

· 论 著 ·

# 阻塞性睡眠呼吸暂停与非酒精性脂肪性肝病的关系研究

杨小骏, 张 海, 金 华

**【摘要】 目的** 探讨阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)与非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的关系。**方法** 141 例进行多导睡眠监测的患者为研究对象,根据监测结果分为阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)组和非 OSAHS 组,均进行肝脏 B 超检查。比较两组间一般临床资料和实验室检查结果、呼吸暂停低通气指数(AHI)指数与 NAFLD 发病率关系以及最低血氧饱和度(LSaO<sub>2</sub>)与肝酶指标的相关性并分析原因。**结果** 诊断为 OSAHS 者 83 例,其他 58 例纳入非 OSAHS 组。OSAHS 组的性别、年龄、血压、血脂、糖尿病、体质指数(BMI)和天冬氨酸氨基转移酶(AST),与非 OSAHS 组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但丙氨酸氨基转移酶(ALT)、稳态模型胰岛素抵抗(HOMA-IR)指数和 NAFLD 发病率较非 OSAHS 组显著增高( $P < 0.01$ )。AHI 指数增加与 NAFLD 发病率相关。在 OSAHS 组中,LSaO<sub>2</sub>与 ALT 呈负相关,而与 AST 无相关性。**结论** OSA 患者易于发生 NAFLD,可能与胰岛素抵抗和夜间间歇性低氧有关。

**【关键词】** 阻塞性睡眠呼吸暂停;非酒精性脂肪性肝病;慢性间歇性缺氧;胰岛素抵抗

**【中图分类号】** R766;R575.5 **【文献标志码】** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2014.04.016

## Research between obstructive sleep apnea and nonalcoholic fatty liver disease

YANG Xiao-jun, ZHANG Hai, JIN Hua. Department of Respiration, Shanghai Electric Power Hospital, Shanghai 200050, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between obstructive sleep apnea and nonalcoholic fatty liver disease. **Methods** 141 patients who underwent polysomnography and liver ultrasonography were enrolled. The main clinical features were compared between patients with and without OSAHS. The relationship between AHI and incidence of NAFLD was evaluated, and Pearson's correlation coefficient was calculated between serum aminotransferase values and LSaO<sub>2</sub>. **Results** 83 cases were diagnosed as OSAHS. There were no significant differences between two groups for gender distribution, age, hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, BMI or AST ( $P > 0.05$ ). The incidence of NAFLD, ALT and HOMA-IR were significantly higher in OSAHS group compared with non-OAHS group ( $P < 0.01$ ). Pearson's correlation coefficient demonstrated a significant correction between ALT and LSaO<sub>2</sub> in OSAHS patients. **Conclusion** Patients with OSA are more prone to NAFLD, which may be associated with insulin resistance and nocturnal intermittent hypoxia.

**【Key words】** obstructive sleep apnea; nonalcoholic fatty liver disease; chronic intermittent hypoxia; insulin resistance

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)是以睡眠过程中反复上呼吸道塌陷为特征性疾病,表现为气道完全梗阻(呼吸暂停)或部分梗阻(低通气)。低通气者称为阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS),可导致睡眠中断、间歇性缺氧、嗜睡和注意力不集中等表现<sup>[1]</sup>。30~70 岁人群中,约有 13% 的男性和 6% 的女性有不同程度的 OSA,由于肥胖者人数增加,OSA 发病率呈逐年上升趋势<sup>[2]</sup>。非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是胰岛素抵抗与血脂异常密切相关的代谢应激性肝内脂肪沉积所致肝损伤。NAFLD 包括非酒精性单纯性脂肪肝(nonalcoholic simple fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)及相关的肝硬化和肝细胞癌等<sup>[3]</sup>。

目前研究显示 OSA 与心血管事件、代谢相关疾病有密切关系,是其独立的风险因素。NAFLD 作为代谢综合征的表现形式,也与心血管事件的高风险相关。因此,关于 NAFLD 和 OSA 的共同发病机制受到关注。本研究旨在观察 OSA 患者中 NAFLD 发生情况和两者之间关系。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 2011 年 1 月-2014 年 2 月在我科住院行多导睡眠呼吸监测患者,符合入组标准者共 141 例。排除标准:酒精、病毒或其他原因引起的慢性肝病,慢性肺部疾病包括慢性阻塞性肺疾病(COPD)、结核,中枢性或混合性睡眠呼吸暂停等。

