

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与骨质疏松症的相关性分析

金常娥 吴迪* 何正强 傅应云 代玉英 魏永莉

深圳市人民医院 暨南大学第二临床医学院呼吸内科, 广东 深圳 518020

中图分类号: R56 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015)01-0063-04

摘要: **目的** 分析阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)与骨质疏松症的相关性。**方法** 选择深圳市人民医院收治的63例阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者为实验组,39例体检中心的非OSAHS人群为对照组,所有参与实验的对象行体格检查、调查问卷、多导睡眠检测、骨密度检测等,比较两者人群的骨密度、骨质疏松症患病率,并对OSAHS患者行骨密度与最低血氧饱和度(SaO_2)的相关性分析。**结果** 中、重度OSAHS患者的腰椎L1-4、股骨颈的骨密度低于对照组;中、重度OSAHS患者骨质疏松症发生率高于对照组。此外,OSAHS患者的骨密度水平与最低 SaO_2 呈正相关,患者最低 SaO_2 越低,骨密度水平越低。**结论** OSAHS患者容易继发骨质疏松症,低氧血症可能是OSAHS患者其并发骨质疏松症的重要危险因素。

关键词: 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;骨质疏松症;骨密度

Analysis of the relationship between obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and osteoporosis

JIN Chang'e, WU Di, HE Zhengqiang, FU Yingyun, DAI Yuying, WEI Yongli

Department of Respiratory Diseases, Shenzhen People's Hospital, The Second Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen 518020, China

Corresponding author: WU Di, Email: 9179320@qq.com

Abstract: **Objective** To explore the relationship between obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) and osteoporosis. **Methods** Sixty-three OSAHS patients and 39 healthy volunteers admitted in Shenzhen People's Hospital at same time were selected in the experimental group and control group, respectively. All the subjects filled questionnaire, and underwent physical examination, polysomnography (PSG) monitoring, bone mineral density (BMD) measurement. BMD and the incidence of osteoporosis were compared between OSAHS patients and control subjects. The correlation between BMD and lowest arterial oxygen saturation (SaO_2) in OSAHS patients was also analyzed. **Results** BMD of the lumbar spine (L1-L4) and the femoral neck in moderate and severe OSAHS patients was significantly lower than that in control group. The incidence of osteoporosis in moderate and severe OSAHS patients was higher than that in control group. BMD in OSAHS patients was positively correlated with the lowest SaO_2 . The lower the lowest SaO_2 was, the lower the BMD in OSAHS patients. **Conclusion** OSAHS may promote the development of osteoporosis; and hypoxia might be the important risk factor.

Key words: Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; Osteoporosis; Bone mineral density

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)患者夜间反复出现的呼吸暂停和(或)低通气,引起反复发生的低氧血症、高碳酸血症等改变。近年报道,OSAHS在我国发病率逐渐升高,是高血压、冠心病、糖尿病等多种疾病的独立危险因素^[1]。OSAHS患者夜间

反复发生的低氧血症可以导致缺血-再灌注损伤,从而影响人体多个系统,如神经系统、内分泌系统,尤其影响OSAHS患者的心血管系统^[2]。此外,低氧还可以通过破坏成骨细胞、破骨细胞之间的平衡等机制,影响骨代谢^[3],骨代谢异常参与骨质疏松症的发生发展。因此,笔者推测,OSAHS也可能是骨质疏松症(osteoporosis, OP)的危险因素,目前有关OSAHS的研究较多,但是多数着重在心血管系

*通讯作者: 吴迪, Email: 9179320@qq.com

统,本研究旨在探讨 OSAHS 与骨质疏松症的关系,以期为早期预防骨质疏松症提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择我院收治的 63 例 OSAHS 患者为实验组,均符合中华医学会 OSAHS 的诊断标准^[4]。对照组 39 例均为我院同期体检中心的非 OSAHS 人群,本组人群多导睡眠监测结果均正常。两组人群均已排除患有影响骨代谢疾病(糖尿病、甲亢等内分泌疾病、慢性肾脏、肺脏疾病、结缔组织病、类风湿关节炎以及长期卧床患者),以及服用影响骨代谢药物(长期使用类固醇药物、抗惊厥药物和免疫抑制剂等)。

