

- 55(15): 118-121.
- [3] 王玲, 闫超, 孙晶, 等. 阵发性房颤与NT-proBNP水平及P波离散度的相关性研究[J]. 医学综述, 2014, 20(1): 132-135.
- [4] 侯雨岩, 王志方, 刘志强, 等. 血清N-末端脑钠肽前体检测对阵发性心房颤动的临床价值[J]. 中国实用医刊, 2016, 43(17): 96-97.
- [5] 李宏亮, 刘彤, 许纲, 等. 红细胞分布宽度与阵发性非瓣膜性心房颤动射频消融后复发的关系[J]. 天津医科大学学报, 2016, 22(2): 104-106.
- [6] 王建刚, 席建堂, 赵小奎, 等. 慢性心力衰竭患者心房颤动类型与红细胞分布宽度关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(z1): 10-12.
- [7] Owens R E, Kabra R, Oliphant C S. Edoxaban use in non-valvular atrial fibrillation with valvular heart disease—insights from ENGAGE AF-TIMI 48[J]. Clin Cardiol, 2017, 40(8): 612-613.
- [8] 吴红葵, 毛陇军, 刘刚, 等. 老年高血压患者血清N末端B型利钠肽原升高与心房颤动危险相关性分析[J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(91): 43-44.
- [9] 林炜东, 刘方舟, 李昕, 等. 红细胞分布宽度对非瓣膜性心房颤动患者左心房血栓或自发性显影的预测价值[J]. 岭南心血管病杂志, 2016, 22(2): 153-157.
- [10] 黄芳芳, 夏兴凤, 张继丰, 等. 缬沙坦联合胺碘酮治疗阵发性心房颤动的效果及对NT-proBNP和hs-CRP水平的影响[J]. 心电与循环, 2017, 36(2): 74-76.
- [11] 周明敏, 陈志强, 刘紫燕, 等. 高血压合并阵发性房颤患者检测红细胞分布宽度的临床意义[J]. 中国心血管病研究, 2016, 14(11): 1019-1022.
- [12] 黄锐, 黄从新, 王建铭, 等. 红细胞分布宽度及中性粒细胞/淋巴细胞比值与老年高血压患者合并非瓣膜病心房颤动关系的研究[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(2): 131-134.
- [13] 朱剑, 李秋菊. 血浆NT-proBNP水平在阵发性心房颤动电复律患者中的意义[J]. 心脑血管病防治, 2013, 13(4): 326-327.
- [14] 薛载耀, 司全金. 长寿老年男性射血分数保留的心力衰竭患者N末端B型钠尿肽前体水平及影响因素[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(3): 260-263.
- [15] 杨青苗, 王国宏, 周自强, 等. 红细胞分布宽度和左心房容积指数与非瓣膜性心房颤动的关系[J]. 中国医药导刊, 2016, 18(7): 665-668.
- [16] 张博阳, 刘鹏飞, 王楠楠, 等. 贫血对置入支架的急性冠脉综合征合并心房颤动患者病情及预后的影响研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(13): 1573-1581.
- [17] 孙晓楠, 骆雷鸣, 赵晓茜, 等. 高龄高血压患者红细胞分布宽度与心房颤动关系研究[J]. 中国临床保健杂志, 2017, 20(1): 3-6.
- [18] 李库林, 郑杰, 刘晓宇, 等. 血浆N-末端B型利钠肽原对阵发性心房颤动导管射频消融术后复发的预测价值[J]. 中华全科医师杂志, 2013, 12(2): 150-151.
- [19] 廖康腊, 廖慧, 秦检, 等. 应用超声心动图评价房颤对左室射血分数正常的老年心力衰竭患者左房功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(3): 591-593.
- [20] 洪云, 周青. 实时三维超声心动图对阵发性心房颤动患者左心房的检测价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(7): 714-717.

