

# 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与糖尿病视网膜病变的关系

李丽婷, 张萍

作者单位:(401331)中国重庆市,重庆医科大学附属大学城医院眼科

作者简介:李丽婷,在读硕士研究生,研究方向:眼表疾病、眼底病。

通讯作者:张萍,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向:屈光不正、眼表疾病。1830580338@qq.com

收稿日期:2014-10-31 修回日期:2015-02-10

## Relationship of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and diabetic retinopathy

Li-Ting Li, Ping Zhang

Department of Ophthalmology, the University - Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China

Correspondence to: Ping Zhang. Department of Ophthalmology, the University - Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China. 1830580338@qq.com

Received: 2014-10-31 Accepted: 2015-02-10

### Abstract

• Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) is a disorder characterized by repeated episodes of collapse of the upper airway during sleep, and ultimately lead to the repeated cycle of night intermittent hypoxemia. Recently, an association of OSAHS and diabetic retinopathy (DR) has been reported. This paper reviewed the correlation between OSAHS and DR from clinical relationship, the relevant examinations and its possible mechanism of action.

• KEYWORDS: obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; diabetic retinopathy; hypoxia

Citation: Li LT, Zhang P. Relationship of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(3):470-473

### 摘要

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 是一种以上气道塌陷反复发作作为特征的,最终导致夜间间歇性低氧血症的一类疾病。近年来 OSAHS 与糖尿病视网膜病变的关系已有报道,我们就两者的临床联系、相关检查及其可能的作用机制进行综述。

关键词:阻塞性呼吸暂停低通气综合征;糖尿病视网膜病变;缺氧

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.3.24

引用:李丽婷,张萍.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与糖尿病视网膜病变的关系.国际眼科杂志 2015;15(3):470-473

### 0 引言

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 指每晚 7h 睡眠过程中呼吸暂停及低通气反复发作 30 次以上,或呼吸暂停及低通气指数 (apnea hyperpnoea index, AHI)  $\geq 5$  次/h。OSAHS 是许多疾病的独立危险因素,可出现心、脑、肺血管并发症乃至多脏器损害。目前国内外已有研究报道 OSAHS 与 DR 的关系,然而对于 OSAHS 与 DR 的发展过程是否相关目前还没有定论,现就此方面的研究进展进行综述。

### 1 OSAHS 与 DR 的临床联系

成人中 4% 的男性及 2% 的女性患 OSAHS<sup>[1]</sup>。Meslier 等<sup>[2]</sup>研究发现 40% 的 OSAHS 患者有糖尿病,睡眠呼吸暂停是糖尿病的一种危险因素,而几乎所有 20a 病程以上的 1 型糖尿病和 60% 的 2 型糖尿病患者都发生 DR<sup>[3]</sup>,目前我国糖尿病患者各期视网膜病变的患病率高达 50%,失明风险为普通人群的 25 倍,DR 的特征包括各种程度的微血管瘤、出血灶、硬性渗出、静脉血管改变、新生血管形成、视网膜厚度变化等。

West 等<sup>[4]</sup>对 118 例男性 2 型糖尿病患者进行分析,结果显示 OSAHS 组比非 OSAHS 组的 DR、黄斑病变及微血管病变患病率高。Shiba 等<sup>[5]</sup>对 151 例有增殖期糖尿病视网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 的患者进行研究,发现睡眠呼吸障碍疾病与 DR 进展的危险因素有关,如年龄、高血压发病率、胰岛素治疗、BMI、肾功能等,但和糖尿病病程及糖化血红蛋白数值无明显相关性。一些研究发现有糖尿病同时合并 OSAHS 的患者 DR 患病率增多,由此提出 OSAHS 可能是糖尿病微血管病变的独立因素。Peter 等<sup>[6]</sup>和 McNab<sup>[7]</sup>的研究证实不患有糖尿病的 OSAHS 患者的视网膜病变发病率增加。中国人群的 2 型糖尿病与 OSAHS 有高度相关性,该研究提出最低血氧饱和度和是 PDR 的独立因素<sup>[8]</sup>。

以上研究均证明 DR 与 OSAHS 有联系,但部分学者认为 DR 与 OSAHS 无相关性: Boland 等<sup>[9]</sup>研究指出 DR 患者有较高的呼吸紊乱指数 (respiratory disturbance index, RDI),但除外年龄、BMI、高血压、糖尿病等其他因素,视网膜病变与睡眠呼吸障碍无明显相关性,另除外广泛的动脉狭窄和可能的微血管瘤,视网膜微血管异常和睡眠呼吸障

