

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 与后循环短暂性脑缺血发作的相关性临床研究

祖木热提古丽·塔依尔¹, 吐尔逊·沙比尔²

1. 新疆医科大学第二附属医院神经内科, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830063

2. 新疆医科大学第一附属医院神经内科, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830001

摘要:目的 探讨阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 与后循环短暂性脑缺血发作 (TIA) 的相关性及其发病机制。方法 选取我院住院治疗的 30 例后循环 TIA 患者作为病例组; 34 例非后循环 TIA 患者作为对照组。收集所有研究对象的基本临床资料及多导睡眠检测结果。回顾性分析不同程度 OSAHS 在两组中的分布特点。采用二元 Logistic 回归分析法分析后循环 TIA 与其危险因素及 OSAHS 之间的相关性; 采用 Spearman 分析法分析 OSAHS 与后循环 TIA 危险因素之间的关系。结果 病例组 OSAHS 患者例数为 24 例, 对照组为 18 例, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 病例组重度 OSAHS 例数 11 例, 对照组 2 例, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 重度 OSAHS 与后循环 TIA 之间有相关性。糖尿病、低密度脂蛋白 (LDL)、甘油三酯、BMI、同型半胱氨酸 (Hcy) 和吸烟为后循环 TIA 的独立危险因素; 而 OSAHS 不是后循环 TIA 的独立危险因素。OSAHS 与吸烟、高血压、BMI 和 Hcy 等危险因素有显著相关性。结论 OSAHS 是后循环 TIA 发病的危险因素之一, 但不是独立危险因素。OSAHS 通过与吸烟、高血压、BMI 和同型半胱氨酸等危险因素相互作用, 促进后循环 TIA 的发病。

关键词:阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 后循环缺血; 短暂性脑缺血发作; 动脉粥样硬化; 同型半胱氨酸

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2017.05.008

A clinical study on the association between obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and transient ischemic attack in posterior circulation

Zumuretiguli Tayier, Tuerxun Shabier. Neurology Department, The Second Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi City 830063, China

Corresponding author: Zumuretiguli Tayier, E-mail: 842428863@qq.com

Abstract: Objective To investigate the association between obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) and transient ischemic attack (TIA) in posterior circulation and related pathogenesis. **Methods** A total of 30 patients with TIA in posterior circulation who were hospitalized and treated in our hospital were enrolled as case group, and 34 patients without TIA in posterior circulation were enrolled as control group. The general clinical data and the results of polysomnography were collected for all patients. The distribution characteristics of varying degrees of OSAHS in two groups were analyzed retrospectively. The binary logistic regression analysis was used to analyze risk factors for TIA in posterior circulation and its association with OSAHS, and the Spearman correlation test was used to investigate the association between OSAHS and risk factors for TIA in posterior circulation. **Results** A total of 24 patients in the case group and 18 in the control group had OSAHS, and there was a significant difference between the two groups ($P < 0.05$); 11 patients in the case group and 2 in the control group had severe OSAHS, and there was a significant difference between the two groups ($P < 0.05$). Severe OSAHS was associated with TIA in posterior circulation. Diabetes, low-density lipoprotein, triglyceride, body mass index (BMI), homocysteine (Hcy), and smoking were independent risk factors for TIA in posterior circulation, while OSAHS was not an independent risk factor for TIA in posterior circulation. OSAHS was significantly associated with smoking, hypertension, BMI, and Hcy. **Conclusions** OSAHS is a risk factor for TIA in posterior circulation, but it is not an independent risk factor. OSAHS promotes the development of TIA in posterior circulation by interacting with other risk factors such as smoking, hypertension, BMI, and Hcy.

收稿日期: 2017-04-14; 修回日期: 2017-07-30

作者简介: 祖木热提古丽·塔依尔, E-mail: 842428863@qq.com.

Key words: obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; transient ischemic attack; posterior circulation ischemia; atherosclerosis; homocysteine

