

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201805002 · 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征专栏 ·

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清脂多糖结合蛋白和颈动脉粥样硬化的相关性分析

闫晓娟¹, 赵欣², 饶远生¹, 王建宏¹

(1. 首都医科大学附属北京安贞医院耳鼻咽喉头颈外科中心, 北京 100029; 2. 国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院麻醉科, 北京 100045)

摘要: **目的** 评估阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 患者血清中脂多糖结合蛋白 (lipopolysaccharide-binding protein, LBP) 和颈动脉内膜中层厚度 (carotid intima-media thickness, CINT) 的关系。**方法** 选择 2015 年 5 月 ~ 2017 年 12 月在北京安贞医院耳鼻咽喉头颈外科就诊的 117 例疑似 OSAHS 患者作为研究对象, 所有患者均接受多导睡眠监测和 B 超评估 CINT。**结果** 在无 OSAHS 患者、轻 - 中度 OSAHS 患者、重度 OSAHS 患者中, 平均 LBP 浓度和 CINT 均呈增加趋势, LBP 浓度分别为 (32.1 ± 10.4)、(32.3 ± 10.8)、(38.1 ± 10.5) μg/ml, 重度 OSAHS 与轻 - 中度 OSAHS 患者相比, 血清 LBP 显著增高 ($P < 0.05$); 平均 CINT 分别为 (0.52 ± 0.08)、(0.58 ± 0.07)、(0.62 ± 0.13) mm, 重度 OSAHS 与轻 - 中度 OSAHS 患者相比, 平均 CINT 显著增高 ($P < 0.05$)。氧减饱和度指数 (oxygen desaturation index, ODI) 是一个独立于年龄、腰臀比、吸烟、高血压、高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯和空腹葡萄糖 ($P = 0.002, R^2 = 0.154$) 等因素预测血清 LBP 水平的指标。此外, 血清 LBP 可预测 CINT, 而且独立于已知动脉粥样硬化危险因素, 如肥胖 ($P < 0.001, R^2 = 0.323$)。**结论** 研究结果表明, OSAHS 患者 LBP 和 CINT 之间存在相关性, 且呈线性相关。

关键词: 脂多糖结合蛋白; 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 颈动脉粥样硬化, 颈动脉内膜中层厚度
中图分类号: R766.4 **文献标识码:** A [中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2018, 24(5): 401 - 404, 416]

Correlation analysis of serum lipopolysaccharide-binding protein and carotid atherosclerosis in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome

YAN Xiao-juan¹, ZHAO Xin², RAO Yuan-sheng¹, WANG Jian-hong¹

(1. Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China; 2. Department of Anesthesiology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Children's Medical Center, Beijing 100045, China)

Abstract: **Objective** To assess the relationship between serum lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and carotid intimal-media thickness (CINT) in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods** 117 suspected OSAHS patients visited our hospital from May 2015 to Dec 2017 were selected as the study subjects. All patients received polysomnography and CINT assessment by B-mode ultrasound. **Results** LBP concentrations and average CINT increased from patients without OSAHS to those with mild-moderate and severe OSAHS [from (32.1 ± 10.4) to (32.3 ± 10.8) to (38.1 ± 10.5) μg/ml, $P = 0.017$; from (0.52 ± 0.08) to (0.58 ± 0.07) to (0.62 ± 0.13) mm, $P = 0.006$, respectively]. Oxygen desaturation index (ODI) was a predictor of serum LBP level independent of age, waist-to hip ratio (WHR), smoking, hypertension, HDL cholesterol, triglycerides and fasting glucose ($P = 0.002, R^2 = 0.154$). Furthermore, serum LBP predicted CINT independently of known risk factors of atherosclerosis including obesity ($P < 0.001, R^2 = 0.323$). **Conclusion** There is a correlation between LBP and CINT in a linear manner in patients with OSAHS.

