

# 睡眠呼吸障碍患者黄斑区神经节细胞复合体厚度研究

杨静<sup>1</sup>, 戴馨<sup>1</sup>, 王清<sup>1</sup>, 武海军<sup>2</sup>

引用:杨静,戴馨,王清,等. 睡眠呼吸障碍患者黄斑区神经节细胞复合体厚度研究. 国际眼科杂志 2021;21(2):364-367

作者单位:<sup>1</sup>(274000)中国山东省菏泽市,菏泽医学专科学校眼科学与视光学教研室;<sup>2</sup>(274000)中国山东省菏泽市立医院眼科  
作者简介:杨静,硕士研究生,主治医师,讲师,眼科学与视光学教研室副主任,研究方向:眼底病、视光学。

通讯作者:戴馨,本科,教授,主任医师,医学技术系主任,眼科学与视光学教研室主任,研究方向:眼底病、视光学. 981628515@qq.com

收稿日期:2020-05-25 修回日期:2021-01-06

## 摘要

**目的:**比较不同程度睡眠呼吸障碍患者黄斑区神经节细胞复合体(GCC)的厚度变化。

**方法:**采用横断面研究,收集2015-06/2018-06间于我校附属医院诊断为阻塞性睡眠呼吸障碍综合征的患者和健康体检者,将呼吸暂停低通气指数(AHI)≥5的58例患者纳入睡眠呼吸障碍组,根据AHI值将其分为轻、中、重度三个亚组,将AHI<5的50例健康体检者纳入对照组。采用RTVue 100-2型相干光断层扫描检查仪对黄斑区视网膜进行扫描,测量黄斑区GCC总体平均厚度(GCC-Avg)、上方平均厚度(GCC-Sup)、下方平均厚度(GCC-Inf)、局部丢失容积(FLV)与整体丢失容积(GLV)。分析比较各组间GCC厚度的差异。

**结果:**不同程度睡眠呼吸障碍组各区GCC厚度均较对照组变薄( $P<0.05$ ),但FLV和GLV均较对照组增加( $P<0.05$ ),不同程度睡眠呼吸障碍组组间FLV比较无差异( $P>0.05$ ),不同程度睡眠呼吸障碍组组间GLV比较有差异( $P<0.05$ )。

**结论:**随着睡眠呼吸障碍程度的加重黄斑区GCC厚度变薄。

**关键词:**神经节细胞复合体;相干光断层扫描;阻塞性睡眠呼吸暂停

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.2.36

## Alterations of macular ganglion cell complex thickness in obstructive apnea

Jing Yang<sup>1</sup>, Xin Dai<sup>1</sup>, Qing Wang<sup>1</sup>, Hai-Jun Wu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology and Optometry, Heze Medical College, Heze 274000, Shandong Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Heze Municipal Hospital, Heze 274000, Shandong Province, China

**Correspondence to:** Xin Dai. Department of Ophthalmology and

Optometry, Heze Medical College, Heze 274000, Shandong Province, China. 981628515@qq.com

Received:2020-05-25 Accepted:2021-01-06

## Abstract

• **AIM:** To observe the changes of macular ganglion cell complex (GCC) thickness in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and discuss the relativity between thickness of GCC and OSA.

• **METHODS:** Fifty - eight patients with OSA whose Apnea-Hypopnea Index  $\geq 5$  and fifty healthy people whose Apnea-Hypopnea Index  $< 5$  were enrolled in this study. OSA patients were further divided into mild, moderate, and severe OSA groups according to their Apnea-Hypopnea Index. RTVue 100-2 optical coherence tomography was used to measure the GCC thickness. The examination included average thickness of GCC (GCC-Avg), superior (GCC-Sup) and inferior thickness of GCC (GCC-Inf), focal loss of volume (FLV) and general loss of volume (GLV). The difference in GCC thickness was analyzed among four groups.

• **RESULTS:** The thickness of GCC of the OSA groups was thinner than that of the normal control group ( $P<0.05$ ), and FLV in the OSA groups was higher than that in the normal control group ( $P<0.05$ ), but there was no significant difference in FLV between OSA groups ( $P>0.05$ ). GLV increased in the OSA groups compared with the control group.

• **CONCLUSION:** The macular GCC thickness decreased in OSA patients, and the thickness of GCC decreased with the increase of OSA patients' severity (AHI).

