

将 ecdCD40L 与 HBV 抗原基因融合后免疫诱导更强的 HBV 特异性免疫应答,有望成为增强乙肝治疗性疫苗免疫效果的有效方法。

参考文献

- 1 Kakimi K, Isogawa M, Chung J, *et al.* Immunogenicity and tolerogenicity of hepatitis B virus structural and nonstructural proteins: implications for innotherapy of persistent viral infections[J]. *J Virol*, 2002, 76(17):8609 – 8620
- 2 Sukriti S, Pati NT, Bose S, *et al.* Impaired antigen processing and presentation machinery is associated with immunotolerant state in chronic hepatitis B virus infection[J]. *J Clin Immunol*, 2010, 30(3):419 – 425
- 3 Duan XZ, Zhuang H, Wang M, *et al.* Decreased numbers and impaired function of circulating dendritic cell subsets in patients with chronic hepatitis B infection (R2) [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20(2):234 – 242
- 4 Martinet J, Dufeu – Duchesne T, Bruder CJ, *et al.* Altered functions of plasmacytoid dendritic cells and reduced cytolytic activity of natural killer cells in patients with chronic HBV infection[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(6):1586 – 1596
- 5 Jan RH, Lin YL, Chen CJ, *et al.* Hepatitis B virus surface antigen can activate human monocyte – derived dendritic cells by nuclear fac-

tor kappa B and p38 mitogen – activated protein kinase mediated signaling[J]. *Microbiol Immunol*, 2012, 56(10):719 – 727

- 6 Butterfield LH, Gooding W, Whiteside TL. Development of potency assay for human dendritic cells: IL – 12p70 production[J]. *J Immunother*, 2008, 31(1):89 – 100
- 7 Autran B, Carcelain G, Combadiere B, *et al.* Therapeutic vaccines for chronic infections[J]. *Science*, 2004, 30(5):205 – 208
- 8 Li DY, Gu C, Min J, *et al.* Maturation induction of human peripheral blood mononuclear cell – derived dendritic cells[J]. *Exp Ther Med*, 2012, 4(1):131 – 134
- 9 Tomihara K, Kato K, Masuta Y, *et al.* Gene transfer of CD40 – ligand to dendritic cells stimulates interferon – γ production to induce growth arrest and apoptosis of tumor cells[J]. *Gene Ther*, 2008, 15(3):203 – 213
- 10 Deisseroth A, Tang Y, Zhang L, *et al.* TAA/ecdCD40L adenoviral prime – protein boost vaccine for cancer and infectious diseases[J]. *Cancer Gene Ther*, 2013, 20(2):65 – 69
- 11 Kaka AS, Foster AE, Weiss HL, *et al.* Using dendritic cell maturation and IL – 12 producing capacity as markers of function: a cautionary tale[J]. *J Immunother*, 2008, 31(4):359 – 369

(收稿日期:2013 – 06 – 04)

(修回日期:2013 – 07 – 15)

肥胖儿童睡眠呼吸暂停的高危因素及其性别差异分析

苏苗赏 林 剑 张海邻 蔡晓红 留佩宁 李昌崇 肖延凤

摘 要 **目的** 分析影响肥胖儿童睡眠呼吸暂停的高危因素并探讨其性别差异。**方法** 对笔者医院收治 120 例肥胖儿童可能影响睡眠呼吸暂停(OSA)的因素进行单因素分析和 Logistic 多元回归分析。**结果** 单因素分析显示男孩、严重打鼾、张口呼吸、晨起头痛、白天嗜睡、夜间多汗、夜间遗尿、睡眠不安、高脂血症、影像学显示上气道狭窄,在 OSA 和非 OSA 组间有统计学差异。Logistic 回归分析显示,男孩发生 OSA 的高危因素有严重打鼾、张口呼吸、夜间多汗和影像学显示上气道狭窄;女孩发生 OSA 的高危因素有严重打鼾、张口呼吸、夜间遗尿和影像学显示上气道狭窄。脂代谢分析显示,中重度 OSA 肥胖患儿胆固醇和低密度脂蛋白较轻度组明显增高。**结论** 不同性别肥胖儿童 OSA 的高危因素有所不同,但严重打鼾、张口呼吸、白天嗜睡和影像学显示上气道狭窄是共同的主要危险因素,中重度 OSA 患儿存在较明显脂代谢紊乱。