基金项目: 中国博士后科学基金(2014M560909); 首都医科大学基础临床合作基金(12JL36); 首都医科大学校长基金(11JYY65)。
作者简介: 闫晓娟, 女, 主治医师。
通信作者: 王建宏, Email: wjh197099@sina.com.cn

Key words: Lipopolysaccharide-binding protein; Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; Carotid atherosclerosis, carotid intima-media thickness

[Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2018, 24(5): 401–404, 416]

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 特征是在睡眠时反复发作的上呼吸道阻塞, 与睡眠中缺氧和呼吸暂停有关。急性和重复呼吸暂停可引起交感神经系统活动、血压和心率激增。所以 OSAHS 患者心血管疾病发生率和死亡率明显增高。此外, OSAHS 患者亚临床动脉粥样硬化标志物颈动脉内膜中层厚度 (carotid intima-media thickness, CINT) 也增高^[1]。而脂多糖结合蛋白 (lipopolysaccharide-binding protein, LBP) 水平可反映代谢内毒素血症, 也是动脉粥样硬化独立预测因子^[2]。虽然 OSAHS 患者 CINT 增加, 但是 OSAHS 患者中血清 LBP 在早期动脉粥样硬化中所起的作用未见相关报道。因而, 本研究旨在评估 OSAHS 患者血清中 LBP 和 CINT 的相关性。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选择 2015 年 5 月~2017 年 12 月期在我院就诊的 117 例疑似 OSAHS 男性患者作为研究对象, 年龄 35~60 岁, 平均年龄 (46.5 ± 9.6) 岁, 根据 OSAHS 严重程度^[3] 将患者分为 3 组, 即无 OSAHS 组 (10 例), 轻-中度 OSAHS 组 (50 例), 重度 OSAHS 组 (57 例)。研究对象中, 41 例患者伴有高血压, 使用以下抗高血压药物, 血管紧张素转换酶抑制剂 ($n=25$)、血管紧张素受体拮抗剂 ($n=6$)、利尿剂 ($n=6$)、钙离子拮抗剂 ($n=14$) 和 β -受体阻滞剂 ($n=17$)。排除标准: ①严重心血管疾病; ②脑中风; ③其他类型慢性呼吸道疾病; ④糖尿病; ⑤甲状腺功能减退; ⑥经常使用镇静剂、抗抑郁剂或抗精神病药物。所有受试者或其家属均签署知情同意书。

1.2 多导睡眠监测

所有受试者进行整夜多导睡眠监测 (polysomnography, PSG)。PSG 通道包括 4 个脑电图 2 个眼电图及 2 个心电图通道。记录受试者身体位置、呼吸监测与鼻腔气流。同时记录受试者睡眠呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI) 和氧饱和度指数 (oxygen desaturation index, ODI) 及血氧饱和度 (SpO_2)。根据严重程度将 OSAHS 患者分为 3 类, AHI 5~15 次/h 患者为轻度 OSAHS, AHI 15~30 次/h 患者

为中度 OSAHS, AHI >30 次/h 患者为重度 OSAHS^[3]。

1.3 实验室检测

抽取受试者空腹血, 离心后, -70°C 保存。实验室分析包括甘油三酯、胆固醇、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、载脂蛋白 A-I (ApoA-I)、载脂蛋白 B (ApoB)、胰岛素、LBP 和中性粒细胞计数等。

1.4 CINT 检测

由经验丰富的同一 B 超医师使用同一台颈动脉超声, 以颈动脉管腔-内膜界面前缘至中层-外膜膜界面前缘的垂直距离作为 CINT, 最后取受试者左右两侧 CINT 的平均值。

1.5 统计学分析

实验数据采用 SPSS 21.0 统计软件进行分析。持续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 分类变量以百分数表示。持续变量比较采用方差分析, 分量变量比较采用卡方检验。采用 Pearson 积差相关分析进行相关性分析, 采用多元线性回归模型分析 CINT 独立预测因子。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基线特征

如表 1 所示, 患者年龄、体重指数 (BMI)、颈围、腰臀比、收缩压和舒张压均与 OSAHS 严重程度有关, 组间比较差异均具有统计学意义 (P 均 < 0.05)。患者 PSG 监测中, AHI、ODI、 SpO_2 的变化与 OSAHS 严重程度有关, 重度 OSAHS 患者更明显 (P 均 < 0.01)。

2.2 血脂和胰岛素敏感性分析

在无 OSAHS、轻-中 OSAHS、重 OSAHS 患者中, 血清 LDL/HDL 比率、载脂蛋白 B 水平和 ApoA-I/ApoB 比率显著增加 (P 均 < 0.05)。此外, 空腹血糖、胰岛素和胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 均随 OSAHS 严重程度而增加, 重度 OSAHS 患者与无 OSAHS 患者相比明显增高 ($P < 0.05$), 具体数据见表 2。