## 1.2 方法

**1.2.1 常规检查** 完善临床和实验室常规检查。稳态模型胰岛素抵抗(HOMA-IR)指数用于评价患者胰岛素抵抗水平。HOMA-IR 计算方法:空腹血糖

水平 (mmol/L) × 空腹胰岛素水平 (mIU/L)/22.5。正常个体指数为 1, 胰岛素抵抗水平越高, HOMA-IR 指数越大。

**1.2.2 超声检测** 参照中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》<sup>[4]</sup>, 影像学诊断标准具备以下 3 项表现中 2 项者为弥漫性脂肪肝: ①肝脏近场回声弥漫性增强 (明亮肝), 回声强于肾脏; ②肝内管道结构显示不清; ③肝脏远场回声逐渐衰减。排除酒精性、病毒性或其他原因引起的慢性肝病可诊断为 NAFLD。

**1.2.3 多导睡眠呼吸监测和 OSAHS 诊断与评价** 参照中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组制定的《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南》<sup>[5]</sup>, 对入组患者进行多导睡眠监测, 监测项目包括心电图、脑电图、二导眼电图、下颌颌和胫前肌肌电图、口鼻呼吸气流、胸腹呼吸运动、血氧饱和度、体位、鼾声等, 监测整夜不少于 7 h 的睡眠。OSAHS 诊断标准: 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, 或呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI) ≥ 5 次/h。睡眠呼吸暂停低通气程度: 正常为 AHI < 5 次/h, 轻度为 AHI 5 ~ 14 次/h, 中度为 AHI 15 ~ 29 次/h, 重度为 AHI ≥ 30 次/h; 低血氧程度: 最低血氧饱和度 (LSaO<sub>2</sub>) 正常为 > 90%, 轻度 LSaO<sub>2</sub> 为 85% ~ 90%, 中度为 80% ≤ LSaO<sub>2</sub> < 85%, 重度为 LSaO<sub>2</sub> < 80%。

**1.3 统计学处理** 用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。GraphPad Prism 6 软件进行制图。计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。组间均数比较用 Student *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验, 计数资料组间率的比较用  $\chi^2$  检验, 理论频数小于 5 时使用 Fisher 精确检验, Pearson 相关分析用于评估变量间相关性。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 OSAHS 组与非 OSAHS 组间一般资料的比较** 141 例中, OSAHS 组 83 例, 其他 58 例为非 OSAHS 组。141 例中经 B 超确诊为 NAFLD 65 例, 占 46.1%。OSAHS 组中 NAFLD 占 56.6% (47/83), 非 OSAHS 组中 NAFLD 占 31.0% (18/58), 两组比较差异有统计学意义 (*P* < 0.01)。两组患者分别采集性别、年龄、血压、糖尿病、血脂、体质指数 (BMI)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、HOMA-IR, 经统计分析显示, OSAHS 组 ALT 和 HOMA-IR 指数显著高于非 OSAHS 组 (*P* < 0.01), 其余项目未见统计学差异 (*P* > 0.05), 见表 1。

表 1 OSAHS 组与非 OSAHS 组间一般资料的比较

项目	OSAHS 组 ( <i>n</i> = 83)	非 OSAHS 组 ( <i>n</i> = 58)
性别 (男/女)	60/23	45/13
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	49.1 ± 8.1	47.9 ± 7.2
高血压 (%)	28.9 (24/83)	20.7 (12/58)
糖尿病 (%)	9.6 (8/83)	6.9 (4/58)
高脂血症 (%)	19.3 (16/83)	15.5 (9/58)
BMI (kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	28.8 ± 2.9	28.1 ± 3.2
ALT (U/L, 中位数)	43 (9 ~ 157) *	29 (5 ~ 89)
AST (U/L, 中位数)	23 (12 ~ 87)	22 (9 ~ 77)
HOMA-IR (中位数)	3.1 (0.4 ~ 34.0) *	1.6 (0.5 ~ 8.0)
NAFLD 发病率 (%)	56.6 (47/83) *	31.0 (18/58)

注: 与非 OSAHS 组比较, \* *P* < 0.01

**2.2 OSA 严重程度与 NAFLD 比例的关系** 根据 AHI 指数将 OSAHS 患者分为轻、中和重度三组, 分别观察 NAFLD 比例。AHI < 5 次/h 的非 OSAHS 组中 NAFLD 为 31.0% (18/58)。AHI 5 ~ 14 次/h 组为 43.8% (14/32), AHI 15 ~ 29 次/h 组为 57.1% (16/28), AHI ≥ 30 次/h 组为 73.9% (17/23)。NAFLD 患者比例与 AHI 增加相关 (图 1)。

