

· 临床医学 ·

阻塞性睡眠呼吸暂停与凝血功能的相关性研究

朱祎娜, 翁晓芹, 杜强, 冯旰珠, 王文晶*

南京医科大学第二附属医院呼吸与危重症医学科, 江苏 南京 210011

[摘要] 目的:探讨不同严重程度阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)患者凝血功能的异常,为进一步阐明OSA与心脑血管疾病之间的关系提供依据。方法:根据是否存在OSA及OSA的严重程度分为轻度OSA组、中度OSA组、重度OSA组及对照组,对所有病例进行多导睡眠监测、血常规、凝血常规及血栓弹力图(thromboelastography, TEG)检测。结果:与对照组比较,轻度、中度和重度OSA组血小板分布宽度显著升高($P < 0.01$)。中度、重度OSA组与对照组比较,凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)均显著降低($P < 0.01$)。轻度、中度和重度OSA组TEG中的凝血反应时间(R值)、凝血形成时间(K值)与对照组比较显著降低,而凝固角(α)、最大振幅(MA)显著升高。中度、重度OSA组与轻度OSA组比较,R值显著降低、MA则显著升高($P < 0.01$)。与轻度OSA组比较,重度OSA组的K值显著降低($P < 0.01$)。结论:OSA患者存在凝血功能异常,随着呼吸暂停低通气指数增高,高凝状态更加显著,这可能与OSA增加了心脑血管疾病发病风险有关。与血常规、凝血常规相比,TEG的敏感性更高,临床意义更全面。

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停;凝血功能;血栓弹力图

[中图分类号] R766.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2021)07-1049-04

doi:10.7655/NYDXBNS20210718

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)与高血压、冠心病、脑梗死等多种心脑血管疾病关系密切,可以增加其发病风险^[1-3]。有研究认为,这可能与OSA患者凝血功能异常有关^[4]。临床上常使用血常规中的血小板相关指标、凝血常规来观察患者是否存在高凝状态^[5]。数十年以来,血栓弹力图(thromboelastography, TEG)一直被用来指导心脏和肝脏手术中的输血治疗,随着技术的改进,作为一种评价凝血功能的新技术,由于其可以监测血小板聚集、凝血、纤维蛋白溶解等一系列动态过程得到更广泛的应用^[6]。本研究旨在探讨不同严重程度OSA患者凝血功能的差异,为进一步阐明OSA与心脑血管疾病之间的关系提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象

收集南京医科大学第二附属医院及南京医科大学第一附属医院2017年1月—2018年4月经多导睡眠呼吸监测仪诊断为OSA患者123例(男105

例,女18例)。OSA诊断标准为每晚7h睡眠时间中发生30次以上低通气及呼吸暂停,或呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)≥5次/h,以OSA为主,并根据AHI分组,其中轻度OSA组(5次/h≤AHI<15次/h)29例、中度OSA组(15次/h≤AHI<30次/h)30例、重度OSA组(AHI≥30次/h)34例。对照组选取因打鼾就诊,但行多导睡眠监测仪监测AHI<5次/h,未达到OSA诊断标准的患者30例。排除标准:①恶性肿瘤;②风湿病和血液病;③肝肾疾病史;④慢性阻塞性肺疾病或者其他肺部疾病;⑤近3个月内曾发生其他特殊疾病;⑥近3个月使用肝素、华法林等抗凝药物;⑦经过无创通气治疗者。本研究获得了医学伦理委员会的批准,并且所有参与该项试验的患者均签定知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料

对病史仔细询问,同时记录患者基本状况包括年龄、既往病史、用药情况、烟酒史、身高、体重、颈围、腰围,计算体重指数(body mass index, BMI)=体重(kg)/身高²(m²)。

1.2.2 多导睡眠呼吸(polysomnography, PSG)监测

采用睡眠呼吸监测系统(德国万曼)行PSG监

[基金项目] 国家自然科学基金(81600066)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: athena_wang1980@126.com

测,连续监测至少7 h,记录数据包括:脑电图、眼动、颌肌电图、鼻气流、鼾声、胸腹部运动、心电图、体位、腿部运动及脉氧情况,应用系统配套处理软件对以上数据进行分析并人工校正计算AHI。

