

- [J]. *Virology*, 2005, 332(1): 130 – 144
- 5 Jennifer M, Burns, Bretton C, *et al.* A novel chemokine receptor for SDF – 1 and ITAC involved in cell survival, cell adhesion, and tumor development[J]. *Exp Med*, 2006, 203: 2201 – 2213
 - 6 Kollmar O, Rupert K, Scheuer C, *et al.* CXCR4 and CXCR7 regulate angiogenesis and CT26 WT tumor growth independent from SDF – 1 [J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(6): 1302 – 1315
 - 7 Aman A, Piotrowski T. Wnt/ β – Catenin and Fgf signaling control collective cell migration by restricting chemokine receptor expression [J]. *Dev cell*, 2008, 15(5): 749 – 761
 - 8 Fabien M, Décaillot, Manija A, *et al.* CXCR7/CXCR4 heterodimer constitutively recruits β – arrestin to enhance cell migration [J]. *Biol Chem*, 2011, 286(37): 32188 – 32197
 - 9 Levoe A, Balabanian K, Baleux F, *et al.* CXCR7 heterodimerizes with CXCR4 and regulates CXCL12 – mediated G protein signalling [J]. *Blood*, 2009, 113(24): 6085 – 6093
 - 10 Schutyser E, Su Y, Yu Y, *et al.* Hypoxia enhances CXCR4 expression in human microvascular endothelial cells and human melanoma cells [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2007, 18(2): 59 – 70
 - 11 Gerrits H, van Ingen Schenau DS, Bakker NE, *et al.* Early postnatal lethality and cardiovascular defects in CXCR7 – deficient mice [J]. *Genesis* 2008, 46(5): 235 – 245
 - 12 叶一农, 高志良. 乙型肝炎肝衰竭发生机制中的三重打击 [J]. *传染病信息*, 2009, 22(5): 276 – 279
 - 13 何明宏, 朱德康, 陈华萍, 等. 脂质 A 参与免疫反应的结构基础研究进展 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2011, 27(1): 112 – 114
 - 14 Strieter RM, Keeley EC, Burdick MD, *et al.* The role of circulating mesenchymal progenitor cells, fibrocytes, in promoting pulmonary fibrosis [J]. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 2009, 120: 49 – 59

(收稿日期: 2012 – 05 – 28)

(修回日期: 2012 – 06 – 07)

经鼻气道持续正压通气对 OSAHS 患者夜间多尿的影响

郑艳文 钦光跃 黄勃栋 陆晓玲 吴 健 赵 恬 杜坚宗 唐婷玉 顾 亮 吴金彦

摘 要 目的 探讨经鼻气道持续正压通气(n – CPAP)对 OSAHS 患者夜间多尿的影响。**方法** 对睡眠打鼾就诊的患者经多导睡眠图(PSG)监测、记录夜尿量和夜尿次数确诊为中、重度 OSAHS 合并夜间多尿患者 27 例,记录和测定 n – CPAP 治疗前后夜尿量、夜尿次数与血浆心房利钠肽(ANP)、肾素(PRA)、血管紧张素 II(Ang II)、醛固酮(ALD)水平。**结果** 中、重度 OSAHS 合并夜间多尿患者经 n – CPAP 治疗后夜尿量、夜尿次数及血浆 ANP 水平较治疗前有明显改善(分别为 913.30 ± 94.33 与 631.67 ± 180.07 ml、 3.63 ± 0.69 与 1.85 ± 0.77 次/夜、 0.19 ± 0.11 与 0.14 ± 0.05 ng/ml, $P < 0.05$)。血浆 PRA、Ang II、ALD 水平无明显变化 [2.34 ± 2.03 与 2.24 ± 2.04 ng/(ml · h)、 75.81 ± 62.73 与 86.23 ± 86.59 pg/ml、 0.13 ± 0.04 与 0.12 ± 0.04 ng/ml, $P > 0.05$]。ANP 降低值与夜尿量降低值、夜尿减少次数均呈显著正相关,相关系数分别为 0.60、0.86 (P 均 < 0.01)。**结论** n – CPAP 能改善 OSAHS 患者夜间多尿症状,其机制可能与降低血浆 ANP 水平有关,与肾素 – 血管紧张素(RAS)系统关系不明显。

