

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002410

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者黄斑区 GCIPL 厚度的观察研究

张 静, 刘 珏, 陈再洪

(重庆市急救医疗中心眼科, 重庆 400014)

【摘要】目的:研究阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)患者的黄斑区神经节细胞层和内丛状层(macular ganglion cell-inner plexiform layer, GCIPL)厚度是否发生改变,为 OSAS 患者预防眼部并发症提供依据。**方法:**选取重庆市急救医疗中心及市人民医院的 124 例确诊 OSAS 者为观察组,67 例正常人为对照组,均取右眼作为研究对象,运用光学相干断层扫描仪(optical coherence tomography, OCT)测量 2 组患者黄斑区平均 GCIPL 厚度、最小 GCIPL 厚度及黄斑区各区 GCIPL 厚度。**结果:**观察组平均 GCIPL 厚度、最小 GCIPL 厚度及各区 GCIPL 厚度均小于对照组,2 组黄斑区平均 GCIPL 厚度、最小 GCIPL 厚度、上方 GCIPL 厚度、鼻上方 GCIPL 厚度、鼻下方 GCIPL 厚度、下方 GCIPL 厚度、颞下方 GCIPL 厚度、颞上方 GCIPL 厚度差异均具有统计学意义($t=3.335, P=0.001$; $t=2.491, P=0.014$; $t=2.822, P=0.005$; $t=2.567, P=0.011$; $t=3.046, P=0.003$; $t=3.279, P=0.001$; $t=3.432, P=0.001$; $t=3.086, P=0.002$)。**结论:**OSAS 患者黄斑区平均 GCIPL 厚度、最小 GCIPL 厚度及各区 GCIPL 厚度均较对照组变薄。OSAS 患者在出现相应眼科临床症状前,其黄斑区 GCIPL 层变薄,与早期开角型青光眼黄斑区改变类似,OSAS 患者缺氧和对血流灌注的影响可能是黄斑部视网膜神经节细胞丢失的高危因素。

【关键词】阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;黄斑区视网膜神经节细胞层和内丛状层;青光眼

【中图分类号】R775.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-11-19

Thickness of macular ganglion cell-inner plexiform layer in patients with obstructive sleep apnea syndrome

Zhang Jing, Liu Jue, Chen Zaihong

(Department of Ophthalmology, Chongqing Emergency Medical Center)

【Abstract】Objective: To investigate the change of macular ganglion cell-inner plexiform layer (GCIPL) thickness in the patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), so as to provide references to prevent ocular complications in OSAS. **Methods:** In this study, right eyes of 124 OSAS patients from Chongqing Emergency Medical Center and The People's Hospital of Chongqing and 67 healthy people were enrolled. Cirrus high-definition optical coherence tomography (HD-OCT) was used to measure the average macular GCIPL thickness, the minimum macular GCIPL thickness and the GCIPL thickness of all macular areas. **Results:** The average macular GCIPL thickness, the minimum macular GCIPL thickness and the GCIPL thickness of all macular areas in the observation group were less than those in the control group. The average macular GCIPL thickness, the minimum macular GCIPL thickness, the superior GCIPL, the superior-nasal GCIPL, the inferior-nasal GCIPL, the inferior GCIPL, the inferior-temporal GCIPL and the superior-temporal GCIPL thickness in the OSAS group were lower than those in the control group ($t=3.335, P=0.001$; $t=2.491, P=0.014$; $t=2.822, P=0.005$; $t=2.567, P=0.011$; $t=3.046, P=0.003$; $t=3.279, P=0.001$; $t=3.432, P=0.001$; $t=3.086, P=0.002$). **Conclusion:** The average GCIPL thickness, the minimum GCIPL thickness and the GCIPL thickness of all macular areas in OSAS patients become thinner than those people of the control group. Before the significant syndrome, their macular GCIPL become thinner, which is similar with the early-stage open angle glaucoma macular change. Anoxia and influence on blood flow in OSAS patients may be high risk factors of losing macular retinal ganglion cells.

