

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.10.023

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210420.1343.006.html\(2021-04-20\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210420.1343.006.html(2021-04-20))

不同压力滴定技术治疗 OHS 对患者血清瘦素、胃饥饿素表达及疗效的影响^{*}

孟 静,申改玲,季建蕊,郭贝贝,王 亮[△]

(河北省胸科医院呼吸科,石家庄 050041)

[摘要] **目的** 探讨人工压力滴定技术对肥胖低通气综合征(OHS)患者肺功能及血清瘦素(leptin)、胃饥饿素(ghrelin)表达的影响。**方法** 选取2019年6月至2020年11月该院收治的86例OHS患者,根据随机数字表法分为对照组与观察组,每组43例。两组患者均进行持续气道正压通气(CPAP)治疗,对照组采用自动压力滴定模式,观察组采用人工压力滴定模式,比较两种模式对患者肺功能及血清瘦素、胃饥饿素的影响,并记录治疗期间血气指标差异与不良反应发生率。**结果** 治疗后,观察组患者血氧分压(PaO₂)、最低血氧饱和度(LSaO₂)、用力肺活量占预计值百分比(FVC%)、补呼气量占预计值百分比(ERV%)均明显高于对照组($P < 0.05$);二氧化碳分压(PaCO₂)、呼吸紊乱指数(AHI)、低通气指数(HI)及血清瘦素、胃饥饿素水平均明显低于对照组($P < 0.05$)。观察组不良反应发生率明显低于对照组(4.65% vs. 20.93%, $P < 0.05$)。**结论** 人工滴定技术可有效改善OHS患者的肺功能与临床症状,同时下调血清瘦素、胃饥饿素的表达,且该技术安全高效,值得临床推广使用。

[关键词] 肥胖低通气综合征;人工压力滴定;瘦素;胃饥饿素**[中图分类号]** R541.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)10-1721-04

Effect of different pressure titration techniques in treatment of OHS on expression of serum leptin and ghrelin and treatment efficacy^{*}

MENG Jing, SHEN Gailing, JI Jianrui, GUO Beibei, WANG Liang[△]

(Department of Respiration, Hebei Provincial Chest Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050041, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of artificial pressure titration technology on the lung function and blood leptin and ghrelin expression levels in the patients with obesity hypoventilation syndrome (OHS). **Methods** A total of 86 patients with obesity hypoventilation syndrome admitted to this hospital from June 2019 to November 2020 were selected and randomly divided into the control group and the observation group. All patients were treated with CPAP. The control group adopted the automatic pressure titration mode and the observation group adopted the artificial pressure titration mode. The effects of the two modes on the lung function and serum leptin and ghrelin were compared, and the difference in blood gas indexes and the incidence rate of adverse reactions were recorded during the treatment. **Results** After the treatment, the indexes of blood oxygen partial pressure (PaO₂), lowest blood oxygen saturation (LSaO₂), percentage of forced vital capacity to predicted value (FVC%) and percentage of expiratory reserve volume to predicted value (ERV%) in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$); the partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂), apnea-hypopnea index (AHI), hypopnea (HI), serum leptin and ghrelin levels were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group (4.65% vs. 20.93%, $P < 0.05$). **Conclusion** The artificial titration technology can effectively improve the lung function and clinical symptoms in the patients with obesity hypoventilation syndrome, meanwhile down-regulate serum leptin and ghrelin expressions moreover this technology is safe and highly efficient, which is worthy of clinical promotion and application.

[Key words] obesity hypoventilation syndrome; artificial pressure titration; leptin; ghrelin据报道,我国已成为全球肥胖人数最多的国家之一^[1],而体重增加可促使多种严重疾病发生。肥胖低

^{*} 基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目(20180654)。 作者简介:孟静(1981—),主治医师,硕士,主要从事呼吸危重症与睡眠呼吸疾病的诊治研究。 [△] 通信作者,E-mail:re13171@163.com。

