

· 临床研究 ·

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患儿 黏附分子水平的变化及临床意义

陈振江¹, 多力坤²

(1. 济宁医学院附属金乡医院 儿科, 山东 济宁 272200; 2. 新疆医科大学第一附属医院 儿科, 新疆 乌鲁木齐 830054)

摘要: **目的** 探讨阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 儿童血浆黏附分子水平的变化及意义。**方法** 选择2009年1月~2011年6月在新疆医科大学第一附属医院诊治的95例 OSAHS 患儿, 并选取同期健康儿童46例作为对照。检测P-选择素 (P-selectin) 和细胞间黏附分子-1 (ICAM-1), 测定各组儿童身高、体重及多导睡眠监测 (polysomnogram, PSG)。**结果** 重度 OSAHS 组的 P-selectin 浓度值为 (127.2 ± 56.3) ng/ml, 中度 OSAHS 组为 (91.5 ± 37.8) ng/ml, 轻度 OSAHS 组为 (88.2 ± 45.7) ng/ml; 对照组为 (54.5 ± 30.3) ng/ml, 4组比较差异具有统计学意义 ($F = 4.26, P < 0.05$)。4组血浆 ICAM-1 浓度值比较, 差异无统计学意义 ($F = 1.13, P > 0.05$), 肥胖儿童的 ICAM-1 浓度值高于非肥胖儿童 [(223.4 ± 46.4) ng/ml vs (137.2 ± 78.9) ng/ml], 两组比较差异具有统计学意义 ($t = 3.041, P < 0.05$); P-selection 与呼吸暂停低通气指数 (AHI)、呼吸觉醒指数 (RAI) 呈正相关 (分别为 $r = 0.28, P < 0.05$; $r = 0.19, P < 0.05$); 与指脉氧饱和度 (SpO_2 nadir) 呈负相关 ($r = -0.26, P < 0.05$)。**结论** P-selection 在轻、中、重度 OSAHS 患儿中升高, 提示 OSAHS 能诱发炎症反应的产生, 增加儿童患心血管疾患的危险性。ICAM-1 升高的因素主要归因于肥胖而非 OSAHS。

关键词: 儿童; 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 黏附分子; P-选择素

中图分类号: R766.4 文献标识码: A 文章编号: 1007-1520(2012)02-0114-04

Changes of plasma levels of adhesion molecules in children with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and the clinical significance

CHEN Zhen-Jiang, DUO Li-Kun

(Department of Pediatrics, the Affiliated Jinxiang Hospital of Jining Medical College, Jining 272200, China)

Abstract: **Objective** To explore the changes of plasma levels of adhesion molecules in children with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) and the clinical significance. **Methods** Ninety-five children with OSAHS in the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from Jan. 2009 to Jun. 2011 were selected for the study. Forty-six children were selected as healthy controls. Plasma levels of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 and P-selectin were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Height, weight were measured and body mass index (BMI) was calculated in these subjects. Polysomnography was performed. **Results** The P-selectin levels in the severe OSAHS group (127.2 ± 56.3 ng/ml) and moderate OSAHS group (91.5 ± 37.8 ng/ml) were significantly higher than that of the control group (54.5 ± 30.3 ng/ml) ($F = 4.26, P < 0.05$). The differences of ICAM-1 levels among above-mentioned groups were statistically insignificant. However, the ICAM-1 level of obese children (223.4 ± 46.4 ng/ml) was significantly higher than that of non-obese ones

基金项目: 2011年济宁医学院青年基金项目(JYQ2011KM050)。

作者简介: 陈振江, 男, 主治医师。

通讯作者: 多力坤, Email: docdk@tom.com.

(137.2 ± 78.9 ng/ml) ($t = 3.041, P < 0.05$). Furthermore, the level of P-selectin was related positively with apnea hypopnea index ($r = 0.28, P < 0.05$), respiratory arousal index ($r = 0.19, P < 0.05$) and negatively with nadir of oxygen saturation as measured by pulse oximetry ($r = -0.26, P < 0.05$). **Conclusion** Children with moderate to severe OSAHS have plasma elevations of P-selectin, a marker of platelet activation, suggesting that inflammatory processes may be elicited by OSAHS in children, and may contribute to accelerated risk for cardiovascular morbidity. In contrast, elevations in ICAM-1 are primarily associated with obesity rather than OSAHS.

