

# 妊娠合并阻塞性睡眠呼吸暂停患者血压、血糖、炎性细胞因子变化及临床意义

吴寒晴 钱 炜 陈 芳 赵 琳 郑楚杰

**摘 要** **目的** 探讨妊娠合并阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 患者血压、血糖、炎性细胞因子 [白细胞介素 - 6 (interleukin - 6, IL - 6)、白细胞介素 - 8 (interleukin - 8, IL - 8)、肿瘤坏死因子 -  $\alpha$  (tumor necrosis factor -  $\alpha$ , TNF -  $\alpha$ )] 的变化及临床意义。**方法** 选取 2019 年 12 月 ~ 2021 年 12 月江苏大学附属人民医院产科门诊收治的适龄妊娠女性 256 例, 其中 59 例妊娠合并 OSA 的女性被纳入妊娠合并 OSA 组及 197 例排除 OSA 的妊娠期女性作为对照组。采集其收缩压、舒张压、心率、空腹末梢血糖及空腹外周血标本, 测定外周血中炎性细胞因子 (IL - 6、IL - 8、TNF -  $\alpha$ ), 分析比较妊娠合并 OSA 患者血压、血糖、炎性细胞因子 (IL - 6、IL - 8、TNF -  $\alpha$ ) 的变化及临床意义。**结果** 妊娠合并 OSA 组的收缩压、舒张压、空腹末梢血糖、炎性细胞因子 (IL - 6、IL - 8、TNF -  $\alpha$ ) 均较对照组升高 ( $P < 0.05$ ), 而两组心率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。随着 OSA 严重程度的增加, 妊娠合并 OSA 患者的收缩压、空腹末梢血糖、IL - 6 也随之上升, 且轻度与重度妊娠合并 OSA 组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 而伴随夜间最低血氧饱和度 (LSaO<sub>2</sub>) 降低, 收缩压、空腹血糖、IL - 6 出现较明显的上升, 轻中度的缺氧与重度缺氧妊娠 OSA 组之间这些差异则更为显著 ( $P < 0.05$ )。**结论** 妊娠合并 OSA 患者的血压及血糖、炎性细胞因子 (IL - 6、IL - 8、TNF -  $\alpha$ ) 水平较正常妊娠人群显著升高, 且收缩压、空腹末梢血糖、IL - 6 水平与 OSA 的严重程度相关。

**关键词** 妊娠合并阻塞性睡眠呼吸暂停 不良妊娠事件 炎性细胞因子 妊娠期高血压 妊娠期糖尿病

**中图分类号** R76

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.03.033

## Changes and Clinical Significance of Blood Pressure, Blood Glucose and Inflammatory Factors in Pregnancy with Obstructive Sleep Apnea.

WU Hanqing, QIAN Wei, CHEN Fang, et al. Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, People's Hospital Affiliated to Jiangsu University, Jiangsu 212002, China

**Abstract** **Objective** Objective To investigate the changes of blood pressure, blood glucose, inflammatory factors [interleukin - 6 (IL - 6), interleukin - 8 (IL - 8), tumor necrosis factor -  $\alpha$  (TNF -  $\alpha$ )] and its clinical significance in pregnancy with obstructive sleep apnea (OSA). **Methods** A total of 256 pregnant women of appropriate age admitted to Department of Obstetrics, People's Hospital Affiliated to Jiangsu University from December 2019 to December 2021 were selected. 59 pregnant women with OSA were included in the pregnancy with OSA group and 197 pregnant women with OSA excluded were included as the control group. systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), heart rate, fasting peripheral blood glucose and fasting peripheral blood samples were collected, inflammatory factors (IL - 6, IL - 8, TNF -  $\alpha$ ) in peripheral blood were measured, and the changes of blood pressure, fasting peripheral blood glucose, inflammatory factors (IL - 6, IL - 8, TNF -  $\alpha$ ) and their clinical significance were analyzed and compared in pregnancy with OSA patients. **Results** SBP, DBP, fasting peripheral blood glucose, inflammatory factors (IL - 6, IL - 8, TNF -  $\alpha$ ) were higher in pregnancy with OSA patients than those in the control group ( $P < 0.05$ ), and there was no significant difference in heart rate between the two groups ( $P < 0.05$ ). With the increase of OSA severity, the SBP, fasting peripheral blood glucose and IL - 6 of pregnancy with OSA patients were also increased, and there were significant differences between mild and severe pregnancy with OSA groups ( $P < 0.05$ ); With the decrease of LSaO<sub>2</sub> at night, there was a significant increase in SBP, fasting peripheral blood glucose and IL - 6, and these differences were more significant between mild and moderate hypoxia and severe hypoxia pregnancy with OSA groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The levels of blood pressure, blood glucose and inflammatory factors (IL - 6, IL - 8, TNF -  $\alpha$ ) in pregnancy with OSA patients were significantly higher than those in normal pregnancy group, and the SBP, fasting peripheral blood glucose, the levels of IL - 6 were correlated with the severity of OSA.