关键词 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 夜间多尿 经鼻气道持续正压通气

Effect of Treatment with Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Nocturnal Polyuria in Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome. Zheng Yanwen, Qin Guangyue, Huang Qingdong, *et al.* Zhejiang Chinese Medical University, Zhejiang 310053, China

Abstract Objective To investigate the effect of treatment with nasal continuous positive airway pressure(n – CPAP) on nocturnal polyuria in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome(OSAHS). **Methods** Twenty seven patients with sleep snoring diagnosed with severe obstructive sleep apnea hypopnea syndrome accompanying with nocturnal polyuria by polysomnography figure (PSG) monitoring and recording the nocturia output and the number of nocturia were included. The nocturia output, the number of nocturia, the plasma atrial natriuretic peptide (ANP), renin (PRA), angiotensin II (Ang II), and aldosterone (ALD) level were measured and recorded before and after n – CPAP treatment. **Results** Compared with the situation before n – CPAP treatment, the situation of the noctu-

基金项目:浙江省医药卫生科学研究基金资助项目(2009A018)

作者单位:310053 杭州,浙江中医药大学(郑艳文);310013 杭州,浙江医院呼吸科(钦光跃、黄勃栋、陆晓玲、吴健、赵恬、杜坚宗、唐婷玉、顾亮、吴金彦)

通讯作者:钦光跃,电子信箱:hzqgy@126.com

ria output, the number of nocturia, and the plasma atrial natriuretic peptide (ANP) were obviously improved after n-CPAP treatment (913.30 ± 94.33 and 631.67 ± 180.07 ml, 3.63 ± 0.69 and 1.85 ± 0.77 times/night, 0.19 ± 0.11 and 0.14 ± 0.05 ng/ml, $P < 0.05$, respectively). Plasma PRA, Ang II, and ALD level were of no obvious change (2.34 ± 2.03 and 2.24 ± 2.04 ng/(ml · h), 75.81 ± 62.73 and 86.23 ± 86.59 pg/ml, 0.13 ± 0.04 and 0.12 ± 0.04 ng/ml, $P > 0.05$, respectively). After treatment with n-CPAP, the reduction of ANP was correlated with the reduction of the nocturia output and the number of nocturia, and the correlation coefficient was 0.60 , 0.86 ($P < 0.01$). **Conclusion** Treatment with n-CPAP can improve symptoms on nocturnal polyuria in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. The mechanism probably relates to the reduction of plasma level of ANP, but the relationship with renin-angiotensin system is not obvious.

Key words Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; Nocturnal Polyuria; Nasal continuous positive airway pressure

夜尿增多是阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 患者的常见症状, 国外资料显示, OSAHS 患者夜间多尿的发生率高达 51.7% [1]。目前经鼻气道持续正压通气 (n-CPAP) 是治疗 OSAHS 的主要手段, 且无创、方便易于被患者接受。大量的临床研究已经证实 n-CPAP 在治疗 OSAHS 合并有夜间多尿患者中疗效确切, 可以有效地减少患者的夜尿次数和夜尿量 [2,3]。但目前 n-CPAP 治疗 OSAHS 患者夜尿增多的机制尚不明确, 对细胞因子的影响作用尚存在争议。本研究的目的是探讨 n-CPAP 对 OSAHS 夜间多尿患者 RAS 系统及血浆心房利钠肽 (ANP) 的影响, 为临床治疗提供理论依据。

