

围绝经期女性客观睡眠参数的变化: 基于PSG的思考

龚紫薇¹, 邓丽影¹, 王 晔^{1,2}

摘要: **目的** 确定围绝经期前后患者在一般情况、临床特点和多导睡眠监测特征方面的差异。**方法** 以45岁和55岁为界限,将研究对象根据年龄划分为绝经前、围绝经期、绝经后3个组,比较各组患者一般情况、临床特点和多导睡眠监测各项指标之间的差异。**结果** 本研究共纳入316例围绝经期前后患者,不同组间BMI值、烟酒嗜好、入睡潜伏期、睡眠时间、睡眠效率、深睡眠及浅睡眠时长及占比无明显差异;围绝经期组和绝经后组夜间觉醒次数均较绝经前组增加,而夜间血氧饱和度更低;3组间AHI值均存在差异,且呈增加的趋势。**结论** 生殖状态的改变不会导致客观睡眠时长及效率的改变,主观感知的变化对围绝经期睡眠障碍的发生贡献更大;夜间睡眠连续性、睡眠呼吸暂停低通气及夜间最低血氧饱和度指标的变化暗示了激素水平的变化对女性睡眠的影响有着更复杂的神经分子机制。

关键词: 围绝经期; 睡眠; 视频多导睡眠监测

中图分类号:R338.63 **文献标识码:**A

Relationship between changes in female reproductive status and objective sleep measures: a study based on polysomnography GONG Ziwei, DENG Liying, WANG Ye. (The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Abstract: Objective To compare the general conditions, clinical characteristics, and polysomnographic features of patients before, around, and after menopause. **Methods** Participants were divided into premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal groups by the age of 45 years and 55 years. General conditions, clinical characteristics, and polysomnographic indicators were compared across these groups. **Results** A total of 316 patients before, around, and after menopause were included in this study. There were no significant between-group differences in the body mass index, smoking and alcohol consumption rates, sleep latency, sleep duration, sleep efficiency, and the durations and proportions of deep and light sleep. The perimenopausal and postmenopausal groups showed significantly increased nocturnal awakenings and significantly decreased nocturnal oxygen saturation compared with the premenopausal group. The apnea-hypopnea index (AHI) differed significantly between the three groups, showing an increasing trend. **Conclusion** Changes in reproductive status do not alter objective sleep duration and efficiency, and subjective perception contributes more to sleep disturbances around menopause. Changes in nocturnal sleep continuity, the AHI, and nocturnal minimum oxygen saturation suggest complex neuro-molecular mechanisms underlying the effects of hormonal variations on sleep in women.

Key words: Perimenopause; Sleep; Video polysomnography

在围绝经期,由于卵巢的活动逐渐发生变化以及下丘脑-垂体-卵巢轴功能的生理性恶化,女性可能会出现很多症状^[1],而大部分症状本质上主要是神经系统的^[2],如睡眠障碍、记忆力下降、焦虑抑郁等。睡眠障碍是围绝经期最常见的神经系统症状之一,不仅对围绝经期女性的生活质量、生产力和身体健康产生重大影响^[1],也被认为是心血管疾病、糖尿病、肥胖症、癌症和神经行为功能障碍的危险因素之一^[3]。尽管在绝经过渡期自我报告的睡眠质量下降的证据很充分,但多导睡眠图(polysomnography, PSG)研究却出现相互矛盾的结果且数据十分有限^[4,5]。因此,了解并分析此阶段女性PSG各项参数特点及客观睡眠数据是很有必要的,这也是探讨女性睡眠障碍发生的潜在机制以及确定新的治疗靶点

的第一步。

1 资料和方法

本研究得到了南昌大学第二附属医院人类研究伦理委员会的批准,程序符合国家健康和医学研究委员会的伦理标准。

1.1 研究对象 回顾性研究2018年1月1日—2023年7月30日期间因睡眠相关异常症状至南昌大学第二附属医院就诊的女性患者,纳入标准为:(1)年龄在35~65岁之间的女性;(2)在我院睡眠中心完