碍无明显相关性。Banerjee 等<sup>[10]</sup>发现 OSAHS 与非 OSAHS 患者的视网膜病变、糖尿病病程、微量蛋白尿发病率的差异无统计学意义,且氧饱和度下降与微血管病变、视网膜病变、糖化血红蛋白呈负相关。

目前证实糖尿病在睡眠呼吸障碍疾病及视网膜微血管异常中确切的作用非常困难,现只能阐明 OSAHS 与 DR 的进展有关,并不能证明 OSAHS 是 DR 致病因素,OSAHS 可能作为 DR 的一种预测因素,但还不能被直接估量到。部分研究显示 DR 的发生发展和 OSAHS 的严重程度密切相关,需要进一步研究缺氧的程度在 OSAHS 及 DR 患者中的作用。

## 2 OSAHS 与 DR 的相关检查

一项关于 219 例 2 型糖尿病患者的 (NPDR, 68 例; PDR, 151 例) 研究<sup>[11]</sup>,以 4% 的氧饱和度下降值 (oxygen desaturation index, ODI, 每小时动脉血氧饱和度下降幅度超过 4% 基线水平的次数)、夜间最低血氧饱和度及血氧饱和度 <90% (CT 90%) 作为评估 OSAHS 的主要指标,发现 PDR 组 4% ODI 和 CT 90% 均高于 NPDR 组 (4% ODI,  $P=0.007$ ; CT 90%,  $P=0.0006$ ), PDR 组较 NPDR 组的最低血氧饱和度值显著降低 ( $P=0.0006$ ), 最低血氧饱和度和 CT90% 与 PDR 的进展密切相关 ( $OR=0.93, 95\% CI: 0.88 \sim 0.99; P=0.02$ )。Shiba 等<sup>[12]</sup>通过筛查 166 例 DR 患者 (NPDR, 48 例; PDR, 118 例) 发现, 29% NPDR 患者及 48% PDR 患者有睡眠呼吸障碍。研究发现合并糖尿病及睡眠障碍性疾病的患者中,其糖尿病黄斑病变的发病率为患有糖尿病的患者的三倍<sup>[13]</sup>。Merritt 等<sup>[14]</sup>对 44 例糖尿病患者进行夜间指尖氧监测,根据视网膜数字照相结果分为视力损害组 (非增殖期或增殖期) 及非视力损害组 (背景期或正常),结果显示视力损害组更易发生睡眠呼吸障碍疾病 ( $P=0.03$ )。一项以糖尿病微血管并发症和 OSAHS 变量作比较的研究发现<sup>[15]</sup>, AHI、氧饱和度下降与 DR 直接相关。

耶鲁大学一项关于 9 例 OSAHS 患者及 7 例无 OSAHS 患者眼部检查的研究,对其眼底照相中视网膜颞侧动脉及静脉拱环的迂曲程度进行分析,即从视盘边缘到围绕视盘交叉点 5 视盘直径 (5PD) 和 10 视盘直径 (10PD) 每根血管的弯曲度进行定量分析,发现轻度和重度睡眠呼吸暂停患者的血管弯曲度增加,且 OSAHS 患者上下静脉拱环弯曲度较对照组显著增加 ( $P=0.01$ )<sup>[16]</sup>。

以上研究均支持 OSAHS 为 DR 的危险因素,但部分研究持相反的观点:通过眼球追踪双激光光谱频域 OCT (德国海德堡 HRA+OCT) 对糖尿病黄斑水肿患者的黄斑中心凹的厚度进行 3mo 的随访,发现睡眠呼吸障碍组与非睡眠呼吸障碍组的视网膜病变严重程度无明显差异 ( $P=0.32$ )<sup>[13]</sup>。Boland 等<sup>[9]</sup>观察 OSAHS 患者有无视网膜微血管异常,包括微动脉瘤、出血、渗出、黄斑水肿、视网膜内微血管异常、静脉串珠、新生血管形成、玻璃体积血等,该研究发现,除外广泛的动脉狭窄和可能的微血管瘤,其他的视网膜微血管异常与睡眠障碍无相关性。

## 3 OSAHS 可能导致 DR 发生发展的机制

OSAHS 的重要致病机制是其特征性的慢性间歇性缺氧,缺氧在 OSAHS 患者中导致 DR 进展的原因目前还不明确,推测可能的发病机制涉及血流动力学改变、神经体液调节功能紊乱,氧化应激与炎症反应,内皮功能损害等因素。

