

• 临床检验研究论著 •

持续气道正压通气对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者血 ICAM-1 的影响*

刘远程[△], 刘 毅, 钱效森, 李浩波, 魏 棉
(民航总医院呼吸内科, 北京 100123)

摘 要:目的 评价阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)血清细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平及持续气道正压通气治疗(CPAP)对 OSAS 患者血清 ICAM-1 水平的影响。方法 收集 20 例健康对照者及 20 例 OSAS 患者的临床资料, 回顾性分析两组患者多导睡眠呼吸监测结果, 比较两组血清 ICAM-1 水平的差异; 比较持续气道正压通气治疗前后 OSAS 患者血清 ICAM-1 水平的差异。结果 OSAS 组患者治疗前血清 ICAM-1 含量为 $(105.26 \pm 37.470) \mu\text{g/L}$, 健康对照组血清 ICAM-1 含量为 $(99.98 \pm 18.78) \mu\text{g/L}$, 两组比较差异有统计学意义, $P=0.018$ 。经过 CPAP 治疗 3 个月后, OSAS 组患者血清 ICAM-1 水平降至 $(93.34 \pm 21.24) \mu\text{g/L}$, 与治疗前血清 ICAM-1 水平比较, 两组差异有统计学意义, $P=0.037$ 。结论 OSAS 患者血清 ICAM-1 水平升高, 持续气道正压通气治疗可有效降低 OSAS 患者血清 ICAM-1 水平。

关键词:阻塞性睡眠呼吸暂停; 持续气道正压通气; 细胞间黏附分子-1
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.04.006 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2013)04-0398-02

Effect of continuous positive airway pressure on blood ICAM-1 in obstructive sleep apnea syndrome patients*
Liu Yuancheng[△], Liu Yi, Qian Xiaosen, Li Haobo, Wei Jin
(Department of Pulmonary Internal Medicine, Civil Aviation General Hospital, Beijing 100123, China)

Abstract:Objective To analyze the influence of continuous positive airway pressure(CPAP) on serum intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) in patients with obstructive sleep apnea syndrome(OSAS). **Methods** Clinical data and PSG results were collected in 20 patients with OSAS and 20 healthy subjects. Serum ICAM-1 level in all subjects were detected by ELISA method. **Results** Serum ICAM-1 content in OSAS patients was $(105.26 \pm 37.47) \mu\text{g/L}$ and in healthy controls was $(99.98 \pm 18.78) \mu\text{g/L}$. Serum levels of ICAM-1 between the two groups were significantly different ($P=0.018$). After 3 months treatment of CPAP, serum ICAM-1 level in OSAS patients fell to $(93.34 \pm 21.24) \mu\text{g/L}$, which was significantly different with that before treatment ($P=0.037$). **Conclusion** Serum ICAM-1 content in OSAS patients might be greatly improved. CPAP treatment could effectively reduce serum ICAM-1 in OSAS patients.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome; continuous positive airway pressure; intercellular adhesion molecule-1

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)是一种常见的慢性疾病,其主要特征是睡眠时反复发生的上气道完全和(或)部分阻塞,伴有反复发作的间歇性低氧血症和(或)高碳酸血症,可造成睡眠结构紊乱,出现一系列临床症状。OSAS 是心脑血管疾病包括高血压发病的最重要危险因素之一,持续气道正压通气治疗(continuous positive airway pressure, CPAP)后 OSAS 患者心脑血管疾病发生风险降低。尽管 OSAS 引起的低氧血症可能是心血管疾病发生的主要原因,但其确切的发病机制目前尚不清楚^[1-2]。有研究认为,OSAS 可能通过激活细胞间黏附分子,促进循环中炎症介质的增加从而引起心血管损害^[3]。本研究初步探讨 OSAS 患者血液中细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平的变化及 CPAP 治疗对 OSAS 患者血液中 ICAM-1 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 实验组:收集 2010 年 1 月至 2011 年 1 月在民航总医院睡眠中心行多导睡眠监测(polysomnography, PSG)确诊为 OSAS 并接受 CPAP 治疗的患者共 20 例。健康对照组:选择年龄及体质量匹配的健康志愿者 20 例。排除标准:两组患者均无高血压及冠心病史,无糖尿病史,无口服减肥药物史及口服他汀类降脂药物史。