作者单位: 212002 镇江, 江苏大学附属人民医院耳鼻咽喉头颈外科 (吴寒晴、钱炜), 产科 (陈芳), 睡眠中心 (赵琳); 213000 南京中医药大学附属常州市中医医院耳鼻喉科 (郑楚杰)

通信作者: 钱炜, 电子信箱: dqian@yahoo.com

**Key words** Pregnancy with obstructive sleep apnea; Adverse pregnancy events; Inflammatory factors; Gestational hypertension; Gestational diabetes

阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 是一种因睡眠时上气道反复塌陷或接近塌陷而导致白日嗜睡、失眠易醒、睡眠打鼾等现象的疾病,基本的病理生理特点是片段化睡眠和低通气而导致的睡眠间断性缺氧及微觉醒<sup>[1, 2]</sup>。未予妥善治疗的 OSA 可进一步发展,成为阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS), 损害多个器官及系统,严重损害患者健康。OSA 可以在任何年龄段出现,但以体型较肥胖的中老年男性最为常见<sup>[3]</sup>。意大利巴里大学的一项睡眠研究表示,女性在绝经后患 OSA 的概率已与同年龄段男性无异甚至更高,而女性在妊娠期间也与绝经后时期一样具有较为明显的雌孕激素水平变化,提示妊娠期间 OSA 发生率也可能较高<sup>[4]</sup>。

本研究为探讨妊娠合并 OSA 患者血压、血糖、炎性细胞因子[白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )]的变化,通过选取江苏大学附属人民医院部分符合标准的妊娠期女性作为研究对象,根据呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI) 及夜间最低血氧饱和度 (LSaO<sub>2</sub>) 对 OSA 进行分级,探讨不同程度的 OSA 和妊娠女性血压、血糖、心率、炎性细胞因子等指标的关联性,为临床上防治妊娠合并 OSA 疾病提供科学依据,防止疾病的进一步进展。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2019 年 12 月~2021 年 12 月江苏大学附属人民医院产科门诊收治的适龄妊娠期女性 256 例,其中 59 例妊娠合并 OSA 的女性被纳入妊娠合并 OSA 组及 197 例排除 OSA 的妊娠期女性作为对照组。纳入标准:①OSA 依据《成人阻塞性睡眠呼吸暂停多学科诊疗指南》<sup>[1]</sup> 的标准进行诊断;②已在江苏大学附属人民医院产科门诊建档且妊娠处于 14~40 周的女性;③所有受试者均签署知情同意书。排除标准:①非适龄生育年龄患者 (<20 岁或 >45 岁);②多胎妊娠、胎儿异常者、需保胎者;③孕前已有慢性高血压及糖尿病者;④既往患有甲状腺疾病或曾行甲状腺手术者;⑤长期服用治疗性药物者;⑥患其他心肺器质性疾病和精神类疾病者。本研究已获江苏大学附属人民医院医学伦理学委员会批准 (伦

理学审批号:K-20191016-Y)。两组研究对象的基线资料比较,差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表 1。

表 1 妊娠合并 OSA 组和对照组的基线资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目                       | 妊娠合并 OSA 组<br>( $n=59$ ) | 对照组<br>( $n=197$ ) | $t$    | $P$   |
|--------------------------|--------------------------|--------------------|--------|-------|
| 年龄 (岁)                   | 32.10 $\pm$ 6.59         | 33.11 $\pm$ 6.84   | -0.998 | 0.319 |
| 孕周 (周)                   | 28.24 $\pm$ 7.89         | 27.93 $\pm$ 7.23   | 0.277  | 0.782 |
| 身高 (cm)                  | 1.64 $\pm$ 0.09          | 1.62 $\pm$ 0.08    | 0.867  | 0.387 |
| 体重 (kg)                  | 67.55 $\pm$ 12.39        | 64.81 $\pm$ 12.90  | 1.445  | 0.150 |
| 腹围 (cm)                  | 91.57 $\pm$ 7.21         | 93.64 $\pm$ 6.66   | -2.051 | 0.052 |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 25.49 $\pm$ 5.68         | 24.64 $\pm$ 5.36   | 1.015  | 0.313 |