1.2.3 标本采集及测定

所有研究对象均于PSG监测次晨6:00—8:00,取10 mL外周血,并立即送检。检测所有入选者的血常规、凝血常规和TEG。其中血常规中包括血小板计数(platelets, PLT)、血小板压积(platelet crit, PCT)、平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)、血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)、凝血常规中包括凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)。

1.2.4 TEG测定

仪器为Haemoscope TEG5000型TEG仪。检测TEG 4个指标,凝血反应时间(R值)表明凝血启动的时间,是从凝血开始到振幅达到2 mm的时间,以

预测OSA患者凝血的时间间隔;凝血形成时间(K值)是凝血块形成速率的直接反映,是从R时间终点至描记幅度达到20 mm的时间间隔;凝固角(α)亦是反映凝血块形成速率的指标,指从R时间开始的时刻至振幅达到20 mm的时刻相连得到的角度;最大振幅(MA)是描记图中的最大振幅,反映纤维蛋白原浓度及血小板功能。

1.3 统计学方法

采用SPSS22.0进行统计学分析,对服从正态或近似正态分布计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)进行统计描述,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用最小显著差法(LSD);计数资料采用率(%)进行描述,多组间比较采用卡方检验,组间两两比较采用Bonferroni法调整。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

各组之间性别、年龄、烟酒史、BMI、颈围、腰围的差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

表1 各组间人群基本临床资料比较

临床资料	对照组($n=30$)	轻度OSA($n=29$)	中度OSA($n=30$)	重度OSA($n=34$)	P 值
男性[$n(\%)$]	26(86.7)	25(86.2)	25(83.3)	29(85.2)	0.11
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	56.5 \pm 18.3	53.3 \pm 18.2	57.3 \pm 13.8	51.9 \pm 13.7	0.06
吸烟史[$n(\%)$]	16(53.3)	17(58.6)	17(56.7)	21(61.8)	0.08
饮酒史[$n(\%)$]	11(36.7)	8(27.6)	12(40.0)	16(47.1)	0.06
BMI(kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	26.2 \pm 4.5	26.2 \pm 4.9	27.8 \pm 6.3	28.1 \pm 4.6	0.14
腰围(cm , $\bar{x} \pm s$)	92.6 \pm 15.6	89.6 \pm 12.8	94.5 \pm 19.4	94.0 \pm 16.4	0.07
颈围(cm , $\bar{x} \pm s$)	38.7 \pm 3.1	38.8 \pm 2.4	38.5 \pm 2.7	39.2 \pm 3.4	0.13

2.1 血常规各检测值比较

血常规中,各组PLT、PCT、MPV值差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组比较,轻度、中度和重度OSA组PDW显著升高($P < 0.01$,表2)。轻度、中度和重度OSA组间PDW差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 凝血常规各检测值比较

凝血常规中,APTT在4组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组比较,中度和重度OSA组PT、INR均显著降低($P < 0.01$);轻度OSA组与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$,表2)。

2.3 TEG各检测值比较

与对照组比较,轻度、中度和重度OSA组TEG中的R值显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),且中度和重度OSA组的R值低于轻度OSA组($P < 0.01$),而中度和重度OSA组的R值比较差异无统计学意义($P >$

0.05,表2)。

与对照组比较,轻度、中度和重度OSA组的K值显著降低($P < 0.01$),且重度OSA组的K值低于轻度OSA组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。中度OSA组与轻度OSA组相比,K值无明显差异($P > 0.05$)。

与对照组比较,轻度、中度和重度OSA组的 α 显著升高($P < 0.01$),而轻度、中度和重度OSA组间差异无统计学意义。

与对照组比较,轻度、中度和重度OSA组的MA显著升高($P < 0.01$);中度和重度OSA组的MA较轻度OSA组升高($P < 0.01$);重度OSA组的MA较中度OSA组升高($P < 0.01$,表2)。

