

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.34.010

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与不良妊娠结局的相关性研究*

刘彬¹,薛林¹,赵辉明¹,薛静¹,刘艳慧²

(河北省石家庄市第一医院:1.耳鼻喉科;2.产科 050000)

【摘要】目的 探讨妊娠合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)与不良妊娠结局的相关性。

方法 比较该院产科 2012 年 12 月 1 日至 2016 年 12 月 1 日 200 例合并 OSAHS 的妊娠女性和 200 例不合并 OSAHS 的妊娠女性的体质量指数(BMI)和性激素差异,随访妊娠结局,分析 OSAHS 与高危妊娠及围生期不良妊娠结局的相关性。结果 合并 OSAHS 的孕妇超重和肥胖率为 43.9%,明显高于不合并 OSAHS 孕妇的 23.5%($\chi^2=17.573, P=0.001$);合并 OSAHS 的孕妇妊娠高血压和糖尿病发病率更高($P<0.05$);合并 OSAHS 的孕妇雌激素 E2($t=-11.040, P<0.01$)和孕酮($t=-6.322, P<0.01$)低于不合并 OSAHS 的孕妇,血清 E2 和 P 均与妊娠女性孕前 BMI 呈负相关;两组孕妇在剖宫产、产后出血、胎儿生长受限、胎儿窘迫、早产、新生儿缺氧和妊娠期肝内胆汁淤积上例数分布差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 合并 OSAHS 的孕妇妊娠高血压、妊娠糖尿病和不良妊娠结局发病率高于不合并 OSAHS 的孕妇,应加强围生期的预防保健工作,及时治疗,减少不良妊娠结局的发生。

【关键词】阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;妊娠;不良妊娠结局;性激素;肥胖

【中图分类号】R246.3

【文献标识码】A

【文章编号】1671-8348(2018)34-4361-04

Correlation between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and adverse pregnancy outcomes*

LIU Bin¹, XUE Lin¹, ZHAO Huiming¹, XUE Jing¹, LIU Yanhui²

(1. Department of Otolaryngology; 2. Department of Obstetrics, Shijiazhuang Municipal First Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

【Abstract】Objective To investigate the correlation between pregnancy complicating obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) and adverse pregnancy outcome. Methods The differences of BMI and sex hormone were compared between 200 cases of pregnancy complicating OSAHS and 200 cases of pregnancy without complicating OSAHS in the obstetric department of this hospital from December 1, 2012 to December 1, 2016. The pregnant outcomes were followed up. Then the correlation between OSAHS with high risk pregnancy and perinatal adverse pregnant outcomes was analyzed. Results The occurrence rate of overweight and obesity in the pregnant women with complicating OSAHS was 43.9%, which was significantly higher than 23.5% in the pregnant women without complicating OSAHS ($\chi^2=17.573, P=0.001$). The incidence rate of pregnant hypertension and diabetes in the pregnant women with complicating OSAHS was higher ($P<0.05$); serum estrogen E2 ($t=-11.040, P<0.01$) and progesterone levels ($t=-6.322, P<0.01$) in the pregnant women with complicating OSAHS were lower than those in the pregnant women without complicating OSAHS. Serum E2 and progesterone levels were negatively correlated with the BMI before pregnancy in pregnant women. The cases distribution in cesarean section, postpartum hemorrhage, fetal growth restriction, fetal distress, premature birth, neonatal hypoxia and intrahepatic cholestasis during pregnant period had statistical difference between the two groups ($P<0.05$). Conclusion The incidence rates of pregnancy hypertension, gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes in pregnant women with complicating OSAHS are higher than those in pregnant women without complicating OSAHS. The perinatal preventive care work should be strengthened for conducting timely treatment and reducing the incidence of adverse pregnancy outcomes.

