

Er:YAG 激光联合布地奈德对男性 OSAHS 的疗效

王艳辉^{*}, 梁锁柱, 王建爽, 尹惠丽

(廊坊市第四人民医院 内二科, 河北 廊坊 065700)

摘要:本文探讨了 Er: YAG 激光联合布地奈德喷雾剂对男性阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAHS)的疗效。将 90 例 OSAHS 患者随机分为对照组(布地奈德喷雾剂治疗, $n=45$)及观察组(Er: YAG 激光联合布地奈德喷雾剂治疗, $n=45$), 比较两组治疗前后呼吸暂停低通气指数(AHI)、呼吸暂停时间、夜间最低 SpO₂ 及血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、核因子 κ B(NF- κ B)、肺泡表面活性蛋白-A(SP-A)、肺泡表面活性蛋白-D(SP-D)、总睾酮(TT)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)水平的差异。结果显示, 观察组的治疗总有效率高于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗后, AHI、最长呼吸暂停时间及 IL-6、TNF- α 、NF- κ B、SP-A、SP-D 血清水平均下降($P<0.05$), 夜间最低 SpO₂ 及血清 TT、LH、FSH 水平均升高($P<0.05$), 且观察组的改善程度优于对照组($P<0.05$)。本研究证明, Er: YAG 激光联合布地奈德喷雾剂治疗轻度 OSAHS 的效果优于布地奈德喷雾剂单用, 不仅能够改善临床症状, 还有助于性激素恢复和炎性反应的改善。

关键词: 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; Er: YAG 激光; 布地奈德喷雾剂; 性激素

doi: 10.7517/issn.1674-0475.200105

Effects of Er: YAG Laser Combined with Budesonide on Male OSAHS

WANG Yanhui^{*}, LIANG Suozhu, WANG Jianshuang, YIN Huili

(Second Division of Medical Department, The Fourth People's Hospital of Langfang,
Langfang 065700, Hebei, P.R. China)

Abstract: This paper intends to investigate the effect of Er: YAG laser combined with Budesonide spray on male obstructive sleep apnea hypopnea syndrome(OSAHS). 90 male patients with OSAHS were randomly divided into control group (Budesonide spray treatment, $n=45$) and observation group (Er: YAG laser combined with Budesonide spray treatment, $n=45$). The differences in apnea hypopnea index (AHI), apnea time, the lowest nighttime SpO₂ and interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor - α (TNF- α), nuclear factor κ B (NF- κ B), alveolar surface active protein-A (SP-A), alveolar surface active protein-D (SP-D), total testosterone (TT), luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) were compared between the two groups before and after treatment. The results showed that the total effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). Compared with those before treatment, the AHI, maximum apnea time, the serum levels of IL-6,

TNF- α , NF- κ B, SP-A, SP-D in two groups were significantly decreased after treatment ($P < 0.05$), while the lowest nighttime SpO₂, the serum levels of TT, LH and FSH in two groups increased significantly ($P < 0.05$). The improvement in the observation group was better than that in the control group ($P < 0.05$). The results indicate that Er: YAG laser combined with Budesonide spray is more effective than Budesonide spray alone in the treatment of mild OSAHS, which can not only improve the clinical symptoms, but also conduce to recovery of sex hormones and improvement of inflammatory response of the patients.

Key words: obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; Er: YAG laser; Budesonide spray; sex hormone

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是指睡眠过程中呼吸暂停反复发作引起的低氧血症和睡眠中断,该病是一种具有潜在致死危险的疾病^[1]。国外数据显示该病的整体患病率在5%左右,男性多于女性,近年来随着人口老龄化及肥胖率的增加而呈现上升趋势^[2]。OSAHS的低氧血症反复发作及微觉醒状态,可使患者下丘脑-垂体-性腺轴功能及神经内分泌产生改变,导致性激素紊乱和性欲减退^[3],甚至出现性功能障碍^[4]。无创辅助通气和手术是临幊上常用的治疗方法,但这些方法存在不适感、术后出血及术后疼痛等缺点,患者依从性差^[5]。激光是一种无痛、无需麻醉的微创疗法,近年来在临幊各领域的应用不断增多,但应用于OSAHS的临幊研究较少。本研究拟观察Er: YAG激光联合布地奈德喷雾剂对男性OSAHS的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

