

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者黄斑光密度的观察性研究

张 静, 陈再洪, 唐 姝

引用: 张静, 陈再洪, 唐姝. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者黄斑光密度的观察性研究. 国际眼科杂志 2020; 20(9): 1621-1624

基金项目: 重庆市卫生计生委医学科研项目资助项目 (No. 2017MSXM091)

作者单位: (400016) 中国重庆市急救医疗中心眼科

作者简介: 张静, 毕业于重庆医科大学, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 眼表疾病、青光眼。

通讯作者: 唐姝, 毕业于重庆医科大学, 本科, 主管护师, 护士长, 研究方向: 护理管理、眼科专科护理. 1825021703@qq.com

收稿日期: 2020-03-11 修回日期: 2020-08-06

摘要

目的: 观察阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 患者黄斑光密度 (MPOD) 的变化情况。

方法: 收集 2019-01/12 在重庆市急救医疗中心确诊的 OSAHS 患者 70 例作为观察组, 同时纳入体检健康者 32 例作为对照组。两组受检者均采用数字眼底照相检查仪进行 MPOD 检查, 选取右眼数据进行分析。

结果: 观察组受检者黄斑区平均 MPOD 值 (0.0916 ± 0.0149 Log unit) 和最大 MPOD 值 (0.2675 ± 0.0419 Log unit) 均小于对照组 (0.1193 ± 0.0159 , 0.3235 ± 0.0400 Log unit, 均 $P < 0.001$)。本研究观察组纳入 OSAHS 患者中轻度 12 例, 中度 17 例, 重度 41 例, 不同严重程度 OSAHS 患者和对照组受检者平均 MPOD 值、最大 MPOD 值均有差异 ($P < 0.001$), OSAHS 病情越严重, 患者平均 MPOD 值和最大 MPOD 值均越小, 且平均 MPOD 值和最大 MPOD 值均与呼吸暂停指数 (AHI) 呈负相关 ($r = -0.685$, -0.492 , 均 $P < 0.001$)。

结论: OSAHS 患者 MPOD 值降低, 且其降低程度与 OSAHS 严重程度呈正比, 表明 OSAHS 在出现相应眼科临床症状前, 黄斑 MPOD 已发生改变, 随着 MPOD 的进行性减少, 最终可能导致黄斑功能障碍从而导致黄斑病变的发生发展。

关键词: 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 黄斑光密度; 缺氧; 黄斑病变; 视网膜病变

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.9.31

An observational study of macular optical density in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome

Jing Zhang, Zai-Hong Chen, Shu Tang

Foundation item: Medical Research Program Funded by Chongqing

Health and Family Planning Commission (No.2017MSXM091)
Department of Ophthalmology, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400016, China

Correspondence to: Shu Tang, Department of Ophthalmology, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400016, China. 1825021703@qq.com

Received: 2020-03-11 Accepted: 2020-08-06

Abstract

• AIM: To investigate the change of macular pigment optical density (MPOD) in the patients of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS).

• METHODS: Totally 70 OSAHS patients as observation group and 32 healthy subjects as control group with their right eyes were enrolled from Chongqing Emergency Medical Center during January to December of 2019. All the subjects used Visucam 200 to measure the mean/max MPOD.

• RESULTS: Both mean/max MPOD (0.0916 ± 0.0149 , 0.2675 ± 0.0419 Log unit) of OSAHS group are significantly lower than the control group (0.1193 ± 0.0159 , 0.3235 ± 0.0400 Log unit, $P < 0.001$). There are significant difference of mean/max MPOD between mild ($n = 12$)/moderate ($n = 17$)/severe ($n = 41$) groups divided by AHI ($P < 0.001$). The increasing severity of OSAHS lead to lower mean/max MPOD. Furthermore there is negative correlation between mean/max MPOD and AHI ($r = -0.685$, -0.492 ; $P < 0.001$).