【Key words】 obstructive sleep apnea syndrome; macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness; glaucoma

作者介绍: 张 静, Email: 416561927@qq.com,

研究方向: 青光眼。

通信作者: 陈再洪, Email: 123313105@qq.com。

基金项目: 重庆市卫计委医学科研计划资助项目(编号: 2017MSXM091)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200324.1637.052.html>

(2020-03-26)

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 是一组夜间睡眠过程中反复发作的、短暂的、部分或完全的上呼吸道阻塞,使呼吸气流减少或中断,从而引起反复发作的夜间低氧和高碳酸血症。这种反复发作的低通气和呼吸暂停,最终将损害血管内皮细胞功能,导致氧自由基增多,促使免疫反应启动,从而损害血管的自动调节功能。其主要临床表现为严重睡眠质量障碍、白天嗜睡、精神疲惫甚至认知能力下降^[1]。OSAS 发病率为 2%~4%,中年人群发病率甚至达 10%^[1]。OSAS 与全身多器官关系密切,涉及多个学科,已被证实的是 OSAS 与代谢综合征、心脑血管疾病、眼科、口腔科、耳鼻喉科等诸多学科关系紧密^[2]。

国内外研究发现,OSAS 与众多眼部疾病有关,包括青光眼、眼睑松弛综合征 (floppy eyelid syndrome, FES)、视乳头水肿、视网膜静脉阻塞 (retinal vein occlusion, RVO)、中心性浆液性脉络膜视网膜病变 (central serous chorioretinopathy, CSC)、非动脉炎性前部缺血性视神经病变 (non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION) 等^[3]。其中,OSAS 与青光眼关系最为密切,但多集中在发病率方面的研究^[2-5]。虽然也有文章研究 OSAS 患者是否发生青光眼性视神经病变,但主要关注在视网膜神经纤维层 (retina nerve fiber layer, RNFL) 厚度的改变^[6]。黄斑区神经节细胞层和内丛状层 (macular ganglion cell-inner plexiform layer, GCIPL) 厚度可直接反映视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGC) 的存活情况,反映神经节细胞的数量,对青光眼早期视神经病变的观察比 RNFL 更加敏感^[7-9]。目前国内尚缺乏对 OSAS 患者黄斑区 GCIPL 厚度的研究。故本研究通过观察 OSAS 患者黄斑区 GCIPL 厚度的改变,推测 OSAS 是否是青光眼性视神经病变的高危因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2018 年 1 月至 2018 年 12 月在重庆市急救医疗中心及市人民医院就诊的打鼾患者,对所有患者进行多导睡眠监测 (polysomnography, PSG)。同一医生对完成 PSG 的检测者进行宣讲,自愿参与眼部筛查的患者签署知情同意书。最终 124 例确诊的 OSAS 患者纳入观察组 (轻度 7 例、中度 8 例、重度 109 例),67 例正常人纳入对照组,均取患者右眼作为研究对象。观察组男性 78 例、女性 46 例,平均年龄 (51.41 ± 2.87) 岁;对照组男性 43 例、女性 24 例,平均年龄 (50.43 ± 2.95) 岁。纳入标准:①年龄 45~55 岁;②PSG 确诊 OSAS 者;

③矫正视力达 1.0,且近视度数小于 3D;④光学相干断层扫描仪 (optical coherence tomography, OCT) 检查图像清晰,信号强度大于 8/10。排除标准:①矫正视力达不到 1.0;②既往有眼底病、青光眼、白内障等眼部疾病;③有糖尿病、高血压等可能引起眼底视网膜发生改变的基础疾病;④非接触眼压大于 21 mmHg,双眼眼压差大于 5 mmHg;⑤前置镜下见杯/盘比值 (cup/disc, C/D) > 0.3,双眼差值 > 0.2,且上下盘沿变窄者;⑥有青光眼家族史。本研究符合重庆市急救医疗中心伦理委员会所制定的伦理学标准,并取得患者的知情同意。

1.2 检查方法

此研究检查采用单盲方式,检查者对研究对象的分组不知情。

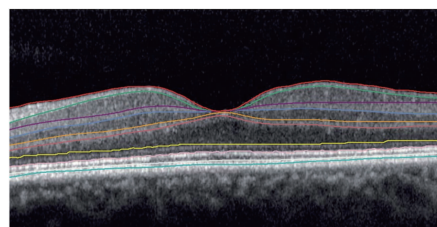
1.2.1 眼前节检查 应用裂隙灯显微镜检查患者角膜、前房深度、瞳孔、虹膜等。

1.2.2 验光检查 综合验光仪验光。

1.2.3 眼底检查 散瞳后由同一医生应用 +90D 前置镜对眼底进行检查,尤其对视乳头 C/D 值及上下盘沿进行评估。

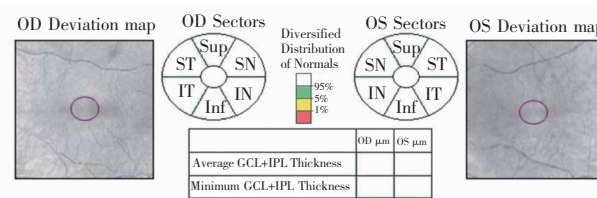
1.2.4 眼压检查 由同一操作者采用非接触眼压计 (日本 TOPCON 公司) 测量眼压 3 次,取平均值。