Key words: Child; Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; Adhesion Molecule; P-selection

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 是儿童睡眠呼吸疾患中的常见病。它可介导儿童动脉粥样硬化的产生^[1], 使儿童产生心脑血管疾患^[2-3]。在此病理过程中, 作为炎症介质的黏附分子引发了动脉粥样硬化的始过程。笔者通过测定 OSAHS 患儿 P-选择素 (P-selection) 和细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 水平来观察其变化, 探讨其与 OSAHS 关系及临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2009 年 1 月 ~ 2011 年 6 月在济宁医学院附属金乡医院住院治疗的 95 例 OSAHS 患儿。根据中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会制定的阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊疗指南草案, 将本组患儿分为轻、中及重度 3 组^[4]。①轻度 OSAHS 组 52 例, 男 30 例, 女 16 例; 年龄 3 ~ 11 岁, 平均年龄 (6.7 ± 2.8) 岁; 5 次/h < AHI \leq 10 次/h、最低指脉 SaO₂ \leq 91%; 其中肥胖患儿 18 例; ②中度 OSAHS 组 36 例: 男 20 例, 女 16 例; 年龄 5 ~ 13 岁, 平均年龄 (7.3 ± 2.6) 岁; 10 次/h < AHI \leq 20 次/h、最低指脉 75% \leq SaO₂ \leq 84%, 其中肥胖患儿 17 例; ③重度 OSAHS 组 7 例, 男 4 例, 女 3 例; 年龄 4 ~ 12 岁, 平均年龄 (8.7 ± 3.5) 岁; AHI > 20 次/h、SaO₂ < 75%, 其中肥胖患儿 4 例。选择同期健康体检儿童 46 例作为正常对照组, 男 25 例, 女 21 例; 年龄 6 ~ 13 岁, 平均年龄 (7.7 ± 2.1) 岁; 其中肥胖患儿 11 例。排除标准: 患心肺疾病、神经肌肉系统疾病、急慢性感染、4 周内应用过激素和抗生素、糖尿病、遗传性疾病、曾行扁桃体和腺样体摘除术。

1.2 睡眠监测

1.2.1 睡眠研究 采用美国 Respironics 公司生产的 Night-owl polywin 多导睡眠仪进行睡眠监测, 包括 EEG、EOG、ECG、EMG、胸式呼吸、腹式呼吸、口鼻气流、最低 SaO₂、鼾声、体位、肢体活动等, 连续记录并自动储存在计算机中, 监测时间每晚不少于 8 h, 次日进行详细分析。所有受试者监测当日禁浓茶、咖啡及具有镇静作用等可影响睡眠的药物。

1.2.2 入选对象测身高、体重 依据肥胖的诊断标准^[5], 计算体质指数 BMI。并将研究儿童分为肥胖组与非肥胖组, 其中肥胖组 50 例, 非肥胖组 91 例。所有受试对象均于清晨空腹抽取外周静脉血 4 ml, 置于依地酸二钠 (EDTA) 抗凝试管中混匀, 2 000 r/min, 离心半径 10 cm, 离心 20 min, 收集血浆, 置于 -80℃ 冰箱保存。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验 (ELISA) 分别测定血浆 ICAM-1、P-selectin, 二者最低检出值分别为 19.5 pg/ml 及 0.078 ng/ml。试剂盒由厦门慧嘉生物科技有限公司提供, 操作步骤严格按试剂盒说明书进行。

1.3 统计学方法

应用 SPSS13.0 进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验或方差分析。计数资料以 χ^2 检验。相关因素进行线性回归分析。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血浆 P-selectin、ICAM-1 浓度值比较

一般情况比较见表 1。重度 OSAHS 组血浆 P-selectin 值为 (127.2 ± 56.3) ng/ml, 中度 OSAHS 组为 (91.5 ± 37.8) ng/ml, 轻度 OSAHS 组为 (88.2 ± 45.7) ng/ml, 对照组为 (54.5 ± 30.3) ng/ml。与对照组相比, OSAHS 各组的 P-selectin 浓度值均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($F = 4.26, P < 0.05$), 见表 2。

重度 OSAHS 组 ICAM-1 值为 (184.6 ± 22.1) ng/ml、中度组为 (172.3 ± 43.1) ng/ml、轻度组为 (165.5 ± 46.4) ng/ml、对照组为 (151.2 ± 32.3) ng/ml, 4 组浓度值比较, 差异无统计学意义 ($F = 1.13, P > 0.05$), 见

表 2。

肥胖组儿童的 ICAM-1 值为 (223.4 ± 46.4) ng/ml, 高于非肥胖儿童 ICAM 值 (137.2 ± 78.9) ng/ml, 两组比较, 差异具有统计学意义 ($t = 3.041, P < 0.05$)。

表 1 4 组患儿的相关参数比较

($\bar{x} \pm s$)