2. 分组:依据《成人阻塞性睡眠呼吸暂停多学科诊疗指南》<sup>[1]</sup> 标准,根据 AHI 将妊娠合并 OSA 组分为轻度妊娠合并 OSA 组 (5 次/分 $\leq$ AHI $\leq$ 15 次/分,  $n=21$ )、中度妊娠合并 OSA 组 (15 次/分<AHI $\leq$ 30 次/分,  $n=28$ ) 和重度妊娠合并 OSA 组 (AHI>30 次/分,  $n=10$ );同时根据 LSaO<sub>2</sub> 将妊娠合并 OSA 组再分为轻度缺氧组 (0.85 $\leq$ LSaO<sub>2</sub><0.90,  $n=22$ )、中度缺氧组 (0.80 $\leq$ LSaO<sub>2</sub><0.85,  $n=24$ ) 和重度缺氧组 (LSaO<sub>2</sub><0.80,  $n=13$ )。

3. 筛查与数据收集:每位妊娠女性均会完成一份 Epworth 嗜睡量表和柏林问卷<sup>[5]</sup>。问卷提示有 OSA 高风险的参与者,均至江苏大学附属人民医院睡眠中心完成一夜至少 7h 的多导睡眠图 (polysomnography, PSG) 监测,获得 AHI、LSaO<sub>2</sub> 等数值。并于完成 PSG 监测的次日清晨测定其静息状态下的收缩压、舒张压、心率、空腹末梢血糖数据,采集空腹外周静脉血标本,利用双抗体夹心酶联免疫吸附试验,试剂配套,严格按照规范步骤进行操作,测定外周静脉血中炎性细胞因子指标。

4. 统计学方法:应用 SPSS 21.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 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,事后两两比较采用 LSD 检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. 妊娠合并 OSA 组和对照组血压、血糖、心率、炎性细胞因子比较:妊娠合并 OSA 组的收缩压、舒张压、空腹末梢血糖、外周血中炎性细胞因子 (IL-6、

IL-8、TNF- $\alpha$ )水平均较对照组提高,差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ );但是两组的心率比较,差异无

统计学意义( $P>0.05$ ),详见表2。

表2 妊娠合并OSA组和对照组血压、血糖、心率、炎性细胞因子比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 项目                    | 妊娠合并OSA组( $n=59$ ) | 对照组( $n=197$ )     | $t$    | $P$    |
|-----------------------|--------------------|--------------------|--------|--------|
| 收缩压(mmHg)             | 151.56 $\pm$ 4.47  | 140.16 $\pm$ 11.61 | 11.266 | <0.001 |
| 舒张压(mmHg)             | 98.44 $\pm$ 5.69   | 91.56 $\pm$ 7.05   | 7.687  | 0.019  |
| 空腹末梢血糖(mmol/L)        | 6.33 $\pm$ 1.40    | 5.03 $\pm$ 1.01    | 6.646  | 0.010  |
| 心率(次/分)               | 109.69 $\pm$ 11.91 | 110.55 $\pm$ 10.87 | -0.520 | 0.274  |
| IL-6(pg/ml)           | 32.71 $\pm$ 4.37   | 27.99 $\pm$ 2.72   | 7.840  | <0.001 |
| IL-8(pg/ml)           | 409.17 $\pm$ 20.32 | 394.20 $\pm$ 12.21 | 5.378  | <0.001 |
| TNF- $\alpha$ (pg/ml) | 109.77 $\pm$ 4.38  | 104.54 $\pm$ 2.77  | 8.661  | <0.001 |

2. 不同AHI的妊娠合并OSA患者的血压、血糖、心率、炎性细胞因子比较:不同AHI的妊娠合并OSA患者中,收缩压、空腹末梢血糖、IL-6之间比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而舒张压、心率、IL-8、TNF- $\alpha$ 之间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

随着妊娠合并的OSA从轻度到中度再至重度的进展(即AHI的升高),患者的收缩压、空腹末梢血糖、IL-6也随之而升高。根据LSD法两两检验后得出:对于收缩压来说,任意两组比较,差异均有统计学