1.2.5 OCT 检查 采用 Cirrus HD-OCT 检查仪 (德国 Carl Zeiss 公司),测量时选择扫描类型 Macular cube 512 × 128,收集所有窗口中数据完整清晰、颜色密度一致、信号强度 ≥ 8 的数据。利用随机系统节细胞分析软件 GCA 计算法测量黄斑区 GCIPL 厚度 (图 1),自动分析得出平均 GCIPL 厚度、最小 GCIPL 厚度及黄斑区各分区 GCIPL 厚度 (上方、鼻上方、鼻下方、下方、颞下方、颞上方区域),如图 2 所示。所有数据测量均为同一操作者在相同条件下进行。



注:对绿色曲线到紫色曲线之间的部分进行测量所得的值即为 GCIPL 厚度

图 1 GCIPL 厚度测量示意图



注:Sup, 上方;SN, 鼻上方;IN, 鼻下方;Inf, 下方;IT, 颞下方;ST, 颞上方

图 2 运用 OCT 测量得出的黄斑区平均 GCIPL 厚度、最小 GCIPL 厚度及各分区 GCIPL 厚度

1.2.6 多导睡眠监测 按国际标准方法,从晚上 9:00 至次日早上 6:00 对患者进行监测,呼吸暂停指数 (apnea hypopnea index, AHI) 超过 5 次/h 即诊断为 OSAS。根据 AHI 将 OSAS 分为轻、中、重度。轻度: AHI 为 5~20, 中度: AHI 为 21~50, 重度: AHI 大于 51。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。对 2 组研究对象的眼部相关数据进行描述性统计分析,定量数据若服从正态分布,以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用两独立样本 t 检验,多独立样本采用方差分析进行检验;若不服从正态分布,以中位数(四分位间距)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,2 组独立样本采用 Mann-Whitney U 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

观察组平均年龄 (51.41 ± 2.87) 岁,对照组平均年龄 (50.43 ± 2.95) 岁,2 组年龄分布差异无统计学意义 ($t=-0.080$, $P=0.936$);观察组男性 78 例、女性 46 例,对照组男性 43 例、女性 24 例,2 组性别分布差异无统计学意义 ($\chi^2=0.030$, $P=0.861$)。

表 1 观察组与对照组人口学特征情况表

变量	年龄 (岁)	性别 (n, %)	
		男	女
观察组	51.41 ± 2.87	78 (62.90)	46 (37.09)
对照组	50.43 ± 2.95	43 (64.17)	24 (35.82)
$t\chi^2$ 值	-0.080	-0.030 ^a	
P 值	0.936	0.861 ^a	

注:a 表示采用卡方检验

2.2 观察组与对照组黄斑区 GCIPL 厚度比较

观察组黄斑区平均 GCIPL 厚度 (Ave)、黄斑区最小 GCIPL 厚度 (Min)、黄斑区上方 GCIPL 厚度 (Sup)、黄斑区鼻上 GCIPL 厚度 (SN)、黄斑区鼻下 GCIPL 厚度 (IN)、黄斑区下 GCIPL 厚度 (Inf)、黄斑区颞下 GCIPL 厚度 (IT)、黄斑区颞上 GCIPL 厚度 (ST) 均小于对照组,差异均具有统计学意义 ($t=3.335$, $P=0.001$; $t=2.491$, $P=0.014$; $t=2.822$, $P=0.005$; $t=2.567$, $P=0.011$; $t=3.046$, $P=0.003$; $t=3.279$, $P=0.001$; $t=3.432$, $P=0.001$; $t=3.086$, $P=0.002$)。具体见表 2。

3 讨论

随着人口老龄化、肥胖率及诊断技术的提高,OSAS 的发病率呈逐年上升趋势。其中,30~49 岁男性占 10%,女性占 3%;50~70 岁男性占 17%,女性占 9%^[1]。OSAS 逐渐成为一个全球性的健康问题,进