变量	对照组	轻度 OSAHS 组	中度 OSAHS 组	重度 OSAHS 组
年龄	7.7 ± 2.1	6.7 ± 2.8	7.3 ± 2.6	8.7 ± 3.5
性别(男)	25	30	16	4
体质指数	20.8 ± 5.3	21.4 ± 4.0	21.8 ± 6.4	23.7 ± 3.8
呼吸暂停低通气指数	3.4 ± 1.8	7.7 ± 4.5	11.7 ± 3.7	16.2 ± 5.3
自然觉醒指数	4.6 ± 3.3	5.4 ± 3.4	7.1 ± 2.2	10.4 ± 2.5
呼吸觉醒指数	1.4 ± 2.7	4.6 ± 2.2	6.8 ± 3.0	9.6 ± 4.7
平均血氧饱和度	98.2 ± 5.1	97.7 ± 4.0	93.7 ± 5.6	92.1 ± 11.2
指脉氧饱和度	92.7 ± 7.6	90.1 ± 10.3	88.2 ± 8.4	83.7 ± 12.4

表 2 4 组患儿血浆 P-selectin、ICAM-1 水平比较

($\bar{x} \pm s, \text{ng/ml}$)

组别	P-selectin	ICAM-1
对照组	54.5 ± 30.3	151.2 ± 32.3
OSAHS 组		
轻度	88.2 ± 45.7	165.5 ± 46.4
中度	91.5 ± 37.8	172.3 ± 43.1
重度	127.2 ± 56.3	184.6 ± 22.1
<i>F</i>	4.26	1.13
<i>P</i>	<0.05	>0.05

3 讨论

儿童 OSAHS 是指睡眠过程中频繁发生部分或全部上气道阻塞, 扰乱正常通气和睡眠结构而引起的一系列病理生理变化。是儿童临床上常见的睡眠呼吸疾患。前期研究多认为低氧血症是 OSAHS 儿童发生并发症的根源, 近年意识到了炎症因子在 OSAHS 发病中的意义。由于反复的呼吸暂停, OSAHS 儿童体内出现了氧化应激反应, 诱导形成了炎症因子网络系统, 从而加速了儿童动脉粥样硬化的过程^[6]。研究显示黏附分子在此病理过程中起着始动作用。P-selection 是细胞黏附分子中选择素家庭中的一员, 首先在激活的血小板和内皮细胞上发现^[7]。是血小板、内皮细胞活化的敏感指标, 在中性粒细胞、单核细胞与内皮粘附中起重要作用; 而且还是起趋化作用的重要递质, 在炎症反应中起始动或促进因素; 此外它还参与了免疫损伤、血栓形成及肿瘤转移的相关过程。此研究中, 笔者发现轻、中、重度 OSAHS 组的 P-selection 均升高, 且与呼吸暂停指数、呼吸觉醒指数、指脉氧饱和度有相关性, 这与成人的研究结果相符^[8]。由于 P-selection 与指脉氧饱和度有相关性提示睡眠期间血氧饱和度即使是相对轻度的改变, 也会对 P-selection 产生深刻的

2.2 P-selectin、ICAM-1 与其他变量的相关性分析

P-selectin 与 AHI 正相关 ($r = 0.28, P < 0.05$), 与呼吸觉醒指数正相关 ($r = 0.19, P < 0.05$), 与指脉氧饱和度负相关 ($r = -0.26, P < 0.05$), 与年龄、体质指数、性别无相关性; ICAM-1 与体质指数正相关 ($r = 0.11, P < 0.05$), 未发现 ICAM-1 与其它变量有相关性。

2.3 多元线性回顾分析

以 P-selectin 与 ICAM-1 为自变量, 以性别、AHI 及体质指数为因变量作线性回归分析显示: 剔除其他变量的影响后, AHI 可解释 P-selectin 浓度变异性的 11.4% ($R^2 a = 0.114; P < 0.05$), 而体质指数可解释 ICAM-1 浓度变异性的 18.2% ($R^2 a = 0.182, P < 0.05$)。

影响,最终加速了动脉粥样硬化形成的进程。关于 P-selection 升高的机制可能与睡眠期间交感神经活性增强、自由基形成,进而激活转录因子,上调黏附分子的表达有关^[9]。进一步探讨其能加速儿童动脉粥样硬化的原因,可能与下列机制有关:P-selection 参与了炎症因子网络系统的形成,加剧了血管炎性病变^[6];P-selection 一方面损伤了血管内皮细胞,使血管的功能失调;另一方面加速了血小板粘附,形成微血栓,细胞的缺血再灌注损伤加剧^[10];参与了能加速动脉硬化的低密度脂蛋白的表达调节^[11]。

