

持续气道正压通气治疗对 2 型糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者影响的 Meta 分析

陈忠云¹, 谢嫒¹, 杨叔禹^{1,2*}

1.福建中医药大学 福建 福州 350122 ; 2.厦门大学附属第一医院厦门市糖尿病研究所 福建 厦门 361003

【摘要】目的:系统评价持续气道正压通气(CPAP)治疗对 2 型糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)患者的血糖代谢及呼吸参数的治疗效果。方法:应用 Cochrane 系统评价方法检索 PubMed、Cochrane Library、Web of Science、EMBASE、CBM、CNKI 和万方数据库,同时在 Google 搜索引擎进行检索,收集 CPAP 对比常规治疗或安慰剂治疗的随机对照试验(RCT)。根据 Cochrane 协作网推荐的“风险评估工具”进行风险偏倚评估,用 Review Manager 5.0 软件进行统计学分析。结果:最终纳入 16 个 RCT,共 945 例患者。Meta 分析结果显示,对于 2 型糖尿病合并 OSAS 患者,CPAP 治疗能改善患者的胰岛素抵抗、糖化血红蛋白、呼吸暂停低通气指数、Epworth 嗜睡量表评分、最低血氧饱和度及患者的生活质量,CPAP 对于空腹血糖的影响无统计学意义。所有研究均未对 CPAP 治疗的不良反应进行报道。结论:CPAP 能改善 2 型糖尿病合并 OSAS 患者胰岛素抵抗、糖化血红蛋白、夜间缺氧,可以改善患者的生活质量,但还需要更大量的高质量文献提供科学的证据。

【关键词】持续气道正压通气; 2 型糖尿病; 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; Meta 分析

中图分类号:R587.2

文献标识码:A

文章编号:1004-2725(2017)02-0084-06

Effect of continuous positive airway pressure's treatment on type 2 diabetes mellitus with obstructive sleep apnea syndrome patients: A meta-analysis Chen Zhongyun¹, Xie Huan¹, Yang Shuyu^{1,2}. 1.Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China; 2.The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China

Corresponding author: Yang Shuyu, E-mail: xmyangshuyu@126.com

【Abstract】 **Objective**: To systematically review the evidence for the effect of continuous positive airway pressure's treatment on type 2 diabetes mellitus with obstructive sleep apnea syndrome in people. **Methods**: The searched databases were including PubMed, Cochrane Library, Web of Science, EMBASE, CNKI, WANFANG Database, CBM Database and Google search engine etc. for randomized controlled trials comparing CPAP with placebo or conventional treatment. Researchers extracted data on apnea-hypopnea index, the Epworth Sleeping Scale (ESS), LSpO₂, homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), fasting blood glucose (FBG) and HbA1C (%). All data were analyzed using Review Manager 5.0. **Results**: Sixteen studies involving 945 participants were included. The results of meta-analysis showed that: (1) For people who are type 2 diabetes mellitus with obstructive sleep apnea syndrome, meta-analysis showed an improvement in AHI, in ESS, in LSpO₂, in HOMA-IR, in HbA1c and in quality of life, no significant improvement in FBG. (2) No serious adverse events were associated with the administration of CPAP. **Conclusion**: CPAP can improve insulin resistance, glycosylated hemoglobin, nocturnal hypoxia and the quality of life in type 2 diabetic patients with OSAS, but also need to provide scientific evidence for a large number of high quality literature.

【Key words】 continuous positive airway pressure; type 2 diabetes mellitus; obstructive sleep apnea syndrome; Meta-analysis

DOI:10.15975/j.cnki.gsy.2017.02.002

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)是上呼吸道塌陷反复发作引起的慢性间歇缺氧和睡眠片段化,进而导致糖尿病、高血压、冠心病等并发症。流行病学调查显示,我国 2013 年糖尿病患者达到 9480 万,位居世界首位,预测至 2035 年患病数将达到 1.4 亿^[1]。OSAS 与 2 型糖尿病关系密切^[2]。美国内科医师学院发布的 OSAS 治疗指南^[3],强烈建议持续气道正压通气(CPAP)呼吸机作为 OSAS 的起始治疗。CPAP 提供一个压力使反复塌陷的上气道开放,改善睡眠通气情况,改善打鼾、夜尿等夜间症状,同时改善白天嗜睡症状,长期使用对于高血压、血脂代谢等都有一定的效

益^[4]。目前 CPAP 对于血糖代谢的作用存在一定的争议,本研究通过对 CPAP 治疗 2 型糖尿病合并 OSAS 的临床对照试验文献进行 Meta 分析,以希为临床 CPAP 治疗 2 型糖尿病合并 OSAS 提供循证医学证据,供临床医生参考。

1 资料与方法

1.1 检索词 以“Diabetes Mellitus, Type 2”“Type 2 Diabetes Mellitus”“Diabetes Mellitus”“T2DM”“Sleep Apnea, Obstructive”“Obstructive Sleep Apnea Syndrome”“OSAS”“Continuous Positive Airway Pressure”“CPAP”为主要检索词,检索 PubMed、Cochrane Library 和 Web of Science;以“糖尿病”“2 型糖尿病”“阻塞性睡眠呼吸