1.2 多导睡眠监测 所有研究对象均在睡眠实验室进行整夜多导睡眠监测。PSG 仪器采用澳大利亚康迪公司生产的多导睡眠监测系统。依据 2003 年中华医学会睡眠呼吸障碍组确定的标准诊断 OSAS。

1.3 CPAP 治疗 本研究中所有 OSAS 患者均在确诊后 1 周内睡眠实验室进行 CPAP 压力滴定,以后每夜坚持 4 h 以上 CPAP 治疗。连续治疗 3 月后,再次行多导睡眠监测及抽血检测 ICAM-1 水平。

1.4 观察指标 (1)一般资料:年龄(岁)分布、体质量指数(BMI, kg/m^2)、AHI、最低血氧饱和度(Lowest $\text{SpO}_2\%$, $\text{LS-pO}_2\%$)。(2)血清指标:于 PSG 监测第 2 日及 CPAP 治疗 3 个月后抽取清晨静脉血进行生化及 ICAM-1 检测。ICAM-1 的血清浓度通过 ELISA 法检测。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 11.0 版本进行统计分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较通过两独立样本 t 检验得出。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 OSAS 患者与健康对照者临床资料比较及睡眠监测资料分析 从表 1 可以看出,OSAS 组患者与健康对照组相比,年龄、体质量指数差异均无统计学意义($P > 0.05$)。OSAS 组患

* 基金项目:首都医学发展科研基金资助项目(2009-3168);民航总医院科研基金资助项目(200902)。作者简介:刘远程,男,主治医师,主要从事呼吸专业研究。[△] 通讯作者, E-mail:lych5956@163.com。

者 AHI 为 40.87 ± 14.33 /h, 健康对照组研究对象 AHI 为 (3.05 ± 1.02) /h, 两组比较差异有统计学意义, $P < 0.01$ 。OS-AS 组患者最低血氧饱和度为 $(75.15 \pm 10.72)\%$, 健康对照组研究对象 AHI 为 $(96.10 \pm 1.94)\%$, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

项目	健康对照组	OSAS 组	P
年龄(岁)	48.30±17.07	45.80±15.45	0.834
体质量指数(kg/m ²)	27.33±5.41	26.99±3.85	0.445
AHI(/h)	3.05±1.20	40.87±14.33	<0.01
最低 SpO ₂ (%)	96.10±1.94	75.15±10.72	<0.01

2.2 CPAP 治疗前后 OSAS 患者血 ICAM-1 水平比较 从图 1 可以看出, OSAS 患者治疗前血清 ICAM-1 水平为 (105.26 ± 37.47) μ g/L, 健康对照组血 ICAM-1 水平为 (99.98 ± 18.78) μ g/L, 两组患者 ICAM-1 水平差异有统计学意义, $P = 0.018$ 。治疗 3 个月后 OSAS 患者血 ICAM-1 水平降至 (93.34 ± 21.24) μ g/L; 与治疗前相比, 两组差异有统计学意义, $P = 0.037$ 。

