

## 临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003231

## 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征合并肺气肿表型为主慢阻肺的临床特征分析

李艳华<sup>1</sup>,袁开芬<sup>1</sup>,汪嘉琦<sup>2</sup>

(昆明医科大学第二附属医院 1. 全科医学科;2. 呼吸与危重症医学科,昆明 650051)

**【摘要】目的:**研究阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)合并肺气肿表型为主的慢性阻塞性肺疾病[以下简称慢阻肺(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)]即COPD-OSAHS重叠综合征的临床特征和影响因素,为临床实践提供认识和指导。**方法:**采用病例对照研究,纳入2015年3月至2022年6月昆明医科大学第二附属医院收治的301例OSAHS患者。依据分型标准对COPD-OSAHS重叠综合征组进行影像学表型分型分为肺气肿表型为主和非肺气肿表型为主2组。分别比较3组患者的人口学资料、肺功能、夜间多导睡眠监测指标、胸部影像学指标、合并症等临床特征,采用偏相关分析和logistic回归分析OSAHS合并肺气肿表型为主慢阻肺发病的影响因素。**结果:**肺气肿表型为主COPD合并OSAHS组与单纯OSAHS患者和非肺气肿表型为主COPD-OSAHS重叠综合征患者相比,性别、吸烟情况、呼吸困难、体质指数(body mass index, BMI)、呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)、双肺渗出容积百分比、双肺塌陷容积百分比存在统计学意义(均P<0.05)。非肺气肿表型为主较肺气肿为主型COPD-OSAHS重叠综合征患者相比肺动脉压、夜间脉氧饱和度<85%的时间(saturation of pulse oxygen less than 85% of the time, TS<sub>85</sub>)、氧减指数(oxygen desaturation index, ODI)差异均有统计学意义(均P<0.05),合并肺心病、房颤、下肢浮肿发生率高。相关性分析结果显示BMI、吸烟指数、AHI、TS<sub>85</sub>、ODI、双肺渗出容积百分比、双肺塌陷容积百分比、两肺低于-950 HU的低密度衰减区(low attenuation area, LAA)与双肺体积的占比(LAA%)均呈负相关(r=-0.434、-0.254、-0.439、-0.327、-0.336、-0.756、-0.609),均具有统计学意义(均P<0.05);肺气肿表型为主的COPD合并OSAHS患者相关因素二元logistic回归分析中,BMI(OR=0.891, 95%CI=0.807~0.984)、AHI(OR=0.948, 95%CI=0.918~0.979)、双肺塌陷容积百分比(OR=0.406, 95%CI=0.265~0.623)为主要影响因素(均P<0.05)。**结论:**肺气肿表型为主COPD-OSAHS重叠综合征较非肺气肿型COPD-OSAHS重叠综合征和单纯OSAHS患者相比,男性占比大、吸烟更多,呼吸困难更明显,BMI、AHI指数较低,双肺内塌陷占比较少,其中非肺气肿型COPD-OSAHS重叠综合征患者肺动脉压更高,咳嗽、咳痰更明显,合并肺心病、房颤、下肢浮肿较多,缺氧时间更长。其中BMI、AHI、双肺塌陷容积百分比为肺气肿表型为主的COPD合并OSAHS患者主要影响因素。

**【关键词】**阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;慢性阻塞性肺疾病;临床特征;表型

**【中图分类号】**R563.3

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2022-11-01

## Analysis of clinical characteristics of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome complicated and chronic obstructive pulmonary disease with the emphysematous phenotype

Li Yanhua<sup>1</sup>, Yuan Kaifen<sup>1</sup>, Wang Jiaqi<sup>2</sup>

(1. Department of General Medicine; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine,

The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University)

**【Abstract】****Objective:** To study the clinical characteristics and influencing factors of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with the emphysematous phenotype, namely COPD-OSAHS overlap syndrome, so as to provide understanding and guidance for clinical practice. **Methods:** A retrospective case-control study was conducted on 301 patients with OSAHS admitted to The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University from March 2015 to June 2022. The COPD-OSAHS overlap syndrome group was divided into two groups: COPD patients with the emphysematous phenotype and non-emphysematous phenotype according to Goddard's classification criteria. The demographic data, pulmonary function, night polysomnography monitoring indexes, chest imaging parameters, complications, and other characteristics were compared separately. Partial correlation analysis and logistic regression were used to analyze the influencing factors of OSAHS with COPD with the emphysematous phenotype. **Results:** There were statistically significant differences in sex, smoking, dyspnea, BMI, apnea hypopnea index (AHI), Infil-

作者介绍:李艳华,Email:1094244359@qq.com,

研究方向:呼吸系统疾病、睡眠障碍临床研究。

通信作者:袁开芬,Email:Kaifenyuan@hotmail.com。

优先出版:<https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1046.R.20230602.1414.020.html>

