

## OSAHS 患者 CPAP 治疗前后血浆 食欲素 A 变化的意义

方卫华<sup>1</sup>, 严 星<sup>1</sup>, 万新虎<sup>2</sup>, 陈友东<sup>1</sup>

(1. 解放军第 82 医院内科, 江苏淮安 223001; 2. 南京军区联勤部淮阴干休所, 江苏淮安 223001)

[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) 患者血浆食欲素 A (Orexin-A) 变化, 以及经鼻持续气道正压通气 (nasal continuous positive airway pressure, nCPAP) 治疗对其影响。方法 选取中度、重度 OSAHS 患者 33 例, 另选取单纯肥胖者 28 例作为对照组, 采用多道睡眠图仪对所有对象进行夜间睡眠监测, 记录暂停低通气指数 (AHI)、微觉醒指数 (MAI)、最低血氧饱和度 (LSaO<sub>2</sub>) 和平均血氧饱和度 (MSaO<sub>2</sub>), 并用放射免疫法测定血浆食欲素 A 水平。结果 OSAHS 患者血浆食欲素 A 水平与 AHI、MAI 呈正相关, 与夜间 LSaO<sub>2</sub>、MSaO<sub>2</sub> 呈负相关。治疗前 OSAHS 患者血浆食欲素 A 水平明显高于对照组, nCPAP 治疗后 AHI、MAI 及 LSaO<sub>2</sub>、MSaO<sub>2</sub> 明显改善, 且食欲素 A 较治疗前明显降低。结论 血浆食欲素 A 可作为评估病情、判断疗效的指标。

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 持续气道正压通气; 食欲素 A

中图分类号: R563.9 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X (2008)06-0409-03

### Significance of change in plasma level of orexin A in OSAHS patients subjected to CPAP

FAN G Wei-hua<sup>1</sup>, YAN Xing<sup>1</sup>, WAN Xin-hu<sup>2</sup>, CHEN You-dong<sup>1</sup> (1. Department of Internal Medicine, the 82th Hospital of PLA, Huai'an 223001, Jiangsu, China; 2. Huaiyin Sanatorium Center for Retired Cadre of United Logistics of Nanjing Military Command, Huai'an 223001, Jiangsu, China)

[Abstract] Objective To explore the changes in plasma orexin A levels in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) and the effect of nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) treatment. Methods 33 cases of OSAHS and 28 cases of control were examined by polysomnography (PSG) to monitor the night sleep. AHI, MAI, LSaO<sub>2</sub> were recorded and the levels of orexin A were determined by radioimmunoassay. Results Plasma orexin A levels in patients with OSAHS positively correlated with AHI and MAI ( $r=0.495, 0.571$ ), but negatively correlated with LSaO<sub>2</sub> and MSaO<sub>2</sub>. After CPAP treatment, AHI, MAI, LSaO<sub>2</sub>, and MSaO<sub>2</sub> were much better than before, and the levels of orexin A significantly decreased. Conclusion Orexin A can be an index to assess the disease and therapy effect.

[Key words] Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; Continuous positive airway pressure; Orexin A

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 在成人中的患病率为 2% ~ 4%, 以夜间反复低氧和睡眠结构紊乱为特点, 病因复杂, 好发于肥

胖者。研究发现, 食欲素 A (orexin-A) 与 OSAHS 患者的睡眠-觉醒调节有关, 但目前关于 OSAHS 患者血浆食欲素 A 水平变化的报道结果尚不一致。经鼻持续气道正压通气 (nasal continuous positive airway pressure, nCPAP) 是公认的用于治疗中、重度 OSAHS 最为有效的方法<sup>[1]</sup>, 不仅能够消除患者夜间呼吸暂停, 纠正低氧血症, 而且能够明显改善患

作者简介: 方卫华 (1965-), 男, 湖北黄冈人, 医学学士, 副主任医师, 从事呼吸疾病治疗研究。

者的睡眠质量,消除白天过度嗜睡症状。本研究旨在探讨OSAHS患者血浆食欲素A变化,以及CPAP治疗对其影响。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2005年3月至2008年4月在我院门诊和住院经临床和多道睡眠图仪检查确诊的33例中、重度OSAHS患者,男29例,女4例;年龄34~67岁,平均 $(45 \pm 7)$ 岁,体重指数(BMI)  $25.21 \sim 33.47 \text{ kg m}^{-2}$ ,平均 $(28.54 \pm 2.42) \text{ kg m}^{-2}$ ,均有不同程度的夜间睡眠中打鼾、呼吸暂停及白天嗜睡、乏力等症状。另选取我院体检中心确定的单纯肥胖者28例作为对照组,男26例,女2例;年龄31~69岁,平均 $(45 \pm 10)$ 岁, BMI  $25.14 \sim 34.57 \text{ kg m}^{-2}$ ,平均 $(29.16 \pm 2.01) \text{ kg m}^{-2}$ 。两组组间年龄、体重指数差别均无显著意义( $P > 0.05$ )。OSAHS诊断和分度标准见中华医学会呼吸病分会睡眠呼吸疾病学组制定的指南<sup>[2]</sup>,所有研究对象均除外心脑血管疾病、急慢性感染性疾病、风湿免疫性疾病、肿瘤、周围血管病等疾病,且无酗酒、滥用药物史及严重颌面畸形。

