

无创正压通气治疗对非缺血型 CRVO 伴重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征

李娟, 赵薇, 杨雪莉, 尹智坚, 于成和, 李才锐

引用: 李娟, 赵薇, 杨雪莉, 等. 无创正压通气治疗对非缺血型 CRVO 伴重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征. 国际眼科杂志 2020;20(3):537-540

基金项目: 云南省教育厅科学研究基金项目资助 (No. 2020J0583)

作者单位: (671000) 中国云南省大理市, 大理大学第一附属医院眼科

作者简介: 李娟, 本科, 主治医师, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 李才锐, 博士, 教授, 研究方向: 眼底病. lrbrett@163.com

收稿日期: 2019-09-17 修回日期: 2020-02-19

摘要

目的: 观察无创正压通气治疗非缺血型视网膜中央静脉阻塞 (CRVO) 合并重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的临床疗效。

方法: 回顾性分析我院 2017-12/2018-12 非缺血型 CRVO 合并重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者 66 例 66 眼资料, 其中 30 例患者 30 眼接受雷珠单抗和视网膜激光光凝联合无创正压通气 (观察组), 36 例 36 眼患者仅接受雷珠单抗和视网膜激光光凝治疗 (对照组)。对比分析两组患者治疗前, 治疗 1、3、6mo 的病变部位视网膜厚度及最佳矫正视力 (BCVA) 的差异。

结果: 两组患者不同时间点视网膜厚度、BCVA 比较均有差异 ($P < 0.05$)。治疗 3、6mo, 观察组患者视网膜厚度、BCVA 均显著低于对照组患者 ($P < 0.01$)。对照组患者治疗 3、6mo 视网膜厚度的无差异 ($P > 0.05$), 其余各时间点及观察组的各时间点两两比较有差异 ($P < 0.05$); 观察组患者治疗 1、3、6mo BCVA 均显著优于治疗前 ($P < 0.05$), 对照组患者治疗 3、6mo BCVA 均显著优于患者治疗 1mo ($P < 0.05$), 其余两两比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

结论: 无创正压通气治疗有利于提高非缺血型 CRVO 合并重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的治疗效果。

关键词: 无创正压通气治疗; 非缺血型视网膜中央静脉阻塞; 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.3.30

Therapeutic effect of noninvasive positive pressure ventilation on the patients with nonischemic central retinal vein occlusion combined with severe obstructive sleep apnea hypopnea syndrome

Juan Li, Wei Zhao, Xue-Li Yang, Zhi-Jian Yin, Cheng-He Yu, Cai-Rui Li

Foundation item: Science Foundation of Yunnan Educational Committee in China (No.2020J0583)

Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Dali University, Dali 671000, Yunnan Province, China

Correspondence to: Cai-Rui Li. Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Dali University, Dali 671000, Yunnan Province, China. lrbrett@163.com

Received: 2019-09-17 Accepted: 2020-02-19

Abstract

• **AIM:** To investigate the clinical effect of non-invasive positive pressure ventilation in patients with nonischemic central retinal vein occlusion (RVO) combined with severe obstructive sleep apnea hypopnea syndrome.

• **METHODS:** A retrospective analysis was performed on 66 patients (66 eyes) with nonischemic central retinal vein occlusion combined with severe obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in our hospital from December 2017 to December 2018. 30 of the patients (30 eyes) received intraocular anti-vascular therapy with Lucentis and retinal laser irradiation therapy combined with noninvasive positive pressure ventilation (observation group). Totally 36 patients (36 eyes) only received intraocular anti-vascular therapy with Lucentis and retinal laser irradiation therapy (control group). The differences of the best corrected visual acuity (BCVA) and retinal thickness at lesion sites were compared and analyzed between two groups before treatment and at the 1mo, 3mo and 6mo after treatment.