意义( $P$ 均 $<0.05$ );对于空腹末梢血糖来说,中、重度妊娠合并OSA组与轻度妊娠合并OSA组比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),而中、重度妊娠合并OSA组比较,差异则无统计学意义( $P>0.05$ );对于IL-6水平来说,轻、中度妊娠合并OSA组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但轻、中度妊娠合并OSA组与重度妊娠合并OSA组比较,差异均有统计学意义( $P<0.01$ ),提示重度妊娠合并OSA患者体内IL-6水平较高,详见表3。

表3 不同AHI的妊娠合并OSA患者的血压、血糖、心率、炎性细胞因子比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 项目                    | 轻度妊娠合并OSA组( $n=21$ ) | 中度妊娠合并OSA组( $n=28$ )           | 重度妊娠合并OSA组( $n=10$ )            | $F$    | $P$    |
|-----------------------|----------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------|--------|
| 收缩压(mmHg)             | 148.48 $\pm$ 2.65    | 151.29 $\pm$ 2.84 <sup>*</sup> | 158.80 $\pm$ 2.90 <sup>*#</sup> | 6.237  | 0.004  |
| 舒张压(mmHg)             | 100.52 $\pm$ 4.30    | 97.82 $\pm$ 5.11               | 95.80 $\pm$ 8.39                | 0.213  | 0.809  |
| 空腹末梢血糖(mmol/L)        | 5.64 $\pm$ 0.69      | 6.59 $\pm$ 1.34 <sup>*</sup>   | 7.05 $\pm$ 2.05 <sup>*</sup>    | 38.211 | <0.001 |
| 心率(次/分)               | 108.38 $\pm$ 12.29   | 108.21 $\pm$ 12.36             | 116.60 $\pm$ 7.53               | 0.544  | 0.583  |
| IL-6(pg/ml)           | 31.61 $\pm$ 2.98     | 32.11 $\pm$ 4.91               | 36.69 $\pm$ 3.11 <sup>*#</sup>  | 63.315 | <0.001 |
| IL-8(pg/ml)           | 405.34 $\pm$ 18.37   | 410.55 $\pm$ 22.31             | 413.34 $\pm$ 18.91              | 0.434  | 0.650  |
| TNF- $\alpha$ (pg/ml) | 109.79 $\pm$ 4.36    | 109.86 $\pm$ 4.53              | 109.45 $\pm$ 4.44               | 0.098  | 0.907  |

与轻度妊娠合并OSA组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与中度妊娠合并OSA组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$

3. 不同缺氧程度的妊娠合并OSA患者血压、血糖、心率、炎性细胞因子比较:不同缺氧程度的妊娠合并OSA患者中,其收缩压、空腹末梢血糖、IL-6比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而舒张压、心率、IL-8、TNF- $\alpha$ 之间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

随着夜间睡眠时缺氧的加重,患者的收缩压也呈上升趋势,轻度缺氧组、中度缺氧组与重度缺氧组的收缩压之间比较,差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。重度缺氧组的空腹末梢血糖与其余两组比较,有显著升高,差异均有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ )。而IL-6水平随缺氧程度加重呈明显的递增趋势,任

意两组间比较,差异均有统计意义( $P$ 均 $<0.05$ ),详见表4。

## 讨 论

目前OSA在普通人群中的发病机制和病理生理特点已研究得较为透彻,但是在妊娠这一特定人群中的发生、发展给予的关注较少,也缺乏针对妊娠这一生理变化而提出的不同的疾病诊断标准<sup>[6]</sup>。妊娠合并OSA是一个综合多个学科的疾病,除了导致妊娠女性自身罹患妊娠高血压疾病和妊娠期糖尿病等,还可能因睡眠呼吸暂停而影响到胎儿的生长发育,导致多种不良妊娠并发症及结局的发生,降低人口出生质量水平<sup>[7-9]</sup>。