• CONCLUSION: Our study results suggest that the mean/max MPOD were reduced in the patients of OSAHS. Moreover, the decreased degree of mean/max MPOD is positively related to the severity of OSAHS. It shows that the MPOD of OSAHS have already changed before they feel the significant syndrome. The reducing of MPOD may cause dysfunction of macular and finally rise up to macular disease.

• KEYWORDS: obstructive sleep apnea - hypopnea syndrome; macular pigment optical density; oxygen deficit; macular disease; retinal disease

Citation: Zhang J, Chen ZH, Tang S. An observational study of macular optical density in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020; 20(9): 1621-1624

0 引言

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 是指夜间睡眠过程中上呼吸道反复发作的短暂的部分或完全阻塞使呼吸气流

减少甚至中断,从而引起一系列病理生理反应的一组疾病,主要表现为睡眠过程中不规律打鼾,睡眠及呼吸节奏紊乱,导致憋气、觉醒、呼吸暂停反复出现,晨起头疼、白天嗜睡、精神疲惫和认知能力下降,严重者还可出现心理、智力、行为异常^[1]。OSAHS 发病率为 2%~4%,中年人群发病率甚至达到 10%^[2-3]。OSAHS 的诊断及治疗涉及多个学科,不仅已被证实是代谢综合征、心脑血管疾病的独立危险因素,同时也涉及眼科、口腔科、耳鼻喉科等诸多学科。

国内外研究发现,OSAHS 与众多眼部疾病有关,包括青光眼、视盘水肿、视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)、中心性浆液性脉络膜视网膜病变(central serous chorioretinopathy, CSC)、视网膜病变等^[2-7]。而目前国内对 OSAHS 患者与眼底疾病的研究多集中在视乳头视网膜神经纤维层厚度方面的研究^[3-8],缺乏对 OSAHS 患者黄斑区早期功能的评价。黄斑色素(macular pigment, MP)可作为抗氧化剂清除氧自由基及游离氧,保护黄斑的正常功能,减少眩光和色差、增加对比敏感度从而提高视功能,稳定黄斑区视网膜神经细胞及视网膜色素上皮细胞功能,预防及延缓黄斑变性的发生发展^[9-10]。黄斑光密度(macular pigment optical density, MPOD)是黄斑色素密度在活体的体现及功能评价^[11-12]。既往大量研究发现年龄相关性黄斑变性(ARMD)患者 MPOD 较正常对照组明显减低^[13-14],但目前国内尚缺乏对 OSAHS 患者黄斑区 MPOD 的相关研究,故本研究运用眼底光谱反射测量法对 OSAHS 患者的平均 MPOD(mean MPOD)及最大 MPOD(max MPOD)值进行测量,通过观察 OSAHS 患者黄斑区平均/最大 MPOD 值的改变,探讨 OSAHS 是否是黄斑病变的高危因素。

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2019-01/12 在重庆市急救医疗中心就诊的打鼾患者,所有患者均进行多导睡眠检测(polysomnography, PSG),并均由同一医生对完成 PSG 检测者进行宣讲,自愿参与眼部筛查的患者纳入本研究。本研究最终纳入 OSAHS 患者 70 例作为观察组,其中男 40 例,女 30 例;平均年龄 45.76±2.85 岁。同时纳入体检健康者 32 例作为对照组,其中男 20 例,女 12 例;平均年龄 46.47±2.53 岁。纳入标准:(1)年龄 40~50 岁;(2)观察组患者均经 PSG 监测确诊为 OSAHS;(3)矫正视力达 1.0 及以上,且近视度数小于 3D;(4)数字眼底照相检查仪检查图像清晰,系统能自动分析平均及最大 MPOD 值;(5)长期在重庆地区居住生活。排除标准:(1)既往有眼底病、青光眼、白内障等眼部疾病者及有青光眼家族史者;(2)有糖尿病、高血压等可能引起眼底视网膜发生改变的基础疾病;(3)非接触眼压大于 21mmHg,双眼眼压差大于 5mmHg。两组受检者性别构成比、平均年龄比较,差异均无统计学意义($\chi^2=0.26, P=0.61; t=-1.211, P=0.229$)。本研究经重庆市急救医疗中心伦理委员会审核批准,并取得受检者及其家属的知情同意,签署知情同意书。