收稿日期:2024-01-04;修订日期:2024-02-20

基金项目:国家自然科学基金(82060254)

作者单位:(1. 南昌大学第二附属医院,江西 南昌 330006;2. 南昌大学神经病学研究室,江西 南昌 330006)

通信作者:王 晔,E-mail:31355013@qq.com

成视频多导睡眠监测;(3)总睡眠时间超过4 h。排除标准为:(1)患有导致失眠的严重或不稳定的疾病或严重的精神疾病;(2)手术绝经;(3)使用中枢活性药物或全身性激素。每位患者需收集年龄、体重指数、烟酒史、既往病史、药物服用史及视频多导睡眠监测的各项指标。

1.2 视频多导睡眠监测 所有的PSG监测都在南昌大学第二附属医院睡眠中心完成,依从参与者的正常睡觉时间,所有患者均已完善过夜视频多导睡眠监测,包括脑电图、眼电图、颞下肌电和胫骨肌电图、心电图;使用脉搏血氧计监测氧饱和度,使用鼻气流、热敏监测呼吸。呼吸感应容积描记仪被用来监测胸腹运动评估呼吸努力度,同时监测鼾声及体位。所有的PSG都由注册和训练的PSG技术人员进行视觉评分。根据美国睡眠医学会(AASM)睡眠及相关事件评分手册(Manual for Scoring Sleep and Associated Events)制定的标准对脑电图觉醒和腿部运动进行评分,根据AASM手册推荐的成人呼吸规则对呼吸暂停进行评分和分类,并根据替代规则对呼吸不足进行评分。

1.3 分组标准 围绝经期的定义是指从连续2次月经周期长度变化超过7 d开始到末次月经结束后1年,有着相对较宽的年龄范围(42~58岁)^[6]。本实验将女性根据年龄划分为绝经前、围绝经期、绝经后3个组,分别以45岁和55岁为界限,这是基于McKinlay的证据,围绝经期开始年龄中位数为47.5岁,绝经的中位年龄为51.3岁^[7,8]。

1.4 统计学分析 采用SPSS 25.0统计软件处理数据,正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用

单因素ANOVA检验(方差分析)进行初步分析,对于有统计学差异的指标进一步进行多重比较;非正态分布的计量资料用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,采用多个独立样本秩和检验进行初步分析,对于有统计学差异的指标进一步进行多重比较;分类变量比较采用卡方检验或Fisher确切概率法进行分析。假设显著性水平等于0.05, $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

2 结果

总共有364例患者符合纳入标准,其中绝经前期(35~44岁)71例,围绝经期(45~54岁)149例,绝经后期(55~64岁)144例。48例由于无法耐受而自行中断检查或者缺乏夜间血氧相关指标被排除在外,最终余下316例女性(绝经前组62例;围绝经期组131例;绝经后组123例)可供分析,无一人报告有烟酒嗜好,因此默认各组烟酒嗜好无差异。

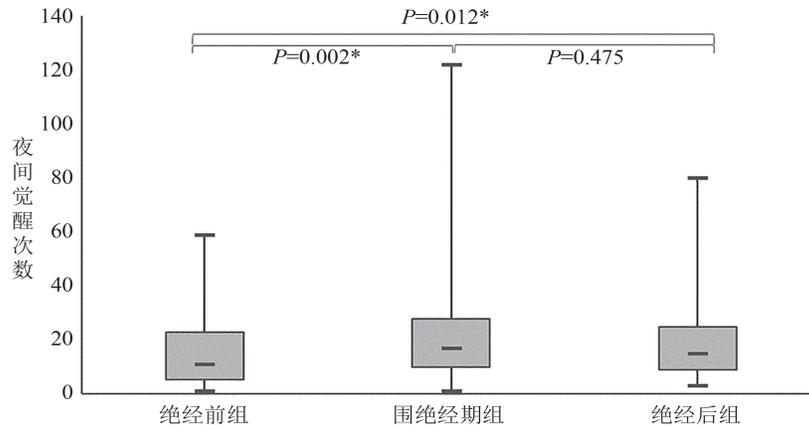
3组之间体质指数(body mass index, BMI)、总睡眠时长、入睡潜伏期、REM期睡眠潜伏期、睡眠效率、入睡后清醒时间、浅睡眠时长、浅睡眠占比、深睡眠时长、深睡眠占比之间均无明显差别;觉醒次数、夜间最低血氧饱和度、呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)差别存在统计学意义(见表1)。