(2023-06-04)

somnography monitoring indexes, chest imaging parameters, complications, and other characteristics were compared separately. Partial correlation analysis and logistic regression were used to analyze the influencing factors of OSAHS with COPD with the emphysematous phenotype. **Results:** There were statistically significant differences in sex, smoking, dyspnea, BMI, apnea hypopnea index (AHI), Infil-

trated% and Collapsed% in the COPD-OSAHS overlap syndrome with emphysematous phenotype patients compared with the simple OSAHS group and non-emphysematous phenotype group (all  $P<0.05$ ). And pulmonary artery pressure, TS<sub>85</sub> and oxygen desaturation index (ODI) between COPD-OSAHS overlap syndrome patients with emphysematous phenotype and non-emphysematous phenotype were statistically significant (all  $P<0.05$ ). The incidence of pulmonary heart disease, atrial fibrillation and lower limb edema was higher in COPD-OSAHS overlap syndrome patients with non-emphysematous phenotype group. The results of correlation analysis showed that BMI, smoking index, AHI, TS<sub>85</sub>, ODI, Infiltrated%, Collapsed% were negatively correlated with LAA% ( $r = -0.434, -0.254, -0.439, -0.327, -0.336, -0.756, -0.609$ ), with statistical significance (all  $P<0.05$ ). In the logistic regression analysis of the related factors of COPD patients with emphysematous phenotype and OSAHS patients, BMI ( $OR=0.891, 95\%CI=0.807-0.984$ ), AHI ( $OR=0.948, 95\%CI=0.918-0.979$ ), Collapsed% ( $OR=0.406, 95\%CI=0.265-0.623$ ) were the main influencing factors (all  $P<0.05$ ). **Conclusion:** Compared with the simple OSAHS group and non-emphysematous phenotype group, COPD-OSAHS overlap syndrome with emphysematous phenotype patients have a larger proportion of males, smoking, dyspnea, lower index of BMI and AHI, less collapse% in both lungs, and higher pulmonary artery pressure, more cough and expectoration, more complicated with pulmonary heart disease, atrial fibrillation, lower limb edema and longer hypoxia time in COPD-OSAHS overlap syndrome with non-emphysematous phenotype compared with simple OSAHS. And BMI, AHI and Collapsed% are the main influencing factors in patients with COPD with the emphysematous phenotype and OSAHS.

**[Key words]** obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; chronic obstructive pulmonary disease; clinical feature; phenotype

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 的特征是睡眠时反复发生上气道塌陷引起的间断性缺氧、睡眠结构紊乱<sup>[1]</sup>，慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是主要以持续气流受限和反复咳嗽、咳痰、气促等呼吸系统症状为特点的一种常见的、可预防和治疗的慢性呼吸道疾病<sup>[2]</sup>。二者作为气道疾病，在发生发展上存在复杂的交互作用。1985 年，David Fenley 首次将 OSAHS 和 COPD 的共存描述为 COPD-OSAHS 重叠综合征 (COPD-OSAHS overlap syndrome)<sup>[3]</sup>。既往研究发现 OSAHS 与 COPD 合并的个体与单独的任何一种情况相比，呼吸道症状、睡眠结构紊乱、经济负担更严重，病情加重和住院时间增加，有较严重的缺氧、炎症负担和心血管事件<sup>[4-5]</sup>。COPD 具有一定的异质性，1966 年 Burrows B 等<sup>[6]</sup>曾根据影像学检查对慢阻肺患者进行了肺气肿表型和支气管炎表型的定义区分。它们反映了各自主要的临床特征，也基于图像、功能和病理水平的特殊特征，McNicholas WT 等<sup>[7]</sup>、Krachman SL 等<sup>[8]</sup>、Wu JJ 等<sup>[9]</sup>研究发现不同表型和不同程度 COPD 对 OSAHS 具有不同的临床、放射学和预后特征，二者存在相互促进和保护的双重影响<sup>[10]</sup>。在 COPD-OSAHS 重叠综合征患者中，呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI) 与两肺低于 -950 HU 的低密度衰减区 (low attenuation area, LAA) 与双肺体积的占比 (LAA%) 呈负相关<sup>[10-11]</sup>，存在肺气肿的患者表现出较低的体质指数 (body mass index, BMI)、较差的肺功能和较大程度的呼吸

困难，目前国内的研究集中在 OSAHS 对 COPD 患者的影响，然而关于不同临床表型 COPD 合并 OSAHS 的临床特征、疾病的发生发展方面的研究仍较少。本研究着重探讨肺气肿表型为主的 COPD 合并 OSAHS 患者的临床特征有何差异，为临床医师认识该疾病和对其进行个性化医疗提供实践指导。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