1.2 方法 本研究各项检查均采用单盲方式,检查者对受检者的分组不知情,均取受检者右眼数据进行分析。观察组患者均按国际标准方法进行 PSG,呼吸暂停指数(apnea hyponea index, AHI)超过 5 次/h 即诊断为 OSAHS,根据 AHI 将 OSAHS 分为轻、中、重度,AHI 为 5~14 次/h 为轻

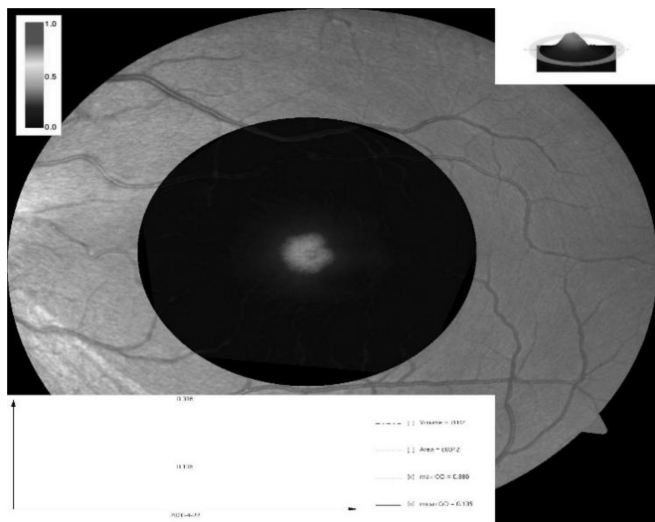


图 1 MPOD 值测量图片。

表 1 两组受检者 MPOD 值比较 ($\bar{x} \pm s, \text{Log unit}$)

组别	眼数	平均 MPOD	最大 MPOD
对照组	32	0.1193±0.0159	0.3235±0.0400
观察组	70	0.0916±0.0149	0.2675±0.0419
轻度	12	0.1103±0.0095	0.2880±0.0627
中度	17	0.0938±0.0091	0.2790±0.0396
重度	41	0.0853±0.0123	0.2567±0.0319

注:对照组:体检健康者;观察组:OSAHS 患者。

度,AHI 为 15~29 次/h 为中度,AHI ≥30 次/h 为重度^[1]。两组受检者均采用数字眼底照相检查仪(Visucam 200)进行 MPOD 检查,采用单波长(460nm)眼底光谱反射法测量患者距黄斑中心凹 7°圆形视网膜区域的黄斑色素密度(图 1),每位受检者由同一位检查者检查 3 次,取平均值。

统计学分析:采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料若服从正态分布,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;多组间比较采用单因素方差分析,进一步的组间多重比较采用 LSD-*t* 检验。采用 Pearson 双变量相关分析检验 AHI 与 MPOD 值的相关关系。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受检者 MPOD 值比较 观察组受检者黄斑区平均 MPOD 值(0.0916 ± 0.0149Log unit)小于对照组(0.1193 ± 0.0159Log unit),最大 MPOD 值(0.2675 ± 0.0419Log unit)也小于对照组(0.3235 ± 0.0400Log unit),差异均有统计学意义($t = -8.715, -6.354$,均 $P < 0.001$)。本研究观察组纳入 OSAHS 患者 70 例,其中轻度 12 例,中度 17 例,重度 41 例。不同严重程度 OSAHS 患者和对照组受检者平均 MPOD 值、最大 MPOD 值比较,差异有统计学差异($F = 45.847, 16.686$,均 $P < 0.001$),OSAHS 病情越严重,患者平均 MPOD 值和最大 MPOD 值均越小(表 1,图 2)。

