

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2015.04.007

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者 手术前后血清瘦素的变化*

吴允刚 李晓瑜 庞太忠 杨欣欣 张 辉

(济宁医学院附属医院, 山东 济宁 272029)

摘要 目的 观察阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea - hypopnea syndrome, OSAHS)患者、OSAHS术后患者及正常人血清瘦素浓度的特点和 OSAHS 患者脂肪分布特点。**方法** 选择 OSAHS 患者 41 例, OSAHS 术后患者 30 例, 正常人 40 人。所有的受试者均行多导睡眠监测(PSG), 测量体重指数(BMI)、颈围、腰围及臀围, 检测瘦素浓度, 比较各组受试者瘦素浓度及各种测量结果。**结果** 1) OSAHS 组患者血清瘦素浓度比 OSAHS 术后组患者及正常组要高; 2) OSAHS 患者中心性肥胖程度更大; 3) 血清瘦素水平与 BMI、睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)呈正相关, 与最低血氧饱和度呈负相关。**结论** OSAHS 患者血清瘦素浓度比正常人高, 手术后 OSAHS 患者血清瘦素浓度降低, OSAHS 患者脂肪分布呈向心性分布, 表现为颈围及腰围较大。

关键词 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 瘦素; 脂肪分布

中图分类号: R765.4 **文献标识码**: A **文章编号**: 1000-9760(2015)08-254-04

Changes of leptin in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome before and after operation

WU Yungang, LI Xiaoyu, PANG Taizhong, YANG Xinxin, ZHANG Hui

(The Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract: Objective The study was designed to investigate changes of serum leptin concentration as well as the figure of fat distribution between the normal group, the OSAHS patients before and after operation. **Methods** 41 OSAHS patients, 30 OSAHS patients after operation and 40 healthy people were selected as study objects. Indicators of every research object including polysomnography (PSG), body mass index (BMI), and neck/waist/hip circumferences were measured. In addition, the concentration of leptin was measured at the end of sleep monitoring in the morning. **Results** 1) The group of OSAHS patients before operation had more higher degree of central obesity compared with postoperative group and normal control group. 2) Serum leptin concentration of OSAHS was higher than the patients after operation and normal control group. 3) Leptin level was positively correlated with body mass index (BMI) and apnea hypopnea index (AHI), negatively correlated with the lowest oxygen saturation. **Conclusion** The serum leptin concentration was higher in OSAHS patients than normal people, and declined after operation. OSAHS patients showed central distribution of fat.

Keywords: Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; Leptin; Fat distribution

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea - hypopnea syndrome, OSAHS)是临床上最常见的睡眠呼吸障碍疾病之一。其发病机制目前尚不明确,但是大多学者都认为肥胖是 OSAHS 发病的重要因素。瘦素是一种由肥胖基

因(ob)编码的激素,对控制摄食和能量消耗起着重要作用。本文观察了 OSAHS 患者手术前后瘦素的变化,报道如下。

1 资料与方法

1.1 对象与分组

1.1.1 OSAHS 组 2011 年 1 月至 2012 年 1 月在我院手术的 OSAHS 患者 41 例,其中呼吸暂停

* [基金项目] 济宁医学院青年基金项目, 济宁市科技局基金项目(编号:2012jnf11,13); 山东省医药卫生科技发展计划项目(编号:2014ws0197); 山东省自然科学基金项目(编号:ZR2010hl045)

低通气指数(AHI)平均值为(56.3±9.7)次/h,最低血氧饱和度(SaO₂)平均值为(65.6±7.8)%。其中男性患者 27 例,女性患者 14 例。患者年龄 21~57 岁,平均年龄为 36.7 岁,体重系数(BMI)为(30.8±5.1) kg/m²;Epworth 嗜睡量表(ESS)评分平均值为(18.5±2.4)分。