取2017年1月~2019年8月我院收治的90例男性OSAHS患者为研究对象,年龄36~64岁,平均年龄(51.29±6.53)岁。纳入标准:(1)符合《OSAHS诊治指南》^[6]相关诊断标准,并经多导睡眠仪监测(polysomnography, PSG)证实为轻度OSAHS,即 $5 <$ 呼吸暂停低通气指数(apnea hypop-

nea index, AHI) <15 ;(2)首次治疗;(3)年龄 $\geqslant 18$ 岁;(4)体质量指数(body mass index, BMI) <30 kg/m²;(5)身体状况良好,无冠心病、高血压及甲状腺功能减退疾病。排除标准:(1)鼻腔、鼻咽、喉咽平面狭窄、小颌畸形和下颌后缩、扁桃体Ⅱ度以上肥大等;(2)合并脑垂体瘤及不育症;(3)重度肥胖(BMI $\geqslant 30$ kg/m²);(4)合并癫痫、血液系统疾病、恶性肿瘤等;(5)近期服用光敏性药物。采用数表法将入选患者随机分为观察组和对照组,各45例,两组在年龄、病程、颈围、腰围、BMI、日间爱波沃斯嗜睡量表(Epworth sleepiness scale, ESS)评分、AHI等一般资料方面的差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

1.2 治疗方法

对照组给予布地奈德喷雾剂(阿斯利康公司,32μg/喷,每瓶120喷)喷鼻治疗,每次每个鼻孔各1喷,早晚各1次,连续治疗5周。观察组在对照组基础上采用Fotona Fidelis PlusⅢ型Er: YAG激光治疗仪(德国Fotona公司)对软腭区域黏膜组织进行照射。治疗参数:平均输出功率6W,能量密度范围1.3~1.8J/cm²,激光光斑直径0.7cm,频率10Hz。激光照射黏膜的距离以黏膜表面起白点为佳,治疗区域为腭小凹横截面至悬雍垂根部,两侧延伸至咽腭弓,共进行3次照射治疗(第1次治疗2周后和5周后分别进行第2次和第3次治疗)。

表1 两组一般资料比较

组别	n	年龄/岁	病程/年	颈围/cm	腰围/cm	BMI/(kg·m ⁻²)	ESS/分	AHI/(次·h ⁻¹)
对照组	45	51.93±6.98	5.66±3.11	41.56±4.98	89.76±10.91	27.65±2.36	8.54±4.65	12.08±3.91
观察组	45	49.80±5.31	5.80±3.60	39.31±5.15	90.54±11.58	27.19±2.70	8.71±4.30	11.86±4.10

1.3 疗效判定标准

OSAHS 疗效判定参照治疗指南^[7]: 症状消失, AHI 在 5 次/h 以下, 最低血氧饱和度 (SpO_2) > 90% 为痊愈; 症状明显减轻, AHI 低于 20 次/h 和降低 ≥ 50%, 为显效; 症状有所减轻, AHI 降低 ≥ 25%, 为有效; 症状无改善, AHI 降低 < 25%, 为无效。

1.4 观察指标

1.4.1 多导睡眠仪监测

应用 SW-SM2000CB 多导睡眠分析系统(美国凯迪泰医疗科技有限公司)对两组治疗前后的睡眠呼吸进行整夜监测。监测前一天禁止使用镇静药、浓茶、咖啡等。分析系统记录鼻气流、胸部及腹部运动、血氧、鼾声、心电图等数据。数据自动处理并人工分析得到 AHI、最长呼吸暂停时间、最低 SpO_2 等指标。