通信作者: 杨叔禹, E-mail: xmyangshuyu@126.com

暂停综合征”“呼吸机”“持续气道正压通气”“连续气道正压通气”为主要检索词检索 CBM、CNKI 和万方数据库,查询时间跨度为建库至 2016 年 8 月,利用不同数据库特点采取相应主题词检索与自由词检索结合方式进行检索,同时在 Google 搜索引擎进行检索。文献检索语言限制中英文,收集 CPAP 治疗 2 型糖尿病合并 OSAS 的所有随机对照试验(RCT)。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准。 研究类型 RCT,语言限中英文。

研究对象:根据 1999 年世界卫生组织提出的诊断标准确诊的 2 型糖尿病患者^[5]。OSAS 的诊断采用阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南^[6]:有夜间睡眠打鼾伴呼吸暂停、日间嗜睡(ESS 评分≥9 分)等症状,查体发现上气道狭窄、悬雍垂肿大、腺体样增生,呼吸暂停低通气指数(AHI)>5 次/h 可诊断为 OSAS。 干预措施。试验组为 CPAP 治疗或 CPAP 加常规治疗,对照组为常规治疗或不具有治疗作用的 CPAP 安慰剂治疗。 结局指标。主要指标:呼吸暂停低通气指数(AHI)、空腹血糖;次要指标:最低血氧饱和度(LSpO₂)、糖化血红蛋白(HbA1c)、Epworth 嗜睡量表评分(ESS)、稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、生活质量、不良反应等。

1.2.2 排除标准。 非原始文献。 研究对象为 1 型糖尿病患者,糖尿病前期患者,儿童患者。 综述类文献和病例报道。 重复报道、未公开发表、研究类型不符的文献。

1.2.3 偏倚风险评估与资料提取。偏倚风险评估 纳入研究的偏倚风险评估采用 Cochrane Handbook 所描述的质量评价标准进行^[7]: 随机方法是否正确; 是否做到分配隐藏、方法是否正确; 是否采用盲法; 有

无失访或退出,如有失访或退出时是否说明相应的原因及分析; 有无选择性报告研究结果; 是否存在其他潜在偏倚。分别对每一项偏倚进行评估,“Yes”表示低度偏倚风险,“No”表示高度偏倚风险,“Unclear”表示偏倚风险判断不清楚。资料提取:两名评价员独立完成文献筛选、资料提取和偏倚风险评估并交叉核对,如遇到分歧可进行讨论后决定或由第三位研究者判断,缺乏的资料可使用电子邮件与作者联系等方式进行补充。

1.2.4 统计学处理。 根据 Cochrane 协作网提供的 Review Manager5.0 软件进行 Meta 分析。计数资料用相对危险度(RR)作为疗效效应量,计量资料采用均数差(MD)、标准均数差(SMD)作为疗效效应量,二者均以 95%CI 表示。首先分析纳入研究的人群、CPAP 干预时间等影响临床异质性因素,按照临床同质性和方法学同质性对各研究进行亚组分析或敏感性分析;然后采用 χ^2 检验分析亚组内的统计学异质性,若亚组间无异质性($P>0.10$, $I^2\leq 50\%$)采用固定效应模型进行 Meta 分析,若存在异质性($P\leq 0.10$, $I^2>50\%$),则首先分析异质性原因,确定是否能采用随机效应模型进行 Meta 分析。若研究间存在明显的临床异质性,则不进行合并,只对其进行描述性分析。

2 结果

2.1 一般情况 通过对数据库的检索得到文献 292 篇,通过 Google 搜索引擎等其他途径检索出文献 10 篇,初检出共 302 篇,剔除重复文献,阅读文题及摘要,排除非临床试验文献,初筛纳入 22 篇,然后阅读全文,排除 6 篇不符合纳入标准的文献,最终纳入 16 篇 RCT^[8-23]。其中英文文献 3 篇,中文文献 13 篇。见表

表 1 纳入研究的基本情况

作者	年份(年)	样本量(男/女)		年龄(岁)		干预措施		干预时间	结局指标
		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
West a ^[10]	2007	20/0	22/0	57.8±10.4	54.5±9.4	CPAP	安慰剂	3月	b c f g
West b ^[9]	2009	16/0	20/0	57.2±11.2	54.1±9.8	CPAP	安慰剂	3月	c g
刘琼玲 ^[16]	2012	19/5	18/4	60±10	58±11	CPAP	常规治疗	6月	a b d e
刘志强 ^[17]	2012	25/5	24/6	63±2.5	62±2.8	CPAP	常规治疗	1月	a b d
严小宏 ^[20]	2012	13/12	8/7	45.20±5.44	48.16±8.11	CPAP	常规治疗	3月	a b f
张霄 ^[21]	2013	32	31	64.1±3.0	64.1±3.0	CPAP	常规治疗	3月	a b c d e f
Chasens ^[8]	2014	7/5	7/4	55.6±10.6	55.6±10.6	CPAP	安慰剂	1月	a c g
郭丽君 ^[11]	2014	12/8	13/7	50.39±4.53	50.23±2.68	CPAP	常规治疗	3月	a b d e f
李晨光 ^[13]	2014	26/11	25/12	54±8	54±7	CPAP	常规治疗	2周	a b d e
李志刚 ^[15]	2014	26/14	28/12	73.00±4.7	74.00±3.50	CPAP	常规治疗	1月	a b d
李为春 ^[14]	2015	23/5	24/6	56±7.5	55±7.9	CPAP	常规治疗	1月	a b d e f
马秀娟 ^[18]	2015	23/22	20/25	69.3±23.7	69.9±24.8	CPAP	常规治疗	1月	a b d
苏晴 ^[19]	2015	28/17	26/18	53.36±8.79	54.11±7.86	CPAP	常规治疗	3月	a b d e
钟成福 ^[22]	2015	20/16	19/13	51.5±12.5	55.7±8.5	CPAP	常规治疗	3月	a b d
周晖 ^[23]	2015	30	30	-	-	CPAP	常规治疗	2月	a b d f
姜永刚 ^[12]	2016	23/15	24/14	58.69±4.17	57.82±3.96	CPAP	常规治疗	1月	a b c d