• **KEYWORDS:** ganglion cell complex; optical coherence tomography; obstructive sleep apnea

**Citation:** Yang J, Dai X, Wang Q, et al. Alterations of macular ganglion cell complex thickness in obstructive apnea. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2021;21(2):364-367

## 0 引言

睡眠呼吸障碍以阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 为主,随着生活水平的提高,肥胖水平的不断增加,OSA 的患病率正在不断上升。由于基本医疗知识的普及,越来越多的人开始关注与睡眠相关的问题,包括打鼾、白天嗜睡、夜间反复觉醒等。OSA 综合征主要特征是夜间睡眠过程中出现反复的上呼吸道完全或部分阻塞,导致呼吸暂停及低通气。呼吸暂停低通气指数 (apnea-hypopnea index, AHI) 指睡眠时每小时呼吸暂停

表 1 四组受试者黄斑区不同部位 GCC 厚度和 FLV 及 GLV 比较

分组	眼数	GCC-Avg( $\mu\text{m}$ )	GCC-Sup( $\mu\text{m}$ )	GCC-Inf( $\mu\text{m}$ )	FLV(%)	GLV(%)
正常对照组	50	111.55±0.21	107.27±1.36	112.91±1.02	2.09±0.27	3.18±0.48
轻度组	18	102.53±1.30	102.95±0.68	102.94±1.32	4.00±0.35	5.00±0.13
中度组	23	94.63±0.65	95.29±0.19	94.15±0.47	4.00±0.50	5.63±0.32
重度组	17	90.81±0.52	91.26±0.41	90.90±0.56	4.01±0.33	6.98±0.36
<i>F</i>		186.63	25.85	156.98	98.36	16.30
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:正常对照组: AHI<5 的健康体检者;轻度组: 5<AHI≤15;中度组: 15<AHI<30;重度组: AHI≥30。

的平均发作次数,可据此对 OSA 的严重程度进行分级<sup>[1]</sup>。研究表明,OSA 是高血压、心血管疾病、脑血管疾病等的独立危险因素<sup>[2-3]</sup>,OSA 也可导致眼睑松弛综合征<sup>[4]</sup>、圆锥角膜<sup>[5]</sup>、青光眼<sup>[6]</sup>、非动脉炎性前部缺血性视神经病变<sup>[7]</sup>、年龄相关性黄斑变性<sup>[8]</sup>等眼部并发症。此外,视网膜神经纤维层的厚度与 OSA 的严重程度呈负相关<sup>[9-10]</sup>,而脉络膜的厚度也与 OSA 患者的 AHI 值呈显著的负相关<sup>[11]</sup>。Chirapapaisan 等<sup>[12]</sup>研究表明,中度 OSA 患者晨起时视网膜神经纤维层的厚度要显著高于夜晚时视网膜神经纤维层的厚度。2010 年中山眼科中心的一项研究表明<sup>[13]</sup>,OSA 患者睡眠时的缺血缺氧可以导致黄斑视网膜的水肿增厚。在视网膜的十层结构中,神经纤维层、神经节细胞层(ganglion cell layer)和内丛状层称为神经节细胞复合体(ganglion cell complex,GCC)。OCT 是一种无创、快速、可靠、高灵敏度的视网膜成像技术,能获得高分辨率的黄斑区视网膜横断面图像。因此,该研究利用 OCT 精准测量不同严重程度 OSA 患者黄斑区 GCC 厚度,并进行比较,观察不同程度睡眠呼吸障碍患者黄斑区 GCC 厚度的变化。

### 1 对象和方法

**1.1 对象** 本研究为横断面研究,选择 2015-06/2018-06 间于我校附属医院就诊,主诉有 OSA 的患者和健康体检者,均选取右眼进行观察。对受试者进行多导睡眠呼吸检测,确诊为阻塞性睡眠呼吸障碍综合征的患者 58 例,并依据 AHI 值将其分为三个亚组:5<AHI≤15 为轻度组 18 例,其中男 10 例,女 8 例,年龄 36~60(平均 50.17±7.75)岁,15<AHI<30 为中度组 23 例,其中男 12 例,女 11 例,年龄 35~59(平均 46.87±7.89)岁,AHI≥30 为重度组 17 例,其中男 9 例,女 8 例,年龄 37~59(平均 48.47±5.76)岁。所有患者均为初诊,未接受过任何治疗。同时选择 AHI<5 的 50 例健康体检者纳入对照组,其中男 28 例,女 22 例,年龄 35~60(平均 47.34±7.59)岁。双眼眼部检查排除具有以下情况的受试者:(1)屈光度>+3.00D 或<-3.00D 的屈光不正;(2)青光眼;(3)眼压>21mmHg;(4)后极部眼底病变,如黄斑变性、糖尿病视网膜病变;(5)眼内手术史;(6)葡萄膜炎;(7)眼外伤;(8)因晶状体混浊或不能固视导致 OCT 图像不清晰。各组受试者年龄、性别构成比一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究获得医院伦理委员会批准同意,研究对象均知情同意并签署知情同意书。