对觉醒次数、AHI、夜间最低血氧饱和度进一步进行多重比较,围绝经期组和绝经后组觉醒次数均较绝经前组增加(见图1)、夜间血氧饱和度更低(见图2),而这种差异在围绝经期组和绝经后组之间并不明显。而生殖状态的改变对AHI的影响更为显著,3组之间AHI值均存在差异,且呈增加的趋势(见图3)。

表1 各组数据比较结果($\bar{x}\pm s$)

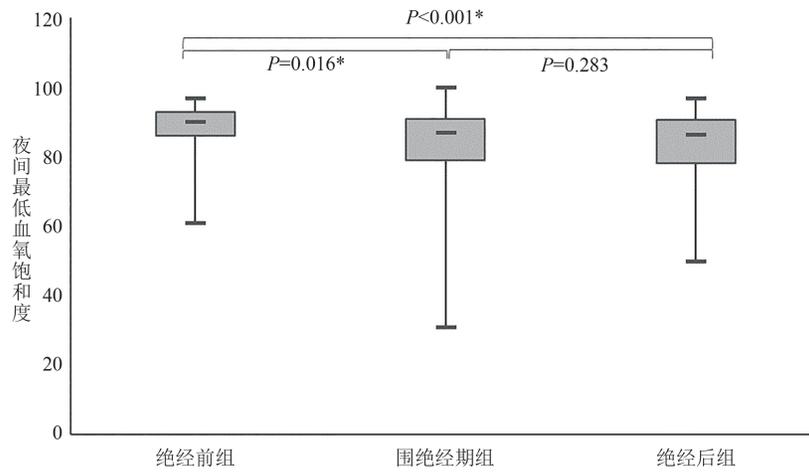
研究因素	总研究对象	绝经前组	围绝经期组	绝经后组	F值	H值	P值
BMI($\bar{x}\pm s$)	23.54±4.02	23.15±3.91	23.74±4.51	23.52±3.48	0.451		0.638
总睡眠时长($\bar{x}\pm s$)	400.86±81.18	417.76±73.92	397.76±77.09	395.62±88.22	1.701		0.184
入睡潜伏期 [$M(P_{25}, P_{75})$]	14.5(7.5, 31.25)	15.5(7.375, 40.125)	13.5(7, 27)	15(7.5, 32.5)		1.405	0.495
REM睡眠潜伏期 [$M(P_{25}, P_{75})$]	139.75(93.5, 217.875)	138(95, 182)	141(98, 223)	132(87.5, 253.5)		0.605	0.793
睡眠效率($\bar{x}\pm s$)	72.71±14.36	74.46±11.32	73.00±12.61	71.50±17.24	0.920		0.399
入睡后清醒时间($\bar{x}\pm s$)	112.66±61.77	99.51±55.83	114.13±60.88	117.77±65.06	1.870		0.156
浅睡眠时长($\bar{x}\pm s, h$)	265.78±67.80	271.44±64.17	272.36±69.54	255.80±67.53	2.162		0.117
浅睡眠占比($\bar{x}\pm s, \%$)	67.41±10.8	65.81±9.72	68.42±11.75	67.11±10.19	1.325		0.270
深睡眠时长($\bar{x}\pm s, h$)	128.78±49.67	140.04±45.89	125.97±52.21	126.09±48.17	1.995		0.138
深睡眠占比($\bar{x}\pm s, \%$)	32.94±12.03	34.20±9.74	32.35±14.40	32.94±10.16	0.495		0.610
觉醒次数[$M(P_{25}, P_{75})$]	15(9, 27)	11(5, 23)	17(10, 28)	15(9, 25)		10.003	0.007*
AHI值	2.955(0.96, 9.575)	1.1(0.52, 2.89)	2.74(0.96, 9.6)	5.3(1.6, 15.06)		33.888	<0.001*
夜间最低血氧	88(80, 91)	90(85.75, 93)	87(79, 92)	86(77, 91)		13.110	0.001*

