

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对患者超声骨密度及骨代谢标志物的影响

黄占强 曹亚文 王 娜 霍 静 丁华杰 齐海花 曹俊杰

摘要 目的 明确不同程度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)对患者超声骨密度、骨代谢标志物的影响及与骨质疏松之间是否相关。方法 通过多导睡眠监测(polysomnography, PSG)确诊为 OSAHS 患者 89 例,依据睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)分为轻度组($n=29$)、中度组($n=30$)、重度组($n=30$)3 组,对照组为排除 OSAHS 患者 36 例,记录所有受试患者一般资料、骨代谢标志物数值及 T 值,比较各组值之间差异及与 AHI 是否存在相关性。结果 中、重度组患者血总 1 型前胶原氨基端延长肽(tPINP)、 β 胶原特殊序列(β -CTX)值较轻度及对对照组 OSAHS 患者升高,差异有统计学意义($P<0.05$),Pearson 相关分析显示 OSAHS 组患者 BMI、tPINP、 β -CTX 水平及 T 值与 AHI 呈相关性($P<0.05$)。结论 OSAHS 患者依据轻重程度发生骨质疏松的风险逐渐增大,缺氧可能是诱发因素。

关键词 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 骨代谢标志物 超声骨密度 骨质疏松

中图分类号 R563.9

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.03.028

Effect of Obstructive Sleep Apnea - Hypopnea Syndrome on Ultrasound Bone Mineral Density and Bone Metabolic Makers in Patients.

Huang Zhanqiang, Cao Yawen, Wang Na, et al. Department of the Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Hebei 067000, China

Abstract Objective To identify the effects of ultrasound bone mineral density and bone metabolism markers in patients with different degrees of OSAHS and whether there is any correlation with osteoporosis. **Methods** Eighty nine subjects with OSAHS diagnosed by polysomnography, divided into mild OSAHS ($n=29$) group, moderate OSAHS ($n=30$) group, severe OSAHS ($n=30$) group. Thirty-six subjects excluded OSAHS as control group. All the subjects were recored the general information, bone metabolism marker and T score. The difference among the groups was compared and the correlation with AHI was analyzed. **Results** The serum β -CTX, tPINP value of subiects with moderate and severe OSAHS was significantly higher than the subjects with mild OSAHS and control group ($P<0.05$). The results of Pearson correlation analysis showed that the BMI, β -CTX, tPINP and T value were correlated with AHI ($P<0.05$). **Conclusion** The risk of osteoporosis increases gradually on the base of the severity of OSAHS patients. Hypoxia may be the induction factor.

Key words OSAHS; Bone metabolism marker; Ultrasound bone mineral density; Osteoporosis

OSAHS 是以睡眠呼吸节律异常及通气功能异常为主要表现的一组疾病,包括复发性的睡眠呼吸暂停和间歇缺氧发作。缺氧引起内皮功能障碍、氧化应激增加和交感神经活动^[1]。国外文献显示 OSAHS 与骨密度存在关联的相关研究有限^[2-4]。发生在睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的缺氧对骨代谢有负面影响,慢性缺氧加速骨的再吸收通过下调成骨分化和加速破骨细胞活动^[5,6]。本研究明确骨密度和骨代谢标志物在 OSAHS 患者及非 OSAHS 患者的差异,评估 AHI 和骨转换标志物及超声骨密度之间的关联。

对象与方法

1. 研究对象:选取 2016 年 3 月~2018 年 12 月于笔者医院老年病科住院期间行 PSG 确诊 OSAHS 的患者 89 例,根据《睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南》标准^[7]。依据 AHI 分为轻、中、重度 3 组,AHI 是指在睡眠过程中每小时低通气加呼吸暂停发生次数总和,AHI ≥ 5 次/小时有 OSAHS,轻度组(5 次/小时 \leq AHI < 15 次/小时)29 例、中度组(15 次/小时 \leq AHI < 30 次/小时)30 例、重度组(AHI ≥ 30 次/小时)30 例,对照组为排除 OSAHS 患者 36 例,所有受试患者均来自本地区。排除标准:慢性肾病、慢性阻塞性肺疾病、风湿性疾病、既往有导致代谢障碍的疾病,如甲状腺功能亢进、神经性厌食症、恶性肿瘤等疾病,接受骨质疏松治疗或药物治疗可能影响骨代谢