资料与方法

1. 对象: 所有对象均来自浙江医院 2010 年 12 月 ~ 2012 年 1 月门诊或住院诉有打鼾并经多导睡眠图 (PSG) 监测及记录 24h 尿量确诊为中重度 OSAHS 合并夜间多尿患者 27 例, 其中男性 24 例, 女性 3 例, 年龄 $33 \sim 79$ 岁, 平均年龄 56.67 ± 13.67 岁, 体重指数 (BMI) 28.57 ± 2.99 kg/m²。排除标准: 通过询问病史及前列腺 B 超等检查患有: 慢性支气管炎、哮喘、COPD 等可引起慢性缺氧的其他呼吸系统疾病, 原发性高血压、冠心病、心功能不全等心血管疾病, 急、慢性肾小球肾炎、肾盂肾炎、肾病综合征等泌尿系统疾病, 未控制的糖尿病, 恶性肿瘤及肝脏疾病, 前列腺疾病等可能引起夜尿增多的疾病。

2. OSAHS 合并夜间多尿的诊断: 入组患者均经浙江医院呼吸科睡眠室 PSG (Alice5 美国伟康公司) 监测, 符合 OSAHS 定义 (7h 睡眠中呼吸暂停/低通气反复发作 30 次以上或 AHI ≥ 5 次/小时, 并且 AHI $> 15 \sim 30$ 次/小时为中度, AHI > 30 次/小时为重度) [4], 且以阻塞性呼吸暂停为主的患者; 夜间多尿的诊断根据国际尿控协会采用的标准化泌尿学术语, 夜间多尿可以同时表现为夜尿次数、夜尿量的增多, 夜尿量的定义: 夜间尿量超过 24h 尿量的 20% (青年人)、20% ~ 33% (中年人) 和 33% (老年人)。通过询问记录夜尿次数, 以通常情况下患者夜间入睡后夜尿次数 ≥ 3 次为夜尿次数增多。

3. 研究方法: 患者均要求在晚上 20:30 到睡眠监测室, 21:00 开始 PSG 监测, 监测 > 7 h, 收集 21:00 到次日晨 7:00 的全部尿液, 精确测量尿量及夜尿次数, 次日晨 7:00 卧位空腹

抽取静脉血 15ml, 抽血后试管内加入 EDTA 抗凝, 至于 -20°C 冰箱中保存。采用放射免疫法测定血浆心房利钠肽 (ANP)、肾素 (PRA)、血管紧张素 II (Ang II)、醛固酮 (ALD) 的水平, 试剂盒由北京科美东雅生物技术有限公司提供, 所有标本均严格按照试剂盒说明书操作, 受试者睡前禁止大量饮水、饮浓茶、咖啡和应用利尿剂。对纳入标准的患者进行飞利浦伟康自动调压呼吸机 REMstar Auto 经鼻气道持续正压通气 (n-CPAP) 治疗 1 周, 每天 7h, 压力水平自动范围为 $6 \sim 14$ cmH₂O, 治疗当天的饮食和运动量应尽量与治疗前相同。治疗 1 周后复测体液调节因子 ANP、PRA、Ang II、ALD, 标本的采集和测定同前。

4. 统计学方法: 采用 SPSS 18.0 专业软件进行统计学分析, 所有数据均以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 治疗前后同一指标的比较采用配对 t 检验, 以及有关资料的直线相关分析。以 $P < 0.05$ 为显著性差异, $P < 0.01$ 为非常显著性差异。

结 果

1. n-CPAP 治疗前后患者一般情况及夜尿症状比较: 对入组患者进行 1 周的 n-CPAP 治疗, 治疗前后患者颈围、腹围、BMI 没有变化, 分别为 41.90 ± 2.81 cm、 104.59 ± 10.22 cm、 28.57 ± 2.99 kg/m²。夜尿量和夜尿次数的比较见表 1。

表 1 n-CPAP 治疗前后患者夜尿症状比较

组别	<i>n</i>	夜尿量 (ml)	夜尿次数 (次/夜)
治疗前	27	913.30 ± 94.33	3.63 ± 0.69
治疗后	27	631.67 ± 180.07	1.85 ± 0.77
<i>t</i>		7.015	13.235
<i>P</i>		< 0.01	< 0.01