• **RESULTS:** There were statistically significant differences of both retinal thickness and BCVA between two groups at different time points ($P < 0.05$). Both retinal thickness and BCVA of the observation group were lower than those of the control group at the 3 and 6mo after treatment ($P < 0.01$). There was no significant difference between the retinal thickness of the 3mo after treatment and that of the 6mo after treatment in the control group ($P > 0.05$), while there were significant differences of retinal thickness between two groups of the other time points in the control group or any two groups of the time points in the observation group ($P < 0.05$); BCVAs of the 1, 3 and 6mo after treatment were significantly lower than that of before treatment in the observation group ($P < 0.05$), while the BCVAs of the 3, 6mo after treatment were significantly higher than that of the 1mo after treatment in the control group ($P < 0.05$), but no significant difference of BCVA was observed between any two group of the other time points in the observation group or control group ($P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** Noninvasive positive pressure ventilation is beneficial for patients with nonischemic (RVO) combined with severe obstructive sleep apnea hypopnea syndrome to improve the therapeutic effect.

• **KEYWORDS:** noninvasive positive pressure ventilation; nonischemic central retinal vein occlusion; severe obstructive sleep apnea hypopnea syndrome

Citation: Li J, Zhao W, Yang XL, et al. Therapeutic effect of noninvasive positive pressure ventilation on the patients with nonischemic central retinal vein occlusion combined. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(3):537-540

0 引言

视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)是常见的视网膜血管疾病之一,其病理生理机制仍不完全清楚^[1]。新近研究表明 CRVO 与高血压、青光眼及阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征等疾病相关^[2-3]。近年来,随着呼吸睡眠相关性疾病诊疗技术的发展,学者们越来越关注阻塞性睡眠呼吸暂停综合征,并报道阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征可导致全身各系统疾病,其中心脑血管疾病、眼科疾病尤为突出^[4-5]。在 CRVO 患者中,阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征可导致视网膜血氧降低,氧化应激异常,急性增加眼部炎症,恶化 CRVO 患者眼底出血病灶^[5]。

无创正压通气治疗最早应用于急性呼吸窘迫综合征患者,可有效改善急性呼吸衰竭患者机体血氧饱和度,有效减少并发症^[6]。随后,逐步应用于烧伤、手足口病、腺炎等疾病^[7-8]。新近研究表明无创正压通气治疗可用于阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者^[9-10]。目前研究表明睡眠呼吸暂停综合征是 CRVO 病因之一,但国内外文献均未见报道关于无创正压通气治疗与合并重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的 CRVO 患者预后关系。为了进一步探讨两者的关系,本研究对比分析无创正压通气治疗非缺血型 CRVO 合并重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者治疗前,治疗后 1、3、6mo 最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)及出血部位视网膜厚度的差异,以明确无创正压通气治疗非缺血型 CRVO 合并重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的疗效。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2017-12/2018-12 大理大学第一附属医院眼科收治的非缺血型 CRVO 合并重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者 66 例 66 眼,其中 62 眼均伴有不同程度黄斑水肿。纳入标准:(1)患者均为既往打鼾病史,首次就诊为眼底出血,其眼底出血符合非缺血型 CRVO 诊断标准^[11],伴或不伴黄斑水肿;(2)重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者,其诊断标准:呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI) > 30 次/h 和/或低氧血症程度 < 80%;(3)均自愿参与并签署知情同意书。排除标准:(1)既往眼部接受过玻璃体腔注射抗 VEGF、激光等治疗;(2)炎症性视网膜中央静脉阻塞;(3)患有青光眼、白内障、眼外伤等其他眼部疾病;(4)既往已经接受阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征相关治疗;(5)患有冠心

病、高血压、糖尿病、高脂血症等疾病患者。本研究通过大理大学第一附属医院伦理委员会批准。根据患者是否愿意联合无创正压通气治疗,将研究对象分两组,自愿接受雷珠单抗和视网膜激光光凝并联合无创正压通气治疗的患者 30 例 30 眼纳入观察组,仅愿意接受雷珠单抗和视网膜激光光凝治疗的患者 36 例 36 眼纳入对照组。两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