收集 2015 年 3 月至 2022 年 6 月昆明医科大学第二附属医院呼吸科住院治疗的 301 例确诊为 OSAHS 的患者，根据肺功能分为单纯 OSAHS 组 146 例，合并 COPD 组 155 例。其中 COPD-OSAHS 重叠综合征组依据 Goddard PR 等<sup>[12]</sup>、Fedorov A 等<sup>[13]</sup>和 Chubachi S 等<sup>[14]</sup>的分型标准对 COPD-OSAHS 重叠综合征组进行影像学表型分型分为肺气肿表型为主组 50 例和非肺气肿表型为主 105 例共 2 组。OSAHS 的纳入标准参照中国医师协会睡眠医学专业委员会 2018 年发布的 OSAHS 诊疗指南<sup>[15]</sup>，COPD 的纳入标准参照中华医学会 2021 年修订版 COPD 诊治指南<sup>[16]</sup>的诊断标准，肺气肿表型为主的 COPD 主要依据 Goddard PR 等<sup>[12]</sup>、Fedorov A 等<sup>[13]</sup>和 Chubachi S 等<sup>[14]</sup>的分型标准：CT 值低于 -950 HU 的低密度衰减区域与双肺体积的占比 (LAA%)，将 LAA% ≥ 10% 评估为肺气肿为主型。剔除相关数据缺失样本：纳入的样本必须完善如肺功能、心电图、夜间多导睡眠监测、胸部 CT、心脏彩超、血常规、血清炎症因子指标、血生化等检查；排除哮喘、支气管扩张症、心功能 IV 级或急性新发心力衰竭、肺结核和弥漫性泛细支气管炎、单纯鼾症、中枢性睡眠呼吸暂停、惊恐发作、药物所致失眠、重症肺炎、急性脑卒中、肝功能衰竭、肾功能衰竭患者。

## 1.2 方法

采集相关资料进行统计学分析:①社会人口学资料:年龄、性别、吸烟情况及吸烟指数(吸烟年数×日吸烟支数)、BMI。②临床资料:收集肺功能指标:第1秒用力呼气容积占用力肺活量的比值(forced expiratory volume in one second accounts for the percentage of forced vital capacity, FEV1/FVC)、FEV1占预计值的百分比(percentage of predict forced expiratory volume in one second, FEV1%pred);夜间多导睡眠监测指标:AHI、氧减指数(oxygen desaturation index, ODI)、夜间脉氧饱和度<85%的时间(saturation of pulse oxygen less than 85% of the time, TS<sub>85</sub>)、夜间最低脉氧饱和度(night lowest saturation of pulse oxygen, NL-SpO<sub>2</sub>)、夜间平均脉氧饱和度(night medial saturation of pulse oxygen, NM-SpO<sub>2</sub>)、心脏彩超、胸部CT、心电图等检查。③合并症及共病的评估根据查询既往诊疗记录、相关临床表现和辅助检查进行临床评估:肺心病依据临床病史(慢阻肺病史)、肺动脉高压及右心增大(CT影像学及心脏彩超表现);高血压依据住院期间病史、血压监测及24 h动态血压;房颤依据心电图;下肢水肿和症状依据既往临床资料。④胸部MSCT:应用昆明医科大学第二附属医院影像科MSCT对所有患者完善胸部影像标准扫描,扫描结束后存储患者影像学资料至本院影像系统内,由至少2名本院专业影像科医师进行报告结果审核。本研究将所有研究患者胸部MSCT扫描图像以DICOM格式导入自动化后处理软件3D Slicer5.0.3<sup>[17]</sup>,在双侧肺部轴位、冠状位、气管处使用手动标记点,利用Lung CT Segmenter自动算法分割,然后使用3D Slicer Lung CT Analyzer对肺部的肺气肿、浸润渗出、塌陷进行量化<sup>[18]</sup>,将正常肺野和肺部低密度衰减区域的界限定为<-950 HU,记录CT值低于-950 HU的低密度衰减区域与双肺体积的占比(LAA%)、双肺浸润及渗出容积占总肺容积百分比(Infiltred%, CT值设定范围为-750~-400 HU)、双肺塌陷容积占总肺容积百分比(Collapsed%, CT值设定范围为-400~0 HU)。本研究经昆明医科大学第二附属医院伦理委员会批准(审-PJ-科-2022-104)。

## 1.3 统计学处理

应用SPSS22.0软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,偏态分布的计量资料用 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料用例(%)表示。正态资料计量资料2组间比较采用独立样本t检验,多组间采用成组F检验;偏态资料2组间采用Wilcoxon检验,多组计量及计数资料采用Kruskal Wallis秩和检验,组间比较采用Bonferroni多重检验。采用偏相关分析研究LAA%与各相关因素的相关性,采用logistic逐步回归法分析相关因素。双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。多重比较中检验水准 $\alpha=0.05/\text{比较次数}$ 。