1.1.2 术后 6 月组 2011 年 6 月至 2012 年 6 月在我院复诊的 OSAHS 术后患者 30 例,患者年龄 23~58 岁,平均年龄为 34.9 岁,所有的患者均于术后 6 月行睡眠监测并于睡眠监测结束当日清晨静脉抽血。患者 AHI 为(23.3±8.1)kg/m²,SaO₂ 为(79.2±6.3)% ,ESS 为(6.4±0.9)分。

1.1.3 对照组 为同期来我院健康体检中心体检的健康人 40 人,患者年龄 21~60 岁,平均年龄 39 岁,BMI 平均值为(23.78±2.66)kg/m,睡眠监测检查显示 AHI <5 次/h、SO₂ >95 且耳鼻喉检查无异常,均签署知情同意书。

1.2 检测指标

1.2.1 多导睡眠监测睡眠呼吸监测 监测当日不睡午觉,禁饮酒及咖啡,停用镇静剂,监测整夜时间为 7h 以上睡眠过程。监测数据自动保存在计算机内,监测结果采用计算机自动分析后人工矫正得出。严格按《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊断和外科治疗指南》判定结果。

1.2.2 身高、体重 采取脱鞋袜、免冠,仅穿内衣测量。BMI=[体重(kg)/身高(m)],正常范围为

18.5~22.9,BMI≥23 为超重,BMI≥25 为肥胖。

1.2.3 颈围、腰围及臀围 颈围采取坐位,平环甲膜水平;腰围取立位,两侧面肋弓下缘最低点与髂骨最高点连线中点过脐平面;臀围也取立位,在股骨粗隆处。

1.3 方法

所有观察对象均于睡眠监测结束当日清晨 10min 内抽取肘静脉血 5ml,装入速凝管中,混匀,3000rpm,离心 10min,分离血清-70℃ 保存,所有标本测定前置于室温复溶,采用酶联免疫法测定血清瘦素浓度。并采集 AHI、BMI、最低 SaO₂,建立数据库。

手术方法:患者采用多种手术方式包括改良式悬雍垂腭咽成形术(H-UPPP)、鼻中隔偏曲矫正术等治疗方式。

1.4 统计学方法

应用 SPSS14.0 统计软件包进行统计学处理。

2 结果

2.1 临床资料比较

3 组在年龄、体重指数及身高上差异无统计学意义。但 OSAHS 组的颈围、腰臀比、腹围高于 OSAHS 术后组及正常对照组,差异有统计学意义,表明 OSAHS 患者中心性肥胖程度更大。见表 1。

表 1 OSAHS 组、OSAHS 术后组及对照组基础资料比较(̄x±s)

	n	年龄/岁	身高/m	BMI/kg·m ⁻¹	颈围/cm	腹围/cm	腰臀比
OSAHS 组	41	36.7±8.7	1.72±0.05	30.8±5.1	41.55±2.31	93.02±9.46	0.931±0.050
OSAHS 术后 6 月组	30	34.9±7.5	1.71±0.06	28.9±6.3	40.16±2.11*	90.86±8.97*	0.912±0.047*
对照组	40	39±10.3	1.73±0.08	28.3±7.3	39.45±2.53#	89.34±8.96#	0.890±0.045#

注:OSAHS 术后 6 月组与 OSAHS 组比较:* P<0.05;对照组与 OSAHS 组比较:# P<0.05

2.2 血清瘦素结果比较

见表 2。

表 2 OSAHS 组、OSAHS 术后组及对照组瘦素、BMI、AHI、SaO₂ 比较(̄x±s)

	n	瘦素浓度 /ng·ml ⁻¹	BMI /kg·m ⁻¹	AHI /次·h ⁻¹	SaO ₂ /%
OSAHS 组	41	6.35±1.63	30.8±5.1	56.3±9.7	65.6±7.8
OSAHS 术后 6 月组	30	5.21±1.52*	28.9±6.3	23.3±8.1	79.2±6.3
对照组	40	4.51±1.79#	28.3±7.3	<5	>95