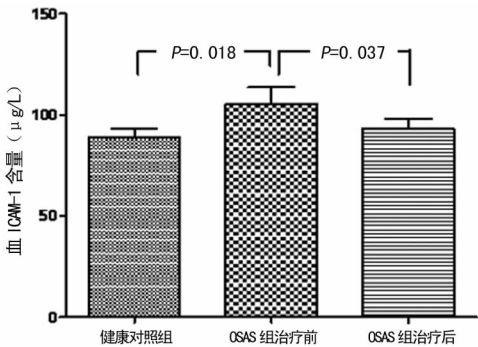


图 1 CPAP 治疗前后 OSAS 患者及健康对照者血 ICAM-1 水平

3 讨 论

ICAM-1 属于免疫球蛋白超家族成员, 外周血的白细胞在静止状态下只表达少量的 ICAM-1, 而活化的 T 细胞、单核细胞以及血管内皮细胞可见 ICAM-1 的分布。在炎症时, 血管内皮细胞的 ICAM-1 表达达到高峰。在动脉粥样硬化、糖尿病及高脂血症等疾病状态下, 血清循环 ICAM-1 明显升高。ICAM-1 介导白细胞之间、白细胞与血管内皮细胞之间的黏附增加, 从而阻塞微血管, 导致微循环障碍。同时使黏附于血管内皮细胞的白细胞活化, 产生和释放氧自由基、血管活性物质如白三烯纤维蛋白降解产物等, 加重血管内皮细胞损伤, 导致血管管腔狭窄和血管收缩, 使血压升高, 组织微循环量减少, 引起心、脑、肾等主要脏器功能障碍。细胞因子通过激活了的黏附分子黏附于微血管内膜上发挥作用。细胞因子迁移到炎症区域发挥作用需要 ICAM-1 等参加。OSAS 与高血压、心血管系统疾病关系密切, 反复发作的低氧血症是其重要的病理生理基础。因此 OSAS 患者血液 ICAM-1 的变化也引起研究者的注意。

本研究发现, 不合并高血压及冠心病的中重度 OSAS 患者其血液中 ICAM-1 的含量明显高于健康对照组; 循环黏附分子的持续升高提示 OSAS 患者血管内皮的持续性炎症。CPAP 是 OSAS 治疗的最有效途径之一。本研究还发现, OSAS 患者经过 CPAP 治疗 3 个月后, 不仅夜间缺氧状况有效改善, 而且

其血清 ICAM-1 含量显著下降。这提示 CPAP 治疗可能会通过减少 ICAM-1 表达, 起到保护血管内皮细胞的作用, 减少 OSAS 相关心脑血管并发症的发生和发展。

Zamarrón-Sanz 等^[4]曾对 41 例 OSAS 患者进行研究, 发现 OSAS 患者血液 ICAM-1、E-选择素和内皮素 1 的水平升高, ICAM-1 水平与夜间最低血氧正相关; 因此推测 ICAM-1 表达升高可能为 OSAS 患者夜间低氧所致^[4]。El-Solh 等^[5]研究表明, 合并中至重度 OSAS 的冠心病患者血 ICAM-1 的含量显著高于没有 OSAS 的冠心病患者; 而且黏附分子水平与 AHI 呈正相关。Zamarrón 等^[6]对 20 例 OSAS 患者及 17 例健康对照进行研究, 发现 OSAS 患者血清 ICAM-1、内皮素-1 以及纤溶酶原激活物抑制物-1 均升高; 经过 12 个月的 CPAP 治疗后, OSAS 患者血清 ICAM-1 基本降至正常。Arnaud 等^[7]通过对间歇性缺氧 C57BL6 小鼠进行研究发现, 间歇性缺氧可以诱导全身炎症反应, 促进脾脏淋巴细胞增殖, 促进 ICAM-1 在肠系膜血管的表达, 提示炎症因子途径可能是间歇性缺氧导致血管损伤的重要机制之一。Carpagnano 等^[8]对 12 例肥胖 OSAS 患者, 10 例非肥胖 OSAS 患者, 10 例单纯肥胖者及 8 例健康对照进行研究, 发现肥胖 OSAS 组、非肥胖 OSAS 组及单纯肥胖组患者 ICAM-1 表达高于健康对照组, 并且 ICAM-1 的水平与 AHI、血氧低于 90% 的睡眠时间、BMI 及颈围呈正相关。

OSAS 促进 ICAM-1 表达其可能的机制有: (1) 与夜间反复发作的低氧血症有关; (2) 频繁的觉醒导致睡眠片段化。睡眠片段化又与代谢及炎症的失调相关, 会促使细胞因子生成水平增高; (3) OSAS 导致白介素-6、肿瘤坏死因子, C 反应蛋白水平增高, 这些细胞因子的激活能够增加 ICAM-1 的表达, 加重血管内皮炎症反应^[9-13]。

综上所述, 本研究显示 OSAS 可能通过低氧血症及睡眠片段化等途径, 激活循环细胞间黏附分子, 参与心血管疾病的发生与发展; CPAP 治疗可以减少 ICAM-1 表达, 进而起到保护血管内皮细胞的作用。

参考文献

[1] Kono M, Tatsumi K, Saibara T, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome [J]. Chest, 2007, 131(5): 1387-1392.