通气综合征(OHS)是肥胖者较为严重的一种并发症。有研究显示,睡眠门诊中 OHS 发病率为 10%~20%,同时体重指数(BMI) $>50\text{ kg/m}^2$ 时 OHS 发病率较高^[2]。临床上将 BMI $\geq 30\text{ kg/m}^2$,且清醒状态时二氧化碳分压(PaCO₂) $\geq 45\text{ mmHg}$ 定义为 OHS。OHS 的治疗尚未统一,目前多数基于其病因进行针对性治疗,实现改善低通气的目的,主要包括内科、外科治疗,外科治疗是指通过外科干预维持减肥效果,但其治疗周期较长且疗效一般。内科治疗是一种通过气道正压通气治疗改善睡眠呼吸紊乱并有效改善夜间气体交换的治疗方式。持续气道正压通气(CPAP)治疗可分为人工压力滴定与自动压力滴定,本研究比较两种滴定技术对 OHS 患者肺功能及血清瘦素(leptin)、胃饥饿素(ghrelin)的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2019 年 6 月至 2020 年 11 月收治的 OHS 患者 86 例,男 58 例,女 28 例;年龄 42~73 岁,平均(53.21 \pm 10.12)岁。纳入标准:(1)均确诊为 OHS,并符合其诊断标准;(2)病例资料齐全;(3)入组前未经无创通气或手术治疗;(4)签署知情同意书。排除标准:(1)合并心、肝、肾等严重疾病;(2)合并恶性肿瘤或神经系统疾病;(3)CPAP 禁忌证者;(4)依从性不好。该研究获得本院伦理委员会批准。根据随机数字表法将 86 例患者分为对照组与观察组,每组 43 例。两组患者性别、年龄、身高、BMI 等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较($n=43$)

项目	对照组	观察组	χ^2/t	P
性别[男, $n(\%)$]	32(74.42)	26(60.47)	1.91	0.17
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	53.37 \pm 10.13	53.05 \pm 10.46	0.14	0.89
身高($\bar{x}\pm s$,cm)	172.21 \pm 4.11	173.09 \pm 3.87	1.02	0.31
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	32.06 \pm 1.05	32.13 \pm 1.03	0.31	0.76

1.2 方法

1.2.1 CPAP 滴定前宣教

滴定前先进行常规压力滴定相关知识培训,选择合适的鼻面罩后进行佩戴演示,使其适应治疗环境。

1.2.2 CPAP 治疗

两组患者均使用 CPAP 滴定设备进行整夜标准多导睡眠图(PSG)监测,监测导联包括脑电(C3-A2、C4-A1)、眼电、心电图、下颌及胫骨肌电、鼻压力气流、脉搏血氧饱和度(SpO₂)、体位与鼾声,同步记录视频与音频。(1)观察组患者行人工压力滴定技术治疗:滴定压力从 4 cm H₂O 开始,每间隔 10 min 滴定压力增加 1 cm H₂O 直至呼吸暂停,鼾声与低通气消失,且 SpO₂ 持续在 90%以上。将仰卧位时的快速眼期(REM)睡眠时的最低滴定压力定为最佳治疗压力,确定后则不需要调整压力。滴定总时间大于 3 h,且含有大于或等于 15 min 仰卧位 REM 睡眠。(2)对

照组患者行自动压力滴定技术治疗:采用自动滴定设备,根据患者自身参数使用(0.16 \times BMI+0.13 \times 颈围+0.04 \times AHI-5.12)公式并根据患者耐受程度合理调整设定自动滴定压力值。两组患者均每周滴定治疗 6 次,治疗 1 个月后复诊观察疗效。

1.2.3 观察指标

1.2.3.1 肺功能指标检测

使用肺功能检测仪检测并计算治疗前后两组患者的用力肺活量占预计值百分比(FVC%)、补呼气量占预计值百分比(ERV%)、第 1 秒用力呼气量与肺活量比值(FEV1/FVC)。根据 PSG 监测系统记录患者呼吸紊乱指数(AHI)与低通气指数(HI)。

1.2.3.2 动脉血气分析

取自桡动脉血清 2 mL 使用血气分析仪测定动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)、氧分压(PaO₂)、夜间最低动脉血氧饱和度(LSaO₂)水平。