**3.1 氧化应激的作用** OSAHS 的慢性间歇性缺氧可以促进活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和诱导氧化应激形成,氧化应激能直接导致血管内皮功能异常<sup>[17]</sup>,造成对内皮细胞的损害,还可以活化其他代谢途径和诱导多种细胞因子。此外氧化应激主要由 ROS 介导,在高糖状态下线粒体电子传递链产生过多的 ROS,抑制三磷酸甘油醛脱氢酶 (GADPH) 活性,并激活 PKC 旁路、多元醇旁路、己糖胺旁路及 AGEs 形成,从而加重 DR<sup>[18]</sup>。Schulz 等<sup>[19]</sup>研究发现 OSAHS 由于反复间断性缺氧导致 ROS 的产生增多,氧化还原信号系统功能障碍,进而使氧化应激水平和炎症反应水平升高。而视网膜不饱和脂肪酸的含量高,需氧量大,葡萄糖氧化量大的特点导致其易受氧化应激影响。Al-Shabrawey 等<sup>[20]</sup>的大鼠研究表明 ROS 增多使氧化性更强的过氧化亚硝酸盐合成增加,从而使硝化酪氨酸水平增高,造成视网膜细胞间粘附因子-1 (ICAM-1) 蛋白 DNA 的损伤,进一步促使 DR 的发生发展。

**3.2 氧饱和度下降、缺氧的影响** 视网膜在黑暗中需氧量最大,进一步减少其供氧量可能导致视网膜缺氧状态,也可以刺激血管内皮生长因子生成,促进脆性新生血管形成,使视网膜损伤、渗漏的风险增加。有研究发现 OSAHS 组比非 OSAHS 组氧含量低,糖尿病黄斑病变发生率更高,据此 Banerjee 等<sup>[10]</sup>指出低氧血症是糖尿病微血管病变并发症发展的关键因素。DR 的发生关键在于视网膜组织缺氧,缺氧可导致无细胞血管生成增多,使视网膜无灌注区增多<sup>[21]</sup>。视网膜神经节细胞对瞬间轻微的全身组织缺氧特别敏感<sup>[22]</sup>。Maslin 等<sup>[23]</sup>的动物实验表明缺氧参与视杆细胞的凋亡,适应暗视觉条件下的视杆细胞比其他视细胞更需要氧气,充足的氧气有利于视网膜细胞存活。Valter 等<sup>[24]</sup>研究表明人工培养的视网膜色素上皮细胞 (retinal pigment epithelium, RPE) 在缺氧条件下无法存活,缺氧还可以通过收缩因子 NO 与自由基的相互作用引起视网膜神经元的损害,而 RPE 形成血-视网膜屏障,进一步说明缺氧可通过 NO 造成 RPE 细胞的凋亡或损伤,导致 RPE65mRNA 的水平增高,也可引起血-视网膜屏障障碍。缺氧诱导多种基因的表达,其中由低氧诱导因子 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 参与调节<sup>[25]</sup>,如视紫红质 mRNA 和 RPE65mRNA 的表达可通过 HIF-1 上调<sup>[26]</sup>,另一种通过它上调的是血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)。严重缺氧的 OSAHS 患者中血清 VEGF 水平升高,且与夜间血氧饱和度下降程度密切相关,睡眠期间缺氧的频繁发作与炎症介质的调节有关,并且和 DR 相关<sup>[27]</sup>。

**3.3 细胞因子水平的变化** 有研究认为 PDR 的发病机制与睡眠障碍性疾病类似,即血-视网膜屏障障碍和视网膜

局部缺血进展,与炎症细胞因子水平升高、细胞黏附因子表达增加等有关,这些因素促进新生血管的生成,还涉及 VEGF 的表达<sup>[28]</sup>。VEGF 是一种对血管内皮细胞高度特异性的血管生成素,可增加毛细血管通透性及刺激 PDR 新生血管生成。近年来发现 VEGF 在糖尿病初期就增多,可能引起早期视网膜炎症反应,是视力受损的主要原因,而 OSAHS 反复变化的氧气含量较单次缺氧发作能刺激更多的 VEGF 生成。有研究发现 OSAHS 诱导 DR 的新生血管形成是由血管内皮细胞表达和玻璃体炎症标记物的水平所驱动的<sup>[29]</sup>。睡眠呼吸障碍间歇性的低氧血症和复氧作用,使细胞内氧化与抗氧化系统失衡,导致 ROS 产生增加,造成组织损伤、代谢异常、细胞因子活化及细胞凋亡,使炎症细胞因子水平增高,从而增加粘附因子水平,如细胞间粘附分子-1(ICAM-1)和血管细胞间粘附分子-1(VCAM-1),这些因素可加剧血管内皮功能紊乱<sup>[12]</sup>,在 DR 的发病过程中起到关键作用。一项由藤田等研究发现肥胖的 DR 患者炎症标志物水平增加,如促酰基化蛋白、高敏 C 反应蛋白和组织相容性复合体的成分等,可导致补体旁路途径活化,结果可能激活补体炎症介质而加重 DR<sup>[30]</sup>。Kato 等<sup>[31]</sup>和 Kraiczi 等<sup>[32]</sup>的研究指出 OSAHS 可能因炎症标志物水平升高,引起血管内皮调节功能减弱和胰岛素抵抗增加,导致 DR 发病的风险增加。