3 讨论

OSA的主要病理生理特征是间歇性低氧,增加炎症因子的释放、氧化应激反应、血小板聚集和代

表2 各组间血常规、凝血常规和TEG指标检测值比较

($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组(n=30)	轻度OSA(n=29)	中度OSA(n=30)	重度OSA(n=34)
PLT($\times 10^9$ 个/L)	205.5 \pm 7.3	210.8 \pm 13.2	211.8 \pm 24.2	201.8 \pm 22.7
PCT(%)	2.20 \pm 0.02	2.21 \pm 0.05	2.21 \pm 0.02	2.19 \pm 0.04
MPV(fL)	10.5 \pm 1.2	11.1 \pm 1.3	11.1 \pm 1.3	10.9 \pm 1.3
PDW(fL)	12.5 \pm 1.3	13.1 \pm 1.5**	15.7 \pm 1.7**	17.5 \pm 1.9**
PT(s)	11.5 \pm 1.9	11.2 \pm 1.7	10.5 \pm 1.6**	10.2 \pm 1.5**
INR	1.00 \pm 0.17	0.97 \pm 0.15	0.91 \pm 0.14**	0.89 \pm 0.13**
APTT(s)	31.5 \pm 5.3	30.6 \pm 4.8	32.1 \pm 4.9	31.1 \pm 4.3
R (min)	6.2 \pm 0.8	5.8 \pm 0.7*	4.8 \pm 0.7**#	4.5 \pm 0.6**#
K(min)	2.2 \pm 0.4	1.7 \pm 0.3**	1.6 \pm 0.2**	1.5 \pm 0.2**#
α (°)	54.4 \pm 3.1	59.7 \pm 4.3**	61.2 \pm 3.5**	60.3 \pm 3.4**
MA(mm)	55.8 \pm 2.8	58.3 \pm 3.1**	62.4 \pm 3.9**#	66.7 \pm 3.8**# Δ

与对照组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与轻度OSA组相比,* $P < 0.01$;与中度OSA组相比, $\Delta P < 0.01$ 。

谢紊乱,导致细胞亚结构和血管内皮功能的损伤,因而被认为是OSA合并心脑血管疾病最重要的病理生理机制^[7-8]。也有研究提示OSA是血小板活化和动脉血栓形成的独立危险因素^[9-10]。激活的血小板形态发生改变,伪足突起,血小板聚集,进而引发血栓性疾病。PDW是血液分析仪对血小板分布情况进行数据处理后得到的血小板体积的变异度,表示血液中血小板大小的离散度,在血小板活化时PDW值增高,因此PDW值可作为判断血小板活化的指标之一^[11-12]。本研究结果显示PDW在OSA组中较对照组升高,差异有统计学意义,但PLT、PCT、MPV值均无显著性差异,提示OSA导致高凝状态与血小板活化相关,而非通过增加血小板数量。

有研究发现,OSA患者中作为外源性凝血途径启动因子的活化凝血因子VIIa水平较高,且提示内源性凝血途径的VIII水平无增高,表明在OSA中血管内皮细胞损伤后组织因子暴露、外源性凝血途径被激活,从而导致血液高凝状态^[13]。在冠心病患者中也观察到类似现象^[14]。PT、INR测定是外源性凝血系统较理想和常用的筛选试验,APTT测定则是内源性凝血系统较敏感和常用的筛选试验。在本研究中,中、重度OSA组PT、INR与对照组有显著差异,与Hong等^[4]的研究结果一致。

血液高凝状态的病理生理学变化主要涉及凝血系统和纤溶及其抑制系统紊乱、血液黏滞度改变、血小板聚集性增高和血管内皮损伤4个方面,故血液高凝状态的检查也围绕这几个方面进行^[15]。血常规和凝血常规中的检测内容具有非动态性,只是检测离体血液和凝血连锁反应中的一部分或者某个节点,这些检测方式对整个凝血和纤溶的全过程无法整体评估^[16]。TEG能连续观察血液凝固的全

过程,伴随整个凝血纤溶进程,是从血液开始凝固到凝固以及纤溶全过程的动态变化^[17-18]。TEG中R值相当于凝血过程中凝血活酶生成的时间,K值相当于凝血酶生成时间,K值和 α 角代表着血块形成的速度,MA与血小板数量、质量及纤维蛋白原的量有关^[6,19]。在本研究中,TEG各指标在OSA组与对照组比较均有显著性差异,R值显示轻度和中重度之间存在显著性差异,K值在轻度和重度之间存在显著差异。与PDW、PT、INR相比,TEG更具敏感性,并与OSA的严重度相关。因此TEG在临床凝血检测中更具有参考意义和研究价值。