1.2 研究方法

1.2.1 问卷调查:采用统一设计的问卷调查表,由经过专门培训的医生作为问卷调查员,内容包括一般资料、既往史、服用药物史、家族史、个人史(吸烟饮酒史)等。

1.2.2 体格检查:分别记录受检者身高、体重,并计算体重指数(body mass index, BMI)。BMI = 体重(kg)/身高(m²)。

1.2.3 血液学指标检测:检测了所有受试者的血液学指标,如血清钙、磷、甲状旁腺激素、凝血功能、肝肾功能等。

1.2.4 骨密度测量:采用双能 X 线密度仪,由具有骨密度检测资质的专门人员测量调查对象的腰椎(L1-4)后前位和股骨颈的骨密度。

1.2.5 多导睡眠检测:所有研究对象在监测当日不睡午觉,禁饮酒及咖啡,停用镇静剂,晚 21:30 来到睡眠呼吸监测试验室,进行多导睡眠检测,连续监测 7 小时以上睡眠过程,包括脑电、眼动、肌电、心电图、口鼻气流、鼾声、胸腹呼吸运动及血氧饱和度(SaO₂)等。

1.3 诊断标准

1.3.1 OSAHS 的诊断标准及病情分度:参考 OSAHS 诊治指南进行判断,结合临床症状、合并症情况、睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)、及夜间血氧饱和度(SaO₂)等实验室指标,根据 AHI 和夜间最低 SaO₂ 将 OSAHS 分为轻、中、重度,其中以 AHI 作为主要判断标准,夜间最低 SaO₂ 作为参考。具体参考 OSAHS 诊治指南(2011 年修订版)^[4]进行。

1.3.2 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^[5]。WHO 以 T 值形式反映的骨密度来定义低骨量和骨质疏松症,T 值在 -1.0

~2.5 之间定义为低骨量,T 值 <2.5 定义为骨质疏松症。同时使用腰椎 L1-4 或股骨颈的 T 值,以上述部位最低值来统计,只要 1 个部位达到标准即可诊断低骨量或者 OP。

1.4 统计学处理

采用 SPSS16.0 进行统计学分析,计量资料结果以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析及 SNK 卡方检验,计数资料采用卡方检验或者非参数统计,直线相关分析采用 Pearson's 相关分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况及血液学指标

OSAHS 组纳入 63 人,年龄 30 ~ 72 岁,男性 43 人,平均年龄(53.5 ± 7.1)岁,对照组 39 人,年龄 34 ~ 70 岁,男性 29 人,平均年龄(58.3 ± 6.2)岁,两组的年龄、性别构成、体重指数、吸烟饮酒史等差异无统计学意义($P > 0.05$)。此外,根据对病史的采集,OSAHS 组与对照组相比,患有心血管疾病、高血压及糖尿病的患病率无差异($P > 0.05$)。同时,我们检测了所有受试者的血液学指标,OSAHS 组与对照组的血清钙、磷、甲状旁腺激素等,差异无统计学意义($P > 0.05$);OSAHS 组、对照组上述指标差异无统计学意义,具有可比性(见表 1)。另外,根据 OSAHS 诊治指南(2011 年修订版)^[4],OSAHS 患者中,其中轻度为 19 人,中度 23 人,重度患者为 21 人。

2.2 不同病情程度 OSAHS 患者与对照组腰椎 L1-4、股骨颈的骨密度(以 T 值表示)比较

对不同病情程度 OSAHS 组、对照组的腰椎 L1-4 及股骨颈骨密度进行比较,中、重度 OSAHS 患者腰椎 L1-4 患者骨密度低于对照组($P < 0.05$),同样,中、重度 OSAHS 患者股骨颈骨密度也低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 不同病情程度 OSAHS 患者与对照组骨质疏松症发生率的比较