表 4 不同缺氧程度的妊娠合并 OSA 患者的血压、血糖、心率、炎性细胞因子比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目                    | 轻度缺氧组( $n=22$ )    | 中度缺氧组( $n=24$ )               | 重度缺氧组( $n=13$ )                 | $F$    | $P$    |
|-----------------------|--------------------|-------------------------------|---------------------------------|--------|--------|
| 收缩压(mmHg)             | 150.14 $\pm$ 3.47  | 151.04 $\pm$ 4.22             | 154.92 $\pm$ 5.01 <sup>*#</sup> | 5.762  | 0.005  |
| 舒张压(mmHg)             | 98.14 $\pm$ 5.45   | 98.79 $\pm$ 5.69              | 98.31 $\pm$ 6.52                | 0.078  | 0.925  |
| 空腹末梢血糖(mmol/L)        | 5.88 $\pm$ 0.69    | 5.50 $\pm$ 0.69               | 8.59 $\pm$ 0.68 <sup>*#</sup>   | 92.394 | <0.001 |
| 心率(次/分)               | 107.59 $\pm$ 11.13 | 112.42 $\pm$ 11.38            | 108.23 $\pm$ 14.00              | 1.070  | 0.350  |
| IL-6(pg/ml)           | 28.33 $\pm$ 2.32   | 33.63 $\pm$ 1.83 <sup>*</sup> | 38.40 $\pm$ 2.16 <sup>*#</sup>  | 98.310 | <0.001 |
| IL-8(pg/ml)           | 406.47 $\pm$ 21.96 | 409.45 $\pm$ 19.71            | 413.22 $\pm$ 19.38              | 0.446  | 0.642  |
| TNF- $\alpha$ (pg/ml) | 109.30 $\pm$ 4.47  | 109.56 $\pm$ 4.48             | 110.94 $\pm$ 4.17               | 0.610  | 0.547  |

与轻度缺氧组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与中度缺氧组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$

本研究结果表明,妊娠合并 OSA 患者的收缩压、舒张压、空腹末梢血糖、炎性细胞因子(IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ )水平较已排除 OSA 的妊娠人群普遍升高( $P<0.05$ ),而两组人群之间心率比较,差异无统计学意义。妊娠会使人体生理和解剖结构发生巨大的变化,美国宾利法尼亚大学一项研究显示,约 10% 的女性在妊娠早期患有 OSA,而到了妊娠晚期 OSA 的发生率还会进一步增加<sup>[10]</sup>。目前已有多项研究表明,肥胖是 OSA 的高危因素<sup>[11]</sup>。女性妊娠期间不可避免地会出现体重增加,加之雌、孕激素产生的复杂变化,让孕妇全身出现明显的水肿、脂肪堆积等现象,可引起上呼吸道黏膜充血肿胀,鼻腔通气功能也会下降,尤其当脂肪聚集在颈部之后,更能因压迫而增加气道的阻力,使上气道变狭窄,这些均可引起或加重 OSA<sup>[12]</sup>。

本研究结果显示,在 AHI 及 LaSO<sub>2</sub> 处于不同范围时,患者的收缩压、空腹末梢血糖及 IL-6 水平均有不同程度的变化,差异均有统计学意义( $P$  均  $<0.05$ )。随着孕周的逐渐后移,孕妇的子宫体在不断地变大,逐渐压迫腹主动脉,使有效循环血量降低;并且膈肌会上抬进而压缩胸腔的空间,使肺组织的活动受到限制,氧合功能不足。如合并 OSA,则会使其回心血量增多,胸腔内负压,自主交感神经活动性提高,释放更多的儿茶酚胺类物质,血压也会因此进一步上升<sup>[13]</sup>。与此同时,也激活了肾素-血管紧张素-醛固酮系统<sup>[14]</sup>。因此,妊娠合并 OSA 患者体内血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)和醛固酮水平会更高,加之妊娠期雌、孕等激素水平变化,导致水钠潴留,心脏前后负荷进一步加重。由此便形成了一个闭环的正反馈:妊娠合并 OSA 会加重妊娠期高血压,而患有心血管疾病的妊娠女性同样也会增加合并患有 OSA 的风险。

本研究提示在任一严重程度的妊娠合并 OSA 状态下,患者的收缩压均出现了明显的差异,而只有在

重度缺氧时才会与其他程度有差异。这表明收缩压对 AHI 的变化较缺氧更为敏感,当 AHI 发生变化时,极可能在睡眠中各阶段均出现了对血压的调整。结合既往研究成果来看,有研究认为 OSA 患者的觉醒阈值都较低<sup>[15]</sup>。据有关报道显示,与快速眼动(rapid eye movement, REM)期相关的 OSA 也与失眠和抑郁症状有关,尤其是女性当中<sup>[16, 17]</sup>。这与本研究初期筛查时发现的女性临床症状相符。此前有研究发现,REM 期发生收缩压变化的频率比在非快速眼动(non-rapid eye movement, NREM)期更频繁<sup>[18, 19]</sup>。以上都提示了本研究中不同程度的妊娠合并 OSA 女性很可能存在不同相关程度的 REM 期 OSA,导致了在不同 AHI 范围和缺氧状态下收缩压差异有统计学意义。

