

# 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者 视网膜神经纤维层厚度的观察

李新宇 王 娟 徐玲娟 李贵刚

**摘 要** **目的** 研究阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 患者的视网膜神经纤维层厚度 (retinal nerve fiber layer, RNFL)。**方法** 连续选取主诉睡眠呼吸暂停的患者以及健康体检者进行多导睡眠检测和详细的眼科检查,最终 Apnea - Hypopnea 指数  $\geq 5$  的 43 例 OSAHS 患者纳入 OSAHS 组,Apnea - Hypopnea 指数  $< 5$  的 36 例健康体检者纳入对照组,两组患者年龄、性别、身体质量指数差异均无统计学意义。对所有受试者进行血氧饱和度和眼压测量,并使用 Stratus OCT 3000 检测受试者上方、下方、鼻侧、颞侧和平均视网膜神经纤维层厚度。对所有受试者规律随访 12 个月。**结果** OSAHS 组和对照组平均血氧饱和度分别为  $89.87\% \pm 3.69\%$  和  $96.11\% \pm 1.51\%$ ,差异有统计学意义 ( $t = 2.43, P = 0.04$ );初诊和 12 个月时,两组患者之间眼压差异均无统计学意义 ( $t = 7.32, P = 1.37; t = 5.94, P = 0.86$ );OSAHS 组平均 RNFL 厚度初诊测量值为  $103.47 \pm 6.93 \mu\text{m}$ ,12 个月时降至  $96.82 \pm 8.14 \mu\text{m}$ ,在随访期内出现渐进性下降;对照组初诊和 12 个月的平均 RNFL 测量值差异无统计学意义;12 个月时,OSAHS 组上方、下方和鼻侧 RNFL 厚度较对照组有所降低;平均 RNFL 厚度减少的绝对值与 AHI 呈正相关。**结论** 部分 OSAHS 患者视网膜神经纤维层厚度有所降低,且降低程度与 OSAHS 严重程度相关。

**关键词** 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 光学相干断层扫描 视网膜神经纤维层厚度

**中图分类号** R76

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.11.028

**Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome.** Li Xinyu, Wang Juan, Xu Lingjuan, et al. Department of Ophthalmology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei 430030, China

**Abstract** **Objective** To observe the retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods** Healthy people and patients complained of sleep apnea were continuously selected, received polysomnography and detailed eye examination. Forty three patients with OSAHS whose Apnea - Hypopnea index  $\geq 5$  and 36 healthy people whose Apnea - Hypopnea index  $< 5$  were enrolled in this prospective study. There were no significant differences between the two groups of patients with age, sex, body mass index. The oxygen saturation and intraocular pressure were examined, and Stratus OCT 3000 was used to examine the RNFL thickness. The follow up time was 12 months. **Results** The average oxygen saturation in OSAHS group and the control group were  $89.87\% \pm 3.69\%$  and  $96.11\% \pm 1.51\%$ , and the difference was statistically significant ( $t = 2.43, P = 0.04$ ). At the first visit and the 12th month, there was no significant change in IOP between OSAHS group and the control group ( $t = 7.32, P = 1.37; t = 5.94, P = 0.86$ ). The average RNFL thickness at the first visit was  $103.47 \pm 6.93 \mu\text{m}$ , and decreased progressively to  $96.82 \pm 8.14 \mu\text{m}$  at the 12th month. In the control group, the average RNFL thickness didn't differ in 0th and 12th month. In the 12th month, statistically significance of superior, inferior and nasal RNFL thickness were found between OSAHS patients and controls at the 12th month. There was a positive correlation between apnea - hypopnea index and RNFL thickness reduction. **Conclusion** RNFL thickness decreased in some OSAHS patients, and the decrease was associated with the severity of OSAHS.

**Key words** Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; Optical coherence tomography; Retinal nerve fiber layer thickness

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 是指睡眠时上气道反复发生塌陷、阻塞而引起的睡眠时呼吸暂停和通气不足,伴有打鼾、睡眠结构紊乱,频繁发生血氧饱和度下降、白天嗜睡等症状。OSAHS 作

为多中心、脑血管疾病、内分泌系统疾病及咽喉部疾病的源头性疾病,已受到越来越多的重视。相关研究表明,OSAHS 患者中青光眼的发生率为  $5.9\% \sim 27.0\%$ ,青光眼或正常眼压性青光眼患者已构成 OSAHS 的高危人群<sup>[1-3]</sup>。OSAHS 伴发的血流动力学改变可能对视神经乳头的血液灌注产生影响,从而导致神经节细胞的丢失。青光眼导致的视野缺损只在 40% 甚至更多的视网膜节细胞轴突损害后表现显著,

