文章编号:1000-5404(2013)07-0679-03

论著

移居汉族高原红细胞增多症多导睡眠监测

何 兵[1,2],李素芝[2] (400038 重庆,第三军医大学高原军事医学系高原疾病学教研室,高原医学教育部重点实验室,全军高原生理与高原病研究重点实验室[1];850007 拉萨,西藏军区总医院[2])

[摘要] **目的** 研究高原红细胞增多症(High altitude poly cythemia,HAPC)夜间睡眠呼吸及血氧饱和度(arterial oxygen saturation,SaO_2)特点,为临床合理治疗提供依据。**方法** 以40例患HAPC的汉族移居者为研究对象(HAPC组),并以20例健康的汉族移居者作为对照组。2组在安静、舒适的睡眠监测室内行整夜多导睡眠监测。观察呼吸暂停/低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)、呼吸暂停指数(apnea index, AI)、低通气指数(hypopnea index, HI)、清醒SaO_2(awake SaO_2,$ASaO_2$)、睡眠平均SaO_2(mean SaO_2,$MSaO_2$)、最低SaO_2(lowest SaO_2,$LSaO_2$)、SaO_2下降百分比(percentage of reduced SaO_2,A-$MSaO_2$%)、氧减饱和度指数(oxygen desaturation index, ODI_4)、氧减时间百分比(percentage of time for ODI_4,T_{ODI_4}%)等指标。睡眠监测后填写匹兹堡睡眠质量问卷(pittsburgh sleep quality index, PSQI),并抽取静脉血检测红细胞(red blood cell, RBC)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、红细胞压积(haematocrit, HCT)。**结果** HAPC组RBC、HGB、HCT显著高于对照组($P<0.01$);2组PSQI总分及各因子计分无显著差异性($P>0.05$);2组AHI、AI无显著差异($P>0.05$),但HAPC组HI显著高于对照组($P<0.05$);HAPC组$ASaO_2$、$MSaO_2$、$LSaO_2$显著低于对照组,A-$MSaO_2$%、ODI_4、T_{ODI_4}%显著高于对照组($P<0.05$)。**结论** HAPC患者夜间睡眠期间以低通气及SaO_2水平显著降低为主要特征。

[关键词] 高原红细胞增多症;睡眠;多导睡眠监测;高海拔
[中图法分类号] R444; R555.1; R594.3 [文献标志码] A

Polysomnography of high altitude polycythemia in migrant Han

He Bing [1,2], Li Suzhi[2] ([1]Department of High Altitude Medicine, Key Laboratory of High Altitude Medicine of Ministry of Education, Key Laboratory of High Altitude Physiology and Mountain Sickness Research of PLA, College of High Altitude Military Medicine, Third Military Medical University, Chongqing, 400038; [2]General Hospital of Tibet Military Command, Lhasa, Tiebet Autonomous Region, 850007, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the characteristics of sleep-related breathing and blood oxygen saturation (SaO_2) of high altitude polycythemia (HAPC) in migrant Han in order to provide evidence for therapy. **Methods** Polysomnography (PSG) were performed on 40 HAPC and 20 healthy volunteers (control group) of migrant Han ethnic in a quiet and comfortable room. The apnea-hypopnea index (AHI), apnea index (AI), hypopnea index (HI), awake SaO_2 ($ASaO_2$), mean SaO_2 ($MSaO_2$), lowest SaO_2 (L SaO_2), percentage of reduced SaO_2 (A-$MSaO_2$%), oxygen desaturation index (ODI_4) and percentage of time for ODI_4 (T_{ODI_4}%) were calculated. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) was employed to evaluate the sleep quality measured after PSG. Red blood cells (RBC), hemoglobin (HGB), and haematocrit (HCT) were compared between 2 groups. **Results** RBC, HGB, and HCT were significantly higher in HAPC group ($P<0.01$), while there was no significant difference in total score and every score of PSQI between 2 groups ($P>0.05$). Although there was no difference in AHI and AI ($P>0.05$), HI was significantly higher in HAPC than in control group ($P<0.05$). $ASaO_2$, $MSaO_2$ and $LSaO_2$ were obviously lower, but A-$MSaO_2$%, ODI_4 and T_{ODI_4}% were remarkably higher in HAPC than in control group ($P<0.05$). **Conclusion** HAPC in migrant Han high altitude dwellers are characterized as hypoventilation and hyoxemia during sleeping.