短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 是脑梗死的重要前兆, 研究表明, TIA 患者早期发生卒中的风险很高^[1], 7 d 内的卒中风险为 4% ~ 10%, 90 d 内卒中风险为 10% ~ 20%^[2-7]。根据基于社区人群的中国成人 TIA 流行病学研究, 中国人口标化 TIA 患病率高达 2.4%^[8]。尽早启动 TIA 患者的病情评估及进行二级预防可将 TIA 患者的卒中风险降低 80%^[9]。2014 年版卒中和短暂性脑缺血发作患者的卒中预防指南推荐: 由于缺血性脑卒中或 TIA 患者的阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 患病率极高, 而且有充分的证据显示治疗睡眠呼吸暂停可改善普通人群的预后, 因此可考虑在缺血性脑卒中和 TIA 患者中进行睡眠呼吸暂停检测 (IIB 级推荐; B 级证据)。我国 OSAHS 患病率 3.63% ~ 4.78%, 其中大部分患者没有被诊断或得到治疗。流行病学资料表明, 一半以上的脑卒中住院患者存在 OSAHS, 另外有 5% ~ 10% 的近期诊断为 OSAHS 患者曾有脑卒中病史^[10]。通过探讨 OSAHS 与后循环 TIA 之间的相关性以及 OSAHS 促进后循环 TIA 发病的机制, 将进一步提高对于后循环 TIA 危险因素控制的重视, 对患者进行多导睡眠监测筛查, 以便早期干预及控制 OSAHS 促进脑卒中的发生。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 样本来源及分组 收集于 2015 年 12 月 20 日至 2016 年 10 月 20 日在我院神经内科住院治疗并明确诊断为后循环 TIA 的患者作为病例组, 人数共 30 例, 其中男性 16 例, 女性 14 例, 年龄 34 ~ 70 岁, 平均年龄 (55.53 ± 10.52) 岁。

同时收集于上述时间范围内在我院进行健康体检或住院治疗, 已完善多导睡眠监测并存在脑血管病危险因素 (包括吸烟、肥胖、高血压病、糖尿病和高脂血症等), 非后循环 TIA 的患者作为对照组, 人数共 34 例, 其中男性 23 例, 女性 11 例, 年龄 41 ~ 68 岁, 平均年龄 (54.32 ± 6.75) 岁。

1.1.2 纳入标准 病例组: 以突然眩晕, 恶心、呕吐, 构音障碍, 吞咽困难, 共济失调, 复视, 感觉或运动障碍和意识丧失等为主诉就诊并发病 24 h 内恢复完全, 没有遗留神经功能缺损体征, 同时结构

性影像学 (CT 和 MRI) 检查提示无责任病灶并符合中国后循环缺血专家共识及全国第四届脑血管病会议修订的诊断标准的患者。

对照组: 同期在我院进行健康体检或在其他科室住院治疗, 已行血液生化、凝血功能、血清同型半胱氨酸测定、头颅 CT 或 MRI 检查、多导睡眠监测的非后循环 TIA 患者。

1.1.3 排除标准 所有入选的研究对象经过详细询问病史、体格检查并完善相关实验室检查、影像学检查 (CT 和 MRI)、甩头实验、前庭功能测定、视频脑电图、动态血压, 动态心电图, 心脏超声, 胸片或肺部 CT 等相关检查, 排除了以下疾病: ①脑出血、脑梗死、硬膜外血肿、蛛网膜下腔出血、脑外伤、脑部肿瘤、昏迷、癫痫和前庭周围性眩晕; ②有严重心、肝、肾功能不全, 出血性、炎症性疾病以及肿瘤患者; ③哮喘, 慢性阻塞性肺病, 肺癌, 呼吸道、胸廓畸形, 服用呼吸抑制药物, 半年内有胸、腹部手术史的患者, 因严重躯体疾病不能配合检查者。

1.2 研究方法

1.2.1 资料的采集 采集所有研究对象的基本信息 (包括: 性别、年龄、身高、体重、吸烟史、高血压病史、糖尿病史), 空腹静脉血糖, 收缩压及舒张压, 血清总胆固醇水平, 低密度脂蛋白, 同型半胱氨酸; 进一步对病例组患者进行多导睡眠监测, 采集所有研究对象多导睡眠监测的结果。

1.2.2 相关诊断标准

1.2.2.1 后循环 TIA 的诊断标准 ①发病突然; ②后循环的缺血症状至少有以下中的 2 种: 眩晕、短暂意识丧失、构音障碍、吞咽困难、跌倒、共济失调、异常的眼球运动、复视、运动或感觉障碍、偏盲或双侧视力丧失; ③持续时间短暂, 一般为 10 ~ 15 min, 多在 1 h 内, 最长不超过 24 h; ④恢复完全, 不遗留神经功能缺损体征; ⑤多有反复发作的病史; ⑥结构性影像学 (CT 和 MRI) 检查无责任病灶。

1.2.2.2 OSAHS 的诊断标准 根据中华医学学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组 2011 年制定的修订版指南指出, 多导睡眠图 (PSG) 是诊断阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的金标准。嗜睡量表评分呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index,

