

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者肥胖与平均血小板容积的关系

张志勇 杨水珍 王 翔 刘 坤

摘 要 **目的** 观察阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAHS)患者中肥胖与平均血小板容积(MPV)的关系,以探讨肥胖对 OSAHS 严重性以及 OSAHS 患者心脑血管疾病风险的影响。**方法** 纳入 147 例 OSAHS 患者,根据睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)分为轻、中、重 3 个亚组。43 例社区人群作为对照组。应用多导睡眠仪(PSG)记录患者睡眠参数,并进行身体质量指数(BMI)与 MPV 检测。**结果**:OSAHS 患者各组 AHI、ODI、BMI 与 MPV 较对照组均明显升高($P < 0.05$),且随 OSAHS 严重程度加重逐渐上升($P < 0.05$),而 L-SaO₂ 与 M-SaO₂ 则呈下降趋势。OSAHS 患者中肥胖组的 AHI、ODI 与 MPV 较非肥胖组明显增加($P < 0.05$),L-SaO₂ 与 M-SaO₂ 显著降低($P < 0.05$),且 BMI、ODI 与 MPV 具有正相关性($P < 0.05$),而 L-SaO₂、M-SaO₂ 与 MPV 呈负相关性($P < 0.05$)。**结论** 肥胖能够加重 OSAHS 患者的疾病严重程度以及 MPV 水平,OSAHS 患者的 BMI 与 MPV 水平呈正相关,提示肥胖可能增加 OSAHS 患者心脑血管血栓性疾病的风险。

关键词 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 肥胖 平均血小板容积

Relation Ship Between Obesity and Mean Platelet Volume in Obstructive Sleep Apnea - hypopnea Syndrome Patients. Zhang Zhiyong, Yang Shuizhen, Wang Xiang, Liu Kun. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Zhongxiang People's Hospital, Hubei 431900, China

Abstract **Objective** To observe the relationship between obesity and mean platelet volume (MPV) in obstructive sleep apnea - hypopnea syndrome (OSAHS) patients, and explore the effect of obesity on the severe degree and cardiovascular risk of OSAHS. **Methods** Totally 147 cases of OSAHS patients were included and divided into three subgroups as mild, moderate and severe according to the sleep apnea - hypopnea index (AHI). 43 cases of community people were included as a control group. Polysomnography (PSG) was used to record the sleep parameters, and body mass index (BMI) and MPV were also measured. **Results** AHI, ODI, BMI and MPV in each group of OSAHS patients were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$), and increased associated with the severity of OSAHS ($P < 0.05$), as the L-SaO₂ and M-SaO₂ showed a downward trend. AHI, ODI and MPV in obese group of OSAHS patients were significantly increased than those in non-obese group ($P < 0.05$), while L-SaO₂ and M-SaO₂ decreased ($P < 0.05$). In addition, there was a positive correlation between BMI, ODI and MPV in OSAHS patients ($P < 0.05$), while there was a negative correlation between L-SaO₂, M-SaO₂ and MPV. **Conclusion** Obesity can increase the severity of disease and MPV level in OSAHS patients. BMI and MPV levels were positively correlated, suggesting that obesity may increase the risk of thrombotic cardiovascular disease in OSAHS patients.

Key words Obstructive sleep apneahypopnea syndrome; Obesity; Mean platelet volume

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea - hypopnea syndrome, OSAHS)是睡眠中反复发作的呼吸暂停与低通气导致间断缺氧的疾病,与代谢综合征、心脑血管疾病等密切相关。平均血小板容积(mean platelet volume, MPV)是反应血小板活性的指标,近年来被认为是动脉粥样硬化血栓形成的危险因

素。最近的研究表明,MPV 的水平在 OSAHS 患者中升高,并且与 OSAHS 的严重性相关^[1]。肥胖是 OSAHS 最重要的危险因素,有学者^[2]认为,约 70% 的 OSAHS 为肥胖患者。本研究旨在观察 OSAHS 患者中肥胖与 MPV 的关系,以探讨肥胖对 OSAHS 严重性以及 OSAHS 患者心脑血管疾病风险的影响。

资料与方法

1. 研究对象:为 2011 年 7 月~2013 年 5 月在笔者医院就诊的 OSAHS 患者,共 147 例,其中男性 108 例,女性 39 例,患者平均年龄 49.40 ± 8.85 岁,合并高血压 79 例,2 型糖尿病 26 例,高脂血症 21 例。根据中华医学会呼吸病学会睡眠呼吸

作者单位:431900 湖北省钟祥市人民医院耳鼻喉 - 头颈外科
(张志勇、王翔、刘坤),呼吸内科(杨水珍)