[**Key words**] high altitude polycthaemia; sleep; polysomnography; high altitude

Corresponding author: Li Suzhi, Tel: 86-891-6858166, E-mail:hesuntmmu@163.com

当人体暴露于低压、低氧的高原环境中,红细胞代偿性增加,以增加携氧能力来对抗缺氧对机体的影响,但当红细胞增生超过一定的限度则会导致血粘度增高、血流速度减慢,反而会进一步加重缺氧[1]。高原红细胞增多症(high altitude polycythemia,HAPC)则是这种长期暴露于高原环境下,以红细胞过度增加为主要特征的一种慢性高原病,其可导致循环、神经、消化

[通信作者] 李素芝,电话:(0891)6858166,E-mail:hesuntmmu@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130125.1504.015.html(2013-01-25)

等多系统的病理损伤[2]。高原低氧是引起HAPC的根本原因,HAPC患者清醒时的动脉血氧饱和度(arterial oxygen saturation,SaO_2)即低于正常人,如果再在夜间发生更为严重的呼吸暂停/低通气等呼吸事件,则会进一步加重缺氧,进而可能导致红细胞更进一步增加,形成恶性循环。因此,本研究运用多导睡眠监测(polysomnography,PSG)分析在海拔3 658 m,高原移居汉族中HAPC患者睡眠呼吸、SaO_2等重要生理指标的特点,探索HAPC发病机制及防治方法。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究经医院伦理委员会核准,研究对象均签署知情同意书。HAPC组为40例确诊为HAPC的高原移居汉族,(38.0±6.5)岁;以20例移居高原的健康汉族为对照组,(34.9±5.8)岁;两组均为男性。HAPC组符合2005年慢性高原病青海诊断标准:男性HAPC HGB≥21 g/dL[3]。所有入选者近6个月内未到过低海拔地区,排除呼吸、循环、血液、泌尿、神经系统疾病患者。

1.2 方法

1.2.1 多导睡眠监测 2组均在单独、安静、舒适的睡眠监测室(海拔3 658 m)中进行PSG检查。睡眠监测仪型号为SW2000C,购自北京东方万泰技术有限公司。监测指标有经鼻气流、胸腹运动、体位、心电图、SaO_2,根据睡眠监测仪说明书依次连接各导联。监测前进行PSG检查健康教育[4]。监测开始时间以患者平时习惯入睡时间为准,入选者总监测时间均大于7 h。监测数据以SW2000C睡眠分析软件分析及人工较正相结合。判断标准及相关参数含义说明[5]:呼吸暂停为口鼻气流中断≥10 s;低通气为气流强度较基础水平降低50%以上,并伴有SaO_2下降≥4%;AHI为每小时发生呼吸暂停和低通气的次数之和;AI即每小时发生呼吸暂停的次数;HI即每小时发生低通气的次数;ODI_4指每小时SaO_2下降≥4%的次数;A-$MSaO_2$%指$ASaO_2$和$MSaO_2$之差与$ASaO_2$比值;$LSaO_2$为睡眠期间SaO_2的最低值;T_{ODI_4}%指SaO_2下降≥4%的时间与睡眠时间的百分比。

1.2.2 睡眠质量问卷调查 入选者在PSG监测后填写匹兹堡睡眠质量调查问卷(pittsburgh sleep quality index, PSQI)[6]。PSQI共7个因子,每个因子0~3分,共计21分,总分为因子分值之和,计分越高者睡眠质量越差,总分≥8分认为睡眠质量较差。

1.2.3 血常规检查 清晨空腹条件下抽取静脉血行血常规检查,统计分析2组红细胞(red blood cell,RBC)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、红细胞压积(haematocrit,HCT)含量的差异性。

1.3 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件,数据以$\bar{x}\pm s$表示,2组资料之间比较采取独立样本t检验或Wilcoxon秩和检验。

2 结果

2.1 基本资料

HAPC组HGB为(220.6±14.0) g/L,HCT(68.5±5.9)%、RBC(7.2±0.9)×10^{12}/L;对照组HGB(161.4±16.0)g/L、HCT(51.7±5.1)%、RBC(5.6±0.5)×10^{12}/L。HAPC组HGB(t=14.710,P<0.01)、HCT(t=10.780,P<0.01)、RBC(t=8.948,P<0.01)均显著高于对照组(P<0.01)。HAPC组体质量指数23.5±3.4,驻地海拔(3 753.0±121.5)m;对照组体质量指数22.2±2.0,驻地海拔(3 943.0±584.4)m。2组体质量指数(t=1.859,P=0.068)、平均年龄(t=1.833,P=0.072)、驻地海拔高度(t=1.973,P=0.055)均无显著性差异(P>0.05)。