AHI) ≥5 次/h 者可诊断 OSAHS。OSAHS 的严重程度分级(表 1)。

表 1 OSAHS 的严重程度分级

程度	睡眠嗜睡程度	AHI	最低 SaO ₂ (%)
轻度	无或轻度	5~20 次	≥85
中度	有,但可自控	21~40 次	65~85
重度	患者无法自控	40 次以上	≥ 65

1.3 伦理及知情同意

本研究已通过新疆医科大学伦理委员会的评审。同时,本研究的所有研究对象自愿参加实验,已签署知情同意文件。

1.4 统计学分析

计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 对所有的计

量资料进行 t 检验,对计数资料进行 χ^2 检验,分析两组患者基本资料的分布,以证实两组患者是否具有可比性;采用 t 检验,分别分析两组当中不同程度的 OSAHS 的分布特征,以明确后循环 TIA 与 OSAHS 之间有无相关性;采用二元 Logistic 回归分析法,分别分析后循环 TIA 与其危险因素以及 OSAHS 之间的相关性是否呈独立相关;采用 Spearman 相关分析法,进一步证实 OSAHS 与后循环 TIA 危险因素之间有无关联。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与对照组的基本资料比较

两组之间的性别、年龄、BMI、吸烟史、糖尿病史、舒张压、血糖和甘油三酯等资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$),说明病例组及对照组患者具有较强的可比性。见表 2。

表 2 病例组及对照组研究对象的基本资料比较 ($n; \bar{x} \pm s$)

临床特征	病例组($n=30$)	对照组($n=34$)	t/χ^2 值	P 值
年龄	55.53 ± 10.52	54.32 ± 6.75	0.539	0.592
性别(男)	21	23	0.041	1
吸烟史	18	14	2.259	0.210
BMI	29.08 ± 6.40	28.67 ± 4.33	0.303	0.763
高血压病史	22	12	9.261	0.03
糖尿病史	10	5	3.082	0.138
SBP	136.86 ± 10.92	127.26 ± 10.96	3.504	0.01
DBP	79.33 ± 23.82	71.94 ± 10.03	1.652	0.104
空腹血糖	5.85 ± 2.33	5.80 ± 2.22	0.810	0.936
纤维蛋白原	3.67 ± 0.51	3.31 ± 0.58	2.605	0.011
总胆固醇	4.74 ± 0.68	4.19 ± 0.66	3.27	0.000
甘油三酯	2.10 ± 1.58	2.28 ± 2.38	-0.343	0.773
LDL	2.95 ± 0.49	2.40 ± 0.54	4.302	0.000
Hcy	14.27 ± 4.97	11.04 ± 3.24	3.035	0.004

2.2 病例组与对照组患者多导睡眠监测结果的比较

病例组与对照组之间在 OSAHS 的总例数、重度 OSAHS 例数及 AHI 的分布比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。但两组在轻度、中度 OSAHS 的分布比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 病例组及对照组患者的多导睡眠监测结果比较 ($n; x \pm s$)

项目	病例组($n=30$)	对照组($n=34$)	t/χ^2 值	P 值
OSAHS	24	18	5.173	0.035
轻度 OSAHS	4	10	2.411	0.142
中度 OSAHS	9	6	1.355	0.376
重度 OSAHS	11	2	9.331	0.04
AHI	36.72 ± 27.74	12.78 ± 12.57	4.348	0.000

2.3 后循环 TIA 与其危险因素及 OSAHS 的相关性分析

采用二元 Logistic 回归分析法,在所有危险因素共同存在的情况下,分别对后循环 TIA 的危险因素进行相关性统计学分析,结果提示:后循环 TIA 与糖尿病、LDL、BMI、Hcy、吸烟和甘油三酯之间相关性 ($P < 0.05$);而后循环 TIA 与 OSAHS 之间无显著相关性 ($P = 0.705$)。见表 4。

2.4 OSAHS 与后循环 TIA 危险因素之间关联

采用 Spearman 相关分析法,分别分析 OSAHS 与后循环 TIA 危险因素之间的相关性。OSAHS 与 BMI、吸烟、高血压病和 Hcy 之间相关性 ($P < 0.05$)。见表 5。