2.2 MPOD 值与 AHI 的相关性分析 对照组和观察组 AHI 分别为 3.281±1.0914、41.586±24.7127 次/h,观察组中轻、中、重度 OSAHS 患者 AHI 分别为 11.125±2.9077、22.035±4.7218、58.607±17.4490 次/h。Pearson 相关性分析结果显示,本研究纳入受检者平均 MPOD 值和最大 MPOD 值均与 AHI 呈负相关($r = -0.685, -0.492$,均 $P < 0.001$)。

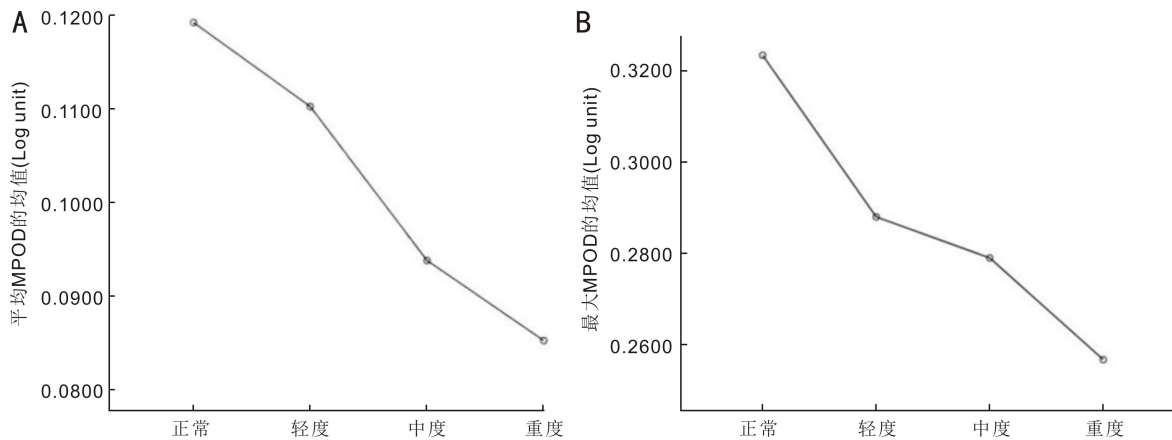


图2 两组受检者 MPOD 值比较趋势图 A:平均 MPOD 值;B:最大 MPOD 值。

3 讨论

OSAHS 是一种常见的睡眠障碍性疾病,其中 30~49 岁男性占 10%,女性占 3%;50~70 岁男性占 17%,女性占 9%^[15]。随着人口老龄化、肥胖率及诊断技术的提高,OSAHS 的发病率呈逐年上升的趋势,并逐渐成为一个全球性的健康问题。鉴于 OSAHS 广泛影响全身多系统,且其发病率逐年上升,故进一步了解 OSAHS 对全身各系统的影响显得尤其重要,以对其影响做到早期干预,进一步防止某些疾病的发生发展。近年来,OSAHS 对眼底疾病的影响,尤其对视网膜的影响也逐渐被重视和研究。但多集中于视乳头视网膜神经纤维层厚度方面的研究^[4-6,8],少有对 OSAHS 患者黄斑区视网膜情况的观察研究。

黄斑是视觉最敏感部位,其功能异常将直接影响视觉质量。黄斑色素主要分布于视网膜亨利纤维层、视网膜感光细胞外节膜盘及内层视网膜,由叶黄素和玉米黄素组成,在黄斑中央浓度最高,具有强大的抗氧化和对蓝光的滤过及清除氧自由基的光防护作用,能在一定程度上阻止视网膜及视网膜色素上皮的损害,在维持黄斑正常功能方面起着重要作用^[16]。而活体检测黄斑色素密度难度大,目前各种方法均为通过光学检测技术测量活体黄斑色素的浓度,即 MPOD,其测量方法主要分为主观及客观两种,主观方法主要代表为异色闪烁光密度测量法(heterochromatic flicker photometry, HFP)、动态光密度测量法(motion photometry);客观方法主要代表为自体荧光光谱测量法(fundus autofluorescence, AF)及眼底光谱反射测量法(fundus reflectometry, FR)。既往发现不同测量方式之间得出的 MPOD 值一致性较差。本研究采用数字眼底照相检查仪检测 MPOD 值,这是一种新型数字眼底照相检查仪,其采用眼底光谱反射测量法获得眼底图像,通过对图像的处理获得 MPOD,其检测时间短、重复检测一致性较好,患者容易配合。MPOD 是黄斑色素密度的体现及黄斑的功能评价指标, MPOD 是黄斑色素吸收光线特性^[11-12]的度量,数值上常用反射率(入射光量与反射光量之比)倒数的十进制对数表示^[11],以 Log unit 为单位。目前研究已发现许多眼底视网膜疾病可能与黄斑 MPOD 值减少密切相关,如 ARMD 患者 MPOD 较正常对照组有明显减低^[13-14],糖尿病患者的 MPOD 也有所减少^[17],最近有报道开角型青光眼患者 MPOD 亦有所降低^[18]。