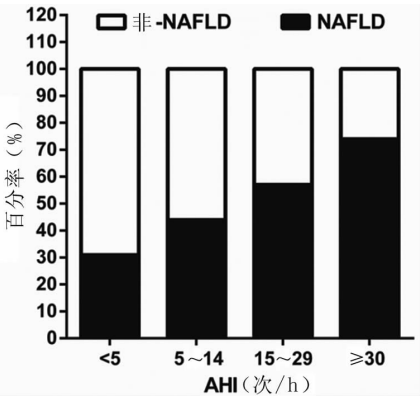


图 1 NAFLD 在不同 AHI 分组中比例分析

**2.3 OSA 患者中肝功能与最低血氧饱和度 (LSaO<sub>2</sub>) 相关性分析** ALT 与 LSaO<sub>2</sub> 呈负相关, 相关系数 *r* = -0.676, *P* < 0.01, 见图 2。AST 与 LSaO<sub>2</sub> 无相关性, *r* = -0.066, *P* = 0.551, 见图 3。

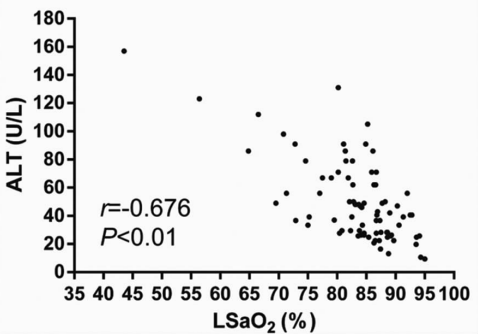


图 2 ALT 与最低血氧饱和度 (LSaO<sub>2</sub>) 的关系

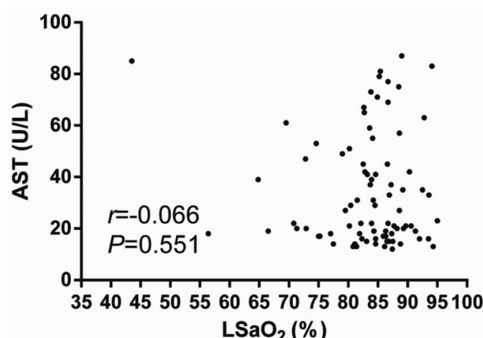


图 3 AST 与最低血氧饱和度 (LSaO<sub>2</sub>) 的关系

### 3 讨论

OSA 与代谢综合征密切相关,并增加心血管事件风险。很多 OSA 患者同时患有多种疾病,如高血压、胰岛素抵抗等。NAFLD 是最常见的肝脏疾病<sup>[6]</sup>,作为代谢综合征的肝脏表现形式,也是心血管事件独立的风险因素<sup>[7]</sup>。NAFLD 发生和发展的具体机制尚不清楚,越来越多证据显示 OSA 所致慢性间歇性缺氧与其相关<sup>[8]</sup>。Meta 分析对 668 名 OSA 患者和 404 名对照比较,肝酶指标、NAFLD 和肝纤维化发病率均显著增高<sup>[9]</sup>。我们的结果显示,OSA 患者中 NAFLD 的发病率达 56.6%,显著高于非 OSAHS 组的 31.0%,而且随着 AHI 的增高,NAFLD 比例越来越高,说明机体夜间缺氧可能参与脂肪肝的发病机制。

OSA 患者间歇性缺氧会导致交感神经和副交感神经周期性兴奋<sup>[10]</sup>,自主神经功能紊乱、内皮细胞功能障碍、氧化应激、促炎症反应和凝血障碍等,引发胰岛素抵抗、2 型糖尿病和心血管事件<sup>[11]</sup>。脂肪代谢紊乱主要涉及以下 3 个过程:脂肪组织脂解作用增强、脂肪降解减少、肝脏脂肪合成增加。间歇性缺氧则是这些过程的关键性调节因子。