基金项目:河北省承德市科技局项目(201701A046)

作者单位:067000 承德医学院附属医院

通讯作者:曹俊杰,电子信箱:ejjkel@126.com

(非甾体类抗炎药、噻嗪类、华法林、肝素、激素替代治疗)及接受过持续气道正压通气治疗的患者。研究经过承德医学院附属医院医学伦理学委员会同意。

2. 研究方法:(1)体格检查:记录受试患者身高、体重,计算体重指数(body mass index, BMI)。BMI = 体重(kg)/身高(m)²。(2)检验指标:所有受试患者抽血检验骨代谢标志物,包括一般生化标志物:血磷(P)、血钙(Ca);骨代谢调控激素:甲状旁腺激素(PTH)、血清25羟-维生素D(25OHD);骨转换标志物:β胶原特殊序列(β-CTX)、总I型前胶原氨基端延长肽(tP1NP)等,通过骨代谢标志物评估间接评估骨代谢情况。(3)骨密度检测:采用超声骨密度仪应用定量超声法(quantitative ultrasound, QUS)测量T值,QUS检查由经培训的专人采用韩国OsteoSys公司的ONOST-3000超声骨密度检查仪测定受试者右侧跟骨骨密度T值。低骨量和骨质疏松症的诊断依据世界卫生组织(WHO)给出的标准,即T值>-1.0SD为正常骨密度,在-2.5SD<T值≤-1.0SD定义为低骨量,T值≤-2.5SD定义为骨质疏松症。(4)睡眠监测:所有患者接受整夜睡眠监测仪(型号:

美国飞利浦 Alice-PDX)检测(>7h),测试前8h所有患者停用镇静类药物或其他兴奋类饮料,如浓茶、咖啡、可乐等,记录所有患者睡眠呼吸暂停低通气指数。

3. 统计学方法:采用SPSS 21.0统计学软件对数据进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间计量资料比较应用t检验,计数资料率的比较采用 χ^2 检验,多组间比较采用Dunnnett-t检验,直线相关分析采用Pearson相关分析,以P<0.05为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况比较:轻、中、重度OSAHS组与对照组年龄、性别、基础疾病比较,差异无统计学意义(P>0.05),轻、中度OSAHS组与对照组体重指数比较,差异无统计学意义(P>0.05),轻度OSAHS组与中度OSAHS组体重指数比较,差异无统计学意义(P>0.05),重度OSAHS组与对照组体重指数比较,差异有统计学意义(P<0.05),轻、中度OSAHS组与重度OSAHS组体重指数比较,差异有统计学意义(P<0.05,表1)。

表1 4组患者一般情况比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	对照组(n=36)	轻度OSAHS组(n=29)	中度OSAHS组(n=30)	重度OSAHS组(n=30)
年龄(岁)	65.06 ± 5.38	63.45 ± 6.16	64.37 ± 4.43	64.50 ± 8.02
男性/女性	23/3	20/9	19/11	21/9
体重指数(kg/m ²)	26.50 ± 3.04 [#]	27.01 ± 2.66 [#]	29.95 ± 2.62 [*]	25.45 ± 1.92
基础疾病				
糖尿病	6(16.67)	5(17.24)	5(16.67)	4(14.67)
高血压	7(19.44)	5(17.24)	6(20.00)	6(0.00)
冠心病	4(11.11)	3(10.34)	3(10.00)	4(13.33)
AHI	3.70 ± 0.93	8.50 ± 6.25	19.98 ± 3.51	47.48 ± 12.53

与对照组比较,*P<0.05;与重度OSAHS组比较,[#]P<0.05

2. 两组骨代谢标志物指标比较:对照组与轻、中、重度OSAHS组血Ca、P、25OHD、PTH比较,差异无统计学意义(P>0.05),中、重度OSAHS组血tP1NP、β-

CTX值较轻度及对照组增加,差异有统计学意义(P<0.05),重度OSAHS组血tP1NP、β-CTX值与中度OSAHS组比较,差异无统计学意义(P>0.05,表2)。