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院眼科

通讯作者:李贵刚,电子信箱:guigli@163.com

因此视网膜神经纤维层厚度的测量对早期青光眼的发现有一定的参考价值。本研究对 OSAHS 患者进行 RNFL 厚度测量,以期对临床工作提供一定依据。

资料与方法

1. 一般资料:连续选取主诉睡眠呼吸暂停的患者以及健康体检者进行多导睡眠检测,Apnea - Hypopnea 指数 (apnea - hypopnea index, AHI)  $\geq 5$  者 43 例纳入 OSAHS 组,AHI  $< 5$  的 36 例健康体检者纳入对照组。两组受试者年龄、性别、身体质量指数 (body mass index, BMI) 均相匹配。本研究获得医院伦理委员会的批准,并取得受试者的知情同意。排除有以下情况的受试者:①青光眼、眼部疾病史、眼部外伤或手术史;②长期应用激素者;③酗酒者;④支气管哮喘、间质性肺疾病、高血压、脑血管疾病、糖尿病等患者。所有 OSAHS 患者均接受连续的持续正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 治疗。所有受试者的一般情况详见表 1。

表 1 OSAHS 组和对照组受试者一般资料

| 组别      | n  | 年龄 (岁)           | 男性/女性 | BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | AHI              |
|---------|----|------------------|-------|--------------------------|------------------|
| OSAHS 组 | 43 | 52.81 $\pm$ 5.27 | 26/17 | 32.60 $\pm$ 3.14         | 22.85 $\pm$ 4.11 |
| 对照组     | 36 | 54.24 $\pm$ 4.12 | 21/15 | 31.67 $\pm$ 4.13         | 1.92 $\pm$ 0.87  |

2. 检查方法:初诊时,对所有受试者进行血氧饱和度、多导睡眠检测和详细的眼部检查,包括裂隙灯显微镜、Goldmann 眼压计、医学验光、眼底和视野检查等。所有患者规律随访 12 个月,在 0 (初诊)、3、6、9、12 个月时,使用 Stratus OCT 3000 (德国 Carl Zeiss 公司) 测量平均 RNFL 厚度和上方、下方、鼻侧和颞侧 4 个象限的 RNFL 厚度。测量方法:嘱被检眼注视镜头内闪烁视标,如果被检眼固视不佳,则对侧眼注视镜头外闪烁视标,借以调整被检眼注视方位,以视乳头及其周围区域为扫描部位,以视盘为中央,进行直径 3.4mm 圆周的视网膜神经上皮层扫描,利用 OCT 测量软件得到 RNFL 厚度。所有测量均由同一位操作熟练的医师进行。

3. 统计学方法:使用 SPSS 19.0 统计软件包对测量结果进行统计学分析,以独立样本 *t* 检验检测初诊时两组患者的平均血氧饱和度和眼压,以独立样本 *t* 检验和配对 *t* 检验分别检测 RNFL 厚度的组间和组内差异,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. 平均血氧饱和度 (SaO<sub>2</sub>):初诊时,OSAHS 组和对照组平均血氧饱和度分别为 89.87%  $\pm$  3.69% 和 96.11%  $\pm$  1.51%,差异有统计学意义 ( $t = 2.43, P = 0.04$ ),详见表 1。

2. 眼压:初诊时,OSAHS 组和对照组眼压分别为 16.74  $\pm$  4.98mmHg 和 17.43  $\pm$  5.70mmHg,差异无统计学意义 ( $t = 7.32, P = 1.37$ );12 个月时,OSAHS 组和对照组眼压分别为 15.41  $\pm$  4.47mmHg 和 16.82  $\pm$

5.41mmHg,差异无统计学意义 ( $t = 5.94, P = 0.86$ )。

3. RNFL 厚度:(1) OSAHS 组平均 RNFL 厚度在随访期内出现渐进性下降 (图 1),初诊测量值 103.47  $\pm$  6.93  $\mu$ m,12 个月时降至 96.82  $\pm$  8.14  $\mu$ m,差异有统计学意义 ( $t = -3.67, P = 0.02$ );对照组初诊和 12 个月的平均 RNFL 测量值差异无统计学意义 ( $t = 4.62, P = 0.74$ )。(2) 初诊时,各象限 RNFL 厚度在两组患者之间差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ ),12 个月时,OSAHS 组患者上方、下方和鼻侧 RNFL 厚度较对照组有所降低 ( $t = 3.25, P = 0.02$ ;  $t = 10.47, P = 0.01$ ;  $t = 6.14, P = 0.00$ )。(3) 直线相关显示,12 个月时平均 RNFL 厚度减少的绝对值与 AHI 呈正相关 ( $r = 0.41, P = 0.02$ )。