2.3 LBP 检测分析

在无 OSAHS、轻-中度 OSAHS、重度 OSAHS 患者中, LBP 浓度呈增加趋势。重度 OSAHS 与轻-中度 OSAHS 患者相比, 血清 LBP 显著增高 ($P < 0.05$), 见表 2。调整年龄和体重指数后, 血清 LBP 水平与颈围、腰臀比和 ODI 显著相关 (表 3)。

表 1 3 组受试者基本特征和 PSG 指标比较($\bar{x} \pm s$)

变量	无 OSAHS($n=10$)	轻-中 OSAHS($n=50$)	重度 OSAHS($n=57$)	全部人群($n=117$)	P
年龄(岁)	36.3±10.2	45.3±9.3	49.4±8.4 [*]	46.5±9.6	0.003
BMI(kg/cm ²)	26.9±2.5	29.4±3.7	31.7±4.6 ^{*†}	30.3±4.3	0.002
颈围(cm)	41±3	42±5	44±4 ^{*†}	43±4	0.005
腰臀比	0.95±0.08	0.98±0.06	1.00±0.04 [*]	0.98±0.06	0.018
吸烟(例)	1(10%)	11(22%)	11(19.3%)	23	0.685
收缩压(mmHg)	110.5±8.1	123.9±12.4	130±13.8 ^{*†}	125.7±13.6	0.002
舒张压(mmHg)	76.0±9.5	80.1±8.7	84.7±8.3 ^{*†}	82.0±9.2	0.003
NREM(min)	349±58	354±47	367±39	359±46	0.305
SWS(min)	79±21	71±38	57±35	65±36	0.068
REM(min)	66±23	74±31	65±28	69±26	0.237
AHI(次/h)	2.8±1.2	16.3±6.7 [*]	50.1±18.8 ^{*†}	32.0±23.3	<0.001
ODI(次/h)	2.0±1.7	11.6±8.6	45.6±22.5 ^{*†}	27.2±24.7	<0.001
SpO ₂ <90%(min)	0.0±0.3	2.9±7.2	46.0±64.9 ^{*†}	21.6±48.4	<0.001
SpO ₂ (%)	92.2±1.7	86.6±5.6 [*]	73.0±12.7 ^{*†}	80.5±12.5	<0.001

注:NREM:非快速眼动;SWS:慢波睡眠;REM:快速眼动;SpO₂:血氧饱和度;ODI:氧减饱和度指数;* $P<0.05$:与无 OSAHS 比较;† $P<0.05$:与中、重度 OSAHS 比较

表 2 3 组受试者血脂和糖代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)

变量	无 OSAHS($n=10$)	轻-中度 OSAHS($n=50$)	重度 OSAHS($n=57$)	全部人群($n=117$)	P
胆固醇(mmol/L)	4.61±0.73	5.30±0.97	5.42±1.04	5.30±1.02	0.063
甘油三酯(mmol/L)	1.31±0.52	1.52±0.65	2.12±1.38	1.79±1.13	0.095
HDL(mmol/L)	1.14±0.24	1.26±0.35	1.11±0.26	1.18±0.26	0.097
LDL(mmol/L)	3.00±0.76	3.41±0.83	3.54±0.85	3.44±0.83	0.176
LDL/HDL 比值	2.72±0.82	2.83±0.83	3.23±0.71 [†]	3.02±0.78	0.018
ApoA-I(g/L)	1.48±0.23	1.61±0.35	1.54±0.24	1.56±0.26	0.247
ApoB(g/L)	0.89±0.18	1.00±0.23	1.07±0.23 [*]	1.02±0.23	0.034
ApoB/ApoA-I	0.61±0.13	0.64±0.19	0.70±0.16	0.67±0.18	0.047
空腹血糖(mmol/L)	4.77±0.56	5.00±0.54	5.31±0.78 [*]	5.13±0.69	0.025
空腹胰岛素(mmol/L)	7.35±2.27	11.37±6.73	13.68±10.06 [*]	12.18±8.53	0.028
HOMA-IR	1.56±0.53	2.56±1.57	3.31±2.84 [*]	2.85±2.32	0.007
LBP(μg/ml)	32.1±10.4	32.3±10.8	38.1±10.5	35.8±10.6	0.017