1.2 方法 对照组患者给予玻璃体腔注射雷珠单抗 0.05mL (0.5mg),治疗后根据复诊情况决定是否重复治疗:如最佳矫正视力下降或病变区域视网膜厚度增加 $\geq 100\mu\text{m}$ 则再次给予雷珠单抗注射治疗,且两次治疗时间间隔大于 1mo;首次给药后 7d 根据 FFA 结果对无灌注区进行选择性视网膜激光光凝治疗,激光治疗参数:光斑直径 200~400 μm ,曝光时间 0.25s,间距约 1 个光斑直径,每次激光光凝治疗范围小于 1/4 个象限,光凝间隔时间为 1wk。当视网膜出血较密区域无法进行视网膜激光光凝治疗,则待出血吸收后择期补充视网膜激光光凝治疗。观察组患者在上述治疗的同时,给予无创正压通气治疗(瑞思迈 AutoSet S9 无创呼吸机),其治疗压力通过自动设置程序确定,平均每日治疗压力为 6~18cmH₂O,治疗时间 4~7h。为使结果具有可比性,期间使用 YH-600 监测仪监测患者的睡眠情况,依据监测结果治疗模式进行调整,以保证患者夜间最低血氧饱和度大于 90% 以及 AHI 小于 5 次/h,规律治疗 6mo。采用标准对数视力表记录患者 BCVA 变化情况,采用 OCT 仪检测病变区视网膜厚度,测量 3 次取平均值为最终检查视网膜厚度,对比分析两组患者治疗前,治疗 1、3、6mo BCVA 及视网膜厚度变化情况。

统计学分析:采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。计数资料组间比较采用 χ^2 检验,计量资料组间比较采用独立样本 t 检验,重复测量设计的计量资料采用重复测量数据的方差分析,组内时间差异的两两比较采用 LSD- t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后出血部位视网膜厚度比较 两组患者治疗前后出血部位视网膜厚度比较差异有统计学意义($F_{\text{分组}} = 4.67, P_{\text{分组}} = 0.03; F_{\text{时间}} = 83.08, P_{\text{时间}} < 0.01; F_{\text{时间} \times \text{分组}} = 8.61, P_{\text{时间} \times \text{分组}} < 0.01$)。治疗 3、6mo,观察组患者视网膜厚度均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);组内两两比较除对照组治疗 3、6mo 视网膜厚度比较差异无统计学意义($P > 0.05$);其余两两比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.2 两组患者治疗前后 BCVA 比较 两组患者治疗前后 BCVA 比较差异有统计学意义($F_{\text{分组}} = 4.31, P_{\text{分组}} = 0.04; F_{\text{时间}} = 26.25, P_{\text{时间}} < 0.01; F_{\text{时间} \times \text{分组}} = 23.13, P_{\text{时间} \times \text{分组}} < 0.01$)。治疗后 3、6mo,观察组患者 BCVA 显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);组内两两比较观察组患者治疗 1、3、6mo BCVA 均显著低于治疗前的 BCVA,差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组患者治疗 3、6mo BCVA 均显著高于患者治疗 1mo,差异有统计学意义($P < 0.05$),其余的两两比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表1 两组患者一般资料比较

分组	例数	性别[男/(男+女),%]	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	眼压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	AHI($\bar{x}\pm s$,次/h)
观察组	30	50	39.36±3.90	14.95±2.09	30.72±3.23	46.91±8.68
对照组	36	47	38.87±3.77	15.27±1.87	30.49±3.23	45.88±11.36
χ^2/t		0.07	0.52	0.66	0.31	0.42
<i>P</i>		0.79	0.60	0.51	0.76	0.68

注:观察组:接受雷珠单抗和视网膜激光光凝联合无创正压通气治疗;对照组:仅接受雷珠单抗和视网膜激光光凝治疗。

表2 两组患者治疗前后出血部位视网膜厚度比较

分组	眼数	治疗前	治疗 1mo	治疗 3mo	治疗 6mo
观察组	30	493.03±134.18	304.43±55.19 ^a	277.57±35.64 ^{a,c}	264.33±27.55 ^{a,c,e}
对照组	36	473.06±122.45	292.89±55.80 ^a	382.97±166.46 ^{a,c}	352.50±149.94 ^{a,c}
<i>t</i>		0.63	0.84	3.40	3.17
<i>P</i>		0.53	0.40	<0.01	<0.01

注:观察组:接受雷珠单抗和视网膜激光光凝联合无创正压通气治疗;对照组:仅接受雷珠单抗和视网膜激光光凝治疗。^a*P*<0.05 vs 同组治疗前;^c*P*<0.05 vs 同组治疗 1mo;^e*P*<0.05 vs 同组治疗 3mo。

