

# 阻塞性呼吸暂停低通气综合征 患者 RNFL 厚度改变的 Meta 分析

俞茜, 顾永昊, 季青山, 孙思勤

**摘要** 目的 系统评价阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 患者视网膜神经纤维层 (RNFL) 厚度是否变薄。方法 电子检索辅以手工检索 PubMed、Web of Sciences 和万方数据库收录的病例对照和队列研究。对于连续性变量结果, 计算合并加权均数差 (WMD) 和 95% 可信区间 (CI)。应用 RevMan 5.3 软件统计分析。结果 7 个符合要求文献纳入 Meta 分析。总体效应 OSAHS 组 RNFL 厚度比健康对照组薄; 按 OSAHS 病情程度亚组分析: 轻中度的 OSAHS 和对照组之间 RNFL 厚度差异无统计学意义; 重度 OSAHS 患者和对照组 RNFL 厚度差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 OSAHS 患者 RNFL 厚度变薄。而且 RNFL 厚度变薄程度和 OSAHS 病情程度成正相关。  
**关键词** 阻塞性呼吸暂停低通气综合征; 视网膜神经纤维层中图分类号 R 774.6; R 766  
文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)09-1360-05

青光眼是一组以特征性视神经萎缩和视野缺损为共同特征的疾病, 其病理学特征表现为神经节细胞凋亡和神经纤维的不断丢失。因此, 定量检测神经纤维层厚度对青光眼诊断具有重要意义。光学相干断层成像 (optical coherence tomography, OCT) 是一种新的高分辨率、无创和非接触性的横断面断层扫描技术, 能快速准确的定量分析视网膜神经纤维层 (retinal nerve fiber layer, RNFL) 厚度, 为青光眼的诊断提供了客观指标。阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 是一种反复性出现部分或完全性上气道阻塞的睡眠障碍。已证实 OSAHS 是正常眼压性青光眼 (normal tension glaucoma, NTG) 和原发性开角型青光眼 (primary open-angle glaucoma, POAG) 的高危因素之一<sup>[1-2]</sup>。POAG 和 NTG 人群中 OSAHS 患病率为 7% ~ 27%<sup>[3-4]</sup>, 高于正常人群 2% 的患病率。近来有研究<sup>[5-8]</sup>表明 OSAHS 患者 RNFL 厚度较正常

人群变薄, 另有研究<sup>[9-11]</sup>则显示 OSAHS 患者 RNFL 厚度与正常人群一致, 无明显变薄。为了更全面更准确的评价两者的关系, 该研究采用 Meta 分析的方法, 比较 OSAHS 患者与正常人群 RNFL 厚度的差异。

## 1 材料与方法

### 1.1 资料

**1.1.1 搜索策略** 2 名研究者各自独立地电子搜索 PubMed、Web of Science、万方数据库相关文章。检索年限: 成立至 2015 年 7 月。检索策略为搜索关键词 (sleep apnea syndrom AND Retinal nerve fiber)、(sleep apnea syndrome AND RNFL)、(obstructive sleep apnea AND Retinal nerve fiber)、(obstructive sleep apnea AND RNFL)、(OSAHS AND 视网膜神经纤维层)、(OSAHS AND RNFL)。此外, 手工检索所有文献的参考文献及相似文献作为补充。

**1.1.2 纳入标准** 病例对照设计或者队列研究; OSAHS 组和健康对照组之间的 RNFL 厚度差异; 两组被观察者均排除 IOP > 2.793 kPa, 中枢性呼吸暂停, 青光眼, 视神经病变, 慢性葡萄膜炎, 眼外伤或者手术史等; OCT 测量视盘周围平均 RNFL 厚度 (360°) 提供足够的数据来计算 OR 和 95% CI。

**1.1.3 排除标准** 摘要、病案报告、述评性质、综述; 重复发表的文献; 没有提供有效数据的文献。

**1.2 文献资料筛选和提取** 两名研究者对可能纳入标准的文献仔细阅读和质量评估。如两人对检索的文献内容有不同意见, 则由第 3 位研究者来判断是否符合纳入标准。队列研究提取病例和对照组最后随访的结果为本研究数据。根据 NOS 量表对纳入研究病例对照研究质量评估。该标准采用星级系统针对 3 方面评价: 病例组和对照组的选择 (4\*)、可比性 (2\*)、接触暴露 (4\*)。评价后星数越多质量越高, 最高星数为 10\*。一般星数 5\* 以上纳入 Meta 分析。用 EXCEL 表格记录每个研究的第一作者姓名、出版年份、研究人群年龄, OSAHS 组和对照组对比情况以及例数、质量评分。