**3.4 血流动力学的影响** 睡眠呼吸障碍与交感神经兴奋和日间血压升高有关,同时这两者和视网膜病变都有关系。OSAHS 患者比非 OSAHS 患者视网膜血管迂曲程度增加,可能机制为:呼吸暂停引起间歇性动脉血压升高,导致小静脉压及颅内压增高,由于增加了血管的剪切应力,进而出现视网膜血管扭曲,且 OSAHS 组视网膜血管迂曲程度增加,独立于高血压或糖尿病等因素, Kosseifi 等<sup>[15]</sup>的研究提出一种假说,睡眠时呼吸暂停的发作增加了颅内压,随后引起视网膜循环血量减少,因此造成视网膜的损害。视网膜局部的血流动力学异常及纤溶系统异常,内皮损伤、血小板聚集、局部凝血、血栓形成,使视网膜毛细血管缺血,被动扩张,引起毛细血管正常结构破坏,缺血又可以使 VEGF 生成增加,促进微动脉瘤及新生血管形成,引起 PDR 的发生。现已证明 OSAHS 出现的高碳酸血症可增加视网膜小动脉和毛细血管血流速度,在其呼吸暂停的过程中,眼底的血流量改变,可使动静脉压剪切应力波动及视网膜血管自动调节功能受损,由此推测,高碳酸血症和自动调节功能失代偿可导致视网膜扭曲的血管血流或血容量增加,可能出现血液湍流或停滞,导致视网膜毛细血管闭塞<sup>[16]</sup>,进而出现视网膜病变。

Lovett 等<sup>[33]</sup>和 Kohler<sup>[34]</sup>研究发现,非糖尿病的睡眠障碍患者在单次的阻塞性呼吸暂停结束时有短暂的血压升高,最高可达 80mmHg,引起交感神经兴奋而后觉醒,这种突升的压力可能造成对血管壁过度的剪切应力(被认为是血液动力学对动脉管壁主要的作用因素,动脉粥样硬化形成的重要因素),进一步损坏周细胞和血管壁,在缺血性视网膜病变新生脆性血管形成时,这种作用可能导致血管渗漏,从而导致更严重的视网膜病变和黄斑水肿。

## 4 结语

综上所述,OSAHS 与 DR 的关系受到越来越多研究者的关注,这些研究有助于对 DR 的发病机制及 OSAHS 在其中的作用有更进一步的认识。虽然部分研究显示 OSAHS 与 DR 存在相关性,但尚不能证明两者之间存在因果关系,且 OSAHS 是否为 DR 的独立危险因素还存在争议。DR 的发生涉及多种学科、多种领域,需要从不同角度研究多种因素对 DR 的影响以及相互间的关系,而现况研究多集中在横断面调查,未来仍需多中心大样本、前瞻性的队列研究深入探讨两者的关系,进一步探索 DR 的发病机制,从而提高 DR 的防控水平。