[2] Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome [J]. Chest, 2008, 134(5): 686-692.

[3] Chung S, Yoon IY, Lee CH, et al. The association of nocturnal hypoxemia with arterial stiffness and endothelial dysfunction in male patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. Respiration, 2010, 79(2): 363-369.

[4] Zamarrón-Sanz C, Ricoy-Galbaldon J, Gude-Sampedro F, et al. Plasma levels of vascular endothelial markers in obstructive sleep apnea [J]. Arch Med Res, 2006, 37(4): 552-555.

[5] El-Solh AA, Mador MJ, Sikka P, et al. Adhesion molecules in patients with coronary artery disease and moderate-to-severe obstructive sleep apnea [J]. Chest, 2002, 121(11): 1541-1547.

[6] Zamarrón C, Riveiro A, Gude F. Circulating levels of vascular endothelial markers in obstructive sleep apnoea syndrome. Effects of nasal continuous positive airway pressure [J]. Arch Med Sci, 2011, 7(6): 1023-1028.

[7] Arnaud C, Beguin PC, Lantuejoul S, et al. The (下转第 401 页)

表 1 4 种不同 HBV 感染模式血清及乳汁 HBV-DNA 结果比较

组别	n	血清 HBV-DNA		乳汁 HBV-DNA		血清 HBV-DNA	乳汁 HBV-DNA
		阳性数(n)	阳性率(%)	阳性数(n)	阳性率(%)	定量对数值	定量对数值
A 组	186	175	94.1	129	69.4	7.21±0.84	6.03±1.15
B 组	26	24	90.9	16	61.5	7.02±0.79	5.80±0.95
C 组	104	56	54.3	33	31.7	4.79±0.68	4.16±0.82
D 组	69	24	35.0	16	23.2	4.42±0.59	3.92±0.63
合计	385	279	72.5	194	50.4	—	—

—:无数据。

3 讨 论

母乳喂养是婴儿获取营养成分和免疫物质的重要方法,是婴儿的天然食品^[4]。但是,对于感染 HBV 的产妇来说,母乳喂养是增加婴儿感染 HBV 的一种途径。乙型肝炎是一种严重危害人类健康的世界性传染病,母婴传播是中国 HBV 传播的一个重要途径,也是导致中国乙型肝炎高发的重要原因。据文献^[5]报道 HBV 携带者母亲,其子女约有 38%~58% HBsAg 呈阳性。

HBV 母婴传播主要有宫内感染、产道感染和产后感染 3 个途径,其中,产后感染的主要介质是母乳^[6]。有研究通过乳母血清 HBV 指标进行判定,指出 HBsAg 阳性与 HBeAg、抗-HBc IgM 或 HBcAg 并存时,乳汁有一定的传染性,不宜哺乳^[7]。另外,早期的母乳中含有大量的淋巴细胞,存在 HBV-DNA 在母乳中整合和复制为 HBV 的可能性。当婴儿口腔、咽、食道、胃、肠道等任何一处消化道黏膜发生炎性水肿、渗出时,母乳中的 HBV 则能够通过毛细血管进入婴儿血液循环,引起 HBV 感染。