【Key words】obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; pregnancy; adverse pregnancy outcome; sex hormone; obesity

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 是一种病

因不明的睡眠、呼吸疾病,临床表现有夜间睡眠打鼾伴呼吸暂停和白天嗜睡^[1]。由于呼吸暂停引起反复发作的夜间低氧和高碳酸血症,可导致高血压、冠心病、糖尿病和脑血管疾病等并发症,甚至出现夜间猝死。普通人群中 OSAHS 的发病率仅为 2%~4%,但在妊娠期发病率高达 18%^[2]。多项研究发现,妊娠合并 OSAHS 的孕妇的肥胖率与激素水平与普通孕妇存在差异^[3]。同时,妊娠合并 OSAHS 能够促进妊娠高血压和妊娠糖尿病的发生,甚至早产^[4]。妊娠合并 OSAHS 的孕妇与单一妊娠并发症或新生儿并发症的研究很多见,但对于妊娠合并 OSAHS 对不良妊娠结局发生的影响的研究还鲜有报道。本研究探讨妊娠合并 OSAHS 孕妇与未合并 OSAHS 孕妇体质量指数(BMI)、性激素以及不良妊娠结局之间的差异,为临床上妊娠期孕妇的保健工作提供科学理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 12 月 1 日至 2016 年 12 月 1 日石家庄市第一医院产科妊娠妇女。OSAHS 组纳入标准:(1)行多导睡眠图监测确诊为 OSAHS;(2)妊娠妇女;(3)了解研究目的且知情同意。对照组纳入标准:(1)正常妊娠妇女;(2)不合并 OSAHS;(3)了解研究目的且知情同意。排除标准:(1)近 6 个月服用抗精神病药物以及其他可能影响睡眠的药物;(2)慢性呼吸系统疾病、心血管疾病、内分泌、糖尿病、血红蛋白病、急慢性感染性疾病、恶性肿瘤及结缔组织疾病患者;(3)失访或信息不全者。最后 OSAHS 组纳入 200 例,平均年龄为(28.4±3.5)岁,孕周为(30.2±3.9)周。对照组纳入 200 例,年龄为(28.9±4.0)岁,孕周为(30.9±4.2)周。两组研究对象年龄($t=-1.33, P=0.184$)、孕周($t=-727, P=0.085$)的差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 OSAHS 诊断方法和标准 诊断方法:采用美国 Embla 公司生产的多导睡眠检测仪进行睡眠监测,时间大于或等于 7 h,按国际标准同步记录患者的脑电图、眼动图、颊肌电图、口鼻气流,胸壁和腹壁运动、II 导心电图以及 SaO₂,根据以上结果计算睡眠呼吸暂

停低通气指数(AHI)=(呼吸暂停次数+低通气次数)/小时。诊断标准:AHI≥5 次/h 即诊断为 OS-AHS^[1],或每小时 SaO₂ 下降大于或等于 4%的次数即血氧减饱和度指数大于或等于 15 次/h 即诊断为 OSAHS^[5]。

1.3 体质量指数(BMI)分组 BMI=体质量(kg)/身高²(m²);按 WHO 推荐的中国人群 BMI 分类标准^[6],将研究对象分为体质量过低(BMI<18.5 kg/m²)、正常(BMI 18.5~23.9 kg/m²)、超重(BMI 24~27.9 kg/m²)和肥胖(BMI≥28 kg/m²)共 4 组。

1.4 监测指标 性激素检测:在 PSG 检测结束日早晨,所有受检者均取静息和空腹状态仰卧位抽取肘静脉血进行性激素测定。应用全自动化学发光免疫分析系统(美国强生公司)检测雌二醇(estradiol 2, E2)、孕酮(progesterone, P)水平,操作严格按照说明书进行。不良妊娠结局随访:随访两组研究对象妊娠结局,包括妊娠高血压、妊娠糖尿病、肝内胆汁淤积综合征、胎儿生长受限、死胎、S/D 比值升高、低体质量儿、早产、新生儿缺氧等发生率。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,采用 t 检验进行组间比较;计数资料采用例数(百分比)进行描述, χ^2 检验进行组间比较;相关分析采用 Person 线性相关。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象孕前体质量指数比较 OSAHS 组孕妇体质量超重和肥胖率总和为 43.0%,对照组孕妇体质量超重和肥胖总率为 23.5%,差异有统计学意义($\chi^2=17.573, P=0.001$),见表 1。

2.2 两组研究对象妊娠高血压和妊娠糖尿病发病情况比较 OSAHS 组孕妇高血压疾病的发生率为 19.0%,明显高于对照组的 5.0%,差异有统计学意义($\chi^2=18.561, P=0.002$)。OSAHS 组孕妇糖尿病发生率 15.0%高于对照组的 2.0%,差异有统计学意义($\chi^2=21.729, P<0.01$),见表 2。