2. n-CPAP 治疗前后体液调节因子 ANP、PRA、Ang II、ALD 的比较: 详见表 2。

表 2 n-CPAP 治疗前后体液调节因子 ANP、PRA、Ang II、ALD 的比较

组别	<i>n</i>	Ang II (pg/ml)	PRA [(ng/(ml · h))]	ANP (ng/ml)	ALD (ng/ml)
治疗前	27	75.81 ± 62.73	2.34 ± 2.03	0.19 ± 0.11	0.13 ± 0.04
治疗后	27	86.23 ± 86.59	2.24 ± 2.04	0.14 ± 0.05	0.12 ± 0.04
<i>t</i>		0.550	0.200	2.340	0.720
<i>P</i>		0.587	0.843	0.027	0.478

3. n-CPAP 治疗后 ANP 水平降低值与夜尿症状改变之间的关系:27 例患者进行 n-CPAP 治疗后血浆 ANP 水平降低值 $0.07 \pm 1.30 \text{ ng/ml}$, 与夜间尿量降低值 $281.63 \pm 208.62 \text{ ml}$ 及夜尿减少次数 1.78 ± 0.70 次/夜分别做 *Spearman* 相关分析, 结果 ANP 水平降低值与夜间尿量降低值和夜尿减少次数均呈正相关, 相关系数分别为 0.60、0.86, P 均 < 0.01 。

讨 论

OSAHS 患者由于睡眠状态下反复出现呼吸暂停和(或)低通气, 引起低氧血症、高碳酸血症和睡眠紊乱, 可使机体发生一系列病理生理改变^[5]。其中夜尿增多是常见的症状, 国外有统计报道在打鼾的人群中, 有夜尿增多症状的占 52%, 而在轻度的 OSAHS 患者中夜尿增多者占 57.2%, 在中度患者中占 64.3%, 在重度患者中占 76.9%。我们的研究也发现 OSAHS 伴夜尿增多患者的夜尿次数和夜尿量与 AHI、氧减指数呈正相关^[6]。目前对 OSAHS 所致夜尿增多的机制尚不清楚, 国内外学者认为: OSAHS 是一个氧化应激性疾病, 间歇低氧导致的氧化应激和炎症反应, 可以致使机体发生损伤, 由此产生的体液因子异常分泌可能是 OSAHS 所致夜尿增多的原因。n-CPAP 是 OSAHS 的最佳治疗手段, 且疗效肯定。其治疗的主要机制是给气道正压使塌陷的气道撑开, 形成一种气态支架, 从而保持呼吸道的通畅, 防止气道塌陷和阻塞的发生, 并可改善呼吸中枢对氧的敏感性。OSAHS 患者应用 n-CPAP 治疗后可以显著降低 AHI 和升高最低血氧饱和度, 改善患者的睡眠结构及低氧血症^[7,8]。本项研究, 给予中重度 OSAHS 并夜尿增多患者(对于轻度的 OSAHS 患者只需减肥、侧卧等处理, 不需呼吸机治疗)进行 n-CPAP 治疗后, 发现夜尿量和夜尿次数有明显的改善。国外也有研究证实: 应用 n-CPAP 治疗后, 夜尿症状明显改善, 表明 OSAHS 与夜尿增多明显相关, 这与我们的研究发现一致^[2]。

ANP 在睡眠呼吸暂停时会短暂的升高, 且被普遍认为是 OSAHS 所致夜间多尿主要因素, 而且经过 n-CPAP 治疗后, 随着夜尿症状的改善而降低。大量研究显示 OSAHS 伴夜尿增多患者体内 ANP 水平比健康对照组明显升高, 且随 AHI 的升高而升高^[9]。笔者研究表明, 在 OSAHS 伴夜间多尿患者体内, ANP 会显著升高, 缺氧的严重程度与夜间多尿程度呈正相关, 夜尿增多与 OSAHS 患者血浆 ANP 水平呈正相关^[10]。由于 OSAHS 患者睡眠时出现呼吸暂停, 导致