结局指标 a:呼吸暂停低通气指数; b:空腹血糖; c:ESS 评分; d:最低血氧饱和度; e:稳态模型评估的胰岛素抵抗指数; f:糖化血红蛋白; g:生活质量; h:不良反应

1. 1 个研究^[14]通过临床试验研究注册平台进行注册。
 2.2 文献偏倚风险评估 纳入的研究均存在不同程度的偏倚风险。在纳入的 16 个研究中：5 个研究^[12,13,15,19,22]采用随机数字表法,3 个研究^[8-10]采用计算机程序随机方法,8 个研究^[11,14,16-18,20,21,23]提及“随机”但未描述具体随机分组方法；3 个研究^[8-10]描述分配隐藏方案；3 个研究^[8-10]采用盲法,分别是对患者和部分研究者施盲；纳入研究均对退出/失访的例数和理由进行详细的描述；2 个研究^[8,10]无选择性报告研究结果,14 个研究无报道研究计划书；无研究报告其他偏倚来源。

2.3 疗效分析

2.3.1 治疗后的 AHI。14 个研究^[8,11-23]报道了治疗后的 AHI,根据干预时间进行亚组分析,各亚组研究试验间有统计学异质性($P < 0.10$, $I^2 > 50%$),考虑无临床异质性,采用随机效应模型合并分析,Meta 分析结果显示,治疗后 CPAP 试验组的 AHI 优于对照组[2W $SMD = -28.23$, 95% $CI (-32.93, -23.54)$, 1M $SMD = -3.19$, 95% $CI (-4.45, -1.94)$, 2M $SMD = -2.52$, 95% $CI (-2.96, -2.09)$, 3M $SMD = -5.33$, 95% $CI (-7.61, -3.05)$, 6M $SMD = -1.77$, 95% $CI (-2.47, -1.08)$]。见图 1。

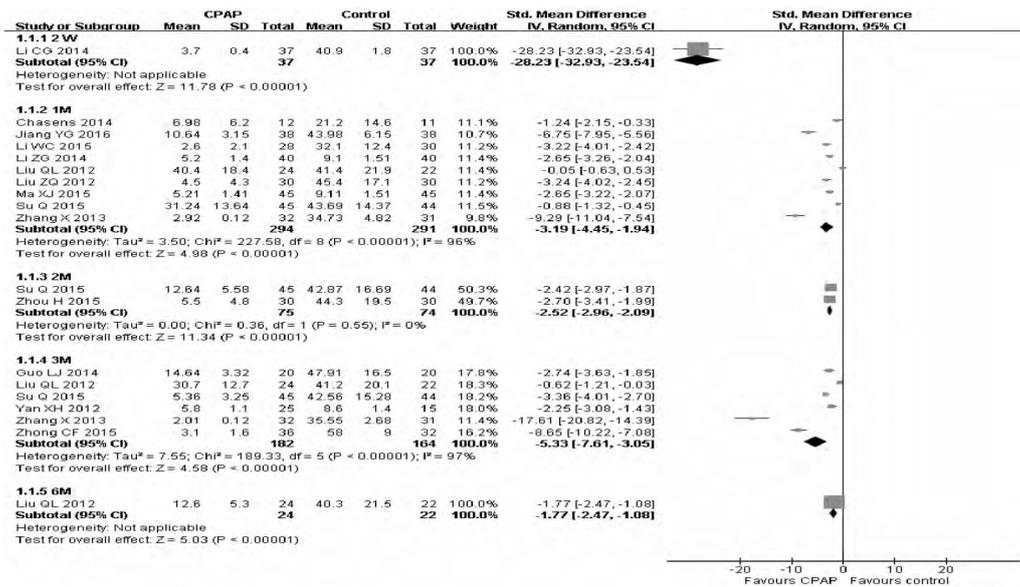


图 1 治疗后 AHI 的 Meta 分析

2.3.2 治疗后的空腹血糖。14 个研究^[10-23]报道了治疗后的空腹血糖,根据干预时间进行亚组分析,各亚组研究试验间有统计学异质性($P < 0.10$, $I^2 > 50%$),考虑无临床异质性,采用随机效应模型进行 Meta 分析,Meta 分析结果显示,CPAP 试验组的空腹血糖与对照