关键词 肥胖 阻塞性睡眠呼吸暂停 高危因素 性别差异 儿童

High Risk Factors and Gender Differences Analysis in Obese Children with Obstructive Sleep Apnea. Su Miaoshang, Lin Jian, Zhang Hailin, Cai Xiaohong, Liu Peining, Li Changchong, Xiao Yanfeng. Wenzhou Medical University Affiliated the Second Hospital, Zhejiang 325027, China

Abstract Objective To analyse the risk factors of obstructive sleep apnea (OSA) and the gender differences in obese children. **Methods** Totally 120 cases of obese children treated in our hospital were included to make single factor analysis and Logistic multivariate regression analysis. **Results** Single factor analysis showed that boy, severe snoring and mouth breathing, morning headaches, excessive

基金项目:浙江省医药卫生平台骨干人才计划项目(2013RCA037);温州市科技计划项目(2013S0177)

作者单位:325027 温州医科大学附属第二医院儿科(苏苗赏、林剑、张海邻、蔡晓红、留佩宁、李昌崇);西安交通大学医学院附属第二医院儿科(肖延凤)

daytime sleepiness, night sweat, nocturnal enuresis, sleep uneasiness, hyperlipidemia, imaging showed upper airway stenosis had significant difference between OSA and non - OSA groups. *Logistic* regression analysis showed that severe snoring, mouth breathing, night sweat and imaging showed upper airway stenosis were risk factors of OSA in obese boy; while severe snoring, mouth breathing, nocturnal enuresis and imaging showed upper airway stenosis were risk factors of OSA in obese girl. Lipid analysis showed that cholesterol and low density lipoprotein cholesterol were significantly higher in moderate or severe OSA children than those in the mild group. **Conclusion** This study demonstrated a gender difference in the risk factors of OSA in obese children, but severe snoring, mouth breathing, excessive daytime sleepiness and imaging showed that upper airway stenosis were the common risk factors. Moderate or severe OSA children existed obvious lipid metabolic disorders.

Key words Obesity; Obstructive sleep apnea; Risk factors; Gender differences; Children

肥胖是儿童导致阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA) 的主要危险因素之一。多数儿童肥胖属于单纯性肥胖, 仅表现为睡眠时轻微打鼾, 但如果睡眠鼾声响亮且有呼吸暂停现象, 就需要及时进行治疗。由于频发 OSA、间歇性发生低氧血症, 可导致睡眠呼吸紊乱、认知和行为异常、血管内皮功能紊乱、内分泌与代谢紊乱等多系统损害, 给儿童的身心健康造成极大的危害^[1,2]。但目前对肥胖儿童发生 OSA 的临床预测指标仍缺乏统一的标准, 因此本研究旨在分析影响肥胖儿童 OSA 的高危因素并探讨其性别差异, 为该病的防治提供理论依据。

资料与方法

1. 临床资料: 研究对象为 2011 年 6 月 ~ 2013 年 6 月在温州医科大学附属育英儿童医院门诊的儿童, 患儿年龄为 6 ~ 11 岁, 平均年龄 8.3 ± 3.6 岁, 均为肥胖儿童, 共 120 例。肥胖筛查界值点采用中国肥胖问题工作组制定的诊断标准^[3], BMI = 体重/身高² (kg/m^2)。OSA 多导睡眠监测 (PSG) 诊断标准参照乌鲁木齐指南^[4], PSG 结果显示 AHI > 5 次/时或 OAI > 1 次/时, $\text{LSaO}_2 < 0.92$ 。入选标准: 受试者均有不同程度的睡眠打鼾等症状, 并且愿意做 PSG 监测。排除标准: 家属不配合完成睡眠问卷调查及患儿近期有严重神经肌肉性疾病。

2. 方法: ①采用香港睡眠问卷调查表 (HK - CSQ)^[5], 调查内容包括人口学资料、最近 1 年内睡眠状况、生活习惯、健康和情绪及作息情况等; ②对所有入组儿童进行详细的病史询问和体格检查; ③对所有入组儿童进行鼻咽部 X 线检查; ④生化指标检测, 包括胆固醇、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、C 反应蛋白 (CRP)、空腹血糖等。本研究已通过医学伦理审查批准。

3. 统计学方法: 采用 SPSS 18.0 软件进行数据分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用成组 *t* 检验; 计数资料采用卡方检验。建立多因素非条件 *Logistic* 回归模型, 分析不同性别肥胖儿童发生 OSA 的危险因素, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 肥胖儿童发生 OSA 的情况: 120 例肥胖儿童发生 OSA 者 73 例, 发生率为 60.8%, 其中轻度为 28