注:OSAHS 术后 6 月组与 OSAHS 组比较:* P<0.05;对照组与 OSAHS 组比较:# P<0.05

2.3 瘦素与 BMI、AHI、SaO₂ 的相关分析

多元回归分析显示,OSAHS 患者血清瘦素水平与 BMI、AHI、SaO₂ 呈负相关。见表 3。

表 3 瘦素与 BMI、AHI 及 SO₂ 回归分析(r)

	BMI/kg·m ⁻¹	AHI/次·h ⁻¹	SO ₂ /%
瘦素/ng·ml ⁻¹	0.539*	0.413*	0.351*

注:* P<0.05

3 讨论

OSAHS 是一种常见疾病。Partinen 等^[1]报道成年男性 OSAHS 发病率为 4%~9%,女性为

1%~2%,其中45~65岁发病率最高。有学者研究数据表明 OSAHS 的发病率逐年上升病情趋于年轻化^[2]。

3.1 肥胖与 OSAHS

OSAHS 的发病机制尚不明。目前普遍认为 是多因素共同作用的结果,包括上气道解剖结构异常,神经肌肉功能的紊乱,遗传因素,炎症因素及代谢等。肥胖是被公认为导致 OSAHS 一个主要因素,超过一半的 OSAHS 患者伴有肥胖,而 10%~20%肥胖患者伴有 OSAHS。Peiser 等^[3]研究发现,病态肥胖患者中 OSAHS 的发病率较高,大约是正常人的 12~30 倍。更值得注意的是很多患者肥胖以后才出现 OSAHS 的表现,对于轻度 OSAHS 的患者减肥效果往往较明显。Cuccia^[4]研究表明,衡量肥胖的主要指标为 BMI,其值的增加可直接导致 OSAHS 的危险率的升高。

中心型肥胖,更容易诱发睡眠时上气道塌陷及呼吸暂停。颈围是反映脂肪分布的重要指标之一,患者颈围的越大,咽旁间隙脂肪沉积越多,气道狭窄程度越重,气道壁的顺应性也越大,气道越容易塌陷,导致 OSAHS 的发生。Banno 等^[5]研究表明随着 OSAHS 患者肥胖程度的增加,其在颈部及腹部脂肪的沉积也加重,这对 OSAHS 严重程度的影响较大。Hofstein 等^[6]曾进行了大样本的研究,发现 OSAHS 患者的颈围明显增粗,并且认为颈围的增大是呼吸暂停的独立危险因素。Mortimore 等^[7]利用磁共振成像研究 OSAHS 患者的颈部脂肪堆积情况,发现 OSAHS 患者颈部脂肪含量显著高于正常对照者。

本文对 OSAHS 组、OSAHS 术后组及正常对照组进行了脂肪分布程度的比较,发现 OSAHS 术后组及正常对照组的颈围、腰围及腰臀比要小,且有统计学意义。表明 OSAHS 患者有更多的脂肪沉积,而且更容易沉积在颈部及腹部。Ono 等^[8]曾研究显示 OSAHS 患者的很多指数存在相关性如 AHI、颈围、腹围、SaO₂、BMI 等。国外有些学者^[9]认为,对于预测 OSAHS 的发生,颈围、腰臀比等能够反映中心性肥胖的因素比体重、BMI 更灵敏。

3.2 瘦素与 OSAHS

瘦素是由白色脂肪细胞分泌的一种肽类激素。理论上说,瘦素具有降低体重的作用,故瘦素水平高者体型应该较瘦,瘦素水平低者体型应该较胖。本文结果 OSAHS 组患者血清瘦素明显高于 OSAHS 术后组及正常对照组,同时提示患者的瘦素