* $P < 0.05$, 差异具有统计学意义。



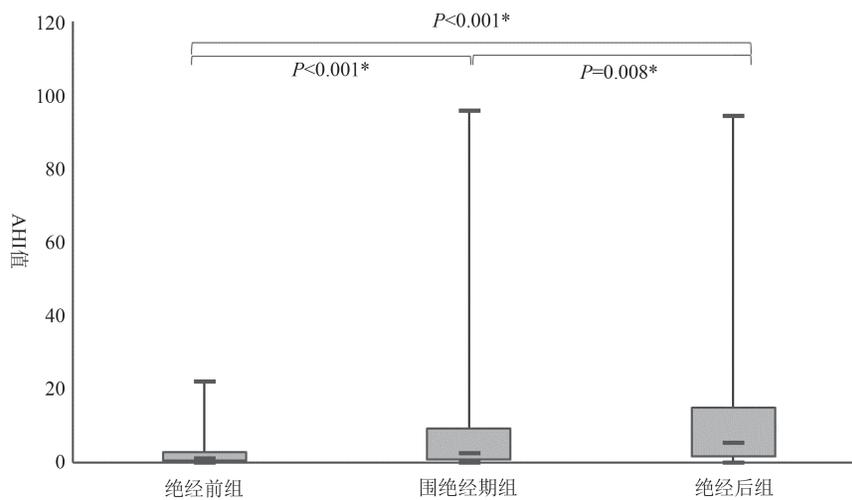
围绝经期组和绝经后组觉醒次数均较绝经前组增加; * $P < 0.05$, 差异具有统计学意义。

图1 不同组间夜间觉醒次数分布



围绝经期组和绝经后组夜间血氧饱和度均较绝经前组低; * $P < 0.05$, 差异具有统计学意义。

图2 不同组间夜间最低血氧饱和度分布图



3组之间AHI值均存在差异, 且呈增加的趋势; * $P < 0.05$, 差异具有统计学意义。

图3 不同组间AHI分布图

3 讨论

女性患失眠的风险是男性的1.41倍^[4],这种差异在围绝经期更为显著,究其原因可能和此阶段激素水平的显著变化有关,由于排卵开始变得不规律,在围绝经期早期,虽然月经周期在很大程度上得到保留,但促性腺激素和性类固醇激素输出模式是高度可变的,随着围绝经期的进展,卵泡功能衰竭,月经周期消失,雌、孕激素分泌急剧减少^[9]。现有的研究认为雌激素是一种主调节剂,激素水平的变化可能会改变多个专门的神经回路的功能最终介导围绝经期的一系列变化^[2]。然而与之前对主观睡眠研究不一致的是,本研究发现生殖状态的改变似乎并不会影响女性客观睡眠时长和结构,绝经前、围绝经期、绝经后3组之间无论是睡眠效率还是总睡眠时间以及入睡后清醒时间上都没有明显差异。当将整个睡眠周期划分为浅睡眠和深睡眠时,两种睡眠时长和占比也没有明显的统计学差异。

有几个因素可以解释不同组之间出现上述结果的可能原因,一是PSG衍生的睡眠测量不一定等同于自我报告的睡眠质量评级,因为围绝经期时的心理状态、血管舒缩症状、慢性疼痛等可能通过影响睡眠评估过程而不是睡眠本身来影响对睡眠质量判断^[10]。在围绝经期,妇女受到更高水平的抑郁、压力等情绪困扰,有研究发现女性围绝经期出现高抑郁症流行病学研究中心量表(CES-D)评分的可能性是绝经前的4倍,诊断抑郁症的可能性高出2.5倍^[11],焦虑症状的发生率从绝经前3.1%上升到围绝经期的7.0%^[12],焦虑抑郁的发生与激素水平的变化密切相关^[13-15]。雌二醇会调节与心境有关的经典神经递质(5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素)的合成、代谢和受体活性^[16],进而影响这个阶段女性的情绪。另一个可能的原因是我们纳入的人群为在睡眠中心完善视频多导睡眠检查的人群,诊断为睡眠障碍的比例较普通人群更高,在这种情况下,由生殖状态改变引起睡眠改变可能更难以识别^[4]。