2016-05-04 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金 (编号: 1508085SQH221)

作者单位: 安徽医科大学附属省立医院眼科, 合肥 230001

作者简介: 俞茜, 女, 硕士研究生;

孙思勤, 女, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: drsunsiqin@163.com

1.3 统计

1.3.1 应用 RevMan 5.3 软件进行异质性检验 根据 Q-检验和异质指数(I<sup>2</sup>)值判断异质性,若 P < 0.10 或 I<sup>2</sup> > 50% 说明纳入研究存在异质性。若研究之间存在异质性,使用随机效应模式进行 Meta 分析校正;反之,说明纳入研究一致性好,应选择固定效应模式进行 Meta 分析。

1.3.2 绘制森林图 OSAHS 组和健康对照组 RN-FL 厚度比较效应指标用加权均数差( weighted mean difference ,WMD) 和 95% 可信区间( confidence interval ,CI)。总体效应统计学处理用 Z 检验 ,P < 0.05 为差异有统计学意义。

1.3.3 敏感性分析 通过依次剔除相关研究,观察各个研究对总体效应影响来判断 Meta 分析结果是否稳定可靠。

1.3.4 发表偏倚 通过漏斗图检验发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果 经数据库检索,共检出相关文章 82 篇,符合纳入标准的文献 7 篇<sup>[5-11]</sup>(图 1)。研究报告发表时间在 2010 ~ 2014 年。每个研究详细资料 and 具体特征见表 1。

2.2 纳入研究质量评价 按照评分标准,7 篇文献评分均在 8 ~ 10 分,文献质量尚可,可纳入 Meta 分析。

2.3 亚组合并 根据陈林江等<sup>[12]</sup>的研究,各自独立的亚组数据可合并为一个大组。根据每个轻、中、

重 OSAHS 样本 RNFL 厚度的平均数( $\bar{x}$ )、标准差(s)、样本数(N)、组数(n)可以算出总体 OSAHS 参数平均数和标准差。患者按病情轻、中、重分级后,4 篇文献描述轻度 OSAHS 患者与健康对照组 RNFL 厚度对比情况;3 篇文献描述中度 OSAHS 患者与健康对照组 RNFL 厚度对比情况;6 篇文献描述重度 OSAHS 患者与健康对照组 RNFL 厚度对比情况。

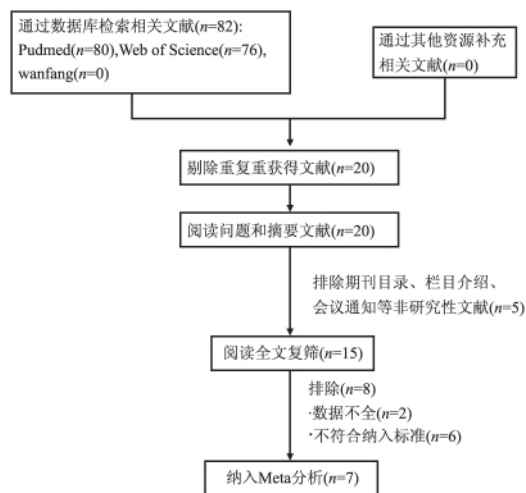


图 1 Meta 文献筛选流程图

2.4 Meta 分析

2.4.1 异质性检验 总体异质性分析,OSAHS 组和健康对照组 RNFL 厚度研究结果存在异质性(P < 0.05, I<sup>2</sup> > 50%),进一步的亚组分析显示,重度 OSAHS 的 RNFL 和健康对照组 RNFL 厚度研究结果