**1.2 方法** 所有受试者均在上午 09:00~12:00 间于附属医院进行全面眼部检查,包括视力、医学验光、眼压、裂隙灯显微镜和眼底镜检查。采用相干光断层扫描检查仪

(RTVUE 100-2 型)进行检查,由同一人完成操作。扫描模式选用青光眼 GCC 程序,扫描从内界膜到内丛状层边界之间的所有黄斑各层结构,计算机自动分析得到 3 个 GCC 厚度,包括总体平均厚度(GCC-Avg)、上方平均厚度(GCC-Sup)、下方平均厚度(GCC-Inf)、局部丢失体积(FLV)与整体丢失体积(GLV)。

**统计学分析:**采用 SPSS19.0 统计学软件进行统计分析,各组资料进行正态性检验,近似服从正态分布,数据资料均以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,四组间 GCC 厚度的比较采用单因素方差分析,进一步的两两比较采用 LSD-*t* 检验,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

四组受试者黄斑区 GCC 厚度比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。睡眠呼吸障碍不同程度组 GCC-Avg、GCC-Sup、GCC-Inf 均低于正常对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );重度组 GCC-Avg、GCC-Sup、GCC-Inf 均低于中度组和轻度组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。中度组 GCC-Avg、GCC-Sup、GCC-Inf 均低于轻度组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。四组受试者间 FLV 和 GLV 比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。睡眠呼吸障碍不同程度组 FLV 和 GLV 均高于正常对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但轻度、中度、重度睡眠呼吸障碍 3 组间 FLV 比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),而重度组 GLV 高于中度组和轻度组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),中度组 GLV 高于轻度组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

### 3 讨论

睡眠呼吸障碍患者最常见的眼部并发症是青光眼,尽管过去大量的研究表明,睡眠呼吸障碍患者青光眼的患病率高,但并没有研究指出两者之间任何的关联<sup>[14-15]</sup>。青光眼视神经病变的特征是视网膜神经节细胞的退化,进而导致视乳头的病变,比如神经纤维层变薄。有研究表明,视乳头周围神经纤维层厚度的降低可以用于诊断早期青光眼<sup>[16]</sup>。绝大多数研究报道睡眠呼吸障碍患者神经纤维层厚度是降低的<sup>[17-19]</sup>,但也有部分研究并没有发现神经纤维层厚度的改变,也没有发现其与睡眠呼吸障碍严重程度的相关性。有研究报道,在视野缺损之前,40%神经节细胞已经丢失。因此,有些学者提出,睡眠呼吸障碍可能对黄斑区 GCC 产生影响<sup>[20-21]</sup>。

近年来,除了评估视乳头周围神经纤维层厚度的改变,利用 OCT 测量黄斑神经节细胞厚度也被应用于多种眼部和神经系统疾病,尤其是青光眼的研究。睡眠呼吸障碍患者神经节细胞层厚度的改变可能导致神经纤维层厚

度的降低以及青光眼,目前此类相关研究较少。Ferrandez等<sup>[22]</sup>研究表明,呼吸睡眠障碍患者黄斑视网膜内丛状层和神经节细胞层的厚度与健康体检者相比,均无明显变薄。然而,Huseyinoglu等<sup>[18]</sup>研究发现,重度OSA患者神经节细胞层厚度较健康体检者减少,且AHI与神经节细胞层厚度之间存在明显负相关。另有一些研究报道,神经节细胞层的测量对早期发现青光眼的结构改变比神经纤维层厚度的测量更有优势<sup>[23-24]</sup>。在Kara等<sup>[25]</sup>的研究中,阻塞性睡眠呼吸障碍综合征患者黄斑神经节细胞内丛状层的厚度明显变薄,却没有发现相应神经纤维层厚度的改变,据此推测,黄斑神经节细胞内丛状层厚度的测量可能是发现OSA患者早期结构性病变更有效的方法。