表3 两组患者治疗前后 BCVA 的变化

分组	眼数	治疗前	治疗 1mo	治疗 3mo	治疗 6mo
观察组	30	0.70±0.28	0.52±0.29 ^a	0.46±0.28 ^a	0.41±0.27 ^a
对照组	36	0.63±0.26	0.48±0.26 ^a	0.79±0.47 ^{a,c}	0.83±0.44 ^{a,c}
<i>t</i>		1.03	0.67	3.32	4.93
<i>P</i>		0.31	0.51	<0.01	<0.01

注:观察组:接受雷珠单抗和视网膜激光光凝联合无创正压通气治疗;对照组:仅接受雷珠单抗和视网膜激光光凝治疗。^a*P*<0.05 vs 同组治疗前;^c*P*<0.05 vs 同组治疗 1mo。

3 讨论

视网膜静脉中央阻塞伴阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征在临床上关注度越来越高,阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征可导致并加重视网膜静脉阻塞性疾病^[1,12-13]。无创正压通气治疗是一种治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的有效方法,可用于慢性阻塞性肺疾病,儿童轻度的阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征等^[14]。但无创正压通气治疗对视网膜静脉阻塞伴重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者是否有利于眼部疾病预后,并未见国内、外学者的相关报道。

在本研究中,我们对比分析了两组非缺血型 CRVO 患者治疗前,治疗 1、3、6mo BCVA 及出血部位视网膜厚度的差异,研究结果显示两组不同时间点出血部位视网膜厚度、BCVA 比较,差异均有统计学意义,观察组患者治疗 3、6mo 后出血部位视网膜厚度、最佳矫正视力均低于对照组,观察组患者出血部位视网膜厚度、BCVA 随时间的推移而不断改善且稳定,对照组患者出血部位视网膜厚度、BCVA 均出现波动。该研究结果表明无创正压通气治疗可改善非缺血型视网膜中央静脉阻塞伴重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者远期预后,有利于患者的治疗。

视网膜静脉阻塞患者常存在视网膜循环障碍,造成视网膜组织的缺血缺氧,引起视网膜水肿,导致视力下降,甚至导致失明^[15]。其机制与血-视网膜屏障的破坏、细胞因子(IL-8、TNF- α 、VEGF)的释放、视网膜新生血管的生成、Müller 细胞功能障碍等因素有关^[15]。据目前相关报

道:抗 VEGF 药物可干预 VEGF 表达,降低病变血管的通透性,修复血-视网膜屏障,干扰新生血管的形成^[16];视网膜激光光凝治疗能有效破坏视网膜色素上皮细胞,减少外层细胞的耗氧量为视网膜提供充足的氧供,从而改善视网膜的水肿及患者的视力^[17]。联合应用抗 VEGF 药物和视网膜激光光凝治疗视网膜静脉阻塞取得明显的疗效,成为目前视网膜静脉阻塞的主要治疗方案^[16],然而也有研究表明联合抗 VEGF 药物和视网膜激光光凝治疗非缺血型视网膜静脉阻塞,虽有显著的效果,但病情易于复发,疗效不稳定^[18],与本研究对照组患者的治疗效果一致。

在视网膜静脉阻塞伴重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者中,短暂的呼吸暂停,可引起机体缺氧和高碳酸血症;机体缺氧和高碳酸血症可增高血凝状态,引起机体炎症反应,释放 IL-8、TNF- α 等因子及升高视神经静脉压^[19-21],加重视网膜静脉阻塞患者的病情。无创正压通气是治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的有效治疗手段,它可改善肺顺应性,提高氧合作用,从而改善患者机体的缺氧状态及高碳酸血症^[22];同理,无创正压通气可以改善视网膜静脉阻塞伴重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的缺氧状态和高碳酸血症,从而阻断因缺氧和高碳酸血症对视网膜的损伤;同时无创正压通气可以提高血氧浓度,有利于病变部位组织的修复。因此,本研究联合无创正压通气、抗 VEGF 药物和视网膜激光光凝治疗非缺血型视网膜中央静脉阻塞伴重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征,不仅是对视网膜水肿的治疗,更重要的是从根本上治疗机体及视网膜的缺

氧。该治疗取得了明显的疗效并大大减少了病情的反复发作。

本研究存在样本量较少,观察、随访时间还较短等局限性,且目前尚无大样本,进一步说明无创正压通气治疗视网膜静脉阻塞的发生、发展机制。因此,其确切疗效及远期效果仍需要大样本、长期观察研究。