例, 中度 25 例, 重度 20 例。OSA 组 73 例, 男性 52 例, 女性 21 例, 患儿平均年龄 8.2 ± 3.1 岁, 非 OSA 组 47 例, 男性 26 例, 女性 21 例, 患儿平均年龄 7.8 ± 4.2 岁。

2. OSA 和非 OSA 组间单因素分析比较: 将有可能影响 OSA 的各因素单独分析发现, 男孩、不良饮食习惯、母亲睡眠打鼾、张口呼吸、晨起头痛、白天嗜睡、夜间多汗、夜间遗尿、睡眠不安、高脂血症、影像学显示上气道狭窄, 在 OSA 和非 OSA 组间有统计学差异 (表 1)。

表 1 肥胖儿童发生 OSA 危险因素的单因素分析

变量	OSA 组 (<i>n</i> = 73)	非 OSA 组 (<i>n</i> = 47)	χ^2	<i>P</i>
男孩	58	26	7.93	<0.01
严重打鼾	65	15	41.99	<0.01
张口呼吸	45	8	23.09	<0.01
晨起头痛	28	4	13.42	<0.01
白天嗜睡	52	14	19.84	<0.01
夜间多汗	62	18	27.98	<0.01
夜间遗尿	12	2	4.12	<0.05
睡眠不安	55	12	16.47	<0.01
高脂血症	37	7	15.77	<0.01
影像学显示上气道狭窄	68	25	26.18	<0.01

3. 多因素非条件 *Logistic* 回归分析: 对 OSA 密切相关因素进行了 *Logistic* 分析, 用逐步选择法拟合主效应模型 (进入模型的概率为 0.05, 剔除模型的概率为 0.01)。最终进入主效应模型的因素为严重打鼾、张口呼吸、白天嗜睡和影像学显示上气道狭窄 (表 2)。

表 2 肥胖儿童发生 OSA 危险因素的
非条件 *Logistic* 分析

变量	回归系数	OR	95% CI	<i>P</i>
严重打鼾	-1.46	0.52	0.37 ~ 0.79	<0.01
张口呼吸	-0.95	0.19	0.85 ~ 0.98	<0.01
白天嗜睡	-1.05	0.58	0.65 ~ 0.86	<0.01
影像学上气道狭窄	-2.32	1.45	0.26 ~ 0.58	<0.01

4. 肥胖儿童 OSA 严重度与脂代谢紊乱:对不同程度 OSA 肥胖儿童与脂代谢指标进行逐项分析,结果显示:中重度 OSA 肥胖患儿胆固醇、低密度脂蛋白(LDL)水平较轻度组患儿明显增高(P 均 <0.01),而高密度脂蛋白(HDL)明显降低($P < 0.05$)。

表 3 不同程度 OSA 肥胖儿童的脂代谢分析

生化指标 (mmol/L)	轻度	中重度	P
胆固醇	3.30 ± 1.25	5.56 ± 1.40	<0.01
低密度脂蛋白	2.15 ± 1.35	4.30 ± 1.29	<0.01
高密度脂蛋白	0.82 ± 0.48	0.56 ± 0.33	>0.05
甘油三酯	0.65 ± 0.40	1.60 ± 0.85	>0.05

5. 不同性别肥胖儿童发生 OSA 危险因素比较:对男孩和女孩分别进行多因素非条件 Logistic 分析发现,男孩发生 OSA 的高危因素有严重打鼾($OR = 0.65, P < 0.01$)、张口呼吸($OR = 0.25, P < 0.01$)、夜间多汗($OR = 1.15, P < 0.05$)和影像学结果显示上气道狭窄($OR = 1.32, P < 0.01$)。女孩发生 OSA 的高危因素有严重打鼾($OR = 0.45, P < 0.01$)、张口呼吸($OR = 0.12, P < 0.01$)、夜间遗尿($OR = 0.62, P < 0.01$)和影像学显示上气道狭窄($OR = 1.56, P < 0.01$)。

讨 论

阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是儿童睡眠呼吸紊乱(SDB)发生发展中最严重的阶段。国内外研究表明,儿童 OSA 可影响全身多系统功能损害,已严重危害儿童的身心健康^[1,2]。肥胖被公认为是预测 OSA 最主要的危险因素之一。肥胖患儿由于颈部及皮下脂肪过度堆积,睡眠时起到塌陷容易形成上气道狭窄,从而可以导致 OSA,并且 OSA 患儿频发睡眠呼吸暂停,导致心肺功能及内分泌代谢紊乱,促进生长素/瘦素等脂肪因子调控异常,导致体重增加或肥胖产生^[6]。因此,肥胖和 OSA 可以在患儿身上形成恶性循环,使儿童备受两种疾病的双重困扰。本研究着重于分析肥胖儿童发生 OSA 的危险因素,对于促进儿童身心健康,减轻家庭和社会负担,都具有重要的现实意义。