由 OSA 所致慢性间歇性缺氧和血脂代谢紊乱引起胰岛素抵抗,导致脂肪在肝细胞内聚集形成单纯性脂肪肝。对健康志愿者进行的研究显示,间歇性缺氧可以产生不依赖于肥胖的胰岛素抵抗<sup>[12]</sup>,而 OSA 诱导的胰岛素抵抗可以通过持续正压通气逆转<sup>[13]</sup>。胰岛素抵抗会使脂肪细胞数量和激素敏感性脂肪酶活性增加,肝脏摄取游离脂肪酸作用增强,同时减弱胰岛素对脂解作用的抑制,增加游离脂肪酸浓度。本研究也发现,OSAHS 组与非 OSAHS 组比较 HOMA-IR 指数显著升高,说明 OSAHS 组胰岛素抵抗现象较为严重,这可能是由于慢性间歇性缺氧造成的。

慢性间歇性缺氧可以通过颈动脉体激活交感神经系统,导致脂肪组织分解,游离脂肪酸增多并转运到不同器官,使器官脂肪变性和炎症发生,形成 NAFLD<sup>[14]</sup>。同时,运输入肝的游离脂肪酸增加,造成肝脏脂肪的积累。频繁的低通气或呼吸暂停发作导致反复血氧饱和度下降,造成严重的血氧不足。同时会增加炎症和氧化应激反应,产生脂质过氧化、细胞变性、坏死和凋亡,促炎症细胞因子释放,肝星形细胞激活及纤维化。增加的游离脂肪酸超出了线粒体脂肪酸  $\beta$  氧化的能力,进一步增强氧化应激和炎症反应<sup>[15]</sup>。

比较 OSAHS 组与非 OSAHS 组肝酶发现,ALT 水平差异有显著性,而 AST 差异无统计学意义,提示肝功能受损所致 AST 和 ALT 升高程度不一致,这可能与两种酶在肝细胞内分布位置不同有关。ALT 主要存在于肝细胞线粒体外,而 AST 主要存在于线粒体内。结合本研究,提示肝功能受损程度较轻时主要表现以 ALT 异常为主<sup>[16]</sup>。为进一步研究 OSA 对肝损害的影响,我们将 OSA 患者中 LSaO<sub>2</sub> 与 ALT 和 AST 水平进行相关性分析,发现 ALT 水平与 LSaO<sub>2</sub> 呈负相关,提示肝损害程度与 OSA 缺氧程度相关,进一步证实 OSA 所致间歇性缺氧对机体的损伤作用。Kallwitz 等<sup>[17]</sup>报道对 85 例接受外科治疗的肥胖患者进行睡眠监测和肝活检发现,伴有 OSA 的肥胖患者 ALT 水平显著增加,且有更明显的肝损害进展的组织学证据,而 OSA 与 AST 水平并无相关性,这与本研究结果相似。也有研究发现,随 OSA 程度加重,患者 ALT 和 AST 水平均升高<sup>[18]</sup>。这可能与不同研究涉及的患者病情、样本量有关。

总之,我们的研究表明随着 OSA 的加重,NAFLD 的发病率显著增高,且肝损程度越来越严重,这可能与 OSA 导致的慢性缺氧和胰岛素抵抗等有关。因此,OSA 可能是 NAFLD 的独立风险预测因素。由于 OSA 与 NAFLD 之间相互联系的具体分子机制尚未完全明确,仍然需要进行相关的前瞻性随机对照试验,而治疗 OSA 是否会延迟或降低 NAFLD 的进展也有待进一步研究。

### 【参考文献】

- [1] Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, et al. Obstructive sleep apnea; a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(7):569-576.
- [2] Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults[J]. Am J Epidemiol, 2013, 177(9):1006-1014.

甚至 5 年,来观察 HBV DNA 长期获得抑制对肝脏炎症及纤维化程度变化的影响。

【参考文献】

[1] Dusheiko G. Treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B: interferon or nucleoside analogues [ J ]. Liver Int, 2013, 33 ( Suppl 1 ):137-150.

[2] Leung N. Treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues [ J ]. Liver Int, 2011, 31 ( Suppl 1 ):85-89.

[3] 中华医学会肝病学会,中华医学会传染病分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版) [ J ]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14 ( 2 ): 83-84.

[4] 曾德民,王泰龄,王宝恩. 肝纤维化诊断与疗效评估共识 [ J ]. 诊断性理论与实践, 2002, 1 ( 3 ):191-192.

[5] 王泰龄. 慢性肝炎炎症活动度及纤维化程度计分方案 [ J ]. 中华肝病杂志, 1998, 12 ( 6 ):195-196.