注:HDL:高密度脂蛋白;LDL:低密度脂蛋白;Apo:载脂蛋白;HOMA-IR:胰岛素抵抗指数;* $P<0.05$:与无 OSAHS 比较;† $P<0.05$:与中、重度 OSAHS 比较

表 3 LBP 与动脉粥样硬化危险因素相关性分析

变量	Pearson 系数	P	Beta 系数	P
年龄	0.168	0.074	-	-
BMI	0.275	0.004	-	-
颈围	0.324	0.002	0.263	0.038
腰臀比	0.345	0.003	0.252	0.027
总胆固醇	0.087	0.363	0.054	0.574
HDL	-0.126	0.193	-0.043	0.654
甘油三酯	0.123	0.204	0.075	0.418
LDL/HDL 比值	0.196	0.045	0.096	0.337
ApoB	0.115	0.223	0.076	0.438
ApoB/ApoA-I	0.116	0.225	0.032	0.754
空腹血糖	0.172	0.065	0.044	0.649
HOMA-IR	0.253	0.008	0.168	0.081
动脉高血压	0.283	0.002	0.196	0.056
AHI	0.306	0.001	0.185	0.103
ODI	0.334	0.004	0.238	0.048
中性粒细胞计数	0.128	0.183	0.046	0.615

注:HDL:高密度脂蛋白;LDL:低密度脂蛋白;Apo:载脂蛋白;HOMA-IR:胰岛素抵抗指数;ODI:氧减饱和度指数

多元回归分析表明,ODI 可独立于年龄、腰臀比、吸烟、高血压、高密度脂蛋白、胆固醇、甘油三酯和空腹葡萄糖等因素预测血清 LBP 水平($P=0.002,R^2=0.154$)。

2.4 CIMA 检测

在无 OSAHS、轻-中度 OSAHS、重度 OSAHS 患者中,右侧和左侧 CIMA 均呈增加趋势(P 值分别是 0.007 和 0.003)。在无 OSAHS、轻-中度 OSAHS、重度 OSAHS 患者中,平均 CIMA 均呈增加趋势。重度 OSAHS 与轻-中度 OSAHS 患者相比,平均 CIMA 显著增高($P<0.05$),见表 4。

2.5 平均 CIMA 与血清 LBP 水平相关性分析

如图 1 所示,平均 CIMA 与血清 LBP 水平之间存在直接关联($r=0.285,P=0.003$)。多元回归分析中,平均 CIMA 作为因变量,年龄、腰臀比、ODI、动脉高血压、胆固醇、吸烟和血清 LBP 水平作为自变量,血清 LBP 可预测 CIMA,而且独立于已知动脉粥样硬化

表 4 3 组受试者 CIMENT 比较 (mm, $\bar{x} \pm s$)

变量	无 OSAHS(<i>n</i> = 10)	轻 - 中 OSAHS(<i>n</i> = 50)	重度 OSAHS(<i>n</i> = 57)	全部人群(<i>n</i> = 117)	<i>P</i>
右侧 CIMENT	0.53 ± 0.09	0.57 ± 0.07	0.61 ± 0.10 * †	0.58 ± 0.09	0.007
左侧 CIMENT	0.52 ± 0.09	0.60 ± 0.08	0.64 ± 0.12 * †	0.61 ± 0.11	0.003
平均 CIMENT	0.52 ± 0.08	0.58 ± 0.07	0.62 ± 0.13 *	0.60 ± 0.08	0.006