根据 WHO 骨质疏松症诊断标准,不同病情程度 OSAHS 患者与对照组患者骨质疏松症的发生率如表 3 所示,对照组骨质疏松症的总发生率是 15.4%,轻度 OSAHS 患者骨质疏松症的发生率为 15.8%,中度为 26.1%,重度为 23.8%,中、重度 OSAHS 患者骨质疏松症发生率与对照组比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),轻度 OSAHS 患者与对照组相比,骨质疏松症发生率无差异;同时,轻、

中、重度 OSAHS 组患者低骨量的发生率高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 研究人群的一般情况和血液学指标
Table 1 General status and plasma indexes of the study population

	OSAHS (N = 63)	对照组 (N = 39)	P
年龄(岁)[均数 ± 标准差]	53.5 ± 7.1	58.3 ± 6.2	0.796
男性(人)	43 (68.3%)	29 (74.4%)	0.289
基础疾病(人)			
冠心病	6 (9.5%)	3 (7.7%)	0.447
高血压	6 (9.5%)	4 (10.3%)	0.234
糖尿病	4 (6.3%)	2 (5.1%)	0.380
吸烟(人)	15 (23.8%)	10 (25.6%)	0.225
酗酒(人)	2 (3.1%)	1 (2.5%)	0.210
体重指数(kg/m ²)	23.2 ± 2.5	22.8 ± 3.1	0.253
血液学指标			
血红蛋白(g/dl)	123 ± 22	117 ± 24	0.082
白蛋白(g/dl)	38.0 ± 3.7	38.4 ± 4.1	0.510
总胆红素(umol/L)	7 ± 2.4	7.6 ± 1.9	0.983
谷丙转氨酶(U/L)	27 ± 9	25 ± 10	0.557
尿素氮(mmol/L)	5.6 ± 1.3	5.4 ± 2.0	0.508
肌酐(umol/L)	62 ± 14	61 ± 19	0.804
凝血时间(s)	11.8 ± 1.3	12.1 ± 1.4	0.195
血清钙(mmol/L)	2.24 ± 0.21	2.10 ± 0.34	0.508
血清磷(mmol/L)	1.20 ± 0.21	1.1 ± 0.31	0.127
甲状旁腺激素(pg/ml)	30 ± 9.8	35 ± 10.8	0.234

表 2 不同病情程度 OSAHS 组、对照组腰椎 L1-4 及股骨颈骨密度(T)比较

Table 2 Comparison of BMD of the lumbar spine L1-4 and the femoral neck between OSAHS patients with different severity and the control subjects

组别	腰椎 L1-4 骨密度	股骨颈骨密度
对照组	1.48 ± 2.83	1.36 ± 2.78
OSAHS 组		
轻度	0.22 ± 2.94	0.32 ± 3.05
中度	-1.40 ± 2.30*	-1.23 ± 2.49*
重度	-1.34 ± 2.72*	-1.29 ± 2.79*

注: * 与对照组相比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 OSAHS 患者与对照组骨质疏松症发生率的比较(n, %)

Table 3 Comparison of incidence of osteoporosis between OSAHS patients and control subjects (n, %)

分组	T ≥ 1	-2.5 < T < 1	T ≤ -2.5
OSAHS 组			
轻度	10(52.9)	6(31.6)*	3(15.8)
中度	7(30.4)	10(43.5)*	6(26.1)*
重度	7(33.3)	9(42.9)*	5(23.8)*
对照组	26(66.7)	7(17.9)	6(15.4)

注: * 与对照组相比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4 OSAHS 患者最低 SaO₂ 与骨密度(T 值表示)相关性分析

将 OSAHS 患者最低 SaO₂ 与骨密度(T 值表示)行相关性分析, 发现 OSAHS 患者的骨密度水平与最低 SaO₂ 呈正相关 ($r = 0.65, P = 0.00$), 患者最低 SaO₂ 越低, 骨密度水平越低, 见图 1。