## 2 结 果

### 2.1 3组患者的一般资料、合并症比较

3组患者性别、年龄、BMI、吸烟情况均有统计学意义(均 $P<0.05$ ),其中肺气肿表型为主COPD-OSAHS重叠综合征组与单纯OSAHS患者和非肺气肿表型为主COPD-OSAHS重叠综合征患者相比,男性居多(94.0%),吸烟患者占比较大(82.0%),吸烟指数较高,BMI指数较低,差异具有统计学意义(均 $P<0.001$ )。其中在合并症和症状方面,非肺气肿表型为主COPD-OSAHS重叠综合征组较其余2组患者肺动脉压更高,合并肺心病、房颤、下肢浮肿较多,肺气肿表型为主COPD-OSAHS重叠综合征组呼吸困难占比(76.0%)显著高于单纯OSAHS患者和非肺气肿表型为主COPD-OSAHS重叠综合征组。总COPD-OSAHS重叠综合征组较单纯OSAHS相比,咳嗽、咳痰与呼吸困难症状更明显,年龄偏大,差异具有统计学意义(均 $P<0.001$ )。但非肺气肿型COPD-OSAHS重叠综合征组与肺气肿表型为主COPD-OSAHS重叠综合征组相比,咳嗽、咳痰与年龄无统计学意义,肺气肿表型为主COPD-OSAHS重叠综合征组与单纯OSAHS相比房颤发生率无统计学意义(均 $P>0.05$ )。见表1。

表1 3组患者的基线资料比较[ $\bar{x} \pm s$ ; n, %;  $M_d(P_{25}, P_{75})$ ]

| 项目                       | 单纯OSAHS<br>(n=146) | OSAHS+肺气肿表型COPD组<br>(n=50)      | OSAHS+非肺气肿表型COPD组<br>(n=105)     | F/χ <sup>2</sup> /H值 | P值     |
|--------------------------|--------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------|--------|
| 年龄/岁                     | 52.42 ± 11.97      | 65.18 ± 10.37 <sup>a</sup>      | 68.13 ± 9.70 <sup>a</sup>        | 69.240               | <0.001 |
| 男性                       | 102(69.9)          | 47(94.0) <sup>a</sup>           | 80(76.2) <sup>b</sup>            | 14.470               | 0.002  |
| 吸烟                       | 56(38.4)           | 41(82.0) <sup>a</sup>           | 57(54.3) <sup>ab</sup>           | 29.020               | <0.001 |
| 吸烟指数/年支 <sup>c</sup>     | 0(0,200)           | 600(400,885) <sup>a</sup>       | 300(0,640) <sup>ab</sup>         | 46.370               | <0.001 |
| BMI/(kg/m <sup>2</sup> ) | 27.15(24.88,30.07) | 24.05(21.93,26.96) <sup>a</sup> | 27.68(24.91,30.67) <sup>b</sup>  | 23.020               | <0.001 |
| 肺动脉压/mmHg                | 26.00(23.00,29.25) | 30.00(23.75,48.75) <sup>a</sup> | 42.00(28.00,57.50) <sup>ab</sup> | 68.740               | <0.001 |
| 肺心病                      | 5(3.4)             | 18(36.0) <sup>a</sup>           | 60(57.1) <sup>ab</sup>           | 90.380               | <0.001 |
| 房颤                       | 2(1.4)             | 1(2.0)                          | 18(17.1) <sup>ab</sup>           | 23.440               | <0.001 |
| 下肢浮肿                     | 5(3.4)             | 7(14.0) <sup>a</sup>            | 36(34.3) <sup>ab</sup>           | 43.560               | <0.001 |
| 咳嗽、咳痰                    | 47(32.2)           | 41(82.0) <sup>a</sup>           | 92(87.6) <sup>a</sup>            | 90.340               | <0.001 |
| 呼吸困难                     | 56(38.4)           | 38(76.0) <sup>a</sup>           | 53(50.5) <sup>b</sup>            | 21.290               | <0.001 |

注:表中P值为单纯OSAHS组与总COPD-OSAHS重叠综合征组相比;a:与单纯OSAHS组患者相比,P<0.05;b:与OSAHS+肺气肿表型为主COPD组患者相比,P<0.05;c:收集数据以“吸烟指数=吸烟年数×日吸烟支数”收集,所以单位为年支