表 1 孕妇孕前体质量指数分布情况[n(%)]

组别	n	体质量过低	体质量正常	超重	肥胖	超重+肥胖
OSAHS 组	200	4(2.0)	110(55.0)	53(26.5)	33(16.5)	86(43.0)
对照组	200	8(4.0)	145(72.5)	29(14.5)	18(9.0)	47(23.5)

表 2 孕妇发生高血压和糖尿病情况比较[n(%)]

组别	n	妊娠期高血压疾病	妊娠期糖尿病
OSAHS 组	200	38(19.0)	30(15.0)
对照组	200	10(5.0)	4(2.0)
χ^2		18.561	21.729
P		0.002	<0.01

表 3 孕妇血清 E2 和 P 水平的比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	n	E2	P
OSAHS 组	200	142.3±25.6	484.4±90.3
对照组	200	168.5±21.7	540.8±88.1
t		-11.040	-6.322
P		0	0

2.3 两组研究对象性激素水平比较和与 BMI 之间的关系 OSAHS 组 E2($t = -11.040, P < 0.01$)和 P($t = -6.322, P < 0.01$)水平明显低于对照组,见表 3。研究对象血清 E2 及 P 水平与 BMI 的相关性分析提示,血清 E2($r = -0.839, P < 0.01$)和 P($r = -0.412, P < 0.01$)均与妊娠女性孕前 BMI 呈负相关。

2.4 两组研究对象不良妊娠结局发生率比较 OSAHS 组和对照组孕妇在剖宫产($\chi^2 = 16.076, P < 0.01$)、产后出血($\chi^2 = 54.250, P < 0.01$)、胎儿生长受限($\chi^2 = 104.404, P < 0.01$)、胎儿窘迫($\chi^2 = 61.971, P < 0.01$)、早产($\chi^2 = 49.641, P < 0.01$)、新生儿缺氧

($\chi^2 = 36.670, P < 0.01$)和妊娠期肝内胆汁淤积($\chi^2 = 33.231, P < 0.01$)上例数分布差异具有统计学意义,不同种类不良妊娠结局分布见表 4、5。

表 4 两组孕产妇不良妊娠结局比较[n(%)]

组别	n	剖宫产	产后出血
OSAHS 组	200	64(32.0)	72(36.0)
对照组	200	30(15.0)	12(6.0)
χ^2		16.076	54.250
P		<0.01	<0.01

表 5 两组孕产妇新生儿发生不良妊娠结局[n(%)]

组别	n	胎儿生长受限	胎儿窘迫	早产	新生儿缺氧	妊娠期肝内胆汁淤积
OSAHS 组	200	89(44.5)	81(40.5)	65(32.5)	43(21.5)	60(30.0)
对照组	200	3(1.5)	14(7.0)	10(5.0)	4(2.0)	15(7.5)
χ^2		104.404	61.971	49.641	36.670	33.231
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨 论

OSAHS 通常是指每夜 7 h 睡眠过程中呼吸暂停和低通气反复发作 30 次以上,或 AHI ≥ 5 次/h。妊娠女性合并 OSAHS 高发^[7]。国内外研究发现,由妊娠合并 OSAHS 容易引起高血压、糖尿病、子痫、胎儿宫内发育迟缓、早产、充血性心力衰竭等多种围生期并发症的发生^[8],严重威胁孕产妇和婴儿的生命健康。XU 等^[9]通过 Meta 分析发现妊娠合并 OSAHS 与围生期结局具有相关性,其中妊娠合并 OSAHS 与子痫前期发生、早产、剖宫产等具有相关性。国内目前尚没有进行前瞻性队列研究对妊娠合并 OSAHS 对妊娠结局的影响进行分析,但对于妊娠并发 OSAHS 与单一妊娠并发症高血压的研究和治疗前后妊娠合并 OSAHS 妇女妊娠结局的研究多见。余心华^[10]研究发现妊娠期高血压疾病与 OSAHS 具有相关性。廖广园等^[11]研究发现持续正压通气对妊娠合并 OSAHS 患者妊娠结局具有影响,能够减少胎儿和妊娠妇女并发症的发生。虽然国外对于妊娠合并 OSAHS 与不良妊娠结局之间相关关系的研究较多,但是国内尚缺乏大样本、高质量的队列研究。因此,通过前瞻性队列研究妊娠合并 OSAHS 的孕妇与普通孕妇的临床指标差异,为早期筛查,诊断治疗,减少不良疾病预后提供指导。