表4 后循环TIA的相关危险因素分析

自变量	回归系数B	OR值	95%的可信区间	P值
性别	-3.012	0.049	(0.001~3.192)	0.157
年龄	0.190	1.209	(0.999~1.464)	0.052
BMI	0.448	1.565	(1.013~2.417)	0.044
吸烟史	-4.516	0.011	(0.000~0.983)	0.049
高血压病史	0.680	1.974	(0.121~32.329)	0.634
糖尿病史	-4.169	0.015	(0.000~0.497)	0.019
总胆固醇	-1.025	0.359	(0.069~1.868)	0.223
LDL	-2.495	0.082	(0.009~0.753)	0.027
Hcy	-0.789	0.454	(0.257~0.802)	0.007
OSAHS	-0.620	0.538	(0.022~13.314)	0.705

表5 OSAHS与后循环TIA危险因素的相关性分析

自变量	相关系数r	P值
性别	-0.080	0.531
年龄	0.135	0.289
BMI	0.280	0.025
吸烟史	0.329	0.008
高血压病史	0.705	0.000
糖尿病史	0.012	0.924
甘油三酯	0.018	0.889
总胆固醇	0.198	0.117
LDL	0.094	0.458
Hcy	0.570	0.000

3 讨论

由于后循环TIA患者的症状较复杂,发作频繁,持续时间较短而成为临床上最多见但最易被忽略的类型。后循环主要由椎动脉及基底动脉组成,侧枝循环较少,因此后循环缺血较前循环缺血进展为脑卒中的可能性更大。

近年来OSAHS与脑卒中的相关性研究逐渐被关注,而国内外对于后循环TIA与OSAHS的相关性研究较少。对于两者之间是否具有相关性,OSAHS是否为后循环TIA的独立危险因素,以及关于两者的发病机制,目前发表的研究结果仍存在争议。

Shahar等^[11]在使用便携式睡眠诊断仪跟踪随访了6424名研究对象后,发现脑卒中与OSAHS存在线性关系;随着OSAHS患者睡眠暂停低通气指数(AHI)的增加,脑卒中的发病率也逐渐上升。

本研究结果提示,高血压、纤维蛋白原、总胆固醇、LDL、SBP和同型半胱氨酸在两组之间差异有统计学意义,说明上述指标为后循环TIA的危险因素。

两组研究对象中合并OSAHS的总例数以及按照轻度、中度、重度进行t检验,结果表明OSAHS的总例数及重度OSAHS的例数在两组之间存在差

异;而轻、中度OSAHS在两组之间没有差异。两组之间的AHI分布的差异提示,OSAHS的严重程度与后循环TIA的发病的关系较大,如OSAHS患者在早期及时得到治疗,可降低发展成重度OSAHS而导致后循环TIA的风险。

采用二元Logistic回归分析法提示,糖尿病、LDL、甘油三酯、BMI、Hcy和吸烟为后循环TIA的独立危险因素。而OSAHS与后循环TIA之间无独立相关性。这可能是因为本研究样本量较少,暂无法显著体现出OSAHS与后循环TIA的之间的密切相关性。

根据Spearman相关性分析法结果可知,OSAHS可能与肥胖、高血压和Hcy等危险因素相互作用,而逐渐发展为后循环TIA。由于脑干为生命中枢,同时保持机体的觉醒状态,因此,很多的临床工作者仅认为OSAHS患者的睡眠呼吸紊乱是脑干缺血反复发作的后果,而对长期缺氧破坏脑血管内皮和血流动力而逐渐造成后循环缺血的机制缺乏认识。

中国高血压防治指南指出^[12],基线收缩压每增加10 mmHg,脑卒中发病相对危险增加49%,舒张压每增加5 mmHg,脑卒中相对危险增加46%。Smajlovic等^[13]发现,后循环脑卒中患者高血压患病率为71%,是所有卒中危险因素中所占的比例最高。本研究发现,高血压在病例组患者当中所占的病例明显高于对照组;OSAHS与高血压之间有显著相关性。与正常人相比,OSAHS患者睡眠期的血压并不遵循正常昼夜变化的规律,大部分患者夜间变化曲线呈非杓型或反杓型^[14],正是这种变化为脑卒中的发生提供了病理基础。OSAHS与高血压的发生密切相关,OSAHS严重程度越重,高血压发生率越高^[15]。研究发现^[16],交感神经兴奋性增强可致OSAHS患者夜间血压升高。OSAHS会造成机体醛固酮分泌增多,引起水钠潴留,造成高血压^[17]。

同型半胱氨酸(Hcy)可促进血管壁中膜平滑肌细胞的增生,低密度脂蛋白氧化加速,加速动脉硬化的形成,增厚血管壁^[22]。Hcy还能增加血栓调节因子的表达,促进血小板黏附和聚集^[23]。本研究发现,病例组患者的同型半胱氨酸水平明显高于对照组,说明Hcy是后循环TIA的危险因素之一。本研究结果表明,OSAHS与Hcy之间存在显著相关性。有研究认为OSAHS患者Hcy水平明显高于健康对照组^[18,19]。国内的两个研究均认为TIA与Hcy血清浓度增高相关^[20,21]。