## 2.2 3 组患者的肺功能、睡眠监测、影像学部分参数比较

3 组患者肺功能、睡眠监测、影像学部分参数差异存在统计学意义(均  $P < 0.05$ )。对于肺功能方面,肺气肿表型为主组和非肺气肿表型为主型 COPD-OSAHS 重叠综合征组相比,FEV<sub>1</sub>/FVC、FEV<sub>1</sub>%pred 均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),但较单纯 OSAHS 组差异存在统计学意义;睡眠监测方面,COPD-OSAHS 重叠综合征肺气肿表型为主组较非肺气肿表型为主组的 AHI、ODI 较低,TS<sub>85</sub> 时间较短,其中 AHI、TS<sub>85</sub> 较单纯 OSAHS 组有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),但 COPD-OSAHS 重叠综合征肺气肿表型为主组与单纯 OSAHS 组 ODI 相比无统计学意义;影像学参数方面,肺气肿表型为主 COPD-OSAHS 重叠综合征组与单纯 OSAHS 和非肺气肿表型为主组相比,LAA% 较高,双肺浸润、渗出容积百分比、双肺塌陷容积百分比较低,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。见表 2。

## 2.3 LAA% 与各相关因素的相关性

相关性分析结果显示:BMI、吸烟指数、AHI、TS<sub>85</sub>、ODI、双

肺渗出容积百分比、双肺塌陷容积百分比与 LAA% 均成负相关( $r=-0.434, -0.254, -0.439, -0.327, -0.336, -0.756, -0.609$ ),相关性分析均具有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。见表 3。

## 2.4 肺气肿表型为主的 COPD-OSAHS 重叠综合征患者相关因素的 logistic 回归分析

在肺气肿表型为主 COPD 患者合并 OSAHS 患者相关因素的二元 logistic 回归分析中,BMI( $OR=0.891, 95\%CI=0.807\sim0.984$ )、AHI( $OR=0.948, 95\%CI=0.918\sim0.979$ )、双肺塌陷容积百分比( $OR=0.406, 95\%CI=0.265\sim0.623$ )为主要影响因素。见表 4。

## 3 讨 论

本研究采用病例对照研究方法,回顾性分析从 2015 年 3 月至 2022 年 6 月昆明医科大学第二附属医院收治的单纯的 OSAHS、肺气肿表型为主和非肺

表 2 3 组患者肺功能、睡眠监测、影像学部分参数比较 [ $M_d(P_{25}, P_{75})$ ]

| 项目                       | 单纯 OSAHS<br>(n=146)  | OSAHS+肺气肿表型 COPD<br>组(n=50)        | OSAHS+非肺气肿表型<br>COPD 组(n=105)       | F/χ <sup>2</sup> /H 值 | P 值    |
|--------------------------|----------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|--------|
| FEV <sub>1</sub> /FVC/%  | 87.33(82.35, 93.16)  | 61.42(47.74, 66.87) <sup>a</sup>   | 67.90(62.48, 69.05) <sup>a</sup>    | 229.270               | <0.001 |
| FEV <sub>1</sub> %pred/% | 95.95(86.21, 112.25) | 70.80(43.25, 98.37) <sup>a</sup>   | 62.10(48.75, 80.00) <sup>a</sup>    | 120.860               | <0.001 |
| AHI/(次/h)                | 29.75(18.45, 40.75)  | 16.70(7.80, 27.55) <sup>a</sup>    | 28.40(14.80, 40.30) <sup>b</sup>    | 27.080                | <0.001 |
| TS <sub>85</sub> /min    | 35.05(2.95, 94.42)   | 101.10(29.00, 297.80) <sup>a</sup> | 241.00(58.80, 485.50) <sup>ab</sup> | 70.590                | <0.001 |
| ODI/%                    | 32.45(18.45, 54.15)  | 24.15(15.07, 34.67)                | 37.00(19.9, 55.85) <sup>b</sup>     | 8.4570                | 0.015  |
| NL-SpO <sub>2</sub> /%   | 74.00(64.00, 80.00)  | 66.50(54.75, 76.25) <sup>a</sup>   | 67.00(59.00, 73.50) <sup>a</sup>    | 22.450                | <0.001 |
| NM-SpO <sub>2</sub> /%   | 89.00(85.00, 91.00)  | 85.00(79.30, 88.28) <sup>a</sup>   | 83.00(79.00, 88.00) <sup>a</sup>    | 46.670                | <0.001 |
| LAA%                     | 0.30(0.10, 1.80)     | 17.10(10.30, 25.78) <sup>a</sup>   | 0.60(0.10, 2.55) <sup>b</sup>       | 127.060               | <0.001 |
| 双肺渗出容积百分比/%              | 26.00(15.55, 43.13)  | 9.85(8.23, 12.43) <sup>a</sup>     | 26.30(16.10, 42.20) <sup>b</sup>    | 72.310                | <0.001 |
| 双肺塌陷容积百分比/%              | 4.00(2.90, 4.83)     | 2.95(2.57, 3.50) <sup>a</sup>      | 4.50(3.40, 6.65) <sup>ab</sup>      | 40.450                | <0.001 |