根据 Ekasitt 等<sup>[20]</sup>研究显示,妊娠合并 OSA 的严重程度,尤其是缺氧的程度,与较高的空腹血糖、胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞功能障碍显著相关,这与本研究显示的结果基本一致,中重度妊娠合并 OSA 患者与轻度妊娠合并 OSA 患者之间、重度缺氧的妊娠合并 OSA 患者与轻中度缺氧的妊娠 OSA 患者间,空腹末梢血糖水平比较差异均有统计学意义( $P$  均  $<0.05$ )。有研究提示,OSA 严重程度的增加与胰岛素敏感度的降低显著相关,而与肥胖无关,睡眠片段本身也被证明与胰岛素敏感度降低有关<sup>[21, 22]</sup>。间断性缺氧和睡眠破碎化是 OSA 的两个重要组成部分,以上的研究表明其中的每一种都可对葡萄糖的代谢产生不利影响。而在妊娠期间,还不止如此,雌、孕激素可直接或间接地通过影响一些蛋白激酶的活性,导致胰岛素受体、可溶性瘦素受体的表达出现变化,从而产生胰岛素抵抗,出现糖代谢异常<sup>[23]</sup>。OSA 导致的间歇性缺氧及其引发的一系列炎性反应可以刺激脂肪组织,同时睡眠破碎引起的下丘脑-垂体-肾上腺轴紊乱,会使皮质醇等激素分泌异常,促进胰岛素抵抗的进一步发展<sup>[24]</sup>。合并 OSA 患者存在高碳酸血

症的特点,使其更易出现糖耐量降低、空腹血糖受损等情况,从而导致血糖升高,并且还有持续影响的后果,存在产后继续发展成2型糖尿病的潜在风险<sup>[25]</sup>。

虽然现阶段妊娠合并OSA的病理机制还未完全阐明,但是多项研究表明,炎性细胞因子在这其中发挥了潜在的作用。OSA最突出的病理生理机制是机体的长期间断缺氧,发生氧化应激反应,促进促炎性细胞因子、黏附因子及趋化因子的形成和释放,导致内皮损伤,使TNF- $\alpha$ 、IL-8、IL-6等炎性细胞因子数量显著增高,从而激活全身的炎症反应<sup>[26, 27]</sup>。TNF- $\alpha$ 、IL-8、IL-6是主要的促炎性细胞因子,由多种免疫和非免疫细胞产生。同时IL-6又是一种抗炎性的细胞因子,具有可溶性,可远距离发挥作用,在很多疾病如糖尿病、动脉粥样硬化、抑郁症等可促进炎症反应,但在全身炎症反应时,机体也会分泌大量IL-6辅助抗炎过程。

Russwurm等<sup>[28]</sup>早在1997年就已证明孕妇血清IL-6水平在整个孕期或产后没有差别,因此本研究中妊娠合并OSA女性出现IL-6水平升高,更体现出了与OSA的密切相关性。IL-8是与诱导人类分娩相关的细胞因子,在妊娠晚期,宫颈和子宫下段会产生高水平的IL-8<sup>[29]</sup>。孕妇血清中IL-8和TNF- $\alpha$ 水平的升高似乎与子痫前期的严重程度有关,并可能导致子痫前期和宫内发育迟缓<sup>[30]</sup>。可能与IL-8及TNF- $\alpha$ 和分娩存在这些复杂的关系有关,因此本研究结果里IL-8、TNF- $\alpha$ 只在妊娠合并OSA人群与普通妊娠人群之间存在差异,而与OSA的程度似乎并无明显关系。

综上所述,妊娠合并OSA患者的血压、血糖、炎性细胞因子(IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ )水平较正常妊娠人群显著升高,且收缩压、空腹末梢血糖、IL-6水平与OSA的严重程度相关。临床中应对妊娠合并OSA患者的识别提高敏感度,做到尽早发现、尽早干预、尽早治疗,尽可能减少不良事件发生。