呼出气冷凝液瘦素水平与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征肥胖的关系

梁伟英¹, 陆钊群¹, 黄冠¹, 吴平安¹, 赵丹芸², 关亚峰¹, 曾敬贤^{1*} (香港大学深圳医院 1.耳鼻咽喉头颈外科; 2. 中心实验室, 广东深圳 518053)

摘要: **目的** 探讨呼出气冷凝液(EBC)中瘦素(LP)水平与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)肥胖程度的关系。**方法** 随机抽取OSAHS患者120例, 按多功能睡眠监测系统以及身体质量指数(BMI)的监测结果分为OSAHS肥胖组27例、OSAHS超重组59例、OSAHS体质量正常组34例, 另选非OSAHS的30例打鼾患者作为非OSAHS对照组。采用酶联免疫分析法检测EBC中LP水平, 分析OSAHS患者LP与BMI、睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)的相关性。**结果** OSAHS患者中, 体质量正常组、超重组、肥胖组LP、BMI、AHI依次增高($P<0.01$), OSAHS体质量超重组和肥胖组的LP、BMI、AHI均明显高于非OSAHS对照组($P<0.01$); 接受手术治疗的28例OSAHS患者手术后3个月平均体质量以及

基金项目: 深圳市卫生计生系统科研项目(No.201507063)

收稿日期: 2018-04-22; **修订日期:** 2018-05-28

作者简介: 梁伟英(1978-), 女, 硕士, 主治医师。

通信作者: 曾敬贤, 男, 教授, E-mail: rkytsang@hku.hk。

EBC中LP水平较手术前明显降低($P<0.05$); LP水平与BMI、AHI呈显著正相关($P<0.01$)。结论 OSAHS肥胖患者EBC中LP水平显著升高, 与肥胖程度及OSAHS严重程度有相关性。

关键词: 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 呼出气冷凝液; 瘦素; 肥胖

中图分类号: R 76

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2018)03-0295-04

Relationship between leptin in exhaled breath condensate and obesity in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome

LIANG Wei-ying¹, LU Zhao-qun¹, HUANG Guan¹, WU Ping-an¹, ZHAO Dan-yun², GUAN Ya-feng¹, Raymond k. Tsang^{1*} (1.Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery; 2.Central Laboratory, the University of Hong Kong-Shenzhen Hospital, Shenzhen 518053, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between leptin (LP) level in exhaled breath condensate (EBC) and obesity in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). Methods 120 OSAHS patients were randomly selected and divided into OSAHS Obesity Group (27 cases), OSAHS Overweight Group (59 cases) and OSAHS Normal Weight Group (34 cases) according to the monitoring results of the multi-functional sleep monitoring system and body mass index (BMI). Additionally, 30 snoring patients with no OSAHS were selected as Non-OSAHS Control. The level of LP in EBC was detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and the correlation of LP with BMI and sleep apnea hypopnea index (AHI) in OSAHS patients was analyzed. Results Among the patients with OSAHS, the LP, BMI and AHI in Normal-Weight, Overweight and obesity Group increased successively ($P<0.01$), and the LP, BMI and AHI in OSAHS Overweight and obesity Group were significantly higher than those of Non-OSAHS Control Group ($P<0.01$); The mean body weight and the LP level in EBC of 28 OSAHS patients undergoing surgery 3 months after surgery significantly decreased compared with those before the surgery ($P<0.05$); and the level of LP was positively correlated with BMI and AHI ($P<0.01$). Conclusion Significant increase of LP level in EBC of OSAHS obese patients is correlated with the obesity and the severity of OSAHS.

Key words: obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; exhaled breath condensate; leptin; obesity

肥胖是阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)的主要危险因素,肥胖患者中OSAHS的患病率达67%,当身体质量指数(BMI)大于 29 kg/m^2 时,OSAHS的患病危险性是正常体重人群的10倍^[1]。OSAHS和肥胖都是心血管疾病及糖尿病的独立高危因素,当OSAHS患者合并肥胖时,心血管疾病及糖尿病的患病危险性更高^[2]。因此寻找OSAHS肥胖的原因是探讨OSAHS的致病因素和治疗方案的研究热点。瘦素(leptin, LP)是脂肪细胞分泌的调节脂肪代谢的重要细胞因子。本研究通过检测2016年7月至2017年6月于我科行睡眠监测的150例患者的呼出气冷凝液(exhaled breath condensate, EBC)中的瘦素水平,探讨瘦素和OSAHS肥胖的关系。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