表2 对照组与实验组骨代谢标志物指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)	25OHD(nmol/L)	PTH(pg/ml)	tP1NP(μg/L)	β-CTX(ng/ml)
对照组	2.30 ± 0.10	1.00 ± 0.11	44.17 ± 12.00	34.23 ± 5.73	40.52 ± 5.77	0.42 ± 0.90
轻度OSAHS组	2.30 ± 0.15	1.03 ± 0.14	45.64 ± 9.60	34.56 ± 5.97	42.14 ± 6.99	0.42 ± 0.10
中度OSAHS组	2.35 ± 0.72	1.05 ± 0.32	46.03 ± 13.26	37.61 ± 5.03	48.95 ± 5.17 ^{*#}	0.57 ± 0.96 ^{*#}
重度OSAHS组	2.70 ± 0.22	1.00 ± 0.21	44.94 ± 10.98	37.84 ± 6.39	55.45 ± 10.48 ^{*#}	0.64 ± 0.12 ^{*#}

与对照组比较,*P<0.05;与轻度OSAHS组比较,[#]P<0.05

3. 对照组患者与轻、中、重度OSAHS组患者骨质疏松发生率的比较:4组患者骨质疏松发生率分别为:对照组19.44%,轻度OSAHS组20.69%,中度

OSAHS组20.30%,重度OSAHS组26.67%,通过多样本构成比之间的多重比较,对照组与实验组骨质疏松发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05),轻、

中、重度 OSAHS 组与对照组及中、重度 OSAHS 组与轻度 OSAHS 组骨质缺钙发生率比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),中度 OSAHS 组与重度 OSAHS 组骨质缺钙发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),轻、中、重度 OSAHS 组与对照组及中、重度 OSAHS 组与轻度 OSAHS 组正常骨密度发生率比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),中度 OSAHS 组与重度 OSAHS 组正常骨密度发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$,表 3)。

表 3 4 组患者骨质疏松发生率的比较 [n(%)]

组别	T 值 \leq	$-2.5SD <$	T 值 \geq
	$-2.5SD$	T 值 $< 1.0SD$	$1.0SD$
对照组	7(19.44)	5(13.89)	24(66.67)
轻度 OSAHS 组	6(20.69)	8(27.59)*	15(51.72)
中度 OSAHS 组	6(20.30)	14(46.67)*#	10(33.33)
重度 OSAHS 组	8(26.67)	13(43.33)*#	9(30.00)

与对照组比较,* $P < 0.05$;与轻度 OSAHS 组比较,# $P < 0.05$

4. 各项指标与 AHI 的相关性分析:通过 Pearson 相关性分析显示, β -CTX、tP1NP、BMI、PTH 与 AHI 呈正相关 ($P < 0.05, r > 0$),血 P、血 Ca、25OHD 与 AHI 无相关性 ($P > 0.05$,表 4)。

表 4 AHI 与各组指标的相关性分析

各组指标	AHI	
	P	r
Ca	0.117	0.141
P	0.083	-0.156
25OHD	0.263	-0.100
PTH	0.015	0.210
tP1NP	< 0.01	0.500
β -CTX	< 0.01	0.626
BMI	< 0.01	0.578

5. T 值与 AHI 相关性分析:通过 Pearson 相关性分析显示, T 值与 AHI 呈负相关 ($P < 0.01, r = -0.312$,图 1)。

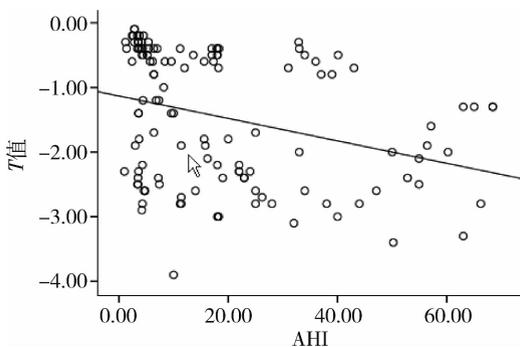


图 1 AHI 与 T 值相关性分析

讨 论

本研究中骨密度测量是通过超声骨密度仪应用跟骨定量超声法测量 T 值,QUS 利用超声对物质结构、密度及材料的特征表现来测量骨的质量,具有操作简便、携带方便、费用低廉等优点,QUS 检查的超声声速和宽频振幅衰减这两个物理指标能够分别反映骨量和骨小梁结构这两方面的信息。在全面评估骨质疏松程度和预测骨折风险性方面有较高的价值。研究表明 QUS 具有良好的骨质疏松临床应用价值,在没有 DXA 的情况下可以用 QUS 代替^[8]。