2.2 PSQI调查

对照组及实验组因子评分见表1。2组均未服用安眠药,故因子Ⅵ不列入统计。2组间总分及各因子评分均无统计学差异(P>0.05)。

2.3 呼吸暂停/低通气指标

2组呼吸暂停/低通气指标见表2。其中HAPC组HI、阻塞性低通气指数(obstructive hypopnea index,OHI,即每小时发生阻塞性低通气的次数)显著高于对照组(P<0.01),而AHI、AI、中枢性呼吸暂停指数(central apnea index,CAI,即每小时中枢性呼吸暂停的次数)、阻塞性呼吸暂停指数(obstructive apnea index,OAI,即每小时阻塞性呼吸暂停指数)、混合性呼吸暂停指数(mixed apnea index MAI,即每小时混合性呼吸暂停的次数)、中枢性低通气指数(central hypopnea index,CHI,即每小时中枢性低通气的次数)间无显著差异(P>0.05)。

2.4 夜间SaO_2

夜间SaO_2变化情况见表3。2组间$ASaO_2$、$MSaO_2$、$MSaO_2$、A-$MSaO_2$%、ODI_4、T_{ODI_4}%均有显著差异(P<0.01)。

表1 高原红细胞增多症患者和对照组匹兹堡睡眠质量指数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	因子Ⅰ	因子Ⅱ	因子Ⅲ	因子Ⅳ	因子Ⅴ	因子Ⅶ	总分T
HAPC组	40	1.7±0.7	1.8±0.9	1.0±0.9	1.1±1.0	1.4±0.6	2.2±0.9	9.2±2.8
对照组	20	1.8±0.7	1.8±0.7	1.3±1.0	0.9±0.8	2.0±1.7	2.2±0.8	9.4±2.5
Z值		-1.019	-0.152	-1.454	-1.037	-1.782	-0.251	-0.214
P值		0.308	0.879	0.146	0.300	0.075	0.802	0.830

表2 高原红细胞增多症患者和对照组睡眠呼吸暂停/低通气指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	AHI(/h)	AI(/h)	CAI(/h)	OAI(/h)	MAI(/h)	HI(/h)	CHI(/h)	OHI(/h)
HAPC组	40	15.6±9.5	3.1±2.6	2.3±1.5	1.1±1.0	0.1±0.1	12.0±7.8	1.1±0.8	11.5±5.0
对照组	20	8.7±5.9	4.0±3.4	2.3±1.4	0.6±0.5	0.1±0.1	5.7±3.6	1.6±0.8	6.5±2.8
Z值		-1.784	-1.098	-0.706	-1.788	-0.782	-3.670	-1.518	-4.047
P值		0.074	0.272	0.480	0.074	0.434	<0.01	0.129	<0.01

表3 高原红细胞增多症患者和对照组夜间动脉血氧饱和度变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	$ASaO_2$(%)	$MSaO_2$(%)	$LSaO_2$(%)	A-$MSaO_2$%	ODI_4(/h)	T_{ODI_4}%
HAPC组	40	88.7±2.0	85.7±3.1	74.0±7.8	3.5±2.3	33.8±12.6	38.0±22.0
对照组	20	91.0±1.8	89.4±2.6	79.5±8.1	1.3±1.0	13.1±8.8	14.6±9.6
t值		4.093	4.629	2.542	4.075	6.417	5.725
P值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨论

人体由平原进入高原后,由于缺氧性通气反应的作用,CO_2排出增多而导致低碳酸血症,使呼吸不稳定性增加,频繁发生呼吸频率及幅度变化的周期性呼吸(periodic breathing,PB),这种呼吸模式与慢性心衰病人陈施式呼吸类似[7]。Kupper等[8]认为在PB这种呼吸模式下,当呼吸幅度减小,呼吸频率减慢甚至出现呼吸暂停的时候会导致血氧饱和度明显下降,此外这种呼吸模式还使觉醒次数及憋闷感显著增加,睡眠连续性遭到破坏,影响睡眠质量。本组HAPC患者的PSQI计分与对照组无统计学差异,可能与调查样本偏小有一定的关系。通过PSG发现,HAPC组真正达到呼吸暂停诊断标准的次数与健康人并无显著差异,与Spicuzza等[9]监测安第斯山人的结果一致,但HAPC患者常出现呼吸幅度及频率的波动,表现为HI指数显著高于健康人,并且与之相伴ODI_4、T_{ODI_4}%显著升高,SaO_2明显降低。其中T_{ODI_4}%最高超过整夜睡眠时间的80%,SaO_2最低降至61%,这势必对机体产生不利影响。