组无差异[1M $SMD = -0.66$, 95% $CI (-1.47, 0.16)$, 2M $SMD = -0.65$, 95% $CI (-2.13, 0.84)$, 3M $SMD = -0.66$, 95% $CI (-1.45, 0.13)$, 6M $SMD = -0.14$, 95% $CI (-0.72, 0.44)$]。见图 2。

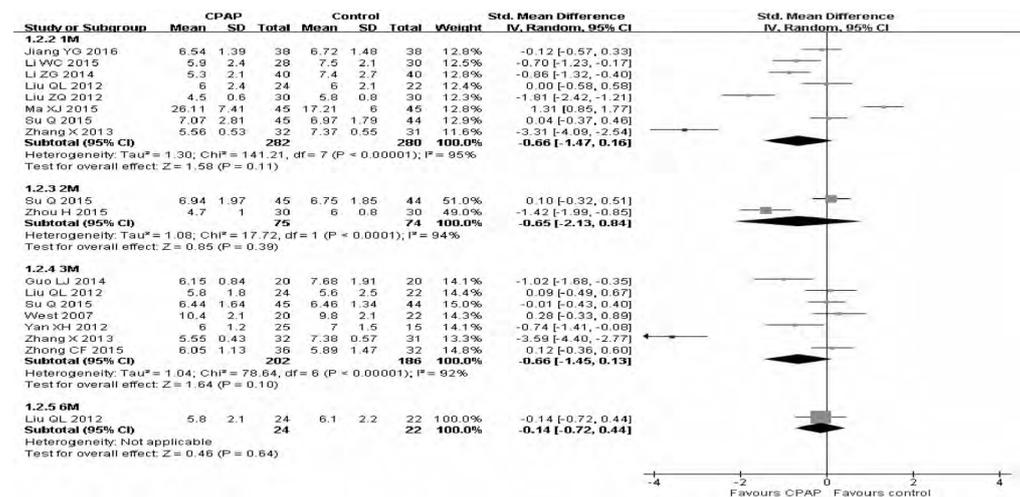


图 2 治疗后空腹血糖值的 Meta 分析

2.3.3 治疗后的 ESS 评分。4 个研究^[8-10,12]报道了治疗后的 ESS 评分,根据干预时间进行亚组分析,各亚组研究试验间无统计学异质性($P>0.10$ $I^2<50%$) ,故采

用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示,治疗后 CPAP 试验组的 ESS 评分优于对照组[$WMD=-3.46$, $95\%CI(-4.49,-2.44)$]。见图 3。

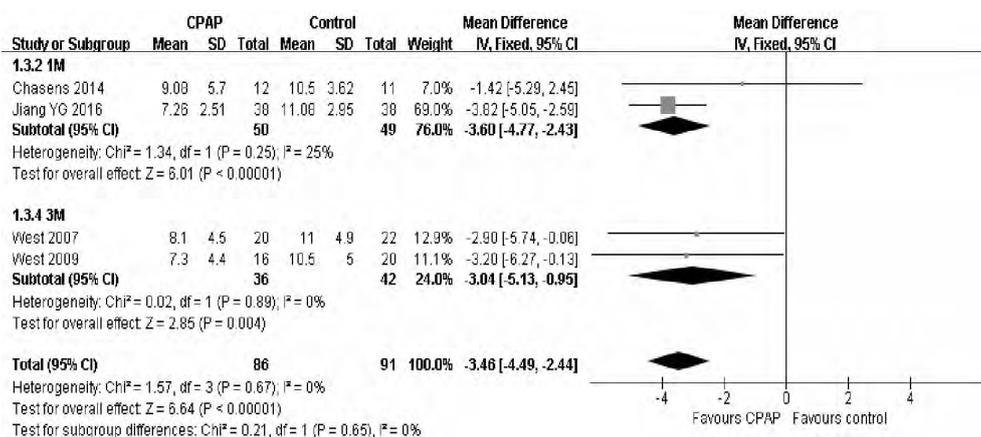


图 3 治疗后 ESS 评分的 Meta 分析

2.3.4 治疗后的 LSpO₂。12 个研究^[11-19,21-23]报道了治疗后的 LSpO₂,根据干预时间进行亚组分析,各亚组研究试验间有统计学异质性($P<0.10$ $I^2>50%$) ,考虑无临床异质性,故采用随机效应模型合并分析,Meta 分析结果显示,试验组经过 CPAP 治疗后的 LSpO₂ 优于对

照组[$2W SMD=2.756$ $95\%CI(2.297, 3.214)$] $1M SMD=2.33$, $95\%CI(1.70, 2.97)$] $2M SMD=2.14$ $95\%CI(1.08, 3.21)$, $3M SMD=3.20$ $95\%CI(1.93, 4.47)$] $6M SMD=2.80$ $95\%CI(1.97, 3.63)$]。见图 4。