表 1 纳入的研究特征和质量

作者	年限	年龄	OCT 型	对照组(例)	OSAHS 组(例)	星级评分
Lin <sup>[5]</sup>	2010	43.57/9.78	Stratus OCT	22	轻度 35 中度 29 重度 41	* * * * *
Huseyinoglu <sup>[6]</sup>	2013	51.85/10.99	RTVue	20	轻度 15 中度 27 重度 59	* * * * *
Casas <sup>[7]</sup>	2012	50.18/13.18	Stratus OCT	33	总体(50) 轻-中度 19 重度 31	* * * * *
Ferrandez <sup>[8]</sup>	2014	49.96/10.37	Cirrus HD	111	总体(80) 中-重度 68 重度 52	* * * * *
Zengin <sup>[9]</sup>	2013	51.98/8.02	3D OCT	35	总体(44) 轻度 13 中度 17 重度 14	* * * * *
Adam <sup>[10]</sup>	2013	50.58/8.02	Stratus OCT	40	总体(43) 轻度 4 中度 23 重度 16	* * * * *
Sagiv <sup>[11]</sup>	2013	51.5/8.79	Stratus OCT	108	总 108	* * * * *

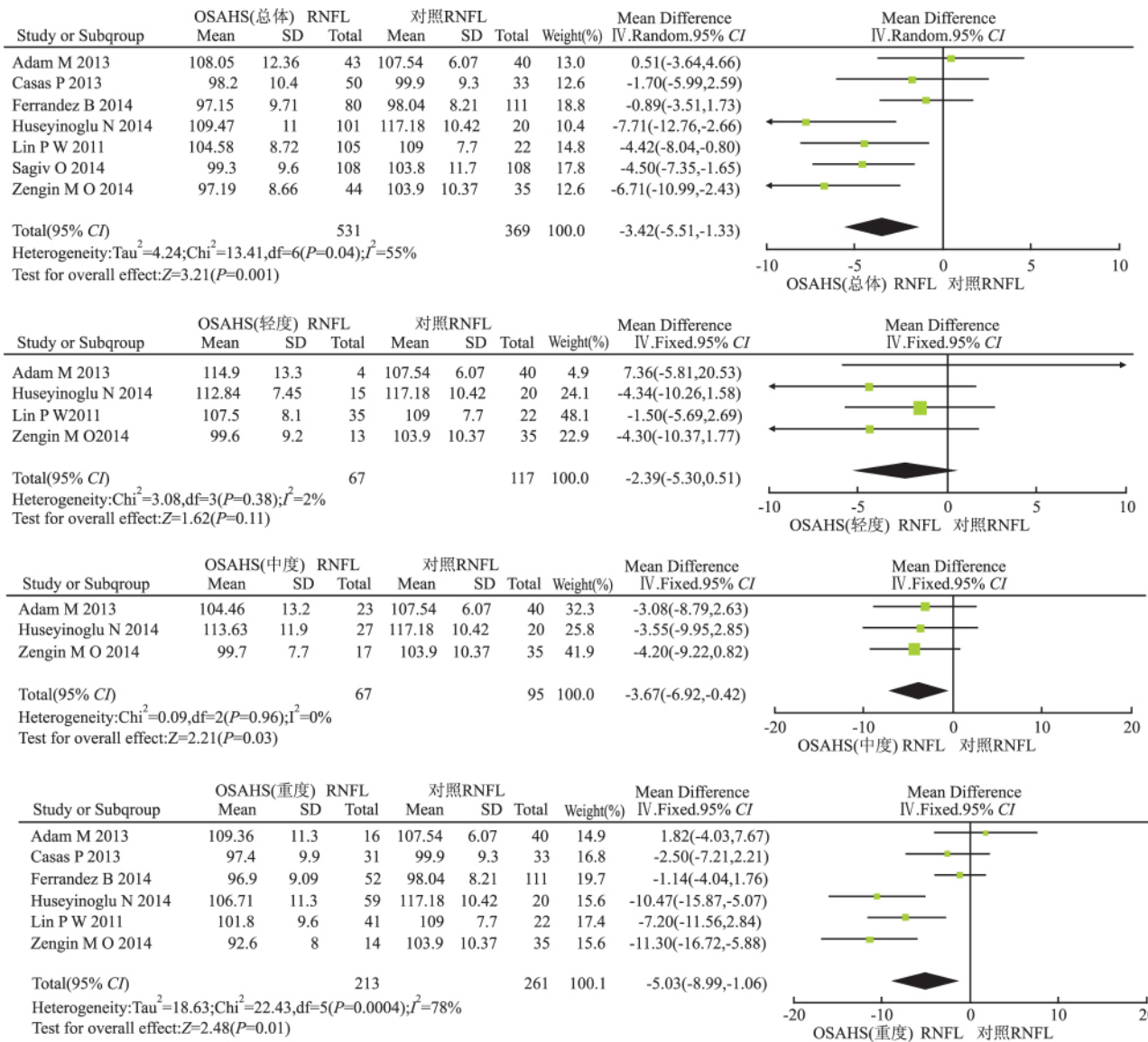


图2 森林图显示 Meta 分析 OSASHS 组与健康对照组 RNFL 厚度差异

存在明显异质性 (  $P < 0.001$ ,  $I^2 > 50%$  )。