水平与 BMI、AHI、SaO₂ 关系密切,OSAHS 组患者血清瘦素水平与 BMI 呈正相关。尽管术后组的 BMI 和术前变化不大,但瘦素水平明显降低,这得出瘦素独立于肥胖因素,瘦素水平与 OSAHS 病情呈正相关。OSAHS 患者血清瘦素水平升高的原因目前尚不明确,可能和瘦素的分泌有节律性紊乱、患者体内存在过高的炎性介质、瘦素有阻止呼吸抑制作用等有关。

Phillips 等^[10]研究发现 OSAHS 患者体内血浆瘦素水平明显升高,推测 OSAHS 患者体内可存在瘦素抵抗。OSAHS 患者体内瘦素抵抗的具体原因尚不清,许多 OSAHS 患者血清瘦素增高,同时患者体内存在明显的瘦素抵抗,增高与抵抗相互影响,导致恶性循环。Ozturk 等^[11]研究认为在 OSAHS 患者中,由于呼吸暂停和缺氧,导致体内瘦素水平增高,而后者一方面可增加交感神经活性,另一方面不仅使患者体重增加,而且还影响体内脂肪的分布,特别是外周脂肪的分布,使颈部和上呼吸道堆积更多的脂肪,最终导致 OSAHS 症状加重。

3.3 瘦素与 BMI、AHI 及 SaO₂

本文表明 OSAHS 患者血清瘦素水平与 BMI 及 AHI 成正相关,与 SaO₂ 呈负相关。OZTURKL 等^[11]研究发现对于 OSAHS 患者血清瘦素和 BMI、AHI 呈正相关,随着血清瘦素浓度的增加患者的 AHI 也增加,疾病的严重程度也相应加重。但经 CPAP 治疗 OSAHS 患者血清瘦素的浓度明显降低甚至恢复到正常水平。Eun 等^[12]研究 OSAHS 术后瘦素水平的变化,发现术后 1 月,尽管患者 BMI 无明显变化,但是患者的血清瘦素浓度明显下降,而且瘦素变化率和 OSAHS 的严重程度呈正相关。这也说明术后随着患者通气功能的改善,血清瘦素的水平随之降低,间接说明瘦素对 OSAHS 有独立作用。总之,OSAHS 患者通过有效的治疗,在症状明显减轻的同时体内血清瘦素的浓度也随之下降,同时瘦素抵抗的状况也得到明显改善,使瘦素的功能趋于正常。

瘦素在肥胖和 OSAHS 的发病中都有重要作用,通过研究瘦素在 OSAHS 患者体内的分布特点可以为临床诊断、治疗 OSAHS 提供理论依据,还可为 OSHAS 的流行病学调查提供指标。改善 OSAHS 患者体内的瘦素抵抗,使术后患者手术的水平尽快达到正常,这对 OSAHS 术后的恢复有重要意义。

参考文献:

[1] Partinen, Telakivi. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome[J]. Sleep, 1992, 15(6 Suppl): S1-S4.
 [2] Bounhoure J P, Galinier M, Didier A, et al. Sleep apnea syndromes and cardiovascular disease[J]. Bull Acad Natl Med, 2005, 189(3): 445-449.
 [3] Peiser J, Lavie P, Ovnat A, et al. Sleep apnea syndrome in the morbidly obese as an indication for weight reduction surgery [J]. Ann Surg, 1984, 199(1): 112-115.
 [4] Cuccia A M, Campisi G, Cannavale R, et al. Obesity and craniofacial variables in subjects with obstructive sleep apnea syndrome: comparisons of cephalometric values[J]. Head Face Med, 2007, 3(1): 41-49.
 [5] Banno K, Kryger M H. Sleep apnea: clinical investigations in humans. [J] Sleep Med, 2007, 8 (4): 400-426.
 [6] Hoffstein V, Mateika S. Difference in abdominal and neck circumferences in patients with and without obstructive sleep apnea[J]. Eur Respir J, 1992, 5(4): 377-381.
 [7] Mortimore I L, Marshall I, Wraith P K, et al. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese Patients with sleep apnea compared with that in control subjects[J]. Am J