非妊娠人群中,肥胖者 OSAHS 发病率明显高于正常体质质量指数者。也有学者提出,BMI 对 OSAHS 的病情具有一定的筛查价值。本研究在妊娠人群中对其孕前 BMI 进行研究,合并 OSAHS 的孕妇孕前体质质量超重及肥胖达 43.9%,较未合并 OSAHS 的孕妇高,与国内米梅艳等^[12]的研究结果一致,提示肥

胖患者更容易合并 OSAHS。可能的原因是肥胖可使上呼吸道黏膜下组织脂肪存留,上气道变窄;妊娠中晚期比孕前体质质量明显增加,当仰卧睡眠时,口咽部脂肪的下坠和颈部脂肪的压迫使狭窄的气道进一步塌陷闭塞^[13],随着子宫体的不断增大,膈肌逐渐上抬,胸腔体积减小,肺膨胀受到限制,残气量的减少,进而导致孕妇的氧合功能不足^[14]。提示对于孕前肥胖和超重的孕产妇,可进行 OSAHS 的早期筛查,对妊娠 OSAHS 早发现、早诊断、早治疗,减少不良预后具有重要意义。

多项研究发现,妊娠合并 OSAHS 的孕妇妊娠高血压和糖尿病的发病率显著增加^[15]。本研究发现妊娠合并 OSAHS 的孕妇妊娠高血压发病率为 19.0%,妊娠糖尿病发病率为 15.0%,较非合并 OSAHS 者高,与文献研究结果一致。OSAHS 能促进妊娠高血压的发生,目前认为与交感神经兴奋性增强、间歇性缺氧导致氧化应激反应和血液流变学异常有关^[16-17]。长期的低血氧状态能够刺激肾脏分泌促红细胞生成素(EPO),EPO 的增高促进高血压的发生并加重高血压程度。此外,也有学者认为,妊娠高血压和 OSAHS 的发病具有正反馈作用,妊娠合并高血压可促进 OSAHS 发生,而 OSAHS 也可以反过来促进血压的升高,引发不良疾病预后^[18]。而 OSAHS 引起妊娠糖尿病的机制目前较为明确,主要与睡眠片段化诱导胰岛素抵抗和慢性缺氧降低胰岛素敏感性有关^[19]。提示对于合并 OSAHS 的孕妇应加强其围生期血压、血糖监控,提供针对性的预防保健措施,防止妊娠期并发症的发生。

妊娠期妇女其雌激素和孕激素相对普通女性会

明显升高,以适应妊娠期间的女性自身变化以及对胎儿的保护。本研究发现,合并 OSAHS 的妊娠女性雌激素和孕激素明显低于未合并 OSAHS 者。相关研究发现,血清 E2 及 P 水平均与 BMI 呈负相关,这与其他学者的研究结果类似。国内外研究发现,血清雌二醇的减少可导致孕妇 BMI 的增加、皮下脂肪沉积、颈围增粗增大,引起和加重 OSAHS 的发生。也有研究发现,孕酮减少能够进一步加重 OSAHS。而孕酮与异位妊娠、流产等早期不良妊娠结局的关系已被正视。高水平的孕酮可能预示着正常的宫内妊娠,而妊娠期雌激素和孕激素的降低,可能导致不良妊娠结局的发生^[20]。

不良妊娠结局与 OSAHS 的相关研究,目前还鲜有报道。本研究对研究对象进行妊娠结局的随访,结果发现,合并 OSAHS 的妊娠女性不良妊娠结局的发生率明显高于不合并 OSAHS 的妊娠女性,在剖宫产、产后出血、胎儿生长受限、胎儿窘迫、早产、新生儿缺氧和妊娠期肝内胆汁淤积上例数分布差异均具有统计学意义。提示 OSAHS 除了导致孕产妇妊娠高血压和妊娠糖尿病等妊娠期疾病,还可以影响胎儿以及新生儿,导致不良妊娠结局的发生,严重威胁人口质量。其中,胎儿受限、早产发生率最高。而 OSAHS 是否是影响不良妊娠结局的独立危险因素还需进一步研究。