综上所述,OSAHS 与后循环 TIA 之间的密切关系不可忽视;后循环的侧枝循环少,对缺血缺氧极为敏感,因此,后循环供血不足合并 OSAHS 的患者更易发生夜间缺氧,如不及时治疗,将进一步导致脑卒中的发生。通过对 OSAHS 的干预措施,改善低通气量及慢性缺氧所致的脑损伤,有利于降低 TIA 进展成脑卒中的风险,同时可有效改善患者预后。

参 考 文 献

- [1] Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 1063-1072.
- [2] Hill MD, Yiannakoulis N, Jeerakathil T, et al. The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack: a population based study[J]. *Neurology*, 2004, 62: 2015-2020.
- [3] Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack [J]. *Lancet*, 2005, 366: 29-36.
- [4] Miller R, Moomaw C, Shukla R, et al. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study [J]. *Stroke*, 2005, 36: 720-723.
- [5] Johnston SC, Gress DR, Browner WS, et al. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA [J]. *JAMA*, 2000, 284: 2901-2906.
- [6] Lovett JK, Dennis MS, Sandercock PA, et al. Very early risk of stroke after a first transient ischemic attack [J]. *Stroke*, 2003, 34: e138-e140.
- [7] Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of score to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack [J]. *Lancet*, 2007, 369: 283-292.
- [8] Liu M, Wu B, Wang WZ, et al. Stroke in china; Epidemiology, prevention and management strategies [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 456-464.
- [9] Rothwell PM, Giles MF, Chandrethivas A, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison [J]. *Lancet*, 2007, 370: 1432-1442.
- [10] Dumitrascu R, Tiede H, Rosengarten B, et al. Obstructive sleep apnea and stroke [J]. *Pneumologie*, 2012, 66(8): 476-479.
- [11] Shahar E, Whitney CW, Redlinen S, et al. Sleep - disordered breathing and cardiovascular disease: cross - sectional results of the sleep heart health study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163: 19-25.
- [12] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 (2005 年修订版) [J]. 高血压杂志, 2005, 13 (Suppl): 5-41.
- [13] Smajlovic D, Ibrahimagic O, Dostovic Z. Ischemic insult in the anterior and posterior cerebral circulation [J]. *Med Arh*, 2003, 57(4): 227-229.
- [14] 林其昌, 张孝斌, 邓险胜, 等. 中老年男性肥胖者阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与代谢综合征相关性研究 [J]. 中华老年医学杂志, 2011, 30(8): 617-620.
- [15] Feng J, Chen BY. Prevalence and incidence of hypertension in obstructive sleep apnea patients and the relationship between obstructive sleep apnea and its confounders [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122(12): 1464-1468.
- [16] Noda A, Okada T, Hayashi H, et al. 24-hour ambulatory blood pressure variability in obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Chest*, 1993, 103(5): 1343-1347.
- [17] Di Murro A, Petramala L, Cotesta D, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in patients with sleep apnoea: prevalence of primary aldosteronism [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2010, 11(3): 165-172.
- [18] 王霞, 孙喜琢, 姚福梅, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血浆同型半胱氨酸的变化 [J]. 中华高血压杂志, 2008, 16(3): 253-256.
- [19] 翟菊萍, 黄慧芳, 李洁. 老年人阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清同型半胱氨酸的水平 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(6): 1380-1382.
- [20] 张晓虹, 柳超萍. 短暂性脑缺血发作与血浆同型半胱氨酸浓度变化的相关性分析 [J]. 中国实用神经病学杂志, 2011, 14(12): 50-52.
- [21] 李方明, 彭海, 吴红. 脑梗死、TIA 与高同型半胱氨酸血症的关系分析 [J]. 中国实用神经病学杂志, 2005, 8(8): 38-39.
- [22] 朱勇冬. 血清胱抑素 C、基质金属蛋白酶-9 及同型半胱氨酸与脑梗死关系的研究 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2016, 43(3): 233-236.
- [23] Katarzyn A, Dariusz J, Maciej A, et al. Influence of elevated homocystein level and selected lipid parameters in kidney transplant patients on the progression of atherosclerotic changes assessed by intermediate thickness index (CCA-IMT) [J]. *Przegląd Lekarski*, 2012, 69(9): 670-674.