Respir Crit Care Med, 1998, 57(1): 280-283.
 [8] Ono T, Lowe A A, Ferguson K A, et al. Associations among upper airway structure, body position, and obesity in skeletal class I male patients with obstructive sleep apnea[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1996, 109(6): 625-634
 [9] Young T, Palat M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults[J]. N Engl J Med, 1993, 328(17): 1230-1235.
 [10] Phillips B G, Kato M, Narkiewicz K, et al. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000, 279 (1): H234-H237.
 [11] Ozturk L, Unal M, Tamer L, et al. The association of the severity of obstructive sleep apnea with plasma leptin levels [J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2003, 129 (5): 538-540.
 [12] Eun Y G, Kim M G, Kwon K H, et al. Short-term effect of multilevel surgery on adipokines and pro-inflammatory cytokine in patients with obstructive sleep apnea[J]. Acta Otolaryngol, 2010, 130(12): 1394-1398.

(收稿日期 2015-03-11)

(上接第 253 页)

[2] 金雪娟, 周金敏, 葛均波. 心力衰竭流行病学研究进展[J]. 中国临床医学, 2013, 20(6): 852-855.
 [3] 中华医学会心血管病分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.
 [4] Eurlings L W, Van Pol P E, Kok W E, et al. Management of chronic heart failure guided by individual N-terminal pro-B-type natriuretic peptide targets: results of the PRIMA (Can Pro-brain-natriuretic peptide guided therapy of chronic heart failure improve heart failure morbidity and mortality?) study [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(25): 2090-2100.
 [5] Daniels L B, Maisel A S. Natriuretic peptides[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 25(50): 2356-2368.
 [6] Nishikimi T, Minamino N, Massashi I, et al. Diversity of molecular forms of plasma brain natriuretic peptide in heart failure - different proBNP-108 to BNP-32 ratios in atrial and ventricular overload[J]. Heart, 2010, 96(6): 432-439.
 [7] Januzzi J, Camargo C A, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study [J]. Am J Cardiol, 2005, 95 (8): 948-954.
 [8] Dhar S, Pressman G S, Subramanian S, et al. Natriuretic peptides and heart failure in the patient with chronic kidney disease: a review of current evidence[J]. Postgrad Med J, 2009, 85(1004): 299-302.

[9] 毛永辉, 赵班, 陈欢, 等. 腹膜透析患者血清 N 末端前体脑钠肽水平的变化及影响因素探讨[J]. 中国血液净化, 2014, 13 (10): 717-721.
 [10] 张广惠, 张玲, 张力, 等. 肾功能不全对应用 NT-pro 脑钠肽评估心功能的影响[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(8): 1225-1227.
 [11] Chang H R, Hsieh J C, Hsu B G, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is inversely associated with metabolic syndrome in hypertensive patients[J]. Am J Med Sci, 2014, 348 (3): 210-214.
 [12] Rivera M, Cortes R, Salvador A, et al. Obese subjects with heart failure have lower N-terminal pro-brain natriuretic peptide plasma levels irrespective of aetiology[J]. Eur J Heart Fail, 2005, 7(7): 1168-1170.
 [13] Roueff S, Martin E, Chautler M L, et al. Brain natriuretic peptide variations are linked to volume status in hemodialysis patients[J]. Clin Nephrol, 2008, 70(6): 508-513.
 [14] 冯胜强, 叶平, 骆雷鸣, 等. 血清 N 末端 B 型利钠肽原与代谢综合征关系的横断面研究[J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41 (2): 1225-1227.
 [15] Romano S, Necozone S, Guarracini L, et al. Accuracy of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in the identification of left ventricular dysfunction in high-risk asymptomatic patients[J]. J Cardiovasc Med, 2009, 10(3): 238-244.

(收稿日期 2015-05-15)