[6] McMahon BJ. Chronic hepatitis B virus infection [ J ]. Med Clin North Am, 2014, 98 ( 1 ):39-54.

[7] de Franchis R, Hadengue A, Lau G, et al. Proceedings of the European Association for the Study of the Liver ( EASL ) International Consensus Conference on Hepatitis B. September 14 - 16, 2002.

Geneva, Switzerland [ J ]. J Hepatol, 2003, 39 ( Suppl 1 ):S1-235.

[8] Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma [ J ]. N Engl J Med, 2002, 347 ( 3 ):168-174.

[9] 庄 辉. 我国乙型肝炎病毒感染与挑战 [ J ]. 中华传染病杂志, 2005, 23 ( 增刊 ):2-6.

[10] Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEALed [ J ]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26 ( 4 ):628-638.

[11] Jafri SM, Lok AS. Antiviral therapy for chronic hepatitis B [ J ]. Clin Liver Dis, 2010, 14 ( 3 ):425-438.

[12] Chen LP, Zhao J, Du Y, et. al. Antiviral treatment to prevent chronic hepatitis B or C-related hepatocellular carcinoma [ J ]. World J Virol, 2012, 1 ( 6 ):174-183.

[13] Tziomalos K. Effect of antiviral treatment on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B [ J ]. World J Hepatol, 2010, 2 ( 3 ):91-93.

[14] 马 飞. 慢性乙肝治疗亟需强效药物抗病毒 [ N ]. 医药经济报, 2013-7-22 ( 8 ).

( 收稿日期:2013-10-11; 修回日期:2014-03-08 )

( 本文编辑:潘雪飞; 英文编辑:王建东 )

( 上接第 387 页 )

[3] Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults [ J ]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 34 ( 3 ):274-285.

[4] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版) [ J ]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18 ( 3 ):163-166.

[5] 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.

[6] 周晓丹, 施 洪. 青年干部脂肪肝检出率与生活习惯、血脂、血清酶相关性分析 [ J ]. 东南国防医药, 2011, 13 ( 4 ):350-351.

[7] 王 颖, 钟 勇, 史兆荣, 等. 中青年非酒精性脂肪肝与代谢综合征的关系 [ J ]. 东南国防医药, 2012, 14 ( 2 ):144-175.

[8] Musso G, Olivetti C, Cassader M, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: emerging evidence and mechanisms [ J ]. Semin Liver Dis, 2012, 32 ( 1 ):49-64.

[9] Sookoian S, Pirola CJ. Obstructive sleep apnea is associated with fatty liver and abnormal liver enzymes: a meta-analysis [ J ]. Obes Surg, 2013, 23 ( 11 ):1815-1825.

[10] 曹江晨, 李路军, 任 伟, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 541 例心电图分析 [ J ]. 东南国防医药, 2012, 14 ( 2 ):159-163.

[11] Hamilton GS, Naughton MT. Impact of obstructive sleep apnoea on

diabetes and cardiovascular disease [ J ]. Med J Aust, 2013, 199 ( 8 ):S27-30.

[12] Louis M, Punjabi NM. Effects of acute intermittent hypoxia on glucose metabolism in awake healthy volunteers [ J ]. J Appl Physiol, 2009, 106 ( 5 ):1538-1544.

[13] Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea [ J ]. N Engl J Med, 2011, 365 ( 24 ):2277-2286.

[14] Mirzakhimov AE. Nonalcoholic fatty pancreatic disease and cardiometabolic risk: is there is a place for obstructive sleep apnea? [ J ]. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13 :29.

[15] Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease [ J ]. QJM, 2010, 103 ( 2 ):71-83.

[16] Feng SZ, Tian JL, Zhang Q, et al. An experimental research on chronic intermittent hypoxia leading to liver injury [ J ]. Sleep Breath, 2011, 15 ( 3 ):493-502.

[17] Kallwitz ER, Herdegen J, Madura J, et al. Liver enzymes and histology in obese patients with obstructive sleep apnea [ J ]. J Clin Gastroenterol, 2007, 41 ( 10 ):918-921.

[18] Shpirer I, Copel L, Broide E, et al. Continuous positive airway pressure improves sleep apnea associated fatty liver [ J ]. Lung, 2010, 188 ( 4 ):301-307.

( 收稿日期:2014-03-14; 修回日期:2014-05-08 )

( 本文编辑:齐 名; 英文编辑:王建东 )