双能 X 线吸收测定法(dualenergy X-rayabsorptiometry,DXA)是目前临床上诊断骨质疏松的金标准,但该设备价格昂贵,并有一定的放射线,该仪器相对于 DXA 检测骨密度优势在于对患者无辐射。胡一顺等^[9]研究显示 QUS 测定骨强度指数(stiffness index,STI)与 DXA 测定 BMD 有较好的相关性和一致性,虽然 QUS 诊断骨质疏松的检出率要明显低于 DXA,但骨量异常(包括骨量减少和骨质疏松)的检出率则明显高于 DXA。Bossy 等^[10]研究认为超声速率可以反映骨强度、骨密度、骨弹性和脆性,从物的生物力学角度看优于单纯的骨密度测量,尤其适用于外周皮质骨测量。Hartl 等^[11]研究认为定量超声独立于 BMD 有预测骨折风险的价值,且定量超声以其非创伤性、无辐射及操作简单等优点弥补了 DXA 或骨活检的缺陷。该仪器应用于全科医学科、老年病科,可以最大程度多病种患者的骨质疏松检出率,服务于临床,指导治疗,如应用于基层可作为骨质疏松的筛查。

国外研究显示 OSAHS 患者的间歇缺氧对骨代谢产生负性作用。缺氧增加动物模型和人类破骨细胞的体积和数量,通过增加白介素-6(IL-6)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)的表达提升破骨细胞的作用,减少破骨细胞成熟和分化^[12-14]。Uzkeser 等^[3]和 Tomiyama 等^[4]研究发现为 OSAHS 患者骨代谢的损伤提供了证据。Tomiyama 等^[4]研究 50 例有 OSAHS 的患者和 15 例对照患者,研究发现骨吸收标志物尿液 CTX 和细胞因子水平在严重 OSAHS 患者与对照组及轻度 OSAHS 患者升高有意义,记录经过 3 周无创气道正压通气治疗,这些尿液 CTX 及细胞因子水平减低。Sforza 等^[2]研究老年患者发现股骨和脊柱的 BMD 值在 OSAHS 组高于对照组。Terzi 等^[15]研究显示,血 β -CTX 水平也同样升高在 OSAHS 组,OSAHS 与 BMD 呈负性作用,本

研究提示 AHI 与 T 值呈负相关,支持 OSAHS 与 BMD 呈负性作用。缺氧也刺激脂肪细胞生成,脂肪细胞和破骨细胞起源于相同的前体细胞,脂肪生成阻止成骨细胞分化^[16]。本研究显示体重指数与 OSAHS 程度轻重呈正相关,提示肥胖患者发生骨质疏松的风险增加可能与缺氧有关。缺氧引起骨质疏松可能的机制是组织细胞长时间缺氧引起胃肠道淤血,导致胃肠道对钙的吸收减弱,同时缺氧导致肾脏合成维生素 D 减少,从而使钙离子在肠道和肾小管的重吸收减少,导致骨量的丢失,骨密度减低。另一方面缺氧可直接抑制成骨细胞的活性,导致骨质疏松的发生^[17]。

本研究骨代谢标志物中血 β -CTX 为骨吸收标志物,是破骨细胞活跃时的降解产物,其升高程度与破骨细胞活动度一致,本研究显示中、重度 OSAHS 组血 β -CTX 较对照及轻度 OSAHS 组升高,提示破骨细胞活动,与国外研究结果一致。血 tP1NP 为骨形成标志物,当骨形成活跃时,其在血清中含量升高,当骨密度减低及出现骨质疏松时减低,本研究显示随缺氧程度增加,tP1NP 有升高趋势,4 组患者骨质疏松发生率比较,差异无统计学意义,但轻、中、重度 OSAHS 组与对照组及中、重度 OSAHS 组与轻度 OSAHS 组骨质疏松发生率比较,差异有统计学意义。本研究 tP1NP 与 β -CTX 均升高,与王贇等^[18]、马伟等^[19]研究结果一致,提示 OSAHS 患者处于高骨转换率状态,在 OSAHS 影响下骨吸收与骨形成过程失衡,骨吸收程度高于骨形成,导致骨质疏松发生。本研究显示 AHI 与 BMI、 β -CTX、tP1NP 呈正相关,与 T 值呈负相关,因此针对骨质疏松患者,如合并 OSAHS,在应用药物及其他方式治疗骨质疏松同时,应积极改善患者缺氧情况,必要时可应用无创呼吸机改善患者缺氧情况。