人和动物的资料均显示:肥胖能使血小板的活性明显增加,且与 BMI 正相关^[12-13]。但是,此研究未发现 P-selection 与体质指数有相关性,提示儿童人群中,P-selection 与肥胖的相关性并不像成人和动物那样密切。

ICAM-1 属免疫球蛋白家族,与配体结合后,可增强白细胞与内皮细胞、白细胞间的粘附作用,促进炎症的发生,是炎症反应的标志物之一;此外还可触发效应细胞而启动免疫反应。此研究中并没有发现 OSAHS 各组与对照组的 ICAM-1 值有差异。这与 Carpagnano 等^[14]的成人研究结果有差异:OSAHS 患者的 ICAM-1 升高。其原因可能为:除受 OSAHS 因素影响外,肿瘤、吸烟、糖尿病等均是 ICAM-1 升高的混杂因素^[15-16],但在此次研究的儿童中未发现上述因素存在;另外,也可能与发病时间短,病情轻有关。为观察影响 ICAM-1 的因素,此研究进一步把研究儿童分为肥胖组与非肥胖组,发现肥胖儿童的 ICAM-1 高于非肥胖儿童。提示影响儿童 ICAM-1 升高的因素为肥胖,而非 OSAHS。

总之,与儿童心血管病变紧密相关的 P-selection 在轻、中、重度 OSAHS 患儿中升高。此病理生理过程提示:OSAHS 可诱发全身炎症反应,损伤内皮的表达功能,导致动脉硬化的形成,可结合这些生物活性分子的改变,临床上及早给予干预措施,降低远期心血管疾病的发病率和死亡率。

参考文献:

[1] Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Pillar G, et al. Cardiovascular Complications of obstructive sleep apnea syndrome: evidence from children [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2009, 51 (5): 416 - 433.

[2] Horne RS, Yang JS, Walter LM, et al. Elevated blood pressure during sleep and wake in children with sleep-disordered breathing [J]. *Pediatrics*, 2011; 128(1): 85 - 92.

[3] Bourke RS, Anderson V, Yang JS, et al. Neurobehavioral function is impaired in children with all severities of sleep disordered breathing [J]. *Sleep Med*, 2011, 12(3): 222 - 229.

[4] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊疗指南草案 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2007, 42(2): 83 - 84.

[5] 李辉,季成叶,宗心南,等. 中国 0 ~ 18 岁儿童、青少年体块指数的生长曲线 [J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47 (7): 493 - 498.

[6] Quercioli A, Mach F, Montecucco F. Inflammation accelerates atherosclerotic processes in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) [J]. *Sleep Breath*, 2010, 14(3): 261 - 269.

[7] McEver RP, Beckstead JH, Moore KL, et al. GMP-140, a platelet alpha-granule membrane protein, is also synthesized by vascular endothelial cells and is localized in Weibel-Palade bodies [J]. *J Clin Invest*, 1989, 84(1): 92 - 99.

[8] Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(6): 612 - 617.

[9] Liu Z, Miner JJ, Yago T, et al. Differential regulation of human and murine P-selectin expression and function in vivo [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(13): 2975 - 2987.

[10] 靳康,阚红伟. P-选择素对心肌缺血再灌注损伤的介导作用 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2010, 15 (2): 238 - 240.

[11] Wang Y, Wang X, Sun M, et al. NF- κ B activity-dependent P-selectin involved in ox-LDL-induced foam cell formation in U937 cell [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 411 (3): 543 - 548.

[12] Csongrádi E, Nagy B Jr, Fulop T, et al. Increased levels of platelet activation markers are positively associated with carotid wall thickness and other atherosclerotic risk factors in obese patients [J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106(4): 683 - 92.

[13] Kreutz RP, Alloosh M, Mansour K, et al. Morbid obesity and metabolic syndrome in Ossabaw miniature swine are associated with increased platelet reactivity [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2011, 4(8): 99 - 105.

[14] Carpagnano GE, Spanevello A, Sabato R, et al. Systemic and airway inflammation in sleep apnea and obesity: the role of ICAM-1 and IL-8 [J]. *Transl Res*, 2010, 155(1): 35 - 43.

[15] Park JS, Kim KM, Kim MH, et al. Resveratrol Inhibits Tumor Cell Adhesion to Endothelial Cells by Blocking ICAM-1 Expression [J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(1): 355 - 362.

[16] 孙晓强,易红良,曹振宇,等. 重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者术后红细胞的变化 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2012, 18(1): 34 - 37.

(修回日期:2012-01-05)