注:表中 P 值为单纯 OSAHS 组与总 COPD-OSAHS 重叠综合征组相比;a:与单纯 OSAHS 组患者相比,  $P < 0.05$ ;b:与 OSAHS+肺气肿表型为主 COPD 组患者相比,  $P < 0.05$

表 3 不同表型 COPD-OSAHS 重叠综合征患者部分参数与 LAA% 指标相关性分析

| 参数               | r 值    | P 值   |
|------------------|--------|-------|
| BMI              | -0.434 | 0.000 |
| 吸烟指数             | -0.254 | 0.000 |
| AHI              | -0.439 | 0.000 |
| TS <sub>85</sub> | -0.327 | 0.000 |
| ODI              | -0.336 | 0.000 |
| 双肺渗出容积百分比        | -0.756 | 0.000 |
| 双肺塌陷容积百分比        | -0.609 | 0.000 |

表 4 肺气肿表型为主的 COPD 患者合并 OSAHS 患者相关因素的二元 logistic 回归分析

| 因素        | B      | S.E   | Wald   | P     | OR    | 95%CI |       |
|-----------|--------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|
|           |        |       |        |       |       | 下限    | 上限    |
| BMI       | -0.115 | 0.051 | 5.190  | 0.023 | 0.891 | 0.807 | 0.984 |
| AHI       | -0.053 | 0.016 | 10.730 | 0.001 | 0.948 | 0.918 | 0.979 |
| 双肺塌陷容积百分比 | -0.901 | 0.218 | 17.062 | 0.000 | 0.406 | 0.265 | 0.623 |

气肿表型 COPD-OSAHS 重叠综合征组共 301 例患者资料,通过对 3 组患者临床资料对比分析,发现肺气肿型为主 COPD-OSAHS 重叠综合征组患者中男性居多,吸烟指数较多,呼吸困难更明显,BMI、AHI 较低,双肺浸润、渗出容积百分比和塌陷容积百分比较低,其中非肺气肿型为主 COPD-OSAHS 重叠综合征组肺动脉压更高,合并肺心病、房颤、下肢浮肿较多,缺氧时间更长。

COPD 作为一种异质性疾病,其临床表型被认为是基因和环境相互作用的物理外观或生化特征,反映了个体与症状、病情加重、治疗、疾病进展或死亡之间的关系<sup>[19]</sup>。其中影像学中肺气肿和慢性支气管炎是 COPD 典型的 2 种表型<sup>[19-20]</sup>。肺气肿为主型 COPD 特征是肺泡壁弹性溶解破坏,非肺气肿型以慢性支气管炎型为主的 COPD 患者特征主要为慢性气道炎、气道杯状细胞增生和气道液高分泌<sup>[21]</sup>。McNicholas WT 等<sup>[7]</sup>研究发现不同的临床 COPD 表型会影响合并 OSAHS 的发生,肺气肿表型为主的 COPD 患者有较低的 BMI,明显的呼吸困难,而慢性支气管炎表型为主的 COPD 患者多合并外周水肿、较高的 BMI 和更频繁的咳嗽、咳痰。而 OSAHS 可增加 COPD 下气道炎症,从而促进疾病的发生发展。本研究显示肺气肿为主型 COPD-OSAHS 重叠综合征患者中男性居多,吸烟指数较多,呼吸困难更明显,BMI、AHI 较低。其中在相关性分析中提示胸部 CT 上的肺气肿指标 LAA% 与 AHI、BMI、吸烟指数呈负相关。在 Krachman SL 等<sup>[8]</sup>、Wu JJ 等<sup>[9]</sup>的研究中,OSAHS 患者的气体滞留和肺气肿的严重程度对 OSAHS 的严重程度有显著影响,研究表明在 COPD-OSAHS 重叠综合征和 OSAHS 患者队列中,AHI 与空气滞留的 CT 扫描百分比呈负相关,与本研究一致。本研究同时在肺气肿表型为主 COPD 合并 OSAHS 患者相关因素的 logistic 回归分析中提出,BMI、AHI 为主要影响因素。

本研究在影像学后处理软件 3D Slicer<sup>[13]</sup>的基础上提出了双肺浸润、渗出容积百分比、塌陷容积百分比的参数比较。既往研究证实通过 3D Slicer 分析新冠肺炎<sup>[18]</sup>和肺气肿<sup>[17]</sup>患者显示了放射科医生提供的视觉评分与研究所涉及的软件评估的定量评分是一致的。本研究显示肺气肿型的 COPD-OSAHS 重叠综合征患者双肺渗出容积百分比、双肺塌陷容积百分比偏低,回归分析中提示双肺塌陷容积百分比是肺气肿表型为主 COPD 合并 OSAHS 患者的主要影响因素,这提示肺气肿型患者较非肺气肿型患者中 OSAHS 病情程度轻,渗出、肺内塌陷较