1.2.3.3 血清瘦素、胃饥饿素水平检测

取空腹静脉血清 4 mL 使用酶联免疫分析法测定,操作步骤严格按照试剂盒说明书执行。

1.2.3.4 观察不良反应

记录两组患者治疗期间消化系统相关不良反应发生率。

1.3 统计学处理

数据采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血气相关指标比较

治疗前,两组患者 PaCO₂、PaO₂、LSaO₂ 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,治疗后两组患者 PaO₂、LSaO₂ 水平均明显升高,PaCO₂ 水平明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);且观察组相关指标均优于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后血气相关指标比较($\bar{x}\pm s$, $n=43$)

项目	治疗前		治疗后	
	对照组	观察组	对照组	观察组
PaCO ₂ (mm Hg)	62.32 \pm 6.83	62.25 \pm 6.90	44.61 \pm 6.32 ^a	40.32 \pm 6.25 ^{ab}
PaO ₂ (mm Hg)	61.13 \pm 7.33	61.20 \pm 7.41	73.86 \pm 6.48 ^a	79.93 \pm 6.91 ^{ab}
LSaO ₂ (%)	62.19 \pm 6.42	62.24 \pm 6.37	79.81 \pm 6.98 ^a	85.22 \pm 6.81 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与同组治疗前比较;^b: $P<0.05$,与治疗前对照组比较。

2.2 两组患者治疗前后肺功能相关指标比较

治疗前,两组患者 FVC%、ERV%、FEV1/FVC、AHI、HI 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,治疗后两组患者 FVC%、ERV%明显升高,AHI、HI 明显下降,差异均有统计学意义($P<0.05$);且观察组相关指标优于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗前后 FEV1/FVC 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后肺功能相关指标比较($\bar{x} \pm s, n=43$)

项目	治疗前		治疗后	
	对照组	观察组	对照组	观察组
FVC%(%)	78.32±10.32	78.85±10.31	85.16±11.68 ^a	96.23±10.41 ^{ab}
ERV%(%)	86.72±10.34	86.70±10.33	97.39±10.53 ^a	106.57±10.21 ^{ab}
FEV1/FVC(%)	80.44±6.43	80.09±6.38	81.09±6.81	80.93±6.77
AHI(次/h)	50.33±10.76	49.98±9.97	12.45±3.56 ^a	8.48±2.19 ^{ab}
HI(次/h)	46.99±9.29	46.81±9.38	8.22±2.13 ^a	5.11±1.04 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; ^b: $P < 0.05$, 与治疗前对照组比较。

2.3 两组患者治疗前后血清瘦素、胃饥饿素水平比较

治疗前两组患者血清瘦素、胃饥饿素水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 与治疗前比较, 治疗后两组患者血清瘦素、胃饥饿素水平均明显下降($P < 0.05$), 且观察组明显低于对照组($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血清瘦素、胃饥饿素水平比较($\bar{x} \pm s, n=43, \mu\text{g/L}$)

项目	治疗前		治疗后	
	对照组	观察组	对照组	观察组
瘦素	12.12±2.23	12.18±1.98	8.64±2.41 ^a	6.52±1.40 ^{ab}
胃饥饿素	59.73±7.33	60.02±7.41	29.81±3.45 ^a	20.57±2.98 ^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; ^b: $P < 0.05$, 与治疗前对照组比较。

2.4 两组患者不良反应发生率比较

观察组不良反应发生率为 4.65%, 明显低于对照组的 20.93% ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 两组患者消化系统相关不良反应比较 [$n(\%), n=43$]

项目	对照组	观察组	χ^2	P
腹胀	3(6.98)	1(2.33)	1.05	0.31
反酸	4(9.30)	0	4.20	0.04
胃肠吞气	2(4.65)	1(2.33)	0.35	0.53
总发生率	9(20.93)	2(4.65)	5.11	0.02

3 讨论

随着肥胖人数不断增长, 导致 OHS 的发病率亦呈增长趋势^[3]。其发病机制尚未统一, 但多数认为与呼吸功能受损、上气道阻力增加、瘦素抵抗等机制有关。由于肺容量降低导致胸廓与肺组织顺应性下降的同时使气道阻力增加; 补呼气量降低时小气道闭塞, 致使呼气流量受到限制并使呼气末正压增加。另外, 多数肥胖者颈围明显增加, 使其上气道横截面积减少, 而上气道狭窄则使其阻力增加, 致使 OHS 患者呼吸功能受损。CPAP 对改善通气与换气具有重要作用。有研究显示, CPAP 是治疗 OHS 的重要手段^[4], CPAP 治疗方法包括人工滴定与自动滴定, 二者疗效尚有争议。