本研究发现,OSAHS 患者的平均/最大 MPOD 值均显著小于对照组($P < 0.001$),且进一步按照 OSAHS 严重程

度进行分组比较,发现 OSAHS 越重的患者平均/最大 MPOD 减少越明显,且平均/最大 MPOD 均与 AHI 呈显著负相关关系($P < 0.001$)。分析 OSAHS 患者 MPOD 减少的原因可能有以下几点:(1) OSAHS 患者黄斑色素消耗过大。多项研究证实 OSAHS 导致的慢性间歇低氧将导致机体氧化应激反应增强,氧自由基增多^[19],而叶黄素通过清除氧自由基保护黄斑功能,故氧化应激增强状态下,叶黄素消耗量极度增加,故引起 MPOD 减少。(2) 黄斑色素聚集环境损伤。OSAHS 患者睡眠期间断上呼吸道阻塞可导致缺氧、平均氧饱和度及最低氧饱和度降低,反复缺氧可导致视网膜神经节细胞受到损害、凋亡,视网膜变薄,导致黄斑色素聚集的微环境改变,从而导致 MPOD 的减少,而黄斑色素的进行性减少对黄斑区视细胞的保护功能进一步减弱,黄斑区视网膜微环境将进一步破坏,影响黄斑色素的聚集。本研究也发现, MPOD 与 AHI 呈明显的负相关性,即患者病情越严重,其平均及最大 MPOD 值减少越明显。(3) 视网膜微血管的改变。黄斑色素不能自身合成,需通过饮食摄入而进入血液循环,到达视网膜组织后高度选择性地集中在黄斑中心凹附近, OSAHS 患者夜间睡眠过程中断的缺氧导致内层视网膜的微血管异常^[20]。关于 OSAHS 在系统性疾病中的病理生理学作用研究,主要证明其对血管的影响,这类患者表现为睡眠期间反复上呼吸道阻塞,随之而来的是血氧分压(PaO_2)的降低及二氧化碳分压(PaCO_2)的升高,间断的血管功能不全导致短暂的血氧不足及血管阻力增加,从而影响黄斑色素在黄斑中心的聚集。张兰兰等^[21]发现 OSAHS 患者的眼动脉、睫状后动脉、视网膜中央动脉的管腔内径和血液流速均发生改变,其眼部血管自主调节功能较正常对照者减弱,且眼部血流(ocular blood flow, OBF)的减少常常在造成损伤之前就发生了,而引起这种减少的最主要原因是血管调节异常导致低灌注压及自动调节不足,从而导致眼灌注的不稳定,引起局部缺血损伤,影响血液中黄斑色素向黄斑的聚集,最终导致 MPOD 值减少。

综上所述,本研究发现 OSAHS 患者黄斑区平均/最大 MPOD 值明显减少,其减少的程度与 OSAHS 的严重程度密切相关。黄斑色素是维持黄斑正常功能的一项重要指标,我们推测 OSAHS 可能是黄斑疾病的高危因素,但因本研究持续时间短,不能确定 OSAHS 患者中黄斑疾病的发病率,在以后的研究中将进一步追踪 OSAHS 与黄斑疾病发病率的关系。其次,本研究样本量较小,且未能对