1.4.2 炎性因子测定

治疗前后分别抽取患者静脉血 5 mL, 以 3500 r/min 离心 8 min, 分离血清, 置于 -65 ℃ 低温冰柜内保存, 待统一检测。采用酶联免疫吸附法测定白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、肺泡表面活性蛋白-A (surfactant-associated protein A, SP-A)、肺泡表面活性蛋白-D (surfactant-associated protein D, SP-D) 的血清浓度水平, 试剂盒由武汉云克隆科技股份有限公司提供, 均严格按说明书进行操作。应用 Abbott 化学发光分析仪及配套试剂测定总睾酮

(total testosterone, TT)、黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 等血清性激素水平。

1.4.3 不良反应

观察记录两组治疗后的不良反应。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件处理数据。计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组内比较采用配对 *t* 检验, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 OSAHS 疗效比较

观察组治疗 OSAHS 总有效率 (88.89%) 明显高于对照组 (66.67%) ($P < 0.05$), 见表 2。

2.2 两组患者治疗前后睡眠呼吸监测指标比较

与治疗前比较, 两组治疗后 AHI 及最长呼吸暂停时间明显减少 ($P < 0.05$), 夜间最低 SpO_2 明显升高 ($P < 0.05$), 观察组的改善程度优于对照组 ($P < 0.05$), 详见表 3。

2.3 两组治疗前后血清炎性因子水平比较

两组治疗后血清 IL-6、TNF- α 、NF- κ B、SP-A、SP-D 水平较治疗前明显下降 ($P < 0.05$), 但观察组下降幅度大于对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.4 两组治疗前后血清性激素水平比较

两组治疗前 TT、LH、FSH 血清水平无统计学差异, 两组治疗后, 上述指标均明显增高 ($P < 0.05$), 但观察组增高幅度大于对照组 ($P < 0.05$), 详见表 5。

表 2 两组 OSAHS 疗效比较 [$n(\%)$]

分组	<i>n</i>	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	45	5(11.11%)	17(37.78%)	8(17.78%)	15(33.33%)	30(66.67%)
观察组	45	9(20.00%)	20(44.44%)	11(24.44%)	5(11.11%)	40(88.89%)

表 3 两组治疗前后睡眠呼吸监测指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组(<i>n</i> =45)		观察组(<i>n</i> =45)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
AHI/(次·h ⁻¹)	12.08±3.91	8.15±2.80 ^a	11.86±4.10	5.76±1.37 ^{ab}
最长呼吸暂停时间/s	21.98±5.39	18.13±4.06 ^a	21.67±5.54	15.40±3.20 ^{ab}
夜间最低 SpO_2 /%	83.32±2.70	89.63±1.96 ^a	83.19±2.81	94.5±2.08 ^{ab}

a. 与本组治疗前比较, $P < 0.05$; b. 与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

表 4 两组治疗前后血清炎性因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组(n=45)		观察组(n=45)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IL-6/(ng·L ⁻¹)	14.89±3.16	11.35±2.20 ^a	15.13±3.03	8.68±1.71 ^{ab}
TNF- α /(ng·L ⁻¹)	21.07±4.08	17.76±4.01 ^a	20.69±4.15	13.83±3.16 ^{ab}
NF- κ B/(ng·mL ⁻¹)	11.92±4.19	9.32±2.81 ^a	12.20±3.76	6.65±2.07 ^{ab}
SP-A/(ng·L ⁻¹)	187.60±33.15	168.94±27.12 ^a	190.54±36.97	145.80±29.21 ^{ab}
SP-D/(μ g·L ⁻¹)	38.56±9.54	31.67±7.98 ^a	39.81±10.53	26.16±6.50 ^{ab}

a. 与本组治疗前比较, $P < 0.05$; b. 与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