2.4.2 森林图 如图 2 所示,总体效应显示 OS-AHS 组较健康对照组 RNFL 厚度变薄 (  $WMD = -3.42$ ,  $CI = -5.51 \sim -1.33$ ,  $P < 0.001$  );进一步的亚组分析显示:轻中度 OSASHS 组和健康对照组之间 RNFL 厚度差异无统计学意义 (  $P > 0.05$  ),而重度 OSASHS 患者的 RNFL 厚度较健康对照组明显变薄 (  $WMD = -5.03$ ,  $CI = -8.99 \sim -1.06$ ,  $P < 0.01$  )。

2.4.3 敏感性分析 通过依次剔除相关研究,观察各个研究对总体效应影响来判断 Meta 分析结果是否稳定可靠,结果发现单个研究未影响总体效应分析,说明本 Meta 分析结果稳定可靠。

2.4.4 发表偏倚 如图 3 漏斗图所示,以竖线为中心,均匀散在漏斗两侧,基本对称,说明无明显发表偏倚。

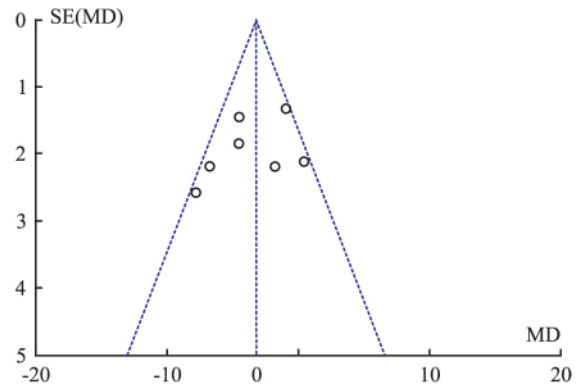


图3 发表偏倚漏斗图

### 3 讨论

青光眼是一组以特征性视神经萎缩和视野缺损为共同特征的疾病,是一种严重的不可逆的致盲性

眼病,其病理损害表现为视网膜神经节细胞进行性丢失继而导致视神经萎缩。OCT检测表现为RNFL厚度变薄。目前,对青光眼确切的发病机制仍不十分明确,现主要有两种学说:机械学说和缺血学说。缺血学说认为视乳头缺血是视神经萎缩重要的因素,当视神经供血不足,则使必需物质供应减少,引起视乳头及周边组织营养不足,从而引起视神经萎缩。OSAHS是一种常见的睡眠障碍之一,重要因素为上气道易塌陷的解剖异常。清醒时,咽肌活性明显增高保护性开放上气道;然而在睡眠中,咽肌活性反应能力下降,随之上气道狭窄或堵塞,随之产生低氧血症和高碳酸血症。研究<sup>[13]</sup>显示30~60岁普通人群中,男性和女性OSAHS患病率分别为4%和2%,主要症状为打鼾、睡眠中觉醒和白天嗜睡,严重影响患者生活质量。OSAHS发生的高危因素包括肥胖、男性、粗脖、上呼吸道异常、遗传家族史、吸烟、饮酒等。