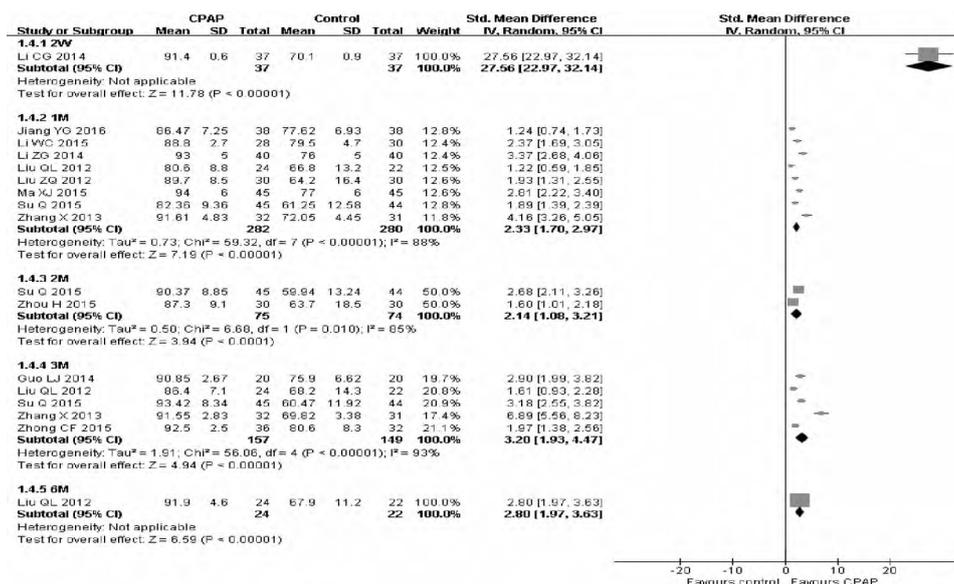


图 4 治疗后 LSpO₂ 的 Meta 分析

2.3.5 治疗后的 HOMA-IR。6 个研究^[11,13,14,16,19,21]报道了治疗后的 HOMA-IR,根据干预时间进行亚组分析各亚组试验间有统计学异质性($P<0.10$ $I^2>50%$) ,考虑无临床异质性,故采用随机效应模型进行 Meta 分析。其中 4 个研究^[14,16,19,21]报道了治疗后 1 个月后的 HOMA-IR,合并结果显示,两组差异无统计学意义

[$SMD=-0.92$ $95\%CI(-2.08, 0.23)$] ;其余干预时间均显示治疗后 CPAP 试验组 HOMA-IR 优于对照组 [$2W SMD=-3.27$ $95\%CI(-3.98, -2.56)$] $2M SMD=-1.04$, $95\%CI(-1.48, -0.60)$] $3M SMD=-1.74$ $95\%CI(-3.05, -0.44)$] $6M SMD=-1.78$ $95\%CI(-2.47, -1.08)$]。见图 5。

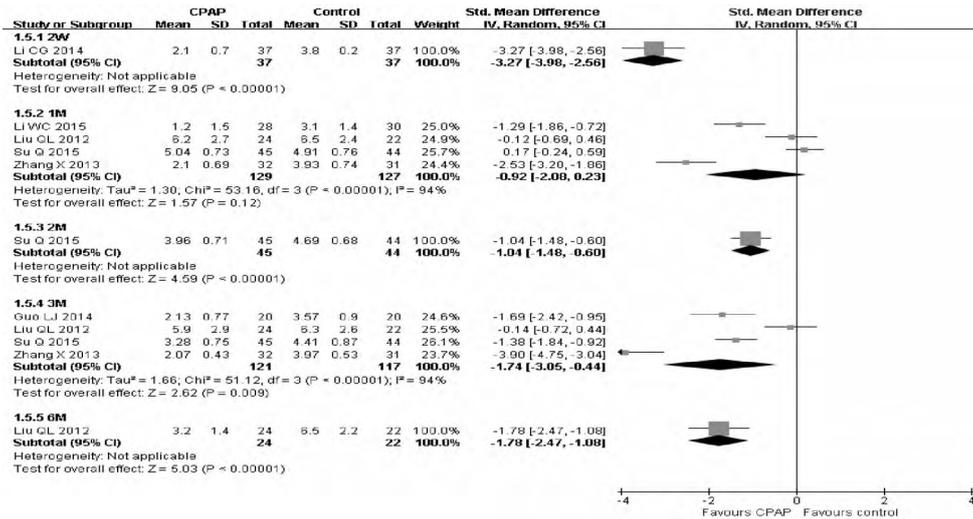


图 5 治疗后 HOMA-IR 的 Meta 分析

2.3.6 治疗后的 HbA1c。6 个研究^[10,11,14,20,21,23]报道了治疗后的 HbA1c,根据干预时间进行亚组分析,各亚组试验间有统计学异质性($P < 0.10$, $I^2 > 50%$),考虑无临床异质性,故采用随机效应模型进行 Meta 分析。合并结果显示,治疗后 1 个月 CPAP 试验组的 HbA1c 优于

对照组[1M :SMD=-1.61,95%CI(-2.20,-1.01)];其余亚组之间无统计学差异[2M :SMD=-0.37,95%CI(-0.88,0.14),3M :SMD=-1.27,95%CI(-2.57,0.02)]。见图 6。