少。这可能与以下原因相关:COPD 和 OSAHS 主要的病变在上下呼吸道,Van Graaff WB<sup>[22]</sup>的麻醉犬实验证明,在吸气过程中,气管的胸部牵引和稳定是纵隔结构的尾侧拉力和经胸压力梯度产生的结果。这表明较大的呼气末肺容积或存在肺气肿时可能通过改变气道压力减少气道塌陷和气道阻力,从而稳定上气道,当合并患者 BMI 较低时,进一步减少 OSAHS 的发生。但本研究显示肺气肿型与非肺气肿型为主的 COPD-OSAHS 重叠综合征患者的 FEV<sub>1</sub>%pred、NL-SpO<sub>2</sub>、NM-SpO<sub>2</sub> 无明显统计学差异,肺气肿型 COPD-OSAHS 重叠综合征患者夜间脉氧饱和度 <85% 的时间、氧减指数较非肺气肿型患者低,但夜间缺氧程度、肺功能严重程度仍未减轻。这提示肺气肿可能同时存在对 OSAHS 病情发展的加重作用。Messineo L 等<sup>[23]</sup>研究表示,在重叠综合征患者中,肺空气滞留和肺恶性膨胀与觉醒阈值呈负相关,考虑到肺气肿患者伴随着通气/血流比值降低,生理无效腔增加,这些均可以加重单一疾病的缺氧,而缺氧驱动唤醒机制的神经抑制调节,唤醒阈值越低,对低氧高碳酸血症的化学反射敏感度更高或环路增益增加,这可能通过更大的睡眠碎片化、更短的睡眠时间和过度的交感神经张力而潜在地促进死亡。综上,肺气肿型 COPD 患者对 OSAHS 的发生存在保护和促进的双重影响。

此外,本研究中非肺气肿型 COPD-OSAHS 重叠综合征患者主要以慢支炎表型为主,与肺气肿为主型 COPD-OSAHS 重叠综合征患者相比肺动脉压更高,合并肺心病、房颤、下肢浮肿较多,缺氧时间更长。这与其他研究一致,McNicholas WT<sup>[24]</sup>研究认为,慢性支气管炎表型较肺气肿表型为主中有更明显的右心衰竭和较高的 BMI 可促进阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的发生,即使在 BMI 和肺功能没有差异的情况下,慢性支气管炎表型也有更高的 OSAHS 患病率<sup>[25]</sup>。同样,Kawut SM 等<sup>[26]</sup>研究显示右心室肥大、气道炎症和黏液腺肥大在慢性支气管炎型 COPD 患者较肺气肿型 COPD 中更为常见,考虑与肺部过度充气会降低 COPD 的右心充盈相关<sup>[26]</sup>,同时较明显的夜间缺氧也会促进肺动脉高压的发生发展。此外,目前认为肥胖是增加发生 OSAHS 的高危因素,但重叠综合征的发病率和死亡率的增加可能并不等同于 BMI 的升高。有研究表明 COPD-OSAHS 重叠综合征患者的 BMI 与单纯 OSAHS 患者相比没有显著差异<sup>[27]</sup>,这与本研究显示一致,表明重叠综合征的发病率和死亡率的增加可能归因于肥胖以外的其他主要因素。

综上所述,不同影像学表型 COPD 合并 OSAHS 患者的临床特征和生理病理有一定的差异和交互作用,其中肺气肿表型为主的 COPD 对 OSAHS 疾病发生发展有保护和促进双重效应,非肺气肿表型中慢支炎表型为主的 COPD 合并 OSAHS 患者 BMI、AHI 较高,双肺渗出容积百分比和塌陷容积百分比较高。但肺气肿和 COPD 的严重程度、吸烟程度、性别和 BMI 等因素对 OSAHS 的发生发展也有影响。临床中需进一步行多中心、多样本、多因素分层甚至前瞻性研究,加强对 OSAHS 和 COPD 的相互影响、交互作用、病理生理学特征研究,有助于对重叠综合征的筛查和开辟相应的个性化医疗。