本研究的局限性包括缺乏评估日光暴露、营养、身体活动水平、钙摄入等因素,这些因素可能会影响骨代谢,另外国外及国内相关性研究较少,同时该研究样本量小,进一步的对照研究 OSAHS 对患者骨密度及骨代谢标志物的影响及相关性需要开展更大样本量研究来进一步证实。

参考文献

- 1 Khan F, Walsh C, Lane SJ, *et al.* Sleep apnoea and its relationship with cardiovascular, pulmonary, metabolic and other morbidities[J]. Irish Med, 2014,107(1):6-8
- 2 Sforza E, Thomas T, Barthélémy JC, *et al.* Obstructive sleep apnea is associated with preserved bone mineral density in healthy elderly subjects[J]. Sleep,2013, 36(10):1509-1515
- 3 Uzkeser H, Yildirim K, AktanB, *et al.* Bone mineral density in pa-

- tients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Sleep Breath,2013, 17(1):339-342
- 4 Tomiyama H, Okazaki R, Inoue D, *et al.* Link between obstructive sleep apnea and increased bone resorption in men[J]. Osteoporos Int, 2008, 19(8):1185-1192
- 5 Arnett TR. Acidosis, hypoxia and bone[J]. Arch Biochem Biophys, 2010,503(1):103-109
- 6 Svensson A, Venge P, Janson C, *et al.* Relationship between sleep disordered breathing and markers of systemic inflammation in women from the general population[J]. Sleep Res,2012, 21(2):147-154
- 7 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)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2012,35(1):9-12
- 8 武鹏佳,范良敏,时立新,等. 跟骨超声骨密度 T 值 -2.5 以下预测脑卒中的价值分析[J]. 中华内分泌代谢杂志,2016,32(5):395-398
- 9 胡一顺,李潜,林寰东,等. 跟骨定量超声骨强度在骨质疏松筛查和诊断中的价值[J]. 中华内科杂志,2015,54(1):27-30
- 10 Bossy E, Talmant M, Peyrin F, *et al.* An in vitro study of the ultrasonic axial transmission technique at the radius 1-MHz velocity measurements are sensitive to both mineralization and intracortical porosity [J]. Bone Miner Res,2004,19(9):1548-1556
- 11 Hartl F, Tyndall A, Kraenzlin M, *et al.* Discriminatory ability of quantitative ultrasound parameters and bone mineral density in a population-based sample of postmenopausal women with vertebral fractures: results of the Basel Osteoporosis Study[J]. Bone Miner Res, 2002,17(2):321-330
- 12 Arnett TR, Gibbons DC, Utting JC, *et al.* Hypoxia is a major stimulator of osteoclast formation and bone resorption[J]. Cell Physiol, 2003,196(1):2-8
- 13 Utting JC, Flanagan AM, Brandao-Burch A, *et al.* Hypoxia stimulates osteoclast formation from human peripheral blood[J]. Cell Biochem Funct,2010,28(5):374-380
- 14 Orriss IR, Knight GE, Utting JC, *et al.* Hypoxia stimulates vesicular ATP release from rat osteoblasts[J]. Cell Physiol, 2009, 220(1):155-162
- 15 Terzi R, Yilmaz Z. Bone mineral density and changes in bone metabolism in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Bone Miner Metab,2016,34(4):475-481
- 16 Utting JC, Robins SP, Brandao-Burch A, *et al.* Hypoxia inhibits the growth, differentiation and bone-forming capacity of rat osteoblasts [J]. Exp Cell Res,2006,312(10):1693-1702
- 17 李俏俏. 不同分期 COPD 患者并发骨质疏松的相关因素分析[J]. 医学研究杂志,2014,43(8):150-155
- 18 王贇,蔡新勇,刘焕兵,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气患者骨密度及血清 OPG、RANKL 的变化[J]. 中国骨质疏松杂志,2017,23(9):1121-1125
- 19 马伟,殷敏,关兵. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者骨转换标志物及骨密度的变化[J]. 实用临床医药杂志,2016,20(9):140-141

(收稿日期:2019-06-27)

(修回日期:2019-08-27)