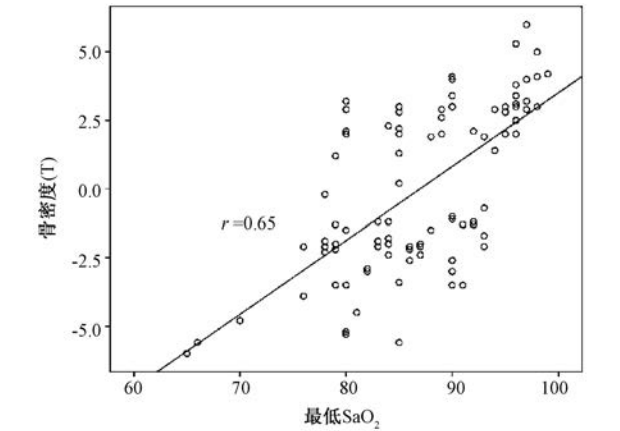


图 1 OSAHS 患者最低 SaO₂ 和骨密度的散点图
Fig. 1 The scatter/dot graph of the lowest SaO₂ and BMD in OSAHS patients

3 讨论

OSAHS 是指各种原因导致睡眠状态下反复出现呼吸暂停和低通气, 引起低氧血症、高碳酸血症, 从而使机体发生一系列变化的临床综合征。OSAHS 是一种常见病, 影响大约 3% ~ 7% 的人群 (30 ~ 70 岁), 且随着年龄增长, 发病率逐渐上升^[6]。OSAHS 患者夜间反复低氧-再灌注损伤、脑觉醒、胸腔内压力的改变, 引起氧化应激、高凝状态、交感神经的兴奋、炎症激活、内皮功能紊乱、代谢紊乱等, 导致 OSAHS 患者易发高血压、冠心病、脑卒中、心力衰竭等疾病, 是各种心血管等疾病的独立危险因素^[7]。除了心血管系统, 低氧、氧化应激同样可能影响 OSAHS 的骨代谢, 已有研究发现, OSAHS 患者骨吸收标记物比正常对照组明显增强, 而骨形成标记物比正常对照组下降^[8]。大量研究表明, 缺氧不仅可以影响成骨细胞的增殖、凋亡, 还能刺激破骨细胞介导的骨吸收^[9-10], 从而影响成骨细胞及破骨细胞的动态平衡, 影响骨代谢过程。骨质疏松症是一种以骨量低下、骨微结构破坏、导致骨脆性增加、易发生骨折为特征的全身性骨病, 成骨细胞和破骨细胞是骨组织中最重要两类细胞, 维持骨骼的完整性需要成骨细胞介导的骨形成和破骨细胞介导的骨吸收

之间的动态平衡和偶联,任何引起骨形成降低或骨吸收增加的因素都会出现骨代谢异常从而导致骨质疏松症的发生。因此,笔者推测 OSAHS 会影响骨质疏松症的发病,本研究通过测量 OSAHS 患者腰椎(L1-4)和股骨颈的骨密度,探讨 OSAHS 与骨质疏松症的关系。

研究发现,中、重度 OSAHS 患者的腰椎 L1-4、股骨颈的骨密度低于对照组;中、重度 OSAHS 患者骨质疏松症发生率高于对照组,轻、中、重度 OSAHS 组患者低骨量的发生率高于对照组,因此,OSAHS 患者易发骨质疏松症。另外,我们将 OSAHS 患者最低 SaO₂ 与其骨密度行相关性分析发现,OSAHS 患者的骨密度水平与最低 SaO₂ 呈正相关,患者最低 SaO₂ 越低,骨密度水平越低,从而推测,OSAHS 引起的低氧血症可能是导致其促进骨质疏松症发生的重要原因。