一步了解 OSAS 对全身各系统的影响显得尤其重要。

3.1 OSAS 与青光眼发病率的关系

既往大量研究发现 OSAS 与青光眼有密切关系^[2-5],OSAS 患者青光眼的发病率明显增多^[2,4-5],尤其是开角型青光眼及正常眼压型青光眼在 OSAS 患者中发病率极高^[3]。也有少量研究报道,OSAS 患者中青光眼的发病率并未见明显增加^[10]。故 OSAS 是否为青光眼的高危因素仍然存在争议。既往已证实青光眼的特征性视神经病变为视网膜视神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGC) 凋亡,最终引起视网膜 RNFL 变薄。有研究表明在出现特征性青光眼视野改变之前,已经有 20%~40% 的 RGC 丢失^[11],故既往多以 RNFL 变薄作为诊断早期青光眼的特征性视神经病变。RNFL 反映了神经节细胞轴突的数量,通过测量其厚度,可以间接了解 RGC 的存活^[6]。青光眼主要影响 RGC 层的轴突和细胞体, RNFL 厚度间接反映视网膜神经节细胞的存活,而 RGC 在黄斑区分布最为密致,故 RGC 存活的直接指标是黄斑区视网膜神经节复合体 (ganglion cell layer, GCC),其厚度可直接反映神经节细胞的数量,反映青光眼患者视网膜的损害情况^[8]。RNFL 在黄斑区分布个体差异大,而 GCIPL 在正常人群黄斑椭圆区分布比较稳定^[12]。RGC 层主要由节细胞的胞体组成,内丛状层包含节细胞的树突和双极细胞、无长突细胞的轴突等轴索纤维,故测量 RGC 层及内丛状层即 GCIPL 的厚度,对于检测青光眼的早期损害、敏感性、特异性更高^[9]。

3.2 OSAS 致黄斑区 GCIPL 厚度变薄的原因分析

现代眼底激光图像检查技术中, OCT 利用光学相干原理的横截面断层扫描,在活体内能分辨出视网膜各层组织结构,包括比较清楚地显示 GCIPL,从而能较直观、定量地测量 GCIPL 厚度的绝对值。本研究发现,观察组的平均 GCIPL 厚度、最小 GCIPL 厚度均较对照组明显变薄 ($t=3.335$, $P=0.001$; $t=2.491$, $P=0.014$)。OSAS 患者黄斑区 GCIPL 厚度变薄的可能原因有二。① OSAS 导致组织缺氧的影响。OSAS 患者睡眠期间间断上呼吸道阻塞可导致缺氧、平均氧饱和度及最低氧饱和度降低,反复缺氧可导致 RGC 缺血,从而引起细胞膜去极化延长、谷

表 2 观察组与对照组黄斑区 GCIPL 厚度比较 (μm)

组别	Ave	Min	Sup	SN	IN	Inf	IT	ST
观察组 ($n=124$)	80.65 ± 8.33	74.87 ± 13.48	81.84 ± 8.80	83.79 ± 10.02	80.85 ± 10.22	76.13 ± 11.13	80.72 ± 7.79	80.57 ± 7.54
对照组 ($n=67$)	84.52 ± 6.26	79.51 ± 9.64	85.25 ± 6.17	87.31 ± 6.89	85.30 ± 8.45	81.24 ± 8.46	84.60 ± 6.79	83.78 ± 5.33
t 值	3.335	2.491	2.822	2.567	3.046	3.279	3.432	3.086
P 值	0.001	0.014	0.005	0.011	0.003	0.001	0.001	0.002

氨酸释放及细胞内电解质代谢失常,最终引起 RGC 凋亡,引起黄斑区 GCIPL 变薄。②血管灌注调节的影响。睡眠呼吸紊乱可损伤视神经血管灌注自动调节,减低眼部灌注压。OSAS 患者血管内皮功能紊乱^[13],而这在眼内灌注压(ocular perfusion pressure, OPP)改变时降低了血流自动调节能力而导致眼内灌注不稳定^[14],OSAS 会使视神经乳头血流灌注导致周期性眼内灌注压降低,而 OPP 降低可导致眼球局部缺血及再灌注损伤从而导致 RGC 死亡,引起 GCIPL 变薄。

3.3 本研究与其他研究结果的争论

本研究结果与 Kara 等^[7]的研究结果有一致性。Kara 等^[7]研究发现黄斑区 GCIPL 厚度在重度 OSAS 患者中明显变薄,与 Ferrandez 等^[15]的发现相反。Ferrandez 等^[15]发现 OSAS 患者 GCIPL 厚度未见明显变薄。不同研究结果的可能原因如下:首先,不同研究对患者发病时间均未作出严格控制,由于发病时间短,可能这种间断的反复缺血、缺氧等还未对 RGC 造成凋亡,但这并不能代表随着病程的发展,最终不会导致 RGC 的改变。其次,纳入的 OSAS 患者严重程度不一致,轻、中、重度患者所占比例不一,也可能导致不同的结果。因本研究纳入的病例绝大部分为重度,故本研究得出 OSAS 患者黄斑区平均 GCIPL、最小 GCIPL 及各分区 GCIPL 厚度均变薄。