OSA 临床表现多样,高危因素涉及面广。目前仍没有可统一使用 OSA 预测模型。Kushida 等^[7]从形态学入手通过测量口腔大小、体重指数和颈围来预测 OSA,提出肥胖是 OSA 的主要危险因素,但测量方法及计算公式非常复杂。Li 等^[5]通过大样本调查分析发现,睡眠打鼾、张口呼吸和夜间多汗是 OSA 的三

大危险因素。Xu 等^[8]则结合影像学提示气道狭窄及张口呼吸或夜间遗尿是预测 OSA 的主要危险因素。以上研究的不足是仍未充分考虑肥胖儿童发生 OSA 的危险因素。本研究结果发现,肥胖儿童 OSA 的高危因素主要是严重打鼾、张口呼吸、白天嗜睡和影像学显示上气道狭窄。与非肥胖儿童的 OSA 高危因素比较,本研究发现白天嗜睡也是肥胖儿童 OSA 的高危因素,其原因可能是肥胖儿童睡眠呼吸紊乱,可引起深睡眠减少和觉醒次数增多,从而导致睡眠不足,引发白天嗜睡^[9]。以前认为 OSA 患儿比成人 OSA 白天嗜睡不明显,也许是未考虑到肥胖的因素。因此,对于白天嗜睡的肥胖的学龄儿童,更应该评估其白天症状的严重度,并及时与学校沟通观察其学习和日常行为情况,以便及时对患儿进行干预和治疗。

本研究结果还发现,不同性别的肥胖儿童,其 OSA 高危因素也有所不同。Logistic 回归分析显示,男孩发生 OSA 的高危因素有严重打鼾、张口呼吸、夜间多汗和影像学显示上气道狭窄。女孩发生 OSA 的高危因素有严重打鼾、张口呼吸、夜间遗尿和影像学显示上气道狭窄。本项目组之前的一项大样本流行病学调查^[10]结果显示,女孩夜间遗尿与 OSA 密切相关,而男孩未见明显相关,这与本研究的结果相一致。而夜间多汗也是男性肥胖患儿发生 OSA 的高危因素,这可能与男孩睡眠时交感神经兴奋增强有关,而女孩未见明显夜间多汗,其机制还有待以后进一步研究阐明。

通过对不同程度 OSA 肥胖儿童的脂代谢水平进行分析比较,发现中重度 OSA 肥胖儿童胆固醇和低密度脂蛋白水平较轻度组患儿明显增高,结果提示 OSA 的严重程度可影响脂代谢水平。Xu 等^[11]报道,儿童肥胖程度与 OSA 的严重程度呈正相关,本研究证实了 OSA 也可以影响脂代谢水平。最近 Li 等^[12]对鼾症患儿进行 4 年的随访研究发现,肥胖是鼾症患儿发展为 OSA 的最主要的危险因素之一。因此,对于肥胖儿童夜间打鼾,临床医生需要关注其是否存在 OSA,及时进行睡眠监测和随访,并早期进行干预和治疗。至于 OSA 与肥胖相关的脂代谢机制方面仍需进一步深入研究与探讨。

参考文献

1 Cai X, Li C, Hu Q, et al. Multiple system morbidities associated with children with snore symptom[J]. *Pediatr Pulmonol*,2013,48:381 - 389

2 苏苗赏,李昌崇. 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征多系统损害机制研究进展[J]. *中国循证儿科杂志*, 2009,4 (5):467 - 470