## 参 考 文 献

- [1] Voulgaris A, Archontogeorgis K, Steiropoulos P, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, obstructive sleep apnoea syndrome and overlap syndrome[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020, 19(3):285-300.
- [2] Brennan M, McDonnell MJ, Walsh SM, et al. Review of the prevalence, pathogenesis and management of OSA-COPD overlap[J]. *Schlaf Atmung*, 2022, 26(4):1551-1560.
- [3] Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease[J]. *Clin Chest Med*, 1985, 6(4):651-661.
- [4] Ioachimescu OC, Janocko NJ, Ciavatta MM, et al. Obstructive Lung Disease and Obstructive Sleep Apnea (OLDOSA) cohort study: 10-year assessment[J]. *J Clin Sleep Med*, 2020, 16(2):267-277.
- [5] Spicuzza L, Campisi R, Crimi C, et al. Prevalence and determinants of co-morbidities in patients with obstructive apnea and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Eur J Intern Med*, 2019, 69:e15-e16.
- [6] Burrows B, Fletcher CM, Heard BE, et al. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction. A clinicopathological study of patients in London and Chicago[J]. *Lancet*, 1966, 1 (7442) : 830-835.
- [7] McNicholas WT, Hansson D, Schiza S, et al. Sleep in chronic respiratory disease; COPD and hypoventilation disorders[J]. *Eur Respir Rev*, 2019, 28(153):190064.
- [8] Krachman SL, Tiwari R, Vega ME, et al. Effect of emphysema severity on the apnea-hypopnea index in smokers with obstructive sleep apnea[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2016, 13(7):1129-1135.
- [9] Wu JJ, Xu HR, Zhang YX, et al. The characteristics of the frequent exacerbators with chronic bronchitis phenotype and the asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome phenotype in chronic obstructive pulmonary disease patients: a Meta-analysis and system review[J]. *Medicine*, 2019, 98(46):e17996.
- [10] Jaoude P, Kufel T, El-Solh AA. Survival benefit of CPAP favors hypercapnic patients with the overlap syndrome[J]. *Lung*, 2014, 192(2): 251-258.
- [11] Zhu J, Zhao ZL, Nie QR, et al. Effect of lung function on the apnea-hypopnea index in patients with overlap syndrome: a multicenter cross-sectional study[J]. *Schlaf Atmung*, 2020, 24(3):1059-1066.
- [12] Goddard PR, Nicholson EM, Laszlo G, et al. Computed tomography in pulmonary emphysema[J]. *Clin Radiol*, 1982, 33(4):379-387.
- [13] Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, et al. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network[J]. *Magn Reson Imaging*, 2012, 30(9):1323-1341.
- [14] Chubachi S, Nakamura H, Sasaki M, et al. Polymorphism of *LRP5* gene and emphysema severity are associated with osteoporosis in Japanese patients with or at risk for COPD[J]. *Respirology*, 2015, 20 (2) : 286-295.
- [15] 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.
- Multi-disciplinary guidelines for the diagnosis and treatment of adult obstructive sleep apnea[J]. *Natl Med J China*, 2018, 98 (24) : 1902-1914.
- [16] 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2021年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(3):170-205.
- Guidelines for the diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease (revised version 2021)[J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2021, 44(3):170-205.
- [17] Zach JA, Williams A, Jou SS, et al. Current smoking status is associated with lower quantitative CT measures of emphysema and gas trapping[J]. *J Thorac Imaging*, 2016, 31(1):29-36.
- [18] Risoli C, Nicolò M, Colombi D, et al. Different lung parenchyma quantification using dissimilar segmentation software: a multi-center study for COVID-19 patients[J]. *Diagnostics*, 2022, 12(6):1501.
- [19] Corlateanu A, Mendez Y, Wang YF, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: a state-of-the-art[J]. *Pulmonology*, 2020, 26(2):95-100.
- [20] Leung JM, Obeidat M, Sadatsafavi M, et al. Introduction to precision medicine in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(4):1802460.
- [21] Moll M, Sakornsakpol P, Shrine N, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and related phenotypes: polygenic risk scores in population-based and case-control cohorts[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(7):696-708.
- [22] Van Graaff WB. Thoracic influence on upper airway patency[J]. *J Appl Physiol*, 1988, 65(5):2124-2131.
- [23] Messineo L, Lonni S, Magri R, et al. Lung air trapping lowers respiratory arousal threshold and contributes to sleep apnea pathogenesis in COPD patients with overlap syndrome[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2020, 271:103315.
- [24] McNicholas WT. Does associated chronic obstructive pulmonary disease increase morbidity and mortality in obstructive sleep apnea?[J]. *Annals ATS*, 2019, 16(1):50-53.
- [25] Gleeson M, McNicholas WT. Bidirectional relationships of comorbidity with obstructive sleep apnoea[J]. *Eur Respir Rev*, 2022, 31(164): 210256.
- [26] Kawut SM, Poor HD, Parikh MA, et al. Cor pulmonale parvus in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema: the MESA COPD study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(19):2000-2009.
- [27] Channick JE, Jackson NJ, Zeidler MR, et al. Effects of obstructive sleep apnea and obesity on 30-day readmissions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional mediation analysis[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2022, 19(3):462-468.

(责任编辑:唐秋姗)