随机抽取2016年7月至2017年6月于我科行睡眠监测并证实为OSAHS的成人患者120例,年龄23~46岁,其中有28例接受悬雍垂腭咽成形术(UPPP)。

OSAHS诊断标准:7 h的夜间睡眠,睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI) ≥ 5 次/h诊断为OSAHS。用BMI(体重/身高²)代表肥胖程度: BMI $<24\text{ kg/m}^2$ 为体质量正常, $24\text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 28\text{ kg/m}^2$ 为超重, BMI $\geq 28\text{ kg/m}^2$ 为肥胖^[3]。按多功能睡眠监测系统和BMI的监测结果,分为OSAHS肥胖组27例[男21例,女6例,平均年龄(36.1 ± 4.5)岁], OSAHS超重组59例[男44例,女15例,平均年龄(36.8 ± 4.2)岁], OSAHS体质量正常组34例[男28例,女6例,平均年龄(35.9 ± 5.5)岁]。另选非OSAHS的30例打鼾患者作为非OSAHS对照组[男24例,女6例,平均年龄(34.2 ± 4.3)岁]。所有研究对象均排除OSAHS以外的呼吸道疾病、先天性肥胖、大于60岁的老年患者以及怀孕、哺乳期患者,在睡眠监测前24 h不能饮酒、喝茶、喝咖啡和服用安眠药,且在性别、年龄上差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究通过了我院医学伦理审查委员会的批准(编号:伦[2015]31),且均对本研究知情同意,并签署知情同意书。

1.2 方法

所有研究对象在清晨行睡眠监测后半小时内收

集标本(美国Respiratory Research公司的Rtube EBC收集装置),采集前以清水漱口2次,清洁口腔。研究对象取坐位,捏住鼻子,口含住EBC收集装置的口器,经口平静呼吸,收集过程中吞咽唾液,每人收集10 min,收集冷凝液的量约2~5 mL,立刻分装至1.5 mL无菌EP管中,于-70℃低温冰箱内保存。接受UPPP手术治疗的28例OSAHS患者,手术治疗前和手术后3个月均收集标本。采用酶联免疫分析法(LP试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,最低检测浓度是0.5 µg/L)检测各组EBC中LP水平,每孔200 µL样品进行检测,美国BioTek公司酶标仪450 nm波长下读板。通过与标准品的吸光值比较计算出样品中所含的LP量。并分析OSAHS患者LP与BMI、AHI的相关性,手术患者手术前后的BMI及LP水平

的变化。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件。计数资料组间比较用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内前后对比采用配对 t 检验;多组间比较用方差分析,两两之间比较采用LSD- t 检验;采用Pearson进行相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4组LP、BMI、AHI的比较

OSAHS患者中,体质量正常组、超重组、肥胖组LP、BMI、AHI依次增高($P < 0.01$),OSAHS超重组和肥胖组的LP、BMI、AHI水平均明显高于非OSAHS对照组($P < 0.01$),详见表1。

表1 4组LP、BMI、AHI的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LP/(µg/L)	BMI/(kg/m ²)	AHI/(次/h)
非OSAHS对照组	30	4.57 ± 1.63	22.4 ± 1.4	2.24 ± 1.33
OSAHS组				
体质量正常组	34	4.65 ± 1.68	22.6 ± 1.3	8.73 ± 3.03 ^a
超重组	59	5.71 ± 1.67 ^{ab}	25.8 ± 1.6 ^{ab}	23.65 ± 10.27 ^{ab}
肥胖组	27	6.98 ± 1.72 ^{abc}	30.7 ± 2.7 ^{abc}	45.86 ± 11.02 ^{abc}

与非OSAHS对照组比较:^a $P < 0.01$;与OSAHS体质量正常组比较:^b $P < 0.01$;与OSAHS超重组比较:^c $P < 0.01$