呼吸控制可形象地理解为一个负反馈、闭合环路:肺泡或血管内二氧化碳分压(partial pressure of carbon-dioxide,$PaCO_2$)、氧分压等气体分压改变对通气反应产生重要影响。研究证实,高原居住者外周化学感受器敏感性升高,$PaCO_2$轻微改变即可能导致通气显著增加,从而使$PaCO_2$降至呼吸暂停/低通气阈值以下,当出现呼吸暂停或呼吸幅度降低后,$PaCO_2$又重新升高,再次进入循环过程[7]。在高原或模拟缺氧环境下,静息$PaCO_2$较平原显著降低,在呼吸暂停阈值不变的情况之下,二者之间的差值(CO_2储备)降低,因而更容易发生呼吸暂停/低通气[10]。Wilkinson等[11]通过动物实验发现吸入二氧化碳能够抑制PB的发生,增加睡眠期间呼吸的稳定性。因此睡眠期间吸入少量的二氧化碳可能减少HAPC患者夜间睡眠的低通气,进而提高SaO_2水平,但其具体的效果还需要更进一步的研究证实。

HAPC夜间缺氧程度显著高于对照组。HAPC组夜间睡眠的$MSaO_2$、$LSaO_2$显著低于对照组,且HAPC组A-$MSaO_2$%、ODI_4、T_{ODI_4}%都明显高于对照组。在本来就比健康人SaO_2水平低的情况下,睡眠期间遭受更严重的缺氧事件,必定对红细胞增生具有明显的刺激作用,而进一步增加的红细胞又可能进一步加重缺氧,从而形成一个难以打破的恶性循环。人们试图通过睡前吸氧来改善睡眠质量及减少夜间睡眠呼吸事件的发生,但吸氧前后并无明显的差别[9]。短时间的吸氧不能纠正红细胞增多的事实,通过吸氧在体内存储的氧量也仅能维持数分钟,因此通过睡前的短暂吸氧并不能改善夜间的缺氧状态,减少睡眠呼吸事件的发生。因此,要打破这个恶性循环可能需要在睡眠的全程吸氧,但其实用性受到一定的限制,疗效还需要进一步的实验证实。由于符合标准的女性HAPC病例太少本实验未涉及,数据有一定的局限性,需要进一步完善。本研究发现HAPC患者睡眠期间以低通气、低SaO_2为主要特征,改善低通气及低SaO_2可能是治疗HAPC的重要方法。

参考文献:

[1] Villafuerte F C, Cardenas R, Monge C C. Optimal hemoglobin concentration and high altitude: a theoretical approach for Andean men at rest [J]. J Appl Physiol, 2004, 96(5): 1581-1588.

[2] Leon-Velarde F, Villafuerte F C, Richalet J P. Chronic mountain sickness and the heart[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2010, 52(6): 540-549.

[3] 国际高原医学会慢性高原病专家小组. 第六届国际高原医学和低氧生理学术大会颁布慢性高原病青海诊断标准[J]. 青海医学院学报, 2005, 26(1): 3-5.

[4] 付保霞. 健康教育在多导睡眠监测中的应用体会[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(1): 129-130.

[5] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(4): 195-198.

[6] Buysse D J, Reynolds C F 3rd, Monk T H, *et al*. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research [J]. Psychiatry Res, 1989, 28(2): 193-213.

[7] Leung R S, Comondore V R, Ryan C M, *et al*. Mechanisms of sleep-disordered breathing: causes and consequences[J]. Pflugers Arch, 2012, 463(1): 213-230.

[8] Kupper T, Schoffl V, Netzer N. Cheyne stokes breathing at high altitude: a helpful response or a troublemaker? [J]. Sleep Breath, 2008, 12(2): 123-127.

[9] Spicuzza L, Casiraghi N, Gamboa A, *et al*. Sleep-related hypoxaemia and excessive erythrocytosis in Andean high-altitude natives[J]. Eur Respir J, 2004, 23(1): 41-46.

[10] Xie A, Skatrud J B, Dempsey J A. Effect of hypoxia on the hypopnoeic and apnoeic threshold for CO(2) in sleeping humans[J]. J Physiol, 2001, 535(Pt 1): 269-278.

[11] Wilkinson M H, Sia K L, Skuza E M, *et al*. Impact of changes in inspired oxygen and carbon dioxide on respiratory instability in the lamb [J]. J Appl Physiol, 2005, 98(2): 437-446.

(收稿:2012-10-15;修回:2012-12-31)

(编辑 黄 超)