- 3 中国肥胖问题工作组. 中国学龄儿童青少年超重、肥胖筛查体重指数值分类标准[J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25(2): 97 - 102
- 4 中华医学会耳鼻咽喉科学分会. 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊疗指南[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42: 83 - 84
- 5 Li AM, Cheung A, Chan D, *et al.* Validation of a questionnaire instrument for prediction of obstructive sleep apnea in Hongkong Chinese children[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2006, 41: 1153 - 1160
- 6 Vgontzas AN, Bixler EO, Basta. Obesity and sleep: a bidirectional association? [J]. *Sleep*, 2010, 33(5): 573 - 574
- 7 Kushida, Efron B, Guilleminault C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Annals of Internal Medicine*, 1997, 127: 581 - 587
- 8 Xu ZF, Cheuk DK, Lee SL, *et al.* Clinical evaluation in predicting childhood obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Chest*, 2006, 130(6): 1765 - 1771
- 9 Dusak A, Ursavas A, Hakyemez B, *et al.* Correlation between hippocampal volume and excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(9): 1198 - 1204
- 10 Su MS, Li AM, So HK, *et al.* Nocturnal enuresis in children: prevalence, correlates and relationship with obstructive sleep apnea[J]. *J Pediatr*, 2011, 159(2): 238 - 242
- 11 Xu Z, Jiaqing A, Yuchuan L, *et al.* A case - control study of obstructive sleep apnea - hypopnea syndrome in obese and nonobese chinese children[J]. *Chest*, 2008, 133(3): 684 - 689
- 12 Li AM, Zhu Y, Au CT, *et al.* Natural history of primary snoring in school - aged children: a 4 - year follow - up study[J]. *Chest*, 2013, 143(3): 729 - 735

(收稿日期: 2013 - 06 - 23)

(修回日期: 2013 - 07 - 28)

心理指导减少腹部手术患者术后镇痛中吗啡的用量

朱贵芹 朱 霞 刘 苏 杨爱兴 武 勇

摘 要 **目的** 探讨心理指导对腹部手术病人术后镇痛中吗啡用量的节俭作用。**方法** 60 例 ASA I 或 II 级择期腹部手术的成人患者, 随机均分为心理指导组 and 对照组。心理指导组于手术前 2 天和 1 天麻醉访视时给予患者心理安慰, 充分解释患者提出的问题及控制患者的焦虑。对照组只要求配合手术和麻醉。两组均为依托咪酯、万可松、舒芬太尼诱导, 术中维持用七氟醚、丙泊酚、舒芬太尼或芬太尼, 术毕均行病人静脉自控镇痛 (PCIA), 镇痛药为 1mg/ml 吗啡, 静脉滴注 0.5ml/h, PCA 量 0.5ml, 锁定时间 10min。记录术后 6、12、24、48h 患者视觉模拟评分 (VAS)、舒适评级 (BCS)、Ramesay 镇静评分; 记录术后 12 和 24h 内 PCIA 总按压次数、有效按压次数和吗啡总量; 记录 PCIA 的不良反应。**结果** 两组术后 VAS 评分差异无统计学意义, 但心理指导组 BCS 评级高于对照组, Ramesay 镇静评分低于对照组 ($P < 0.05$); 术后 12 和 24h 内 PCIA 总次数、有效次数和吗啡总需求量心理指导组低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 心理指导可以减少术后镇痛中吗啡的用量, 且方法简单易行, 无不良反应。

关键词 心理指导 吗啡 镇痛 病人控制 舒适性

Preoperative - psychological Education Reduces Morphine Doses for Postoperative Analgesia in Patients with Abdominal Operation. Zhu Guiqin, Zhu Xia, Liu Su, Yang Aixing, Wu Yong. Centre for Clinical Investigation and Translational Medicine /Department of Anesthesiology, Lianyungang East Hospital, Jiangsu 222002, China

Abstract Objective To explore possible regimen that could help reduce morphine doses for postoperative analgesia in patients with abdominal operation. **Methods** Sixty ASA I or II adult patients who received selective, abdominal operation were included. These patients were randomly divided into two groups: control and preoperative - psychological education group. The preoperative - psychological education was given each time by an anesthesiologist one day prior to the operation while the anesthesiologist providing anesthesia advice. The preoperative - psychological education included psychological comfort, explanations of questions and worries from the patients. Patients in control group were simply told to be cooperated with during anesthesia and operation. The anesthesia scheme in both groups was identical to each other. Anesthesia was induced by iv. etomidate, vecuronium bromide and sufentanil, maintained with sevoflurane, propofol and sufentanil or fentanyl. All patients received postoperative analgesia produced by iv. PCIA including morphine (1mg/

基金项目: 江苏省教育厅江苏省麻醉学重点实验室开放研究基金资助项目 (KJS09003)

作者单位: 222042 江苏省连云港市东方医院临床研究与转化医学中心/连云港市东方医院麻醉科 (朱贵芹、朱霞、杨爱兴); 徐州医学院江苏省麻醉学重点实验室 (刘苏); 连云港市第一人民医院麻醉科 (武勇)

通讯作者: 朱贵芹, 电子信箱: zhuguiqin2609@163.com