本研究还发现围绝经期与绝经后的夜间觉醒次数都明显高于绝经前,反复的觉醒导致的睡眠片段化也可能是围绝经期女性抱怨睡眠差的原因,而且这种差异没有在围绝经期组和绝经后组之间观察到,说明觉醒次数的增多并不能单纯归纳为年龄变化所带来的睡眠改变,而是可能与围绝经期开始出现的血管舒缩症状有关,血管舒缩症状是围绝经期

典型的不良反应,包括潮热和盗汗,睡眠中的潮热会扰乱睡眠,导致清醒^[17]。在潮热与睡眠的客观测量中,报告了78%的客观潮热可观察到活动性唤醒时间。血管收缩症状与围绝经期过度荷尔蒙变化直接密切相关,与雌激素的下降和尿促卵泡素升高有关,且对激素替代治疗敏感,雌激素是血管舒缩症状的最佳预测因子^[18]。潮热背后的机制涉及雌激素对控制温度的神经回路的影响,雌激素受体存在于维持温度和能量稳态的大脑区域(下丘脑视前区、下丘脑腹内侧核和下丘脑弓状核),似乎可以调节多种相互关联的体温调节成分(包括散热、产热和核心体温),而潮热通常在核心体温小幅度升高之前发生,这与雌激素在体温调节中的关键作用一致^[19]。遗憾的是,我们没有客观测量睡眠中潮热的数据,无法更好地研究潮热和夜间觉醒的关系。

我们另一个有趣的发现是3组之间的AHI(呼吸暂停低通气指数)指数均存在着明显的统计学差异,随着女性逐渐过渡到围绝经期及最终绝经,AHI指数是呈上升趋势的。而3组之间的BMI值无明显差异。AHI大于等于5次/h被认为是异常,由于绝经状态的定义,无法解决衰老对AHI值的影响,不能确定AHI值的差异是由于绝经还是年龄造成的,于是我们进一步对年龄、BMI、分组与AHI的相关性进行多因素回归分析,结果发现在我们的群体中年龄与AHI并没有相关性($P=0.541$),这进一步证实了AHI的差别是由于绝经状态引起的,体重指数和年龄并不能完全解释3组之间呼吸暂停严重程度的差异。绝经后睡眠呼吸暂停的较高患病率可能是由于女性生殖类固醇激素(尤其是黄体酮)的保护作用丧失以及绝经后脂肪分布的变化造成的^[10,20]。在我们实验群体中,3组之间的BMI值并没有差别,所以我们认为是激素对上呼吸道的保护作用,而不是脂肪分布的差异导致绝经后睡眠呼吸暂停的发生率升高。

本实验最严重的局限性在于对月经状态的定义,理想情况下,血清性激素水平或者末次月经日期对于确定绝经状态是必要的,但因为我们采取的是回顾性的分析,无法获得患者的激素水平和精确的末次月经日期,所以使用年龄(45岁和55岁)作为绝经状态的替代标志。其界限是基于过往针对妇女的健康研究及部分研究所确定的。当然我们不主张使用年龄作为确定绝经状态的替代指标,但我们在我们的患者群体中,各组觉醒程度和睡眠呼吸相

关指标的差异能够相对反应绝经状态造成的差异。

4 结 论

本研究是特征明确的、基于人群 PSG 的客观睡眠指标的回顾性研究,结果发现生殖状态的改变与客观测量的睡眠质量下降没有独立的关联,这之前针对主观睡眠质量研究结论并不一致,主客观睡眠质量的矛盾关联强调了对睡眠质量下降感知的复杂性及更好理解不同测量方式所反映睡眠方面的必要性。随着生殖状态改变而改变的夜间觉醒次数以及睡眠呼吸相关指标暗示了激素含量的变化对女性神经系统复杂的影响,后续需进一步探讨独立于绝经期的心理困扰(焦虑、抑郁)和躯体症状(如潮热、骨骼肌肉疼痛)对女性睡眠的影响,明确激素水平的变化与女性夜间觉醒和睡眠呼吸障碍之间的关系及其可能的神经和分子靶点机制。