2.2 28例OSAHS患者术后3个月BMI、LP的比较

接受手术治疗的28例OSAHS患者手术后3个月平均体质量以及EBC中LP水平较术前明显降低($P < 0.05$),见表2。

表2 28例OSAHS患者手术前后BMI、LP水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	<i>n</i>	BMI/(kg/m ²)	LP/(µg/L)
手术前	28	28.7 ± 3.9	6.69 ± 1.65
手术后3个月	28	24.5 ± 2.8 ^a	5.26 ± 1.34 ^a

与手术前比较:^a $P < 0.01$

2.3 OSAHS患者EBC中LP水平与BMI、AHI的相关性

OSAHS患者EBC中的LP水平与BMI、AHI呈正相关($r = 0.339$ 、 0.400 , P 均 < 0.01)。

3 讨论

OSAHS是以反复的夜间睡眠呼吸暂停、导致血氧下降和高碳酸血症为主要特征的疾病。睡眠呼吸暂停的主要原因是上气道解剖结构狭窄或塌陷。肥胖引起的咽部脂肪组织堆积使咽腔内径缩小、肺

容积减少、上气道扩张肌张力下降是导致睡眠上气道塌陷狭窄的原因^[4]。随着人们物质生活水平的提高和饮食习惯的改变,肥胖人数在近年迅猛增长,肥胖合并OSAHS的发病率逐渐增加。本研究随机抽取的120例OSAHS患者中,体质量异常者(肥胖和超重)为86例,占71.7%,说明肥胖是OSAHS发病中不可忽视的重要因素。

瘦素自1994年发现以来,在调节人体能量摄取消耗、维持体内代谢平衡及控制体质量方面的作用逐渐被认识。瘦素由脂肪细胞分泌,当体内脂肪细胞增多时,分泌瘦素多,负反馈到中枢系统使机体减少食欲,增加能量消耗,从而减少脂肪储备;反之亦然。敲除瘦素基因的瘦素缺陷小鼠和先天性瘦素缺陷患者,外周循环中瘦素缺失,食欲亢进并导致肥胖,当给予外源性的瘦素治疗时,肥胖状况得到改善^[5-6]。本研究中瘦素水平升高的OSAHS患者,不但没有消瘦,而且表现为超重或肥胖,王曾等^[7]也发现OSAHS肥胖患者的血清瘦素水平升高。这种肥胖患者的高瘦素血症现象,被称为瘦素抵抗^[8]。瘦素抵抗是后天性肥胖的可能致病因素。

Scarpace等^[9]从动物研究结果中将瘦素抵抗分

4种:即高脂肪饮食诱发肥胖(diet-induced obesity, DIO)导致的瘦素抵抗,独立于肥胖因素的长期高果糖饮食导致的瘦素抵抗,衰老期或生育哺乳期的生理性瘦素抵抗,和外源性瘦素治疗诱发高瘦素血症导致的瘦素抵抗。在瘦素抵抗小鼠中发现外周循环中的瘦素不能透过血脑屏障与垂体中枢的瘦素受体结合,从而发挥不了调节脂肪代谢的作用;在此基础上如果再继续高脂肪饮食,会发展为合并中枢性瘦素抵抗,即垂体中枢的瘦素受体与瘦素的结合能力下降,加剧瘦素抵抗。本研究中,OSAHS肥胖组和超重组EBC中瘦素水平明显增高,表明存在瘦素抵抗现象,而且OSAHS患者随着肥胖程度(BMI)的增加,瘦素水平递增,OSAHS患者的外周瘦素水平与肥胖程度呈正相关,与韩林华等^[10]研究OSAHS肥胖组较OSAHS体质量正常组血清中的瘦素水平升高的结果相一致。本研究抽取的OSAHS肥胖患者年龄范围是23~46岁,考虑瘦素抵抗类型主要是DIO和(或)长期高果糖饮食导致的瘦素抵抗。无论是哪种瘦素抵抗的小鼠在接受高脂肪饮食后体质量急剧增加,在停止高脂肪饮食后体质量得到控制^[11],证明了瘦素抵抗是可逆的,OSAHS肥胖患者可以通过低脂肪饮食干预来控制体质量。