OSAHS患者进行黄斑色素体外补充干预,对OSAHS患者补充黄斑色素之后黄斑功能是否有所改善不清楚,需在后续的研究中进一步探讨。

参考文献

- 1 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
- 2 Hashim SP, Al MF, Farouk M, *et al.* Prevalence of glaucoma in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea; ocular morbidity and outcomes in a 3-year follow-up study. *Eye(Lond)* 2014; 28(11): 1304-1309
- 3 Xin C, Zhang W, Wang L, *et al.* Changes of visual field and optic nerve fiber layer in patients with OSAS. *Sleep Breath* 2015; 19(1): 129-134
- 4 陈莲, 王延辉, 杨帆, 等. 视网膜中央静脉阻塞与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的相关性. 眼科新进展 2019; 39(2): 183-186
- 5 Liguori C, Palmieri MG, Pierantozzi M, *et al.* Optic Nerve Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea: An Electrophysiological Study. *Sleep* 2016; 39(1): 19-23
- 6 Sun CL, Zhou LX, Dang Y, *et al.* Decreased retinal nerve fiber layer thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome: A meta analysis. *Medicine(Baltimore)* 2016; 95(32): e4499
- 7 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
- 8 Zengin MO, Tuncer I, Karahan E. Retinal nerve fibre layer thickness changes in obstructive sleep apnea syndrome; one year follow-up results. *Int J Ophthalmol* 2014; 7(4): 704-708
- 9 Bone RA, Landrum JT, Mayne ST, *et al.* Macular pigment in donor eyes with and without AMD: a case-control study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(1): 235-240
- 10 董宁, 肖林, 储利群, 等. 104例青年人黄斑色素密度的调查分析. 重庆医学 2012; 41(10): 978-982

- 11 Stringham JM, Hammond BR, Wooten BR, *et al.* Compensation for light loss resulting from filtering by macular pigment: relation to the S-cone pathway. *Optom Vis Sci* 2006; 83(12): 887-894
- 12 Whitehead AJ, Mares JA, Danis RP. Macular pigment: a review of current knowledge. *Arch Ophthalmol* 2006; 124(7): 1038-1045
- 13 Xue TR, Hong G, Xu H, *et al.* Measurement of macular pigment optical density among healthy Chinese people and patients with early-stage age-related macular degeneration. *Int J Ophthalmol* 2015; 8(6): 1190-1195
- 14 Meyer Zu Westrup V, Dietzel M, Zeimer M, *et al.* Changes of macular pigment optical density in elderly eyes: a longitudinal analysis from the MARS study. *Int J Retina Vitreous* 2016; 2: 14
- 15 周颖倩, 叶京英. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的发病机制及相应的个体化治疗策略. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志 2016; 51(11): 877-880
- 16 Ctori I, Huntjens B. The Association between foveal morphology and macular pigment spatial distribution; an ethnicity study. *PLoS One* 2017; 12(1): e0169520
- 17 Chong YS, Hong G, Jun X, *et al.* Association of macular pigment optical density with early stage of non-proliferative diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Ophthalmol* 2016; 9(10): 1433-1438
- 18 Ji Y, Zuo C, Lin M, *et al.* Macular Pigment Optical Density in Chinese Primary Open Angle Glaucoma Using the One - Wavelength Reflectometry Method. *J Ophthalmol* 2016; 2016: 2792103
- 19 Williams R, Lemaire P, Lewis P, *et al.* Chronic intermittent hypoxia increases rat sternohyoid muscle NADPH oxidase expression with attendant modest oxidative stress. *Front Physiol* 2015; 6: 15
- 20 王小铁, 李猛, 丁秀, 等. 光学相干体层摄影血管成像技术在评估 OSAS 患者视网膜微血管改变中的应用. 中华医学杂志 2017; 97(32): 2501-2505
- 21 张兰兰, 宋璐, 范艳锋, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的眼血流变化. 中华眼科杂志 2012; 154(1): 200-205