伦理学声明:本研究方案经由南昌大学第二附属医院伦理委员会审批,同意免除知情同意书开展本研究,并在国家医学研究登记备案信息系统备案。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:龚紫薇负责撰写论文、数据收集、统计学分析;邓丽影负责论文修改;王晔负责拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Gava G, Orsili I, Alvisi S, et al. Cognition, mood and sleep in menopausal transition: the role of menopause hormone therapy[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(10): 668.
- [2] Brinton RD, Yao J, Yin F, et al. Perimenopause as a neurological transition state[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(7): 393-405.
- [3] Luyster FS, Strollo PJ, Zee PC, et al. Sleep: a health imperative [J]. *Sleep*, 2012, 35(6): 727-734.
- [4] Xu M, Bélanger L, Ivers H, et al. Comparison of subjective and objective sleep quality in menopausal and non-menopausal women with insomnia[J]. *Sleep Med*, 2011, 12(1): 65-69.
- [5] Young T, Rabago D, Zgierska A, et al. Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women in the Wisconsin Sleep Cohort Study [J]. *Sleep*, 2003, 26(6): 667-672.
- [6] Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW)[J]. *Fertil Steril*, 2001, 76(5): 874-878.
- [7] McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition[J]. *Maturitas*, 1992, 14(2): 103-115.
- [8] Dancy DR, Hanly PJ, Soong C, et al. Impact of menopause on the prevalence and severity of sleep apnea[J]. *Chest*, 2001, 120(1): 151-155.
- [9] Butler L, Santoro N. The reproductive endocrinology of the menopausal transition[J]. *Steroids*, 2011, 76(7): 627-635.
- [10] Baker FC, Lampio L, Saaresranta T, et al. Sleep and sleep disorders in the menopausal transition [J]. *Sleep Med Clin*, 2018, 13(3): 443-456.
- [11] Freeman EW, Sammel MD, Lin H, et al. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression [J]. *Archives of General Psychiatry*, 2006, 63(4): 375-382.
- [12] Tang R, Luo M, Li J, et al. Symptoms of anxiety and depression among Chinese women transitioning through menopause: findings from a prospective community-based cohort study[J]. *Fertility Sterility*, 2019, 112(6): 1160-1171.
- [13] Mulhall S, Andel R, Anstey KJ. Variation in symptoms of depression and anxiety in midlife women by menopausal status [J]. *Maturitas*, 2018, 108: 7-12.
- [14] Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy [J]. *Menopause*, 2008, 15(6): 1050-1059.
- [15] Blumel JE, Castelo-Branco C, Cancelo MJ, et al. Relationship between psychological complaints and vasomotor symptoms during climacteric[J]. *Maturitas*, 2004, 49(3): 205-210.
- [16] Guérin E, Goldfield G, Prud'homme D. Trajectories of mood and stress and relationships with protective factors during the transition to menopause: results using latent class growth modeling in a Canadian cohort [J]. *Arch Womens Ment Health*, 2017, 20(6): 733-745.
- [17] Coborn J, de Wit A, Crawford S, et al. Disruption of sleep continuity during the perimenopause: associations with female reproductive hormone profiles [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(10): e4144-e4153.
- [18] Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, et al. A prospective population-based study of menopausal symptoms[J]. *Obstet Gynecol*, 2000, 96(3): 351-358.
- [19] Zhang Z, DiVittorio JR, Joseph AM, et al. The effects of estrogens on neural circuits that control temperature [J]. *Endocrinology*, 2021, 162(8): bqab087.
- [20] Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(3 pt 1): 608-613.

引证本文:龚紫薇,邓丽影,王晔.围绝经期女性客观睡眠参数的变化:基于PSG的思考[J].中馈与神经疾病杂志,2024,41(3): 219-223.