有学者认为OSAHS缺氧导致的炎症应激反应也会导致高瘦素血症,本研究中瘦素水平与AHI成正相关,缺氧可能引起外周瘦素水平提高。但OSAHS患者中非肥胖患者与非OSAHS组的瘦素水平的差异无统计学意义,提示轻度缺氧对瘦素水平的影响不大。与巫翠华等^[12]研究的OSAHS非肥胖患者比健康对照组中瘦素水平高的结果有差别,这两个研究结果的差别可能与研究选取患者的BMI以及AHI不同有关。本研究中接受UPPP手术治疗28例OSAHS患者,手术后因为疼痛进食减少和缺氧改善等原因,术后3个月的平均体质量减少,BMI下降,EBC中瘦素水平也降低,说明OSAHS患者体内脂肪减少和缺氧改善后,外周瘦素分泌也减少。EBC中的瘦素水平可以作为从分子水平判断患者肥胖程度的指标。肥胖导致高瘦素血症,高瘦素血症是瘦素抵抗的标志,瘦素抵抗患者在高脂肪饮食的状况下又会加剧肥胖,肥胖使脂肪堆积导致OSAHS发病,而OSAHS氧化应激又会使瘦素抵抗和肥胖加重^[13]。因此肥胖、瘦素抵抗和OSAHS是互相促进的恶性循环关系,通过运动减肥、减少高脂肪饮食逆转瘦素抵抗、CPAP或手术治疗等改善OSAHS缺氧状况,都是打断这个恶性循环、治疗OSAHS的方法。

综上所述,OSAHS患者EBC中的瘦素水平与肥胖程度及OSAHS严重程度具有相关性,有望通过检测EBC中的瘦素水平这种简单无创的方法,评估OSAHS患者潜在的脂肪代谢能力,指导患者进行治疗并判断治疗的效果。

参考文献:

- [1] Tuomilehto H, Seppä J, Uusitupa M. Obesity and obstructive sleep apnea-clinical significance of weight loss [J]. *Sleep Med Rev*, 2013, 17(5): 321-329.
- [2] 梁金花,成俊芬,郭行端,等. 2型糖尿病患者阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的患病情况及相关因素分析[J]. *广东医科大学学报*, 2017, 35(3): 231-233.
- [3] 中国肥胖问题工作组. 中国成人超重和肥胖症预防与控制指南[J]. *营养学报*, 2004, 26(1): 1-4.
- [4] 叶京英. 浅谈OSAHS临床热点问题[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(6): 427-428.
- [5] Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue[J]. *Nature*, 1994, 372: 425-432.
- [6] Farooqi I S, Jebb S A, Langmack G, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency[J]. *N Engl J Med*, 1999, 41(12): 879-884.
- [7] 王曾,杜黎明,李京合. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征肥胖患者血清瘦素和胰岛素的变化[J]. *中华全科医师杂志*, 2006, 5(10): 627-628.
- [8] Hukshorn C J, Saris W H, Westerterp-Plantenga M S, et al. Weekly subcutaneous pegylated recombinant native human leptin (PEG-OB) administration in obese men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(11): 4003-4009.
- [9] Scarpace P J, Zhang Y. Leptin resistance: a predisposing factor for diet-induced obesity[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2009, 296(3): 493-500.
- [10] 韩林华,刘晨,王红阳,等. 血清瘦素水平及瘦素受体基因 Gln223Arg多态性与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的关系[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2016, 23(2): 118-121.
- [11] Enriori P J, Evans A E, Sinnayah P, et al. Diet-induced obesity causes severe but reversible leptin resistance in arcuate melanocortin neurons[J]. *Cell Metab*, 2007, 5(3): 181-194.
- [12] 巫翠华,钟春,林映花,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者呼出气冷凝液中瘦素的研究[J]. *医学前沿*, 2017, 7(33): 226-227.
- [13] Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(7): 303-309.