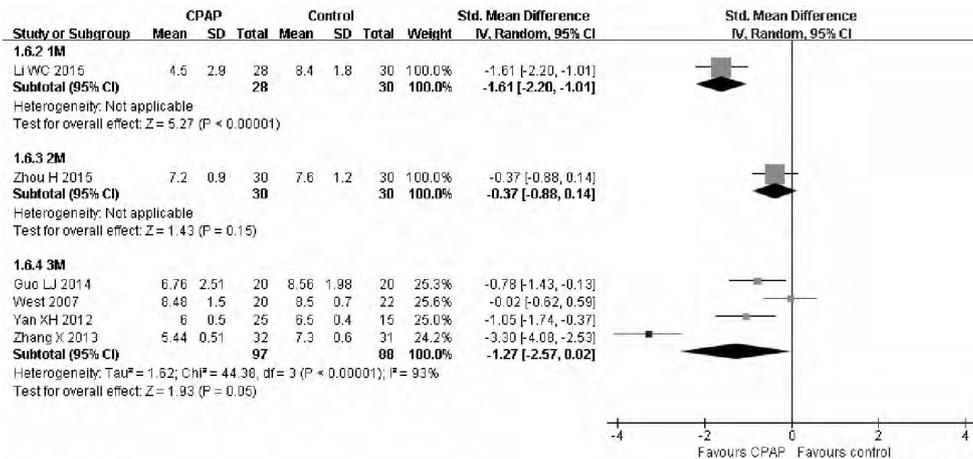


图 6 治疗后 HbA1c 的 Meta 分析

2.3.7 治疗后的生活质量。3 个研究^[8-10]对患者的生活质量进行评价。Chasens 等^[8]对患者的睡眠质量、活力与疲劳程度、主观能动性等进行评估,认为 CPAP 试验组能提高睡眠质量、活力、主观能动性。West 等^[9,10]对患者的体力活动进行评估,认为 CPAP 能改善患者的体力活动。因评估所用量表不同,故不对其进行合并分析。

2.3.8 安全性评价。无一纳入研究对 CPAP 治疗的不良反应进行报道。

3 讨论

本研究基于 RCT 对 CPAP 治疗 2 型糖尿病合并

OSAS 的有效性及其安全性进行定量分析。考虑干预时间的差异可能存在临床异质性,因此按照干预时间的不同进行亚组分析;另一方面,考虑不同干预时间疗效的合并可能导致样本量的重复计算,因此对不同亚组未进行合并分析^[24]。

本文共纳入 16 个研究,多数研究方法学存在一定局限性。其中 8 个研究为充分随机,其他 8 个研究未描述随机分配方法。3 个研究实施了合适的分配隐藏,13 个研究分配隐藏方法不清楚,提示纳入试验存在选择性偏倚的风险。3 个研究使用盲法,13 个研究未报道是否实施盲法,纳入试验不能确定是否存在实施偏倚。所有研究均报道失访情况。2 个研究无选择性

报告研究结果,14 个研究是否选择性报告研究结果不清楚。纳入研究都不清楚是否存在其他偏倚。

结果显示,CPAP 组空腹血糖与对照组无统计学差异,而糖化血红蛋白、HOMA-IR 等指标优于对照组。说明了 CPAP 治疗能改善 2 型糖尿病合并 OSAS 患者的胰岛素抵抗、血糖控制。OSAS 主要表现为打鼾的同时伴有呼吸暂停,并在夜间反复发生睡眠结构紊乱以及低氧血症、高碳酸血症,导致全身炎症反应、交感神经系统的激活、脂肪细胞因子的改变^[25,26],从而导致胰岛素抵抗进而进展为 2 型糖尿病。CPAP 治疗改善胰岛素抵抗、降血糖的机制可能在于 CPAP 治疗改善了呼吸暂停引起的间歇性低氧血症,使得迷走神经兴奋性增高,从而抑制拮抗胰岛素作用的相关递质释放,进一步提高相关组织的胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗^[27],从而起到有效降糖的目的。

CPAP 组 AHI、LSpO₂、ESS 评分等指标优于对照组,接受 CPAP 治疗能显著改善患者的主观和客观睡眠和生活质量评分的睡眠呼吸暂停,说明 CPAP 治疗 OSAS 是有效的。CPAP 是由呼吸机产生的气流增加上呼吸道内的压力,使上气道始终保持开放状态,是目前成人 OSAS 患者首选和初始治疗手段。

3 个研究对患者生活质量评估结果显示,治疗后 CPAP 组的生活质量优于对照组。经过 CPAP 治疗,呼吸暂停引起的间歇性低氧血症得到改善,睡眠片段化减少,夜间睡眠质量得到改善,日间嗜睡症状改善,从而改善患者的生活质量。目前医学模式更关注患者的生活质量,仅 19% 的文献报告生活质量指标,也提示了临床上对该指标的重视不足。

安全性是干预措施疗效评价的重要指标。所有研究均未报告不良反应情况,因而不能对该指标进行分析。在将来研究中应注意对不良反应的观察与记录。

本研究存在一定的局限性:可能存在文献的纳入和选择不全的可能性。纳入文献方法学的质量较低,只有三篇英文文献对随机方法、分配隐藏有较为详细的描述,中文研究对随机方法、分配隐藏描述多不够清晰,影响读者对其真实性的判断。纳入的研究 CPAP 治疗疗程不一,尽管对其进行亚组分析,仍可能存在不同程度的偏倚风险和混杂因素。本研究未对 CPAP 治疗方案成本效益进行分析。本研究未进行发表偏倚评估,不排除存在发表偏倚的可能。