表 2 OSAHS 组和对照组受试者 RNFL 厚度 ( $\mu$ m,  $\bar{x} \pm s$ )

| 分组 | OSAHS 组            |                    | 对照组                |                    |
|----|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|    | 初诊                 | 12 个月              | 初诊                 | 12 个月              |
| 平均 | 103.47 $\pm$ 6.93  | 96.82 $\pm$ 8.14   | 102.86 $\pm$ 5.97  | 102.75 $\pm$ 6.42  |
| 上方 | 118.91 $\pm$ 15.11 | 107.42 $\pm$ 14.42 | 116.79 $\pm$ 14.21 | 117.42 $\pm$ 15.65 |
| 下方 | 127.32 $\pm$ 17.74 | 115.12 $\pm$ 15.57 | 125.96 $\pm$ 16.64 | 125.54 $\pm$ 15.58 |
| 鼻侧 | 89.24 $\pm$ 12.89  | 84.14 $\pm$ 14.37  | 88.84 $\pm$ 10.01  | 87.79 $\pm$ 8.14   |
| 颞侧 | 82.75 $\pm$ 10.76  | 81.14 $\pm$ 11.89  | 81.48 $\pm$ 12.21  | 80.03 $\pm$ 10.87  |

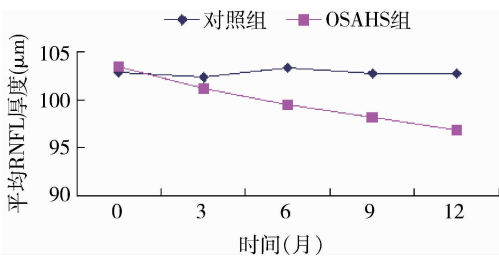


图 1 OSAHS 组和对照组随访期内平均 RNFL 厚度

讨 论

国外一些循证医学研究显示,OSAHS 和青光眼的发生、发展之间存在一定联系。Lin 等<sup>[4]</sup>对 247 名 OSAHS 患者和 38 名健康体检者进行观察分析,最终发现 OSAHS 组中发现正常眼压性青光眼 (normal tension glaucoma, NTG) 患者 12 例,NTG 患病率高于正常对照组 ( $P = 0.003$ ),中至重度 OSAHS 患者中,NTG 患病率为 7.1%。Lin 等<sup>[5]</sup>对 1012 例 OSAS 患者及 6072 例健康者进行对照研究,在规避糖尿病、高血压、冠心病、肥胖等危险因素后,OSAHS 患者 5 年内发展为原发性开角型青光眼的风险高于对照组。赵春梅等<sup>[6]</sup>对 OSAHS 患者与非 OSAHS 患者进行 24h 眼压的对照研究,OSAHS 组 21:00、1:00、5:00 的

眼压、眼压峰值及眼压差均高于非 OSAHS 组。虽然很多研究指出青光眼与 OSAHS 之间存在联系,但仍有部分研究认为 OSAHS 人群与普通人群的青青光眼发生率差异无统计学意义。Girkin 等<sup>[7]</sup>的研究表明青光眼人群中 OSAHS 的发生率较正常人群高,但这一结论在规避了肥胖、高血压、代谢异常等其他危险因素后,差异无统计学意义。

本研究通过光学相干断层扫描对 43 例 OSAHS 患者和 36 例健康体检者的 RNFL 厚度进行客观测量,研究发现随访期内 OSAHS 患者平均 RNFL 厚度持续性降低,12 个月时上方、下方和鼻侧神经纤维层厚度低于对照组,这说明视神经边缘的轴突发生弥漫性丢失。直线相关显示 OSAHS 患者平均 RNFL 厚度减少的绝对值与 AHI 呈正相关,这表明重度 OSAHS 患者更有可能发生持续性的 RNFL 变薄。因此,OSAHS 患者在耳鼻喉科常规治疗的同时,有必要定期进行眼底和视野检查。