表 5 两组治疗前后血清性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组(n=45)		观察组(n=45)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TT/(ng·mL ⁻¹)	5.13±1.38	6.21±1.44 ^a	5.19±1.35	7.08±1.54 ^{ab}
LH/(mIU·mL ⁻¹)	4.86±1.29	5.89±1.36 ^a	4.83±1.19	6.72±1.40 ^{ab}
FSH/(mIU·mL ⁻¹)	6.43±1.78	7.20±1.92 ^a	6.39±1.76	8.13±1.95 ^{ab}

a. 与本组治疗前比较, $P < 0.05$; b. 与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

2.5 不良反应

两组治疗期间均未发现严重不良反应。观察组应用激光治疗时, 未发生损伤、出血等情况, 出现咽喉干燥较多, 少数患者出现灼烫、针刺或者蚂蚁爬行感, 症状均轻微, 未影响治疗。

3 讨论

OSAHS 的发病机制尚不明确, 一般认为患者气道结构及机能异常引起上呼吸道塌陷阻塞的反复发生, 导致夜间睡眠时呼吸暂停及慢性间歇性缺氧。缺氧和再氧化重复性出现, 诱导机体氧化与抗氧化的不平衡状态, 使内质网氧化应激反应增强和线粒体功能发生障碍, 导致超氧阴离子增加和大量炎性细胞因子释放, 从而对机体造成一系列损伤^[8]。

有研究^[9]认为 OSAHS 患者片断化睡眠、反复出现的间断性缺氧等可不同程度地抑制下丘脑, 从而影响下丘脑-垂体-性腺轴激素的分泌, 使性激素分泌减少。性激素紊乱可能引起性功能障碍, 还可导致骨质疏松、情绪性格变化, 甚至心血管问题^[10]。研究数据表明, 患者血清睾酮等激素水平明显低于正常值, 与呼吸紊乱指标、SpO₂ 等存在显著相关^[11]。

布地奈德喷雾剂的主要成分是布地奈德, 这是一种强效的糖皮质激素, 能够增强内皮细胞的稳定性、抑制细胞因子及白三烯合成与释放、降低气道高

反应性、减轻气道水肿等^[12]。布地奈德鼻喷雾剂操作简便, 雾化给药对咽喉黏膜的亲和力强, 药物在病灶的滞留沉积时间长、局部药物浓度高, 与其它同类药物相比, 小剂量即可取得明显的疗效^[13]。

近年来激光技术在口咽疾病的治疗中得到越来越广泛的应用, 既往研究证实, Er: YAG 激光照射口咽软腭可促进软腭黏膜固有层胶原纤维收缩, 缓解患者口腭咽部狭窄, 从而缓解患者通气障碍^[14]。本研究在布地奈德喷雾剂应用基础上, 加用点阵 Er: YAG 激光治疗 OSAHS, 为实现更优的黏膜胶原纤维挛缩效果, 采用 3 次分阶段照射治疗, 取得了较为满意的临床疗效。结果显示, 观察组治疗后 AHI 及最长呼吸暂停时间明显下降, 夜间最低 SpO₂ 明显升高, 患者 TT、LH、FSH 等性激素水平亦随之改善。分析原因可能在于, 激光产生的光热效应作用于口咽部黏膜, 可产生氧自由基, 刺激成纤维细胞分裂, 导致黏膜胶原纤维挛缩和气道通气改善^[15], 改善患者夜间低氧血症及睡眠质量, 从而避免呼吸暂停低通气和夜间低氧对下丘脑-垂体-性腺轴的损害。

IL-6、TNF- α 是反映机体应激反应和炎性反应的重要细胞因子, 在 OSAHS 的发生发展过程中有重要作用^[8]; 而 NF- κ B 是炎症和低氧反应中发挥关键作用的转录因子^[16]。SP-A、SP-D 等水平能敏感