目前证据表明,CPAP 治疗 2 型糖尿病合并 OSAS 患者,能有效改善血糖代谢、夜间缺氧,可以改善患者的生活质量,但还需要更为大量的高质量文献提供科学的证据。

参考文献

- [1] 纪立农.丰富中国 2 型糖尿病防治措施的临床证据链,建立基于中国人证据的糖尿病防治指南 - 纪念第 1 版《中国 2 型糖尿病防治指南》发布 10 周年[J].中华糖尿病杂志,2014,22(1):1-4.
- [2] Casale M, Pappacena M, Rinaldi V, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: from phenotype to genetic basis[J]. Current Genomics, 2009, 10(2):119-126.
- [3] Qaseem A, Holty JE, Owens DK, et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians[J]. Annals of Internal Medicine, 2014, 161(6):429-440.
- [4] Donovan LM, Boeder S, Malhotra A, et al. New developments in the use of positive airway pressure for obstructive sleep apnea[J]. Journal of Thoracic Disease, 2015, 7(8):1323-1342.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J].中华内分泌代谢杂志,2014,30(10):26-89.
- [6] 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].中国呼吸与危重监护杂志,2015,29(4):398-405.
- [7] Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Cochrane Book Series[M]. Wiley-Blackwell, 2008.
- [8] Chasens ER, Korytkowski M, Sereika SM, et al. Improving activity in adults with diabetes and coexisting obstructive sleep apnea[J]. West J Nurs Res, 2014, 36(3):294-311.
- [9] West SD, Kohler M, Nicoll DJ, et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment on physical activity in patients with obstructive sleep apnoea: A randomised controlled trial[J]. Sleep Med, 2009, 10(9):1056-1058.
- [10] West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, et al. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes[J]. Thorax, 2007, 62(11):969-974.
- [11] 郭丽君,杜宁,朱静,等.持续气道正压通气对 T2DM 合并 OSAHS 患者睡眠、血糖参数及氧化应激的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(12):1509-1510.
- [12] 姜永刚,王东海,李阳阳,等. CPAP 对睡眠呼吸暂停低通气综合征合并 2 型糖尿病患者的疗效观察[J].湖南师范大学学报(医学版),2016,13(3):108-110.
- [13] 李晨光,陈莉明,倪长霖,等.持续正压通气可改善 2 型糖尿病伴阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者炎症及胰岛素抵抗[J].中华糖尿病杂志,2014,6(10):737-741.
- [14] 李为春,丛俊华,李丽,等.持续气道正压通气治疗 OSAHS 合并 2 型糖尿病的临床研究[J].中国中西医结合耳鼻喉科杂志,2015,23(2):109-111,114.
- [15] 李志刚,钱凤文,崔如众.持续气道正压通气治疗老年阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并糖尿病的临床分析[J].天津医药,2014,42(9):912-914.
- [16] 刘琼玲,林琳,李雪洁,等.持续气道正压通气治疗阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征合并 2 型糖尿病的疗效观察[J].广东医学院学报,2012,30(1):17-19.
- [17] 刘志强,俞森洋,徐江祥,等.呼吸道正压通气治疗 2 型糖尿病伴阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的临床研究[J].中华保健医学杂志,2012,14(4):286-288.
- [18] 马秀娟.持续气道正压通气治疗老年阻塞(下转第 95 页)

经内分泌肿瘤。其中消化腺神经内分泌肿瘤好发于胃、肠、胰,并能产生 5-羟色胺或胰岛素、胰高血糖素等。目前根据最新分类^[5],可将消化腺神经内分泌肿瘤分为神经内分泌瘤(含 G1 及 G2 期)、神经内分泌癌、混合性腺/神经内分泌癌。但这两种分类方法仍不能反映神经内分泌肿瘤的疾病起源、激素及生物学特性仍值得探讨。从疾病发生部位分析,徐国宏等^[6]研究发现,42 例胃肠胰神经内分泌肿瘤患者中,主要位于直肠 16 例(占 39.0%),胃 7 例(占 17.1%),阑尾 4 例(占 9.8%);而 Wang YH 等^[7]研究指出神经内分泌肿瘤主要发病部位依次为胰腺(占 34.8%)、直肠(占 20.2%)、十二指肠(占 7.3%),而空回肠、阑尾等所占比例低。而本研究发现,本院接诊治疗的患者神经内分泌肿瘤好发部位主要为肠道,然后为胃,其次为胰腺。故不同地区患者好发部位不一,可能与当地环境或其他因素相关。