胸腔内负压出现波动升高, 使得静脉回心血量增加, 进一步使得右心房和右心室的血容量增加和血压升高。随着右心房的扩张, 心脏收到体液超负荷等一些错误信号, 导致 ANP 在心房中释放出来。有研究显示在夜间发生呼吸暂停时, 胸腔内负压波动可达到 $-80 \text{ cmH}_2\text{O}$, 并且经过呼吸道正压通气(PAP)治疗后可以调节到正常水平, 用 n-CPAP 治疗可以逆转 OSAHS 患者的症状, 可以减弱胸腔内负压的波动。同时, 有效的 n-CPAP 可以纠正夜间低氧血症, 防止发生肺动脉缺氧性收缩。这些因素都可以明显减少夜间 ANP 分泌^[11]。另有研究发现, 在 OSAHS 发病及发展过程中, 转换生长因子-1、白介素及肿瘤坏死因子等众多细胞因子能刺激 ANP 的增加, 如肿瘤坏死因子会抑制葡萄糖转运因子表达, 并直接干扰葡萄糖受体的信号传递, 阻滞胰岛素的生物活性, 致内皮细胞 ANP 分泌增加^[12]。本研究以夜间多尿症状为中心, 在 n-CPAP 治疗前后比较其夜尿次数、夜尿量、夜间 ANP 水平的改变。表明 n-CPAP 治疗对夜间多尿症状有明显的疗效, 而且夜尿量和夜尿次数改善均与 ANP 血浆水平降低呈有显著相关性, 提示 n-CPAP 对夜间多尿症状的治疗作用与降低夜间 ANP 水平有关。本研究证明, 使用 n-CPAP 治疗可以明显降低 OSAHS 伴夜间多尿患者体内的 ANP 水平, 而且其改善与患者夜尿量和夜尿次数的降低呈正相关, 可为 n-CPAP 缓解 OSAHS 夜间多尿症状提供理论支持。又可证实 ANP 异常分泌在 OSAHS 致夜间多尿中起到重要作用。

肾素、血管紧张素 II、醛固酮在体内对尿液的产生与调节都有重要的作用。研究发现 OSAHS 患者体内的血管紧张素 II、醛固酮等都会有异常分泌, 特别是在合并有高血压和心脏病变的 OSAHS 伴夜尿的患者中, 而且在 n-CPAP 治疗下可以明显的降低^[13]。但也有研究发现, 在不合并有高血压和心功能不全的 OSAHS 患者体内肾素、醛固酮与健康对照组并没有明显差别, 而且给予患者 n-CPAP 治疗后与治疗前并没有明显的区别, 这与我们本次研究结果相同。给予 OSAHS 伴夜尿增多患者 n-CPAP 治疗, 夜尿症状虽有明显改善, 可是肾素、血管紧张素 II、醛固酮的改变水平没有统计学意义。可能的原因是: ANP 可以抑制体内这些激素的合成和分泌, 本研究发现 OSAHS 伴夜尿增多患者体内有 ANP 异常分泌可以随着夜尿的改善, 而被 n-CPAP 治疗而改变, 因此 ANP 可能影响体内这些激素的分泌, 而使其在患者体内变

化不明显。

本研究通过分析 OSAHS 伴夜尿增多患者 CPAP 治疗前后机体内 ANP、PRA、AngII、ALD 的变化,证实了 ANP 的异常分泌可能是 OSAHS 所致夜尿增多的原因之一,也有研究证实夜间睡眠微觉醒次数也是导致 OSAHS 患者夜尿增多的重要原因,n - CPAP 对 OSAHS 致夜尿增多的治疗作用与其对 ANP 的改善有明显相关性;但没发现 CPAP 治疗对 OSAHS 伴夜尿增多患者体内 REN、AT、ALD 有明显影响,不能说明 REN、AT、ALD 在 OSAHS 所致夜尿增多机制中有明显作用。另外也有研究证实夜间睡眠微觉醒次数也是导致 OSAHS 患者夜尿增多的重要原因,n - CPAP 对微觉醒次数等影响夜尿因素的影响作用仍需更深入的研究。