HBeAg 是 HBV 核心基因的一部分,在 HBV 复制过程中由前 C 基因与 C 基因一起产生一个 P25 前体多肽链,再经转膜作用及自身消化剪去头尾两段,最终形成 HBeAg^[8]。HBeAg 是反映 HBV 活跃复制的指标,其为阳性提示具有较强的传染性,HBV-DNA 与 HBeAg 的存在呈正相关^[9],HBV-DNA 阳性直接反映 HBV 感染的存在,它本身就具有传染性。母乳喂养只是垂直传播 HBV 的一种途径,对新生儿而言,宫内感染和产时感染可能有更大的概率,HBeAg、HBV-DNA 阳性是 HBV 宫内感染的高危因素^[11]。本文结果显示,血清 HBeAg 阳性组(A、B 组)的产妇血清 HBV-DNA、乳汁 HBV-DNA 阳性率和病毒载量均高于其他模式的 HBV 感染产妇。乳母血清中 HBV 感染程度与乳汁中 HBV-DNA 水平呈正相关关系,即乳母血清中 HBV 感染程度越高则乳汁中 HBV-DNA 阳性率及病毒载量越高。

综上所述,检测初乳 HBV 标志物为判断 HBV 血清标志

物阳性的母亲是否适宜哺乳提供了直接的依据。同时检测血清中 HBV-DNA,两者联合对于判断是否能提倡母乳喂养有积极的意义。对于乳汁 HBV 标志物全阴性且血清 HBV-DNA 处于正常范围的产妇提倡母乳喂养,对于乳汁 HBsAg 为阳性其余标志物均阴性的产妇,且血 HBV-DNA 处于正常范围的产妇应谨慎考虑是否母乳喂养,而对于乳汁 HBsAg、HbeAg 均为阳性且 HBV-DNA>10⁶ IU/mL 的产妇不宜母乳喂养。

参考文献

[1] 吴英. 550 例 HBV 6 种感染模式与肝功能状况分析[J]. 国际检验医学杂志, 2008, 29(5): 414-415.

[2] 王晓东, 张立梅, 李凤焕, 等. 感染 HBV 产妇乳汁乙型肝炎病毒标志物检测的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(9): 907-908.

[3] 彭文伟. 传染病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 18.

[4] 孟钊, 肖小敏, 何明娇, 等. 乙肝免疫球蛋白阻断乙型肝炎病毒母婴垂直传播的研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2005, 13(1): 49-51.

[5] 黄莲芬. 乙肝病毒感染或携带产妇检测乳汁乙肝病毒 DNA 结果分析[J]. 中国医药导报, 2011, 8(22): 90-93.

[6] 林红, 陈林俊. 1 495 例孕产妇传染病标志物检测结果分析[J]. 江西医学检验杂志, 2006, 24(4): 374-375.

[7] 朱云霞, 张华, 邹怀宾, 等. 乙肝病毒携带产妇乳汁的 HBV-DNA 研究[J]. 中国当代医药, 2010, 17(25): 7-9.

[8] 罗志舜, 郑逊. HBsAg 阳性产妇母乳喂养与乙型肝炎病毒母婴传播的相关性研究[J]. 福建医药杂志, 2010, 32(5): 45-47.

[9] 苑妹, 王青. 不同乙肝五项模式乙型肝炎患者血清 HBV-DNA 检测结果及其意义[J]. 医学检验与临床, 2008, 19(5): 62-63.

[10] 桂丹, 王欢. 乙型肝炎病毒血清学标志物与乙肝 DNA 相关性探讨[J]. 中华中西医杂志, 2009, 8(12): 63-64.

[11] 王奕芳, 顾春美. 乙肝病毒携带产妇乳汁乙肝病毒标志物检测及分析[J]. 中国实用医药, 2011, 6(17): 12-13.

(收稿日期: 2012-10-09)

(上接第 399 页)

inflammatory preatherosclerotic remodeling induced by intermittent hypoxia is attenuated by RANTES/CCL5 inhibition[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(6): 724-731.

[8] 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.

[9] Young T, Palta 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] Ip MS, Lam B, Tang LC, et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences[J]. Chest, 2004, 125(1): 127-

134.

[11] Udwadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 169(2): 168-173.

[12] Sharma SK, Kumpawat S, Banga A, et al. Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in a population of Delhi, India[J]. Chest, 2006, 130(1): 149-156.

[13] Udwadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 169(2): 168-173.

(收稿日期: 2012-08-28)