3.2 消化腺神经内分泌肿瘤的特点及预后的影响因素 本研究表明,消化腺神经内分泌肿瘤以临床 I 期、G1、无淋巴结转移、无组织浸润、中分化为主。李剑昂等^[8]研究表明,神经内分泌瘤临床分级主要见于 G1、G2、G3;同时 G1、G2 分化程度较高,而 G3 分化程度较低。不同患者肿瘤细胞的分化程度不同,低分化者恶性程度高,肿瘤细胞增殖快,体积较大,容易累积周围组织,主要包括压迫和浸润,同时可伴淋巴或血行转移到机体其他地方,临床发现多为中晚期,预后不佳;中分化者,恶性程度次之,预后一般;高分化者,细胞发育较成熟,经积极治疗,预后较好。本结果显示,临床分期为 I 期、肿瘤分级为 G1、肿瘤大小 <2cm、无淋巴结转移、无组织浸润、分化程度高、手术切缘阴性者 5 年生存率高,反之则生存率低。但是,肿

瘤部位、是否手术治疗、不同年龄阶层与 5 年生存率无关。相关研究表明^[9],本病发病年龄平均约 44.8 岁,而确诊平均年龄约 59 岁。提示本病发现较晚。林伟^[10]对 75 例神经内分泌肿瘤研究表明,肿瘤发生部位与生存率无关。是否手术治疗在本研究对生存率无影响,值得商榷,具体原因值得继续探讨。综上所述,消化腺神经内分泌肿瘤临床病理特征无特异性,影响预后因素较多,临床治疗时应综合评估,选择最佳治疗方案,尽可能延长患者生存期。

参考文献

- [1] Oberg K1, Castellano D. Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors[J]. Cancer Metastasis Rev 2011, 30(Suppl 1): 3-7.
- [2] Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors[J]. Cancer 2003, 97(4): 934-959.
- [3] 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理专家组. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤病理学诊断共识[J]. 中华病理学杂志 2011, 40(4): 257-262.
- [4] Flejou JF. WHO Classification of digestive tumors, the fourth edition[J]. Ann Pathol 2011, 31(5 Suppl): S27-31.
- [5] 刘美媛, 王添柱, 谭小军, 等. 胃肠胰神经内分泌肿瘤临床病理特征及预后分析[J]. 中南医学科学杂志 2015, 43(3): 281-283.
- [6] 徐国宏, 钟晓刚. 胃肠胰神经内分泌肿瘤临床诊治 42 例分析[J]. 四川医学 2011, 32(12): 1891-1893.
- [7] Wang YH, Lin Y, Xue L, et al. Relationship between clinical characteristics and survival of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: A single-institution analysis(1995-2012) in South China[J]. BMC Endocrine Disorders 2012, 12(1): 1-9.
- [8] 李剑昂, 韩序, 方圆, 等. 胃神经内分泌肿瘤的临床病理特征及根治性手术后预后分析[J]. 中国实用外科杂志 2013, 33(10): 866-870.
- [9] 郭林杰, 唐承薇. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤临床研究现状分析[J]. 胃肠病学, 2012, 17(5): 276-278.
- [10] 林伟. 胃肠神经内分泌肿瘤的临床病理特征及其预后分析[D]. 福州: 福建医科大学, 2014.

(上接第 89 页)

性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并糖尿病的效果[J]. 糖尿病新世界 2015, 1(1): 77.

- [19] 苏晴, 郑玉春, 胡锴, 等. 持续气道正压通气对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与 2 型糖尿病并存患者胰岛素抵抗的影响[J]. 国际医药卫生导报 2015, 21(11): 1544-1546, 1550.
- [20] 严小宏, 韦焘, 张丽, 等. CPAP 对 2 型糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征治疗观察[J]. 昆明医学院学报 2012, 33(1): 74-77.
- [21] 张霄, 欧阳松云, 孙培宗, 等. 规范治疗老年人阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并 2 型糖尿病的疗效[J]. 中华老年医学杂志, 2013, 32(11): 1141-1144.
- [22] 钟成福, 刘旭阳, 刘佳, 等. 持续气道正压通气对 2 型糖尿病并阻塞性睡眠呼吸暂停患者血脂、血糖、尿酸和血压的影响[J]. 中华高血压杂志 2015, 23: 313-314.
- [23] 周晖, 唐万平, 颜晓玉, 等. 持续呼吸道正压通气治疗对 2 型糖尿

病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的疗效及血管内皮细胞功能的影响[J]. 四川医学 2015, 36(11): 1530-1532.

- [24] 杨声坪, 李婧媛, 张鹏, 等. 替比夫定治疗慢性乙型肝炎疗效的系统评价[J]. 世界华人消化杂志 2011, 19(26): 2777-2785.
- [25] Brianon-Marjolle A, Weissenstein M, Henri M, et al. The impact of sleep disorders on glucose metabolism, endocrine and molecular mechanisms[J]. Diabetology & Metabolic Syndrome 2015, 7(1): 1-16.
- [26] Morgenstern M, Wang J, Beatty N, et al. Obstructive Sleep Apnea: An Unexpected Cause of Insulin Resistance and Diabetes [J]. Endocrinol Metab Clin North Am 2014, 43(1): 187-204.
- [27] Murri M, Garcia-Delgado R, Alcazar-Ramirez J, et al. Continuous positive airway pressure therapy reduces oxidative stress markers and blood pressure in sleep apnea hypopnea syndrome patients[J]. Biol Trace Elem Res 2011, 143(3): 1289-1301.