OSAHS的反复性呼吸暂停可导致视神经乳头血液灌注量减少<sup>[14]</sup>。Kargi et al<sup>[15]</sup>比较34例OSAHS组和20例健康对照组RNFL差异,结果表明OSAHS组RNFL厚度变薄,而且变薄程度和OSAHS病情程度成正相关。Sagiv et al<sup>[8]</sup>比较中、重度OSAHS(108例)和对照组(108例)之间的RNFL厚度差异,同样得出OSAHS组RNFL厚度变薄,但是RNFL厚度变化和OSAHS病情不成正比。相反,Adam et al<sup>[7]</sup>发现OSAHS组和正常组RNFL厚度无任何差异。然而根据纳入的7篇文献的数据,本文荟萃分析显示OSAHS患者比健康对照组的RNFL厚度薄。轻、中度OSAHS患者和健康对照组的RNFL厚度差异无统计学意义;重度OSAHS组和对照组差异均有统计学意义;重度OSAHS组最终均数标准差(-5.03)大于总组最终均数标准差(-3.42)。进一步证实RNFL厚度变薄和OSAHS病情程度成正相关。可能的解释是OSAHS患者RNFL厚度变化既有呼吸暂停低通气指数(AHI)依赖又有时间依赖。OSAHS患者需要长时间的低氧饱和度损害视神经结构,而且随着AHI增加,RNFL厚度变化越快。

OSAHS的RNFL厚度变薄,发病机制可能为:OSAHS导致体内低氧血症,组织缺血增加血管阻力,影响视乳头血液灌注量。或者呼吸暂停引起血管自动调节紊乱<sup>[16]</sup>。健康人视神经血管根据正常眼压波动通过增加或者减少自身张力以维持恒定血液供应。如眼压升高时血管自动调节能力减退,视神经血液供应减少造成病理性损害。

综上所述,OSAHS低氧血症会影响视乳头血液灌注,导致视神经缺血,RNFL厚度变薄;而且随着病情的增加,RNFL厚度变化越大。OSAHS是青光眼的高危人群,临床上建议至眼科做青光眼排除检查,如OCT、视野、眼压等,尤其中、重度OSAHS患者。

## 参考文献

- [1] Wu X, Liu H. Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome increases glaucoma risk: evidence from a meta-analysis [J]. *Int J Clin Exp Med* 2015, 8(1): 297-303.
- [2] Shi Y, Liu P, Guan J. Association between glaucoma and obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis and systematic review [J]. *PLoS One* 2015, 10(2): e0115625.
- [3] Mojon D S, Hess C W, Goldblum D, et al. High prevalence of glaucoma inpatients with sleep apnea syndrome [J]. *Ophthalmology* 1999, 106(5): 1009-12.
- [4] Bendel R E, Kaplan J, Heckman M, et al. Prevalence of glaucoma in patients with obstructive sleep apnoea—a cross-sectional case-series [J]. *Eye* 2008, 22(9): 1105-9.
- [5] Lin P W, Friedman M, Lin H C, et al. Decreased retinal nerve fiber layer thickness in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011, 249(4): 585-93.
- [6] Huseyinoglu N, Ekinici M, Ozben S, et al. Optic disc and retinal nerve fiber layer parameters as indicators of neurodegenerative brain changes in patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Sleep Breath* 2014, 18(1): 95-102.
- [7] Adam M, Okka M, Yosunkaya S. The evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *J Ophthalmol* 2013, 2013: 292158.
- [8] Sagiv O, Fishelson-Arev T, Buckman G, et al. Retinal nerve fibre layer thickness measurements by optical coherence tomography in patients with sleep apnoea syndrome [J]. *Clin Exper Ophthalmol*, 2014, 42(2): 132-8.
- [9] Casas P, Ascaso F J, Vicente E, et al. Retinal and optic nerve evaluation by optical coherence tomography in adults with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013, 251(6): 1625-34.
- [10] Ferrandez B, Ferreras A, Calvo P, et al. Retinal sensitivity is reduced in patients with obstructive sleep apnea [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014, 55(11): 7119-25.
- [11] Zengin M O, Tuncer I, Karahan E, et al. Retinal nerve fiber layer thickness changes in obstructive sleep apnea syndrome: one year follow-up results [J]. *Int J Ophthalmol* 2014, 7(4): 704-8.
- [12] 陈林江, 熊柯, 吴京. 光学相干断层扫描及超声生物显微镜测量眼前房深度的Meta分析 [J]. *J South Med Univ* 2013, 33(10): 1533-7.
- [13] Tsang C L, Chong S L, Ho C K, et al. Moderate to severe obstructive sleepapnoea patients is associated with a higher incidence of visual field defect [J]. *Eye* 2006, 20(1): 38-42.
- [14] Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults [J]. *New Eng J Med*, 1993, 328(17): 1230-5.
- [15] Kargi S H, Altin R, Koksall M, et al. Retinal nerve fibre layer measurements are reduced in patients with obstructive sleep apnoea syndrome [J]. *Eye* 2005, 55(11): 7119-25.
- [16] Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips B G, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea [J]. *Circulation*, 2000, 102(21): 2607-10.