3.4 黄斑区 GCIPL 厚度分布规律及意义

本研究发现,对照组黄斑区 GCIPL 均为鼻上方最厚,其次为上方及鼻下方,随后为颞下及颞上方,最薄的均为下方。总体来说,黄斑区 GCIPL 厚度上方厚于下方,鼻侧厚于颞侧,与 Takayama 等^[12]发现的黄斑区 GCIPL 厚度分布规律鼻上方>上方>鼻下方>颞下方>颞上方>下方基本一致,再次肯定了黄斑区 GCIPL 的稳定性及可重复性。观察组黄斑区上方、鼻上方、鼻下方、下方、颞下方、颞上方 GCIPL 厚度均较对照组变薄,且差异均具有统计学意义,但观察组黄斑区 GCIPL 厚度分布规律与对照组基本一致。

综上所述,本研究发现 OSAS 患者黄斑区 GCIPL 厚度变薄,而 GCIPL 变薄是早期青光眼的一项重要指标,故推测 OSAS 可能是青光眼的高危因素。因本研究持续时间短,还不能确定 OSAS 患者中青光眼的发病率,在以后的研究中将进一步追踪 OSAS 患者与青光眼发病率的关系。本研究未对 OSAS 患者进行轻、中、重度分组比较,以后需扩大样本收集量,进行分组研究。本研究还发现 OSAS 患者黄斑区各区 GCIPL 厚度的分布规律,但未找到 OSAS 患者

黄斑区 GCIPL 厚度首先受损区域,将进一步深入研究 OSAS 患者黄斑区各区 GCIPL 厚度受损的先后顺序,以期更早发现 OSAS 患者是否发生青光眼性视神经病变。

参 考 文 献

- [1] 周颖倩,叶京英. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的发病机制及相应的个体化治疗策略[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 51(11): 877-880.
- [2] Shi Y, Liu P, Guan J, et al. Association between glaucoma and obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis and systematic review [J]. PLoS One, 2015, 10(2): e0115625.
- [3] Friedlander AH, Graves LL, Chang TI, et al. Prevalence of primary open-angle glaucoma among patients with obstructive sleep apnea[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2018, 126(3): 226-230.
- [4] Bagabas N, Ghazali W, Mukhtar M, et al. Prevalence of glaucoma in patients with obstructive sleep apnea[J]. J Epidemiol Glob Health, 2019, 9(3): 198-203.
- [5] 张 艳, 吴瑜瑜. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与青光眼关联性的 Meta 分析[J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(7): 630-634.
- [6] Fan YY, Su WW, Liu CH, et al. Correlation between structural progression in glaucoma and obstructive sleep apnea[J]. Eye (Lond), 2019, 33(9): 1459-1465.
- [7] Kara N, Sayin N, Bayramoglu SE, et al. Peripapillary retina nerve fiber layer thickness and macular ganglion cell layer thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Eye (Lond), 2018, 32(4): 701-706.
- [8] 樊 宁, 黄丽娜, 何 靖, 等. 频域 OCT 检测青光眼视网膜神经节细胞复合体厚度的研究[J]. 中华实验眼科杂志, 2012, 30(8): 743-747.
- [9] Shin HY, Park H-YL, Jung KI, et al. Comparative study of macular ganglion cell-inner plexiform layer and peripapillary retinal nerve fiber layer measurement; structure-function analysis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(12): 7344-7353.
- [10] Wozniak D, Boume R, Peretz G, et al. Obstructive sleep apnea in patients with primary-open angle glaucoma: no role for a screening program[J]. J Glaucoma, 2019, 28(8): 668-675.
- [11] 曹 东, 贺翔鸽, 刘 荃, 等. OCT 和 SLP 定量检测视网膜神经纤维层的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2008, 8(3): 571-574.
- [12] Takayama K, Hangai M, Durbin M, et al. A novel method to detect local ganglion cell loss in early glaucoma using spectral-domain optical coherence tomography[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(11): 6904-6913.
- [13] Flammer J, Orgul S, Costa VP, et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma[J]. Prog Retin Eye Res, 2002, 21(4): 359-393.
- [14] Baguet JP, Pepin JL, Hammer L, et al. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea syndrome[J]. Rev Med Interne, 2003, 24(8): 530-537.
- [15] Ferrandez B, Ferreras A, Calvo P, et al. Macular retinal ganglion cell layer thickness is not reduced in patients with obstructive sleep apnea[J]. Ophthalmic Res, 2016, 56(2): 85-91.

(责任编辑:冉明会)