## 参考文献

- 1 邓琳,张瑞莲,李娜.阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与 2 型糖尿病微血管并发症相关性.数理医药学杂志 2013;5:533-535
- 2 Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003;22(1):156-160
- 3 Fong DS, Aiello L, Gardner TW, et al. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27 (Suppl 1):S84-87
- 4 West SD, Groves DC, Lipinski HJ, et al. The prevalence of retinopathy in men with Type 2 diabetes and obstructive sleep apnoea. *Diabetic Med* 2010;27(4):423-430
- 5 Shiba T, Takahashi M, Hori Y, et al. Evaluation of the relationship between background factors and sleep-disordered breathing in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2011;55(6):638-642
- 6 Peter L, Jacob M, Krolak-Salmon P, et al. Prevalence of papilloedema in patients with sleep apnoea syndrome: a prospective study. *J Sleep Res* 2007;16(3):313-318
- 7 McNab AA. The eye and sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2007;11(4):269-276
- 8 Zhang R, Guo X, Guo L, et al. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in hospitalized patients with type 2 diabetes in Beijing, China. *J Diabetes* 2014;7(1):16-23
- 9 Boland LL, Shahar E, Wong TY, et al. Sleep-disordered breathing is not associated with the presence of retinal microvascular abnormalities: the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 2004;27(3):467-473
- 10 Banerjee D, Leong WB, Arora T, et al. The Potential Association between Obstructive Sleep Apnea and Diabetic Retinopathy in Severe Obesity—The Role of Hypoxemia. *PLoS One* 2013;8(11):e79521
- 11 Shiba T, Maeno T, Saishin Y, et al. Nocturnal intermittent serious hypoxia and reoxygenation in proliferative retinopathy cases. *Am J Ophthalmol* 2010;149(6):959-963
- 12 Shiba T, Sato Y, Takahashi M. Relationship between diabetic retinopathy and sleep-disordered breathing. *Am J Ophthalmol* 2009;147(6):1017-1021
- 13 Mason RH, West SD, Kiire CA, et al. High prevalence of sleep disordered breathing in patients with diabetic macular edema. *Retina* 2012;32(10):2180
- 14 Merritt SP, Moxham J, Wong A, et al. Sleep disordered breathing, a causative factor in the development of severe diabetic retinopathy? *Thorax* 2007;61:S59
- 15 Kosseifi S, Bailey B, Price R, et al. The association between obstructive sleep apnea syndrome and microvascular complications in well-controlled diabetic patients. *Mil Med* 2010;175(11):913-916

- 16 Mohsenin A, Mohsenin V, Adelman RA. Retinal vascular tortuosity in obstructive sleep apnea. *Clin Ophthalmol* 2013;7:787-792
- 17 蔡姗姗,周燕. OSAHS 与氧化应激及其相关并发症的最新研究进展. *临床医学工程* 2012;19(10):1860-1862
- 18 陈美兰,蔡季平. 糖尿病视网膜病变的发生机制. *中国实用眼科杂志* 2011;29(6):521-524
- 19 Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):566-570
- 20 Al-Shabrawey M, Bartoli M, El-Remessy A, et al. Role of NADPH oxidase and STAT3 in statin-mediated protection against diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(7):3231-3238
- 21 周媛,崔浩,刘洪涛,等. 糖尿病对血-视网膜屏障超微结构影响的研究进展. *国际眼科杂志* 2014;14(7):1220-1222
- 22 Kergoat H, Hérard ME, Lemay M. RGC sensitivity to mild systemic hypoxia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(12):5423-5427
- 23 Maslim J, Valter K, Egensperger R, et al. Tissue oxygen during a critical developmental period controls the death and survival of photoreceptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38(9):1667-1677
- 24 Valter K, Maslim J, Bowers F, et al. Photoreceptor dystrophy in the RCS rat: roles of oxygen, debris, and bFGF. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(12):2427-2442
- 25 McColm JR, Geisen P, Hartnett ME. VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP. *Mol Vis* 2004;10:512-520
- 26 Wong A, Merritt S, Butt AN, et al. Effect of hypoxia on circulating levels of retinaspecific messenger RNA in type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1137:243-252
- 27 Schulz R, Hummel C, Heinemann S, et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe nighttime hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(1):67-70
- 28 Ishida S, Yamashiro K, Usui T, et al. Leukocytes mediate retinal vascular remodeling during development and vaso-obliteration in disease. *Nat Med* 2003;9(6):781-788
- 29 Lee IG, Chae SL, Kim JC. Involvement of circulating endothelial progenitor cells and vasculogenic factors in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Eye (Lond)* 2006;20(5):546-552
- 30 Fujita T, Hemmi S, Kajiwara M, et al. Complement-mediated chronic inflammation is associated with diabetic microvascular complication. *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29(3):220-226
- 31 Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000;102(21):2607-2610
- 32 Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, et al. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest* 2001;119(4):1085-1091
- 33 Lovett JK, Rothwell PM. Site of carotid plaque ulceration in relation to direction of blood flow: an angiographic and pathological study. *Cerebrovasc Dis* 2003;16(4):369-375
- 34 Kohler M, Pepperell JC, Casadei B, et al. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *Eur Respir J* 2008;32(6):1488-1496