#### 参考文献

- 1 中国医师协会睡眠医学专业委员会. 成人阻塞性睡眠呼吸暂停多学科诊疗指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(24): 1902-1914
- 2 Basoglu OK, Tasbakan MS. Gender differences in clinical and polysomnographic features of obstructive sleep apnea: a clinical study of 2827 patients[J]. Sleep Breath, 2018, 22(1): 241-249
- 3 Liu Y, Zou J, Qian Y, *et al.* The association between obesity indices and obstructive sleep apnea is modified by age in a sex-specific manner[J]. Sleep Breath, 2021, 25(1): 189-197
- 4 Resta O, Caratozzolo G, Pannacciulli N, *et al.* Gender, age and menopause effects on the prevalence and the characteristics of obstructive sleep apnea in obesity[J]. Eur J Clin Invest, 2003, 33(12): 1084-1089
- 5 周晓, 李垚, 刘程程. 三种问卷量表对妊娠期阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征筛查价值的比较[J]. 江西医药, 2021, 56(2): 133-135
- 6 Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive sleep apnea, hypertension, and cardiovascular risk: epidemiology, pathophysiology, and management[J]. Curr Cardiol Rep, 2020, 22(2): 6
- 7 Warland J, Dorrian J, Morrison JL, *et al.* Maternal sleep during pregnancy and poor fetal outcomes: a scoping review of the literature with Meta-analysis[J]. Sleep Med Rev, 2018, 41: 197-219
- 8 Ghesquière L, Deruelle P, Ramdane Y, *et al.* Obstructive sleep apnea in obese pregnant women: a prospective study[J]. PLoS One, 2020, 15(9): e0238733
- 9 Sağ I, Cakmak B, üstünyurt E. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with maternal complications in pregnant women[J]. Ginekolo Pol, 2021, 92(8): 571-574
- 10 Pien GW, Pack AI, Jackson N, *et al.* Risk factors for sleep-disordered breathing in pregnancy[J]. Thorax, 2014, 69(4): 371-377
- 11 唐庆, 杨宁, 王刚, 等. 肥胖与OSAHS关系及治疗的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(1): 125-128, 129
- 12 Pakkala R, Seppä J, Ikonen A, *et al.* The impact of pharyngeal fat tissue on the pathogenesis of obstructive sleep apnea[J]. Sleep Breath, 2014, 18(2): 275-282
- 13 赵智玲, 孙海燕, 孙婉璐, 等. 无创正压通气治疗阻塞性睡眠呼吸暂停对夜间连续动态血压的影响[J]. 国际呼吸杂志, 2021, 41(16): 1206-1211
- 14 Lam SY, Liu Y, Ng KM, *et al.* Upregulation of a local renin-angiotensin system in the rat carotid body during chronic intermittent hypoxia[J]. Exp Physiol, 2014, 99(1): 220-231
- 15 Eckert DJ. Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea - New pathways for targeted therapy[J]. Sleep Med Rev, 2018, 37: 45-59
- 16 Geckil AA, Ermis H. The relationship between anxiety, depression, daytime sleepiness in the REM-related mild OSAS and the NREM-related mild OSAS[J]. Sleep Breath, 2020, 24(1): 71-75
- 17 Mano M, Hoshino T, Sasanabe R, *et al.* Impact of gender and age on rapid eye movement-related obstructive sleep apnea: a clinical study of 3234 Japanese OSA patients[J]. Int J Environ Res Public Health, 2019, 16(6): 1068
- 18 Kumagai H, Sawatari H, Hoshino T, *et al.* Nocturnal blood pressure fluctuations in patients with rapid eye movement-related obstructive sleep apnea[J]. J Clin Med, 2021, 10(21): 5023
- 19 Chan KC, Au CT, Yu MW, *et al.* Natural history of REM-OSA in children and its associations with adverse blood pressure outcomes: a longitudinal follow-up study[J]. Nat Sci Sleep, 2021, 13: 1967-1984
- 20 Wanitcharoenkul E, Chirakalwasan N, Amnakkittikul S, *et al.* Obstructive sleep apnea and diet-controlled gestational diabetes[J]. Sleep Med, 2017, 39: 101-107

(下转第193页)

MMSE 量表亦如此,由于本研究选择的老年人多为科室长期住院的老年患者,他们对星期几、几月几号等时间认知较模糊,往往没有居家生活的老年人对于时间定向力清晰,CBL 组同学常未考虑此量表想要反映出的真实意义,只是刻板地进行对错评分,故较教师评分低。GDS-15 抑郁评估表、SAS 焦虑评估表与患者身体健康状况与生活习惯有关<sup>[5]</sup>。有研究发现,即使是抑郁水平不高的老年人,因患有疾病或生活习惯的改变,也会逐渐“放弃很多以往活动和爱好”、“宁愿在家”,PBL 组同学通过文献查阅了解到,患者对量表内容的回答可能存在上述问题,可以通过对患者相关疾病情况的综合评估来减少偏差,与 CBL 组比较,PBL 组对此量表的打分和教师评分更接近<sup>[6,7]</sup>。