参考文献

- Guilleminault C, Lin CM, Gonçalves MA, *et al.* A prospective study of nocturia and the quality of life of elderly patients with obstructive sleep apnea or sleep onset insomnia [J]. J Psychosom Res, 2004, 56(5):511 - 515
- Fitzgerald MP, Mulligan M, Parthasarathy S. Nocturic frequency is related to severity of obstructive sleep apnea, improves with continuous positive airways treatment[J]. Am J Obstet Gynecol, 2006, 194:1399 - 1403
- 王先广. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与夜尿关系探讨[J]. 中华医学杂志, 2007, 31(4):325 - 326
- 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(1):9 - 12
- Yaggi HK, Strohl KP. Adult obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: definitions, risk factors, and pathogenesis [J]. Clin Chest Med, 2010, 31(2):179 - 186
- 陆晓玲, 钦光跃, 黄勃栋, 等. OSAHS 患者夜间多尿机制研究[J]. 浙江实用医学, 2011, 16(5):317 - 318, 344
- Permut I, Diaz - Abad M, Chatila W, *et al.* Comparison of positional therapy to CPAP in patients with positional obstructive sleep apnea [J]. Journal of Clinical Sleep Medicine, 2010, 6(3):238 - 243
- 黄勃栋, 沈华浩, 钦光跃. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并高血压与微觉醒及低氧血症的相关性[J]. 浙江医学, 2006, 28(2):93 - 95
- Umlauf MG, Chasens ER, Greevy RA, *et al.* Obstructive sleep apnea, nocturia and polyuria in older adults[J]. SLEEP, 2004, 27(1):139 - 44
- 黄勃栋, 陆晓玲, 周欢琴, 等. OSAHS 夜间多尿患者血浆心房利钠肽水平的变化及临床意义[J]. 浙江医学, 2011, 33(1):21 - 22, 57
- Margel D, Shochat T, Getzler O, *et al.* Continuous positive airway pressure reduces nocturia in patients with obstructive sleep apnea[J]. Urology, 2006, 67:974 - 977
- Grup PH, Sadauskiene L, Wessels J, *et al.* Increased nocturnal sodium excretion in obstructive sleep apnea: relation to nocturnal change in diastolic blood pressure [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2008, 68(1):11 - 21
- Wang HL, Wang Y, Zhang Y, *et al.* Changes in plasma angiotensin II and circadian rhythm of blood pressure in hypertensive patients with sleep apnea syndrome before and after treatment[J]. Chin Med Sci J, 2011, 26(1):9 - 13

(收稿日期:2012 - 05 - 13)

(修回日期:2012 - 05 - 29)

铜绿假单胞菌体外生物膜模型的建立和鉴定

沈 健 冯 晨 沈香娣 唐 佩 冯 磊

摘 要 **目的** 建立和鉴定铜绿假单胞菌体外生物膜。**方法** 采用改良平板法,用扫描电镜、Fontana 镀银染色法和刚果红 - 阿利新蓝(AB)染液联合胞外多糖染色法观察体外生物膜型的铜绿假单胞菌和浮游型铜绿假单胞菌的形态,建立稳定、可靠的铜绿假单胞菌体外生物膜模型。**结果** 刚果红 - 阿利新蓝(AB)染液联合细菌胞外多糖染色法,细菌细胞呈淡红色,胞外糖为深紫红色,背景呈蓝色;Fontana 镀银染色法细菌细胞呈绛红色,胞外糖为深黄色,背景呈桔黄色;扫描电镜下生物膜细菌呈短杆状,周围被黏稠状物质紧紧包绕,菌体间以黏稠的纤维状黏液丝相连。**结论** 铜绿假单胞菌体外培养建立生物膜的方法简便易行,结

基金项目:浙江省医药卫生科学研究基金资助项目(2006A021);浙江医学高等专科学校研究基金资助项目(2005XZ09)

作者单位:310053 杭州,浙江医学高等专科学校(沈健、沈香娣);310058 杭州,浙江大学医学院(冯晨、冯磊);325000 温州医学院(唐佩);311300 杭州,浙江农林大学健康管理系(冯磊)

通讯作者:冯磊,电子邮箱:fengl@zju.edu.cn