合并 OSAHS 妊娠女性孕前超重和肥胖率更高,妊娠期间性激素低于未合并 OSAHS,能够促进妊娠高血压和妊娠糖尿病的发生风险,引起不良妊娠结局。应重点关注具有 OSAHS 高危因素的妊娠孕妇,加强对妊娠合并 OSAHS 的孕妇的相关治疗,减少 OSAHS 对妊娠以及新生儿的影响,减少不良妊娠结局的发生。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 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.
- [2] ANTONY K M, AGRAWAL A, ARNDT M E, et al. Obstructive sleep apnea in pregnancy: reliability of prevalence and prediction estimates[J]. J Perinatol, 2014, 34(8): 587-593.
- [3] 张细庆. 妊娠合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 1 例[J]. 江西医药, 2017, 52(3): 256-257.
- [4] 余心华. 妊娠期高血压疾病与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(13): 2869-2871.
- [5] 何丽蓉, 况九龙, 文慧兰. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征相关性高血压舒张压及收缩压情况及影响因素分析[J]. 中国全科医学, 2015, 18(4): 417-420.
- [6] 周敏, 李芹, 吴虹仪, 等. BMI 与中国女性三阴性乳腺癌发病风险的分析[J]. 现代预防医学, 2016, 43(16): 2930-2955.
- [7] BOURJEILY G, BARBARA N, LARSON L, et al. Clinical manifestations of obstructive sleep apnoea in pregnancy: more than snoring and witnessed apnoeas[J]. J Obstet Gynaecol, 2012, 32(5): 434-438.
- [8] BOURJEILY G, DANILACK V A, BUBLITZ M H, et al. Obstructive sleep apnea in pregnancy is associated with adverse maternal outcomes: a national cohort[J]. Sleep Med, 2017, 38(1): 50-57.
- [9] XU T, FENG Y, PENG H, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of perinatal outcomes: a meta-analysis of cohort studies[J]. Scientific Reports, 2014, 4(4): 6982-6992.
- [10] 余心华. 妊娠期高血压疾病与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(13): 2869-2871.
- [11] 廖广园, 高元妹, 周燕, 等. 持续正压通气对妊娠合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者胎儿生长发育的影响[J]. 现代医院, 2018(2): 255-257.
- [12] 米梅艳, 许艳蕾, 王丽娜, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对妊娠高血压患者的影响[J]. 河北医药, 2015, 37(15): 2307-2309.
- [13] 张博薇, 彭德昌, 粟丽, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对上气道咽侧壁及腮腺和颌下脂肪的影响[J]. 中国全科医学, 2017, 20(3): 314-317.
- [14] 吴绯红, 彭德昌, 苏筱芮, 等. 128 层螺旋 CT 对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征咽旁间隙脂肪及颌下脂肪的研究[J]. 中国医学影像学杂志, 2016, 24(4): 253-255.
- [15] 孟素秋. 睡眠呼吸暂停与妊娠高血压疾病相关性的临床研究[D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [16] LAVIE L. Obstructive sleep apnoea syndrome—an oxidative stress disorder[J]. Sleep Med Rev, 2003, 7(1): 35-51.
- [17] TLILI B, MARIE B, KASAL D A, et al. Erythropoietin-induced hypertension and vascular injury in mice overexpressing human endothelin-1; exercise attenuated hypertension, oxidative stress, inflammation and immune response[J]. J Hypert, 2014, 32(4): 784-794.
- [18] BROUSSARD J L, EHRMANN D A, VAN C E, et al. Impaired insulin signaling in human adipocytes after experimental sleep restriction: a randomized, crossover study[J]. Ann Int Med, 2012, 157(8): 549-558.
- [19] 陈海英, 孟涛. 妊娠期静脉血栓患者血清同型半胱氨酸和雌孕激素的测定及意义[J]. 解放军预防医学杂志, 2017, 35(6): 578-580.
- [20] 刘艳妮, 李莉, 魏学功, 等. 妊娠合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者体内 IL-6 及 IL-18 水平与胎儿生长发育的关系[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(11): 2323-2325.

(收稿日期: 2018-05-24 修回日期: 2018-08-08)