在肌少症调查、衰弱调查板块,CBL 组 SPPB 量表、平衡测试、步态测试、椅子实验结果准确度均优于 PBL 组。临床教学与实践中发现,CBL 组同学由于老师在案例教学中讲授了实际评估中常出现的问题,并且演示过如何向患者表述与示范,较 PBL 组同学对于需要患者配合动作的量表,能够让患者更清晰地明白医生的要求,如:是否可以使用辅助工具行走、是否可以借助扶手完成坐站测试、是否需尽可能快、尽可能多地完成等,故 CBL 组对此类量表评分与教师更接近。

理论考试成绩与出科前学生对教学模式满意度的比较,两组教学模式的学生对老年综合评估内容均有较高的接受度,并且在不同方面均提高了学生的学

习能力。

通过内科住院医师规范化培训学员在不同教学模式对老年综合评估掌握情况的教学效果比较,本研究认为,PBL 教学模式更适用于问答型量表,如精神状况评估中的智能、抑郁、焦虑等量表;CBL 教学模式更适用于操作型量表,如肌少症、衰弱调查中的体能、平衡、步态、椅子试验等量表。将 PBL 教学法与 CBL 教学法相结合,更有利于住院医师规范化培训学员对老年综合评估的理解与掌握。

#### 参考文献

- 曲光瑾,罗善顺,韩辉,等. 人口老龄化背景下老年医学教育课程建设思考[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(22): 36-38
- 危智盛,许丹虹,张文彬,等. 翻转课堂混合式教学模式在神经内科住院医师规范化培训中的应用[J]. 现代医院, 2021, 21(3): 375-378
- Puts M, Strohschein F, Mclean B, *et al.* Clinical and cost-effectiveness of comprehensive geriatric assessment and management for canadian elders with cancer: the 5c study-initial recruitment and implementation results[J]. J Geriatric Oncol, 2019, 9(5): 1-12
- 陈旭娇,严静,王建业,等. 中国老年综合评估技术应用专家共识[J]. 中华老年病研究电子杂志, 2017, 4(2): 1-6
- 陈玲玲,曾慧. 简版老年抑郁量表(GDS-15)在老年抑郁评估中的应用现状[J]. 当代护士:下旬刊, 2017(12): 13-16
- 唐丹. 简版老年抑郁量表(GDS-15)在中国老年人中的使用[J]. 中国临床心理学杂志, 2013, 21(3): 402-405
- 辛雨佳,王晓华,徐月宾,等. 老年人日常生活活动能力与自我效能感的关系[J]. 医学与社会, 2022, 35(1): 95-99
- (收稿日期: 2022-04-04)
- (修回日期: 2022-04-06)
- (上接第 164 页)
- Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in glucose disposal in sleep-disordered breathing[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179(3): 235-240
- Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, *et al.* Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(3): 1044-1049
- Schaab M, Kausch H, Klammt J, *et al.* Novel regulatory mechanisms for generation of the soluble leptin receptor: implications for leptin action[J]. PLoS One, 2012, 7(4): e34787
- 尤青海,刘荣玉. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者应激事件和下丘脑-垂体-肾上腺轴相互作用的研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2006, 26(6): 438-440
- Filardi T, Catanzaro G, Mardente S, *et al.* Non-coding RNA: role in gestational diabetes pathophysiology and complications[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11): 4020
- Ryan S, McNicholas WT. Intermittent hypoxia and activation of inflammatory molecular pathways in OSAS[J]. Arch Physiol Biochem, 2008, 114(4): 261-266
- Wang N, Meng Z, Ding N, *et al.* Oxygen desaturation rate as a novel intermittent hypoxemia parameter in severe obstructive sleep apnea is strongly associated with hypertension[J]. J Clin Sleep Med, 2020, 16(7): 1055-1062
- Russwurm GP, Mackler AM, Fagoaga OR, *et al.* Soluble human leukocyte antigens, interleukin-6, and interferon-gamma during pregnancy[J]. Am J Reprod Immunol, 1997, 38(4): 256-262
- Ehsani V, Mortazavi M, Ghorban K, *et al.* Role of maternal interleukin-8 (IL-8) in normal-term birth in the human[J]. Reprod Fertil Dev, 2019, 31(6): 1049-1056
- Tosun M, Celik H, Avci B, *et al.* Maternal and umbilical serum levels of interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor- $\alpha$  in normal pregnancies and in pregnancies complicated by preeclampsia[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2010, 23(8): 880-886
- (收稿日期: 2022-04-24)
- (修回日期: 2022-04-26)