1.2 方法 采用多导睡眠图仪(SW-SM 2000C型多导睡眠分析系统,北京东方万泰公司)对所有对象进行夜间睡眠监测7h以上,记录暂停低通气指数(AHI)、微觉醒指数(MAI)、最低血氧饱和度(LSaO<sub>2</sub>)和平均血氧饱和度(MSaO<sub>2</sub>)。所有受试者

行睡眠监测后,次日晨起空腹抽取静脉血6ml,3ml加入乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,摇匀后倒入加有抑肽酶的试管中,再次摇匀,低温离心后-70℃保存以备测。用放射免疫法测定血浆食欲素A水平,试剂盒由美国Phoenix公司提供,所有标本严格按照说明书操作。

对中度、重度患者采用nCPAP治疗,其中28例OSAHS患者完成3个月的治疗并复查(随访时间3~4.5个月)。所有患者均采用美国伟康公司生产的持续正压通气呼吸机每晚治疗6h以上,压力设置包括自动压力滴定和人工压力滴定两种方式,压力范围6.5~12.5 cm H<sub>2</sub>O。

1.3 统计学处理 计量资料组间差异及前后比较均采用t检验,同一指标的前后比较采用t检验,两指标间采用直线相关分析, $P < 0.05$ 有统计学意义。

## 2 结果

OSAHS患者血浆食欲素A水平与AHI、MAI呈正相关( $r = 0.495, 0.571, P < 0.05, 0.01$ ),与夜间LSaO<sub>2</sub>、MSaO<sub>2</sub>呈负相关( $r = -0.779, -0.501, P < 0.01, 0.05$ )。治疗前OSAHS患者血浆食欲素A水平明显高于对照组,CPAP治疗后AHI、MAI及LSaO<sub>2</sub>、MSaO<sub>2</sub>明显改善,且食欲素A水平较治疗前明显降低。见表1。

表1 OSAHS患者治疗前后的相关参数与对照组比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	AHI	MAI	LSaO <sub>2</sub> (%)	MSaO <sub>2</sub> (%)	食欲素A (ng/L)
实验组	治疗前	33	$45.1 \pm 5.2^{\#}$	$50.1 \pm 9.2^{\#}$	$66.8 \pm 6.1^{\#}$	$82.3 \pm 7.5^{\#}$	$9.5 \pm 1.8^{\#}$
	治疗后	28	$14.3 \pm 3.5$	$16.3 \pm 6.4$	$89.7 \pm 8.5$	$91.1 \pm 8.1$	$7.1 \pm 1.4$
对照组		28	$16.1 \pm 4.2$	$18.5 \pm 7.3$	$81.5 \pm 8.1$	$89.2 \pm 9.0$	$6.8 \pm 1.2$

注:与对照组比较, $^{\#} P < 0.01$ ;与治疗前比较, $P < 0.01$

## 3 讨论

食欲素是下丘脑合成和分泌的具有重要调节功能的小分子神经多肽,食欲素有2个C末端乙酰化的单体A和B,食欲素A是含有33个氨基酸的多肽,存在于下丘脑侧部、后部神经元的囊泡中,故认为它也是一种神经递质,最初研究发现与食物摄取调节密切相关<sup>[3]</sup>,近年来研究显示食欲素系统对睡眠—觉醒状态有调控作用,因此,推测食欲素A与OSAHS之间可能存在某种内在联系。食欲素A能自由扩散并迅速通过血脑屏障<sup>[4]</sup>,因此血浆食欲素A的水平至少部分反映了下丘脑食欲素A的产生

并进而推测血浆食欲素A的变化影响了与暂停低通气有关的中枢性微觉醒。

本研究结果显示:OSAHS患者血浆食欲素A的水平显著高于对照组,血浆食欲素A水平与暂停低通气指数、微觉醒指数成正相关,与最低血氧饱和度、平均血氧饱和度呈负相关,这些结果提示血浆食欲素A水平与OSAHS的临床严重程度是相关的。究其原因,推测可能的为OSAHS患者夜间频繁出现呼吸暂停,引起低氧血症,导致交感神经系统的活性增加,从而使下丘脑后部的食欲素神经元受到刺激<sup>[5-7]</sup>,食欲素神经元可将这种刺激头上导单胺细胞组,单胺细胞组包括了组胺能、血清(下转第417页)

胞在分子水平可能已经发生改变,同时也说明甲基化可能作为癌变早期事件。

基因甲基化的研究将广泛应用于卵巢肿瘤的分类、早期诊断、治疗以及预测肿瘤转移复发等<sup>[7-9]</sup>。全面了解卵巢癌基因组中的甲基化状态,分析基因甲基化产生和维持的机制有助于促进卵巢癌的研究,并为卵巢癌的治疗提出新策略。