黄斑是视网膜正对视轴处,直径约1~3mm,黄斑中心凹处视网膜最薄,厚度约0.37mm。在视网膜大部分区域,神经节细胞仅为1层,但在视乳头颞侧变为2层,至黄斑部增加到8~10层,黄斑区包含了50%的视网膜神经节细胞,是视网膜内神经节细胞非单层细胞排列的唯一区域。GCC包括了神经纤维层、神经节细胞层及内丛状层,分别代表了神经节细胞的轴突、胞体以及树突。在我们的研究中,阻塞性睡眠呼吸障碍综合征患者黄斑区GCC厚度较健康对照组明显变薄,而且,随着阻塞性睡眠呼吸障碍综合征患者严重程度(AHI)的增加GCC的厚度变薄。慢性间歇性缺氧是睡眠呼吸障碍造成机体损害的主要机制,又进一步引起氧化应激、血管收缩及血液凝固异常等反应。然而,睡眠呼吸障碍患者眼部并发症的具体病理生理学机制目前尚不清楚,可能是多因素导致的,且与缺氧密切相关<sup>[26-27]</sup>。睡眠呼吸障碍患者反复发作的上呼吸道阻塞造成缺氧,导致PaCO<sub>2</sub>升高、PaO<sub>2</sub>降低<sup>[28]</sup>。长时间的缺血、缺氧导致视网膜细胞的损害。有研究报道,视网膜神经节细胞对急性、短暂和轻微的全身性低氧应激极为敏感<sup>[29]</sup>。视网膜缺氧导致了血管内皮生长因子、NO、谷氨酸和炎症细胞因子等介质的增加,从而引起血-视网膜屏障破坏、兴奋毒性和细胞内Ca<sup>2+</sup>蓄积增加,最终导致视网膜神经节细胞的损失<sup>[9]</sup>,从而引起黄斑区GCC厚度的相应改变。Karakucuk等<sup>[30]</sup>研究认为睡眠呼吸障碍患者气流阻滞导致的缺氧造成机体发生持续升高的高碳酸血症和低氧血症,患者眼动脉阻力指数与平均缺损间为正相关,且中央视网膜动脉阻力指数与平均缺损间亦为正相关,因此表明视野缺损与视神经的低灌注存在相关性,视神经的低灌注造成视网膜神经节细胞的凋亡,产生视神经病变,两者又进一步导致了神经纤维层厚度的降低,最终将导致黄斑区GCC厚度的相应改变。

该研究存在一定的局限性。首先,样本量太小,尚需大样本多中心临床研究;OCT虽为无创检查,提供了一种很好的测量黄斑区GCC厚度改变的方法,但却不能提供更多视功能的信息;此外,我们不知道阻塞性睡眠呼吸障碍综合征患者在诊断前的病程长短,随着病程的发展,黄斑各区GCC厚度可能会逐渐改变,为了全面准确了解阻塞性睡眠呼吸障碍综合征患者GCC厚度的变化,需要进行前瞻性纵向研究;该研究中,我们只利用OCT检查评估了黄斑区GCC的改变,以后应利用视野、视网膜电图、对光敏感度等检查对视网膜的功能进行分析。