本研究结果表明OSA患者存在凝血功能异常,随着AHI增高,高凝状态更加显著,这可能与OSA增加了心脑血管疾病发病风险有关。在凝血功能的检测中,与血常规、凝血常规相比,TEG的敏感性更高,并与OSA的严重程度相关,从血小板功能和凝血因子两大方面反映了高凝状态,可能临床意义更加全面。本研究并非多中心大样本临床研究,尚不能提供可参考的截断值,且未包括抗凝治疗及持续气道正压治疗对各项指标的影响情况,有待进一步的分子机制研究用以解释此现象,并为临床治疗提供更精准的靶点。

[参考文献]

- [1] SALMINA D, OGNA A, WUERZNER G, et al. Arterial hypertension and obstructive sleep apnea syndrome: state of knowledge [J]. Rev Med Suisse, 2019, 15 (662): 1620-1624
- [2] JAVAHERI S, BARBE F, CAMPOS-RODRIGUEZ F, et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69 (7): 841-858

- [3] BONSIGNORE M R, BAIAMONTE P, MAZZUCA E, et al. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison[J]. *Multidiscip Respir Med*, 2019, 14:8
- [4] HONG S N, YUN H C, YOO J H, et al. Association between hypercoagulability and severe obstructive sleep apnea[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 143(10):996-1002
- [5] TORALDO D M, DE BENEDETTO M, SCODITTI E, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: coagulation anomalies and treatment with continuous positive airway pressure[J]. *Sleep Breath*, 2016, 20(2):457-465
- [6] OTHMAN M, THROMBOELASTOGRAPHY K H. Thromboelastography (TEG)[J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1646: 533-543
- [7] IMES C C, BANIAK L M, CHOI J, et al. Correlates of endothelial function in older adults with untreated obstructive sleep apnea and cardiovascular disease[J]. *J Cardiovasc Nurs*, 2019, 34(1):E1-E7
- [8] 俞飞虹, 许迪, 王剑翔, 等. 超声造影成像对重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者颈动脉斑块内新生血管的评估[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(7):994-997
- [9] GABRYELSKA A, ŁUKASIK Z M, MAKOWSKA J S, et al. Obstructive sleep apnea: from intermittent hypoxia to cardiovascular complications via blood platelets[J]. *Front Neurol*, 2018, 9:635
- [10] GONG W, WANG X, FAN J, et al. Impact of obstructive sleep apnea on platelet function profiles in patients with acute coronary syndrome taking dual antiplatelet therapy[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(15):e008808
- [11] ARCHONTOGEORGIS K, VOULGARIS A, PAPANAS N, et al. Mean platelet volume and platelet distribution width in patients with obstructive sleep apnea syndrome and concurrent chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(8):1216-1222
- [12] MESE T, GUVEN B, YILMAZER M M, et al. Platelet activation markers in children with congenital heart disease associated with pulmonary arterial hypertension[J]. *Congenit Heart Dis*, 2018, 13(4):506-511
- [13] SILVANI A. Sleep disorders, nocturnal blood pressure, and cardiovascular risk: a translational perspective[J]. *Auton Neurosci*, 2019, 218:31-42
- [14] PALMERINI T, TOMASI L, BAROZZI C, et al. Detection of tissue factor antigen and coagulation activity in coronary artery thrombi isolated from patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e81501
- [15] GHADAMI M R. Hypercoagulability and severe obstructive sleep apnea[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 144(2):175
- [16] ZĄBCZYK M, UNDAS A. Plasma fibrin clot structure and thromboembolism: clinical implications[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2017, 127(12):873-881
- [17] BROWN W, LUNATI M, MACEROLI M, et al. Ability of thromboelastography to detect hypercoagulability: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Orthop Trauma*, 2020, 34(6):278-286
- [18] SAKAI T. Comparison between thromboelastography and thromboelastometry[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2019, 85(12):1346-1356
- [19] 马超, 徐晓晗, 刘博, 等. 运用血栓弹力图评价替格瑞洛用于非体外循环冠脉搭桥术后患者抗血小板效果及临床疗效[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(10):91-96

[收稿日期] 2020-11-09