综上所述,无创正压通气治疗可有效改善眼底出血的预后,提高患者的视力,有利于患者治疗。

参考文献

- 1 Emilie A, Hussam EC, Anne-Laure V, *et al.* Retinal vein occlusion and obstructive sleep apnea; a series of 114 patients. *Acta Ophthalmol* 2018;96(8):e919-e925
- 2 赵华轩,高莹莹.阻塞性睡眠呼吸暂停与眼部疾病.中国实用眼科杂志 2014;32(2):108-111
- 3 陈莲,王延辉,杨帆,等.视网膜中央静脉阻塞与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的相关性.眼科新进展 2019;39(2):89-92
- 4 王国付,郑海农,钦光跃.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与心脑血管疾病的关系.心脑血管病防治 2005;5(5):54-56
- 5 Huon LK, Liu YC, Camacho M, *et al.* The association between ophthalmologic diseases and obstructive sleep apnea; a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath* 2016;20(4):1145-1154
- 6 刘延媛,夏家惠,叶初阳.无创正压通气治疗急性呼吸窘迫综合征早期的临床分析.实用心脑血管病杂志 2010;18(5):547-548
- 7 胡益川.无创正压通气治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征并COPD呼吸衰竭.世界最新医学信息文摘(电子版)2016;88:45-46
- 8 Smailes ST. Noninvasive Positive Pressure Ventilation in burns. *Burns* 2003;28(8):795-801
- 9 Jiang YQ, Xue JS, Xu J, *et al.* Efficacy of continuous positive airway pressure treatment in treating obstructive sleep apnea hypopnea syndrome associated with carotid arteriosclerosis. *Exp Therap Med* 2017;14(6):6176-6182
- 10 Foster SN, Hansen SL, Scalzitti NJ, *et al.* Residual excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea treated with positive

- airway pressure therapy. *Sleep Breath* 2019;23(5)1-8
- 11 The central vein occlusion study group. Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 1997;115(4):486-491
- 12 Leroux LJG, Glacethbernard A, Lasry S, *et al.* Retinal vein occlusion and obstructive sleep apnea syndrome. *J Fr Ophthalmol* 2009;32(6):420
- 13 Kwon HJ, Kang EC, Lee J, *et al.* Obstructive Sleep Apnea in Patients with Branch Retinal Vein Occlusion; A Preliminary Study. *Korean J Ophthalmol* 2016;30(2):121-126
- 14 Thill PJ, Mcguire JK, Baden HP, *et al.* Noninvasive positive - pressure ventilation in children with lower airway obstruction. *Pediatric Critical Care Med* 2004;5(4):337-342
- 15 雍红芳,戚卉,吴瑛洁,等.视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿发病机制及黄斑水肿影响视功能的研究进展.国际眼科杂志 2019;19(11):1188-1191
- 16 欧玉仓,周小平,谢丽莲,等.抗VEGF联合激光治疗视网膜静脉阻塞合并黄斑水肿.国际眼科杂志 2019;19(7):1165-1169
- 17 秦庆,曲超,杨建芳.激光治疗未累及黄斑区缺血性视网膜分支静脉阻塞前后对比敏感度的变化.临床和实验医学杂志 2019;18(18):1999-2002
- 18 韩克阳,于贝贝,赵博军.短期视网膜静脉阻塞抗VEGF治疗后黄斑区形态结构分析.山东大学耳鼻喉眼学报 2019;33(5):129-131
- 19 王勇,程向荣.中西医结合治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的可能途径.中国中西医结合耳鼻喉科杂志 2011;19(2):112-113
- 20 雷翔.血清血管紧张素转换酶的水平在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者中的变化研究.临床肺科杂志 2015;20(8):1461-1464
- 21 Xiao YW, Shuang W, Xue L, *et al.* Retinal Vascular Morphological Changes in Patients with Extremely Severe Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2017;130(7):805-810
- 22 Chen WM, Yan GF, Lu ZJ, *et al.* Effects and mechanisms of high-volume hemofiltration on endotoxin-induced acute lung injury of piglets. *Chin J Pediatrics* 2017;55(5):343-348