## 参考文献

- 1 Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5(3):263-276
- 2 Urbanik D, Martynowicz H, Mazur G, et al. Environmental Factors as Modulators of the Relationship between Obstructive Sleep Apnea and Lesions in the Circulatory System. *J Clin Med* 2020;9(3):836
- 3 Choi HS, Kim HY, Han KD, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for incident end stage renal disease: a nationwide population-based cohort study from Korea. *Clin Exp Nephrol* 2019;23(12):1391-1397
- 4 Bayir Ö, Acar M, Yüksel E, et al. The effects of anterior palatoplasty on floppy eyelid syndrome patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2016;126(9):2171-2175
- 5 Cok OY, Seet E, Kumar CM, et al. Perioperative considerations and anesthesia management in patients with obstructive sleep apnea undergoing ophthalmic surgery. *J Cataract Refract Surg* 2019;45(7):1026-1031
- 6 Fan YY, Su WW, Liu CH, et al. Correlation between structural progression in glaucoma and obstructive sleep apnea. *Eye (Lond)* 2019;33(9):1459-1465
- 7 Wu Y, Zhou LM, Lou H, et al. The Association Between Obstructive Sleep Apnea and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Eye Res* 2016;41(7):987-992
- 8 Schaal S, Sherman M, Nesmith B, et al. Untreated obstructive sleep apnea hinders response to bevacizumab in age-related macular degeneration. *Retina* 2016;36(4):791-797
- 9 Ferrandez B, Ferreras A, Calvo P, et al. Assessment of the retinal nerve fiber layer in individuals with obstructive sleep apnea. *BMC Ophthalmol* 2016;16:40
- 10 Zengin MO, Tuncer I, Karahan E. Retinal nerve fiber layer thickness changes in obstructive sleep apnea syndrome: one year follow-up results. *Int J Ophthalmol* 2014;7(4):704-708
- 11 Ekinci M, Hüseyinoğlu N, Hüseyin Çağatay H, et al. Choroidal Thickening in Patients with Sleep Apnea Syndrome. *Neuroophthalmology* 2014;38(1):8-13
- 12 Chirapapaisan N, Likitgorn T, Pleumchitchom M, et al. Diurnal changes in retinal nerve fiber layer thickness with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Int J Ophthalmol* 2016;9(7):979-983
- 13 谢宇明,周少珺,谢秀莹,等.睡眠呼吸暂停综合征患者睡眠前后黄斑厚度改变的临床分析. *眼科学报* 2010;25(1):38-40
- 14 Bagabas N, Ghazali W, Mukhtar M, et al. Prevalence of Glaucoma in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *J Epidemiol Glob Health* 2019;9(3):198-203
- 15 Friedlander AH, Graves LL, Chang TI, et al. Prevalence of primary open-angle glaucoma among patients with obstructive sleep apnea. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;126(3):226-230
- 16 Kwon YH, Hong S, Honkanen RA, et al. Correlation of automated visual field parameters and peripapillary nerve fiber layer thickness as measured by scanning laser polarimetry. *J Glaucoma* 2000;9(4):281-288
- 17 Sagiv O, Fishelson-Arev T, Buckman G, et al. Retinal nerve fibre layer thickness measurements by optical coherence tomography in patients with sleep apnoea syndrome. *Clin Exp Ophthalmol* 2014;42(2):132-138
- 18 Huseyinoglu N, Ekinci M, Ozben S, et al. Optic disc and retinal nerve fiber layer parameters as indicators of neurodegenerative brain changes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2014;18(1):95-102
- 19 Shiba T, Takahashi M, Sato Y, et al. Relationship between severity of

obstructive sleep apnea syndrome and retinal nerve fiber layer thickness.

*Am J Ophthalmol* 2014;157(6):1202–1208

20 Li S, Wang X, Li S, *et al.* Evaluation of optic nerve head and retinal nerve fiber layer in early and advance glaucoma using frequency-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248(3):429–434

21 Tsang CS, Chong SL, Ho CK, *et al.* Moderate to severe obstructive sleep apnoea patients is associated with a higher incidence of visual field defect. *Eye (Lond)* 2006;20(1):38–42

22 Ferrandez B, Ferreras A, Calvo P, *et al.* Macular Retinal Ganglion Cell Layer Thickness Is Not Reduced in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Ophthalmic Res* 2016; 56(2): 85–91

23 Anraku A, Enomoto N, Takeyama A, *et al.* Baseline thickness of macular ganglion cell complex predicts progression of visual field loss. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252(1): 109–115

24 Lee J, Hangai M, Kimura Y, *et al.* Measurement of macular ganglion cell layer and circumpapillary retinal nerve fiber layer to detect

paracentral scotoma in early glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251(8): 2003–2012

25 Kara N, Sayin N, Bayramoglu SE, *et al.* Peripapillary retina nerve fiber layer thickness and macular ganglion cell layer thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eye (Lond)* 2018; 32(4): 701–706

26 Santos M, Hofmann RJ. Ocular Manifestations of Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med* 2017; 13(11): 1345–1348

27 West SD, Turnbull C. Obstructive sleep apnoea. *Eye (Lond)* 2018; 32(5): 889–903

28 Bilgin G. Normal – tension glaucoma and obstructive sleep apnea syndrome: a prospective study. *BMC Ophthalmol* 2014;14:27

29 Kergoat H, Hérard ME, Lemay M. RGC sensitivity to mild systemic hypoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47(12):5423–5427

30 Karakucuk S, Goktas S, Aksu M, *et al.* Ocular blood flow in patients with obstructive sleep apnes syndrome (OSAS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246(1):129–134