本研究结果显示, 观察组 FVC%、ERV%、 PaO_2 、 LSaO_2 均明显高于对照组($P < 0.05$), PaCO_2 明显低

于对照组($P < 0.05$), 提示人工滴定法可有效改善患者肺功能与血气指标。OHS 患者呼吸功能受到损伤, 且伴有呼吸障碍与高碳酸血症, 人工滴定通过逐级增加滴定值确认适宜患者的最佳滴定值, 具有较高的准确性, 通过改善其呼吸功能与血气参数, 实现改善其临床症状的目的。王祎琴等^[5]研究证实, CPAP 治疗可改善 OHS 患者的临床症状与肺功能, 纠正其低通气与低氧血症。有研究显示, AHI 是高碳酸血症的独立危险因素之一^[6-7]。部分 OHS 患者伴有呼吸紊乱症状, 主要表现为呼吸暂停与低通气。经 CPAP 治疗后可有效改善这一症状, 但本研究结果显示, 人工滴定效果优于自动滴定。CPAP 治疗 OHS 成功的关键原因在于明确其治疗压力, SANG 等^[8]研究表明, 人工滴定治疗时从低压力值开始逐级增加, 直至确定其最佳治疗压力值, 具有较高的准确性与可靠性, 能达到有效治疗的目的, 最终改善 OHS 患者的临床症状。

瘦素是一种由脂肪细胞分泌的蛋白质激素, 作用于人体诸多位点, 影响多个生理系统与代谢通路^[9]。瘦素与其受体结合后可有效抑制食欲, 降低食物的摄入量; 还可促进交感神经活性增强, 进而促进热能释放, 实现能量消耗增加, 体脂降低的目的。有研究显示, 瘦素主要于深度睡眠中释放产生, 在 OHS 患者中呈水平升高表达^[10-11]。胃饥饿素一种由氨基酸组成的多肽物质, 胃饥饿素可刺激生长激素释放, 还可促进脂肪形成与消化、胃酸分泌与胃肠道蠕动, 具有能量调节、增加食欲的作用。ALLBRAND 等^[12]研究发现, 酰化的胃饥饿素具有降低胰岛素敏感性的作用, 而酰化与去酰化的胃饥饿素复合物则可改善胰岛素敏感性, 说明胃饥饿素系统通过酰化与非酰化分子参与糖脂代谢及胰岛素敏感性的急性调节与长期调节。本课题组前期研究报道, 胃饥饿可缩短人体进入 REM 睡眠的时间, 改善睡眠质量^[13]。经手术治疗后患者胃饥饿素水平明显降低, 提示有效的治疗可降低血清胃饥饿素的表达。CPAP 治疗 OHS 患者疗效明显, 有效降低血清胃饥饿素与瘦素水平的机制考虑为滴定治疗促使内脏脂肪积累降低, 从而使血清瘦素、胃饥饿素表达下调。马青青等^[14]研究发现, 长期 CPAP 治疗后患者皮下脂肪水平无明显变化趋势, 但内脏脂肪水平明显降低。本研究结果显示, CPAP 治

疗后,两组患者血清瘦素、胃饥饿素水平均降低,观察组低于对照组。血清瘦素、胃饥饿素水平在改变体重与摄食方面的作用是一种可逆的负反馈调节作用。OHS 患者由于过度肥胖,其脂代谢水平通常表现异常,瘦素水平与脂肪质量呈正相关,此时瘦素水平表达较高,交感神经持续兴奋,睡眠中呼吸障碍致使低氧血症发生,进而促使儿茶酚胺分泌增加,最终引起瘦素水平调节紊乱。CPAP 治疗后通过改善低氧血症,进而改善因低氧血症导致的神经系统调节异常,而达到最终改善患者瘦素水平。CPAP 治疗可降低 OHS 患者内脏脂肪水平,使其血清瘦素、胃饥饿素表达下降,实现改善糖脂代谢、抑制食欲,降低体脂的作用,最终促使患者临床症状得以改善。DELEO 等^[15]研究证实,CPAP 具有改善患者基础代谢及内分泌的作用。通过 CPAP 调节代谢及内分泌的作用实现其改善血清瘦素、胃饥饿素水平的目的,从而改善临床症状。CPAP 改善基础代谢及内分泌的作用已被广泛认可,但 CPAP 与血清瘦素、胃饥饿素水平的相关研究目前较少,其具体机制还需进一步研究。