## 不同方法进行种周炎骨重建的对比研究

尹 伟,刘向辉,孙卫革,程义成,张 磊,王晨辰

**摘要** 将6只比格犬即刻植入36枚种植体后建立种周炎骨缺损模型,后将患有种周炎的种植体随机分组(对照组、传统组、 $\beta$ -TCP组、BIO-GENE组、Bio-Oss组和不刮治组)后进行骨重建,术后3个月通过直观测量、X线检查和Micro-CT扫描比较各自成骨的差异。结果显示骨重建后6组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),骨重建效果Bio-Oss组  $>$  BIO-GENE组  $>$   $\beta$ -TCP组(传统组)  $>$  对照组(不刮治组);其中 $\beta$ -TCP组与传统组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),不刮治组与对照组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。对比发现翻瓣刮治 + Bio-Oss + 胶原膜可有效进行种周炎骨重建。

**关键词** 种周炎;骨缺损;骨重建;骨再生

**中图分类号** R 782.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)09-1364-05

种植义齿的长期稳定取决于种植体周围一直保持良好的骨质和足够的骨量,一旦义齿维护不当发生种周炎,导致植体周围骨组织缺损,其长期稳定性即难以得到保障。因此,如何增加种周炎所致的缺损骨量是目前亟待解决的热点问题之一。研究<sup>[1]</sup>显示,种周炎可通过一定的手段获得种植体表面缺损骨的再结合。该实验在种周炎骨缺损模型的基础上通过3种骨再生材料,采取6种处理方法进行骨重建,观察各自的成骨效果并进行对比研究,为临床种周炎骨缺损的引导骨组织再生研究提供参考。

### 1 材料与方法

**1.1 实验动物** 6只雄性成年比格犬由南京军区南京总医院比较医学中心提供, (16.2  $\pm$  0.5) kg,自

2016-05-04 接收

基金项目: 2014年度南京军区医学科技创新课题面上项目(编号: 14MS045)

作者单位: 安徽医科大学解放军八一临床学院口腔科,南京 210002

作者简介: 尹 伟,男,硕士研究生;

刘向辉,男,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: njbyliuxh864234@sina.com

## Retinal nerve fiber layer thickness changes in obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a Meta-analysis

Yu Xi, Gu Yonghao, Ji Qingshan, et al

(Dept of Ophthalmology, The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001)

**Abstract Objective** To assess the retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness change in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods** PubMed, Web of Science, and Wanfang databases were searched to identify relevant cohort studies and case control studies about the correlation between OSAHS and RNFL thickness. The literatures in conference proceedings and some unpublicized articles were also retrieved. Two reviewers independently collected the data, assessed the quality, and conducted the Meta-analysis by using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 7 studies were included in this Meta-analysis. The results of Meta-analysis showed that the RNFL thickness was significantly thinner in the OSAHS group when compared with the control group (WMD = -3.42, CI = -5.51 ~ -1.33,  $P < 0.001$ ). In the subgroup analysis stratified by the different grades of OSHAS. There were no significant differences in RNFL thickness between mild/moderate OSAHS and the control group ( $P > 0.05$ ). However, compared with the controls, severe OSAHS group had significantly thinner RNFL thickness (WMD = -5.03, CI = -8.99 ~ -1.06,  $P < 0.01$ ). **Conclusion** The RNFL thickness is thinner in OSAHS group. Between the severity of OSAHS and RNFL thickness shows a positive correlation.

**Key words** obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; retinal nerve fiber layer