聚体与 AHI 呈正相关, 与 MSaO<sub>2</sub> 及 LSaO<sub>2</sub> 呈负相关。国外 Angela Garc í a Suquia 等研究也显示<sup>[14]</sup>, 停用抗凝治疗后, PTE 合并 OSAHS 患者 D-二聚体的表达较 PTE 患者明显增高, AHI 与 D-二聚体的高表达独立相关, 在本研究中, 合并组的 D-二聚体、Fbg 的表达水平较 VTE 组及 OSAHS 组显著增高, 可能是 OSAHS 与 VTE 共同作用的结果, 患者夜间间歇性低氧、氧化应激及反复觉醒可引起儿茶酚胺分泌和释放增加、交感神经兴奋, 导致毛细血管的张力改变、血液呈高凝状态、血管内皮广泛损伤。

综上所述, OSAHS 与 VTE 关系密切, OSAHS 通过间歇性低氧、氧化应激、全身炎症反应等机制导致血管内皮细胞受损、血流淤滞和高粘血症, 促进 VTE 的发生, 导致 VTE 加重, 肥胖、高龄、长期吸烟、AHI、ODI、Ts90%、Hcy、D-二聚体、Fbg 等指标可能是相关的影响因素。在中重度 OSAHS 的老年患者中, 可结合以上指标在早期进行 VTE 的筛查及干预, 对于 VTE 的防治有重要的临床意义。

本研究尚存在一些不足, 如病例数较少, 未使用选择性肺动脉造影(金标准)、肺通气/灌注(V/Q)显像、磁共振肺动脉造影(MRPA)等方法进行 VTE 的诊断, 可能存在个别的漏诊情况, 有待今后扩大样本量, 对合并组不同严重程度进行分层研究。

#### 参考文献

[1] 岳芳, 杨海珍, 胡克. 阻塞性睡眠呼吸暂停与静脉血栓栓塞症相关性研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2022,42(3):161-166.

[2] Alonso-Fern á ndez A, Suquia AG, de la Pena M et al. OSA is a risk factor for recurrent VTE [J]. Chest, 2016, 150(6):1291-1301. DOI: 10.1016/j.chest.2016.07.011.

[3] 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). 中华结核和呼吸杂志, 2012,35(1):9-12.

[4] Goldhaber SZ. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2012, 25(3): 235-242. DOI: 10.1016/j.beha.2012.06.007.

[5] Garc í a-Ortega A, Mañas E, López-Reyes R, et al. Obstructive sleep apnoea and venous thromboembolism pathophysiological links and clinical implications.[J]. Eur Respir J, 2019, 53(2): 1800893. DOI: 10.1183/13993003.00893-2018.

[6] 张向峰, 高原名, 朱光发等. 肺血栓栓塞症合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者 28 例临床特点分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012;35(3):180-183.

[7] 赵瑛娟. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并肺血栓的临床特点分析[J]. 中国保健营养, 2020,30(21):65.

[8] Geissenberger F, Schwarz F, Probst M, et al. Obstructive sleep apnea is associated with pulmonary artery thrombus load disease severity, and survival in acute pulmonary embolism [J]. Clin Res Cardiol, 2020 109(1):13-21. DOI: 10.1007/s00392-019-01479-x.

[9] Toledo-Pons N, Alonso-Fern á ndez A, de la Peña M, et al. Obstructive sleep apnea is associated with worse clinical Radiological risks cores of pulmonary embolism [J]. J Sleep Res, 2020, 29(2): e12871. DOI: 10.1111/jsr.12871.

[10] 金小乐. 急性肺栓塞与睡眠呼吸暂停低通气综合征的临床研究[D]. 天津: 天津医科大学 2018.

[11] 常桂娟, 李南方. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与高同型半胱氨酸血症[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2007, 27(3): 150-151.

[12] 刘瑞芳, 张玲. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血浆同型半胱氨酸水平和 C 反应蛋白水平的变化及相关性研究[J]. 中国医药指南, 2012,10(10):258-259.

[13] 樊继闽, 许丹凤, 张炜祥. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血液高凝倾向的研究[J]. 实用医技杂志, 2016,23(12):1269-1271.

[14] A Garc í a Suquia, A Alonso-Fern á ndez, de la Pena, M ó nica, et al. High D-dimer levels after stopping anticoagulants in pulmonary embolism with sleep apnoea [J]. European Respiratory Journal, 2015, 46(6) EUR RESPIR J. doi: 10.1183/13993003.02041-2014.

郭巍(1979—), 男, 汉族, 云南宜良县, 硕士研究生, 玉溪市人民医院, 主治医师, 睡眠呼吸障碍性疾病的临床诊疗。基金项目: 云南省临床医学中心开放课题(2019LCZXKF-HX06)

孙璐(1989—), 女, 汉族, 籍贯天津, 硕士研究生, 中国运载火箭技术研究院, 研究方向: 项目管理。基金项目: 云南省临床医学中心开放课题(2019LCZXKF-HX06)