反映OSAHS患者的肺损伤程度^[17]。本研究结果显示,观察组治疗后,血清IL-6、TNF- α 、NF- κ B、SP-A、SP-D水平均明显下降,改善程度优于对照组,表明激光治疗对于OSAHS患者的炎性状态及新陈代谢具有一定的生物学作用。可能机制为激光直接作用于咽喉部,通过消炎、镇痛、消肿,产生促使血管扩张、改善微循环等多重生物刺激作用,能一定程度改变患者咽喉部解剖结构以及睡眠时的通气障碍^[18],提高血氧饱和度,从而促进新陈代谢的改善。

综上所述,Er:YAG激光联合布地奈德喷雾剂治疗轻度OSAHS的疗效优于布地奈德喷雾剂单用,不仅能够改善患者的临床症状,还有利于患者性激素水平的恢复和炎性反应的改善。

参考文献:

- [1] 何权瀛,王莞尔.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(基层版)[J].中华全科医师杂志,2015,14(7):398-405.
- [2] Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the hypnolaus study[J]. Lancet Respiratory Medicine, 2015, 3(4): 310-318.
- [3] Burschtin O, Wang J. Testosterone deficiency and sleep apnea[J]. Journal of Clinical Sleep Medicine, 2016, 11(4): 525-529.
- [4] 王强,王蓓,刘卓拉.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者多导睡眠监测指标与性功能的相关研究[J].中国药物与临床,2011,11(4):398-400.
- [5] 叶京英,韩德民,张永杰,等.阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者上气道的形态学研究[J].中华耳鼻咽喉科杂志,2000,35(4):278-281.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组.阻塞性呼吸睡眠暂停低通气综合征诊治指南[S].中华结核和呼吸杂志,2012,35(1):9-12.
- [7] 中华医学会耳鼻咽喉科学分会,中华耳鼻咽喉科杂志编委会.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊断依据和疗效评定标准暨悬雍垂腭咽成形术适应证(杭州)[J].中华耳鼻咽喉科杂志,2002,36(6):403-404.
- [8] Toraldo D M, de Nuccio F, de Benedetto M, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome: a new paradigm by chronic nocturnal intermittent hypoxia and sleep disruption[J]. Acta Otorhinolaryngol, 2015, 35(2): 69-74.
- [9] Buratti L, Petrelli C, Potente E, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in a population of patients with transient global amnesia[J]. Sleep Medicine, 2017, 32(4): 36-39.
- [10] Nagayoshi M, Punjabi N M, Selvin E, et al. Obstructive sleep apnea and incident type 2 diabetes[J]. Sleep Medicine, 2016, 25(9): 156-161.
- [11] 胡海翔,孙哲,徐少强,等.OSAHS患者与健康人群T、FT、NO、NOS水平的对比研究[J].中国性科学,2016,25(5):5-7.
- [12] Kelly M M, O' Connor T M, Leigh R, et al. Effects of budesonide and formoterol on allergen-induced airway responses, inflammation, and airway remodeling in asthma[J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2010, 125(2): 349-356.
- [13] 滕以书,李兰,梁振江,等.鼻用糖皮质激素治疗儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征临床分析[J].儿科药学杂志,2013,19(7):10-12.
- [14] Dovsak D, Gabrijelcic J, Vizintin Z. NightLase™: a new laser treatment method for the reduction of snoring and sleep apnea—a pilot study(summary), LA&HA[J]. Journal of Laser Health, 2011, 1(12): 9-10.
- [15] 田海锁,蔺栋鹏,赵天一,等.点阵Er:YAG激光照射兔口腔黏膜后的组织学变化[J].中国口腔颌面外科杂志,2015,13(2):117-123.
- [16] 董丽霞,陈宝元.不同模式间歇低氧对血管内皮炎症因子及其与核因子- κ B结合活性的影响[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(8):610-612.
- [17] 赵丹,赵远琴,邵松军,等.OSAHS患者缺氧诱导因子1 α 与血清肺表面活性蛋白水平的变化及意义[J].重庆医学,2018,47(19):2556-2559.
- [18] 冯岩,高和,李冬霞,等.铒激光微创治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的近期疗效观察[J].空军医学杂志,2016,32(2):130-132.