## 参考文献

- [1] Yang Y, Takeuchi S, Tsukasaki K, et al. Methylation analysis of the adenomatous polyposis coli (APC) Gene in adult T-cell leukemia lymphoma [J]. Leuk Res, 2005, 29(1): 47-51.
- [2] Zysman M, Saka A, Millar A, et al. Methylation of adenomatous polyposis coli in endometrial carcinoma occurs more frequently in tumors with microsatellite instability phenotype [J]. Carcinoma Res, 2002, 62(13): 3663-3666.
- [3] Zambrano P, Segura Pacheco B, Perez Cardenas E, et al. A phase I study of hydralazine to demethylate and reactivate the expression of tumor suppressor genes [J]. BMC Carcinoma, 2005, 5(1): 44-55.

(上接第410页)素能及去甲肾上腺素能细胞,而单胺能神经元的兴奋可抑制脑胆碱能神经元的快速眼动活动,并引起组胺释放,使觉醒增加<sup>[8]</sup>。因此,食欲素神经元兴奋传递的增加,可能不仅影响了OSAHS患者的微觉醒,而且可能导致血浆食欲素A水平增高。本研究中血浆食欲素A水平与微觉醒指数成正相关符合以上观点。OSAHS患者经过连续CPAP治疗后,暂停低通气指数、微觉醒指数、最低血氧饱和度和平均血氧饱和度等指标明显改善,血浆食欲素A水平显著下降,其机制可能与夜间缺氧改善,交感活动减弱有关,使上述过程得以逆转。

本研究结果表明,食欲素A在调节睡眠-觉醒过程中扮演重要角色,不但可作为评估OSAHS患者病情程度的生物学指标,还可能作为评价CPAP治疗疗效的指标。然而,限于例数,本研究尚未区分中度、重度OSAHS患者组间血浆食欲素A之变化,以及CPAP更长期治疗能否继续明显改善血浆食欲素A水平等问题,有待进一步研究。

## 参考文献

- [1] Young T, Palta M, Dempsey J. The occurrence of sleep-disor-

- [4] Wiley A, Katsaros D, Chen H, et al. Aberrant promoter methylation of multiple genes in malignant ovarian tumors and in ovarian tumors with low malignant potential [J]. Cancer, 2006, 107(2): 299-308.
- [5] Makarla PB, Saboorian MH, Ashfaq R, et al. Promoter hypermethylation profile of ovarian epithelial neoplasms [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(15): 5365-5369.
- [6] Lustig B, Behrens J. The wnt signaling pathway and its role in tumor development [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2003, 129(4): 199-221.
- [7] Hatle KM, Neveu W, Dienz O, et al. Methylation-controlled J protein promotes c-Jun degradation to prevent ABCB1 transporter expression [J]. Mol Cell Biol, 2007, 27(8): 2952-2966.
- [8] Collins Y, Diiccio R, Keitz B, et al. Methylation of death-associated protein kinase in ovarian carcinomas [J]. Int J Gynecol Cancer, 2006, 16(Suppl 1): 195-199.
- [9] Wei SH, Balch C, Pak HH, et al. Prognostic DNA methylation biomarkers in ovarian cancer [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(9): 2788-2794.

(收稿日期: 2008-05-04; 修回日期: 2008-07-04)

(本文编辑: 黄攸生; 英文编辑: 王建东)

dered breathing among middle-aged adults [J]. N Engl J Med, 1993, 328(17): 1230-1235.

- [2] 中华医学会呼吸病分会睡眠呼吸疾病学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(草案) [J]. 中华内科杂志, 2003, 42(8): 594-597.
- [3] Sakurai T. Orexins and orexin receptors implication in feeding behavior [J]. Regul Pept, 1999, 85(1): 25-30.
- [4] Kastin AJ, Akerman V. Orexin-A but not orexin-B rapidly enters brain from blood by simple diffusion [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1999, 289(4): 219-223.
- [5] Chamelier RM, Willie JT, Sinton CN, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation [J]. Cell, 1999, 98(3): 437-451.
- [6] Horvath TL, Peyron C, Diano S, et al. Hypocretin (orexin) activation and synaptic innervation of the locus coeruleus noradrenergic system [J]. J Comp Neurol, 1999, 45(2): 145-159.
- [7] Nishijima T, Sakurai S, Arihara Z, et al. Plasma orexin-A like immunoreactivity in patients with sleep apnea hypnea syndrome [J]. Peptides, 2003, 24(2): 407-441.
- [8] Bayer L, Eggemann E, Serafin M, et al. Orexins (Hypocretins) directly excite tuberomammillary neurons [J]. Eur J Neurosci, 2001, 14(12): 1571-1575.

(收稿日期: 2008-04-10; 修回日期: 2008-08-21)

(本文编辑: 潘雪飞; 英文编辑: 王建东)