除眼压升高以外,血管和其他病理机制也有可能参与青光眼视神经损害。睡眠呼吸紊乱所致的慢性血流动力学改变及反复发作的严重组织缺氧可能是导致视神经缺氧损伤的原因。作为全身循环的一部分,视乳头的血液调节也受到全身血液的生理机制调节,如心率、心排出量、血压、血液黏滞性等。OSAHS 患者在睡眠时,气道阻塞的反复发作以及随之产生的低氧血症、高碳酸血症、胸廓内压力的改变,有可能引起自发性的血流动力学和神经内分泌反应,从而影响视神经的血液循环,导致组织缺氧,进而引起视网膜神经节细胞的丢失。由 OSAHS 引起的夜间血管改变可能是 RNFL 变薄和青光眼性视神经改变的原因。OSAHS 患者的睡眠状态与低氧血症和高碳酸血症导致的换气动力减低有关。低氧血症会引起血管收缩剂(内皮素)生成增多和血管舒张剂(一氧化氮)生成减少。OSAHS 引起的低氧血症导致血管收缩-舒张平衡被打破,血管舒张明显减少,血管阻力增加,从而影响视乳头的血液和氧灌注<sup>[8]</sup>。睡眠时的低氧血症间接增加颅内压力、降低脑灌注压,也可能引起患者的视神经血供紊乱<sup>[9]</sup>。

睡眠呼吸紊乱还可能影响视神经血管灌注的自主调节能力而降低眼部灌注压(ocular perfusion pressure, OPP),导致眼内灌注的不稳定,而 OPP 的降低可引起眼球局部缺血及再灌注损伤从而导致神经细胞的死亡。有研究显示 OSAHS 患者眼部血管自主调节功能较正常对照者减弱,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<sup>[10]</sup>。OSAHS 还可引起氧化应激而导致氧自由基增多,而自由基水平提高可能导致局部微循环障碍,自由基引起青光眼的级联反应是小梁网、视网膜神经节细胞、视神经进行性退行性改变的综合结果。此外, Kiekens 等认为 CPAP 治疗可导致夜间眼压的增高,这也可能是 RNFL 厚度降低的原因之一。

综上所述,部分 OSAHS 患者视网膜神经纤维层厚度有所降低,且降低程度与 OSAHS 严重程度相关。由于本研究样本量较小,且缺乏长期的随访研究,因此还需要进行大样本多中心的临床研究,从而进一步明确 OSAHS 与青光眼发生、发展之间的关系。由于青光眼患者的 RNFL 厚度降低发生于可察觉的视野缺损之前,因此,OSAHS 患者应遵医嘱定期随访,以明确有无 RNFL 厚度的进展性降低及青光眼性视神经改变。

#### 参考文献

- 1 Bendel RE, Kaplan J, Heckman M, *et al.* Prevalence of glaucoma in patients with obstructive sleep apnoea: across - sectional case - series [J]. *Eye* :Lond, 2008, 22(9):1105 - 1109
- 2 Khandgave TP, Puthran N, Ingole AB, *et al.* The assessment of sleep apnoea as a risk factor in glaucoma [J]. *J Clin Diagn Res*, 2013, 7(7):1391 - 1393
- 3 Faridi O, Park SC, Liebmann JM, *et al.* Glaucoma and obstructive sleep apnoea syndrome [J]. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2012, 40(4): 408 - 419
- 4 Lin PW, Friedman M, Lin HC, *et al.* Normal tension glaucoma in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome [J]. *Glaucoma*, 2011, 20(9): 553 - 558
- 5 Lin CC, Hu CC, Ho JD, *et al.* Obstructive sleep apnea and increased risk of glaucoma: a population - based matched - cohort study [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(8):1559 - 1564
- 6 赵春梅,喻昌利,张云玲,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者眼压的变化观察 [J]. *中国综合临床*, 2013, 29(1): 48 - 53
- 7 Girkin CA, McGwin G Jr, McNeal SF, *et al.* Is there an association between pre - existing sleep apnoea and the development of glaucoma? [J]. *Br J Ophthalmol*, 2006, 90(6): 679 - 681
- 8 Stiefel P, Sanchez - Armengol MA, Villar J, *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome, vascular pathology, endothelial function and endothelial cells and circulating microparticles [J]. *Arch Med Res*, 2013, 44(6):409 - 414
- 9 Stein JD, Kim DS, Mundy KM, *et al.* The association between glaucomatous and other causes of optic neuropathy and sleep apnea [J]. *Am J Ophthalmol*, 2011, 152(6):989 - 998
- 10 张兰兰,宋璐,范艳峰,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的眼血流变化 [J]. *中华眼科杂志*, 2012, 48(7): 631 - 636

(收稿日期:2015 - 03 - 26)

(修回日期:2015 - 03 - 31)