压力滴定对 CPAP 的疗效具有重要影响,治疗过程中,滴定压力值的准确性、滴定液、患者治疗依从性是实现治疗效果最大化的重要因素。人工滴定时由于其较为准确的压力值使其疗效更为明显,同时人工滴定时实时监测可及时、有效发现并解决滴定治疗时出现的问题,还可通过心里指导与健康宣教,消除患者紧张、害怕的心理,促使其治疗依从性增加,故而人工压力滴定的治疗效果优于自动滴定。本研究比较两组患者治疗时消化系统的不良反应,发现观察组不良反应发生率仅为 4.65%,明显低于对照组的 20.93%,提示人工滴定安全性更高。

综上所述,人工压力滴定技术可有效改善 OHS 患者肺功能与糖脂代谢,下调血清瘦素、胃饥饿素的表达,促进能量消耗增加,从而促进体脂降低,有效改善其临床症状,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] 闫新,张立强. 肥胖低通气综合征治疗的新进展[J]. 中国实用内科杂志,2019,39(5):74-77.
- [2] 王强. 持续气道正压通气治疗前后阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者外周血血管活性物质及脂肪因子水平的变化[J]. 中国药物与临床,2017,17(10):1472-1474.
- [3] 郭展宏,臧璞,邵加庆. 胃饥饿素与糖脂代谢、能量平衡及肥胖的关系[J]. 中国糖尿病杂志,2019,27(4):82-86.
- [4] 杨雪骅,陈志君,韩红彦,等. 持续气道正压通气治疗阻塞性睡眠呼吸暂停合并高血压的疗效观察[J]. 内科急危重症杂志,2018,24(3):230-233.
- [5] 王祎琴,项晋昆,姜皓南,等. 不同严重程度的阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者呼吸道阻力的变化及临床意义[J]. 临床肺科杂志,2020,25(3):15-18.
- [6] 刘心臣,石晓峰,张蕾,等. 长期无创正压通气对慢性肺心病伴肥胖低通气综合征病人肺动脉压的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(17):2668-2670.
- [7] 苏梅,曹娟,魏建军,等. 三水平和双水平正压通气对合并中重度阻塞性睡眠呼吸暂停的肥胖低通气综合征患者疗效的比较[J]. 内科理论与实践,2019,14(4):230-234.
- [8] SANG Y M,WANG L J,MAO H X,et al. The association of short-term memory and cognitive impairment with ghrelin, leptin, and cortisol levels in non-diabetic and diabetic elderly individuals[J]. Acta Diabetologica, 2018, 66(6):531-539.
- [9] 施捷,张超. 持续气道正压通气对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者气道阻力及肺动态顺应性的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2019,27(5):40-44.
- [10] 岳英明,孟琨,邱小建. CPAP 和 Auto-CPAP 治疗重度 OSAHS 患者的临床疗效比较[J]. 首都医科大学学报,2018,39(1):120-127.
- [11] 徐胜群,崔相国,丁晓旭,等. 自动调节持续气道正压通气治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者依从性的影响因素[J]. 第二军医大学学报,2018,39(7):808-811.
- [12] ALLBRAND M,MAN J,LODEFALK M. Placental ghrelin and leptin expression and cord blood ghrelin, adiponectin, leptin, and C-peptide levels in severe maternal obesity[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2018,31(21):2839-2846.
- [13] 孟静,李亚妹,王媛,等. 人工压力滴定技术对肥胖低通气综合征患者生活质量的作用及对其消化系统的影响分析[J]. 现代消化及介入诊疗,2018,23(A01):21-22.
- [14] 马青青,朱述阳,朱洁晨. 肥胖低通气综合征患者血清瘦素水平的变化及意义[J]. 科学技术与工程,2020,20(1):118-122.
- [15] DELEO S,COLOMBO C,DISTEFANO M,et al. Body composition and leptin/ghrelin levels during lenvatinib for thyroid cancer[J]. Eur Thyroid J,2019,9(1):1-10.