备注: * *P* < 0.05; 与无 OSAHS 比较; † *P* < 0.05; 与轻、中度 OSAHS 比较

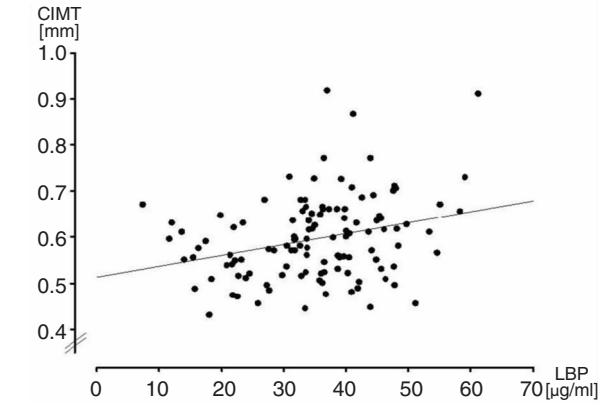


图 1 平均 CIMENT 与 LBP 水平的线性关系

危险因素,如肥胖等(*P* < 0.001, *R*² = 0.323)。

3 讨论

本研究主要评估 OSAHS 严重程度与亚临床动脉粥样硬化之间的关系。以往研究指出,儿童 OSAHS 存在内毒素血症,成人打鼾和与高 LBP 之间存在相关性^[4]。但是这些研究并没有评估 OSAHS 对 LBP 水平的独立影响,也没有评估 LBP 对临床或亚临床动脉粥样硬化的影响。因此,通过对 OSAHS 严重程度、血清 LBP 水平和 CIMENT 联合评估,我们的研究首次表明,反映 OSAHS 严重程度的 ODI 与 LBP 有关,而 LBP 与成年 OSAHS 患者 CIMENT 增加有关,与肥胖等因素无关。

LBP 是一种由肝细胞、肠上皮细胞和脂肪细胞生成的生物标志物,是对肠道微生物易位的反应^[5]。LBP 在多种病理状态下结合脂多糖,与内毒素血症主要临床症状相关^[6]。与以往报道一致,本研究结果表明 LBP 和腰臀比及胰岛素敏感性存在相关性^[7],并提出血清 LBP 是 OSAHS 独立影响因素。由于重复呼吸暂停和呼吸减弱导致睡眠中出现间歇性缺氧^[8]。最近研究发现,ODI 可反映睡眠时间歇性低氧血症,可以预测 OSAHS 患者动脉高压^[9]。本研究进一步证实了缺氧的作用,而且 ODI 与血清 LBP 水平存在相关性,与其他因素无关。

最近的研究表明,血清 LBP 是心血管疾病发病

率和死亡率独立预测因子。有研究证实了血清 LBP 和 CIMENT 之间的相关性^[10]。另外,有研究显示,与血管造影为阴性的患者相比,冠脉造影诊断为冠心病患者的 LBP 明显增加;LBP 是心血管死亡率一个重要且独立的预测指标^[2]。此外,在其他疾病如慢性腹膜透析患者中,血清 LBP 和 CIMENT 之间也存在关联。本研究证实,血清 LBP 与严重 OSAHS 患者 CIMENT 增加相关,与其他动脉粥样硬化的危险因素无关。据我们所知,这是首次证实 OSAHS 患者 LBP 与亚临床动脉粥样硬化之间存在关联。多项研究表明,OSAHS 与高血压、代谢综合征、全身性炎症和氧化应激等动脉粥样硬化危险因素有关^[11-12]。本研究及以往的报道均提示 LBP 可能是动脉粥样硬化的额外危险因素。LBP 是第一个与脂多糖结合并将其传递给细胞靶点的蛋白,因此其是激活先天免疫反应的第一步,它在动脉粥样硬化的病理生理过程中起着重要的作用^[13-14]。

综上所述,本研究表明,OSAHS 患者 LBP 和 CIMENT 之间存在相关性。未来需要进一步的研究来明确 LBP 导致动脉粥样硬化的病理机制。

参考文献:

[1] Dewan NA, Nieto FJ, Somers VK. Intermittent hypoxemia and OSA: implications for comorbidities[J]. Chest, 2015, 147(1):266 - 274.

[2] Lepper PM, Kleber ME, Grammer TB, et al. Lipopolysaccharide-binding protein (LBP) is associated with total and cardiovascular mortality in individuals with or without stable coronary artery disease-Results from the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study (LURIC)[J]. Atherosclerosis, 2011, 219(1):291 - 297.

[3] Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine[J]. J Clin Sleep Med, 2012, 8(5):597 - 619.

[4] Sun L, Pan A, Yu Z, et al. Snoring, inflammatory markers, adipokines and metabolic syndrome in apparently healthy Chinese[J]. PLoS One, 2011, 6(11):e27515.

[5] Patel PN, Shah RY, Ferguson JF, et al. Human experimental endotoxemia in modeling the pathophysiology, genomics, and thera

(下转第 416 页)