目前研究数据表明,缺氧条件下可导致骨代谢异常,骨髓微环境缺氧对骨形成和骨吸收之间的动态平衡有着很大影响。但是不同的缺氧条件,研究结果不完全一致,短期且适当的缺氧可促进成骨细胞的功能,长期缺氧则抑制成骨细胞的增殖、分化、矿化,并促进其凋亡,同时抑制骨髓间充质干细胞的成骨功能。此外,缺氧可促进破骨细胞介导的骨吸收。缺氧对骨代谢影响的分子机制相当复杂,仍需不断的深入及系统的研究。OSAHS 患者夜间低氧血症呈间断性,而非持续性,为了更进一步研究其与骨质疏松症的关系,我们下一步应该构建间断缺氧对成骨细胞、破骨细胞的影响模型,更深入地研究 OSAHS 与骨质疏松症的关系。

本研究结果提示 OSAHS 患者容易继发骨质疏松症,OSAHS 患者的骨密度水平与最低 SaO₂ 呈正相关,患者最低 SaO₂ 越低,骨密度水平越低,笔者推测低氧血症可能是 OSAHS 患者其并发骨质疏松症的重要危险因素。因此,OSAHS 患者应该及时开始有效的治疗,改善低氧血症,防止骨代谢异常,防止骨质疏松症的发生。

【 参 考 文 献 】

[1] Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study[J]. Lancet, 2005, 365:1046-1053.

[2] Vrints H, Shivalkar B, Hilde H, et al. Cardiovascular mechanisms and consequences of obstructive sleep apnoea [J]. Acta Clin Belg, 2013, 68(3) :169-178.

[3] Arnett TR. hypoxia and bone[J]. Arch Biochem Biophys, 2010, 503:103-109.

[4] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组. 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.

Sleep-related breathing disorder group of Chinese Society of Respiratory Disease, Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) guidelines (revised edition in 2011) [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2012, 35(1) :9-12. (in Chinese)

[5] 中华医学会. 临床诊疗指南-骨质疏松症和骨矿盐病分册 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2006.

Chinese Medical Association. Clinical diagnosis and treatment guidelines of osteoporosis and mineral disease [M]. Beijing: people's medical publishing house, 2006. (in Chinese)

[6] Duran J, Esnaola S, Rubio R, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163: 685-689.

[7] Sánchez M, Campos-Rodriguez F, Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease[J]. Lancet Respir Med, 2013 (1) : 61-72.

[8] Htomiya R, Okazaki D, Inoue H, et al. Link between obstructive sleep apnea and increased bone resorption in men [J]. Osteoporos Int, 2008, 19:1185-1192.

[9] Utting JC, Robins SP, Brandao-Burch A, et al. Hypoxia inhibits the growth, differentiation and bone-forming capacity of rat osteoblasts[J]. Experimental Cell Research, 2006, 312 (10) : 1693-1702.

[10] Komatsu DE, Bosch ME, Semenza GL, et al. Enhanced bone regeneration associated with decreased apoptosis in mice with partial HIF-1alpha deficiency[J]. J Bone Miner Res, 2007, 22 (3) :366-374.

(收稿日期: 2014-01-08)

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与骨质疏松症的相关性分析

作者: [金常娥](#), [吴迪](#), [何正强](#), [傅应云](#), [代玉英](#), [魏永莉](#), [JIN Chang'e](#), [WU Di](#), [HE Zhengqiang](#), [FU Yingyun](#), [DAI Yuying](#), [WEI Yongli](#)

作者单位: [深圳市人民医院暨南大学第二临床医学院呼吸内科, 广东深圳, 518020](#)

刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 

英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)

年, 卷(期): 2015(1)

引用本文格式: [金常娥](#). [吴迪](#). [何正强](#). [傅应云](#). [代玉英](#). [魏永莉](#). [JIN Chang'e](#). [WU Di](#). [HE Zhengqiang](#). [FU Yingyun](#). [DAI Yuying](#). [WEI Yongli](#) 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与骨质疏松症的相关性分析[期刊论文]-[中国骨质疏松杂志](#) 2015(1)