通讯作者:张志勇,电子信箱:zzyd1990@sohu.com

障碍学组于 2011 年修订的《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南》^[3], OSAHS 诊断标准为睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI) ≥ 5 次/时。排除严重的咽喉及呼吸系统疾病、慢性肝脏及肾脏疾病、肿瘤、冠心病, 在入院前 2 周末使用阿司匹林、肝素等可能影响血小板功能的药物。对照组为非 OSAHS 的社区人群 43 例, 男性 30 例, 女性 13 例, 平均年龄 52.3 ± 7.11 岁。

2. 方法: (1) 多导睡眠仪检测: 应用多导睡眠仪 (PSG) 检测患者整夜睡眠, 夜间监测时间至少 7h, 记录患者 AHI、平均血氧饱和度 ($M - SaO_2$)、夜间最低血氧饱和度 ($L - SaO_2$)、氧减饱和度指数 (ODI) 等参数, 经系统自动分析后由专业机师校正结果。检测前 3 天内患者不得服用影响睡眠的药物, 检测当天禁止饮酒、茶、咖啡。根据 AHI 将 OSAHS 患者分为轻度组 (5 ~ 15 次/小时)、中度组 (16 ~ 30 次/小时) 与重度组 (>30 次/小时)^[3]。(2) 身体质量指数 (BMI) 检测: 患者晨起排空大小便后空腹、免冠、脱鞋, 只穿轻薄衣服, 测量身高 (m)、体重 (kg), 计算 $BMI = \text{体重} / \text{身高}^2$ 。根据中国肥胖问题工作组拟定的《中国成人超重和肥胖症预防与控制指南》^[4], 将 OSAHS 患者分为肥胖组 ($BMI < 28 \text{ kg/m}^2$) 与非肥胖组 (BMI

$\geq 28 \text{ kg/m}^2$)。(3) 平均血小板容积检测: 所有患者清晨空腹状态下, 采用 EDTA 抗凝真空负压采血管于肘静脉抽取静脉血 2ml, 采用日本东亚 SE-9000 型血细胞分析仪, 于 2h 内采用自动进样模式进行常规血细胞分析, 记录平均血小板容积 (MPV)。

3. 统计学方法: 采用 SPSS 16.0 软件处理分析数据。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用两独立样本 t 检验, 多组间比较采用单向方差分析。BMI 与 MPV 之间的关系采用 Pearson 相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组睡眠参数、BMI 与 MPV 比较: 在 OSAHS 患者中, 3 个亚组的 BMI、MPV 水平较对照组均明显升高 ($P < 0.05$), 并且在轻度、中度及重度 3 个亚组中, 随着睡眠呼吸暂停次数与缺氧情况的逐渐加重, BMI、MPV 也出现逐步上升的趋势 ($P < 0.05$), 表明体重指数、MPV 与 OSAHS 严重程度相关 (表 1)。

表 1 各组睡眠参数、BMI 与 MPV 比较

参数	对照组	OSAHS 组		
		轻度	中度	重度
n	43	51	39	57
AHI (次/时)	1.2 ± 0.9	$8.8 \pm 4.1^*$	$24.7 \pm 9.3^{* \#}$	$55.2 \pm 22.8^{* \# \Delta}$
$L - SaO_2$ (%)	90.3 ± 7.62	$87.6 \pm 8.19^*$	$81.7 \pm 7.94^{* \#}$	$74.2 \pm 10.1^{* \# \Delta}$
$M - SaO_2$ (%)	96.8 ± 2.48	94.3 ± 6.28	$91.7 \pm 5.54^*$	$89.1 \pm 6.35^{* \#}$
ODI (次/时)	1.5 ± 0.8	$7.6 \pm 3.3^*$	$21.8 \pm 6.9^{* \#}$	$52.8 \pm 18.6^{* \# \Delta}$
BMI (kg/m^2)	25.4 ± 4.27	$26.7 \pm 4.45^*$	$28.6 \pm 4.37^{* \#}$	$30.9 \pm 4.88^{* \# \Delta}$
MPV (fl)	9.14 ± 1.08	$9.97 \pm 1.26^*$	$11.25 \pm 1.79^{* \#}$	$12.40 \pm 2.13^{* \# \Delta}$

AHI. 睡眠呼吸暂停低通气指数; $L - SaO_2$. 夜间最低血氧饱和度; $M - SaO_2$. 平均血氧饱和度; ODI. 氧减饱和度; BMI. 身体质量指数; MPV. 平均血小板容积。与对照组相比, $^* P < 0.05$; 与轻度组相比, $^{\#} P < 0.05$; 与重度组相比, $^{\Delta} P < 0.05$

2. OSAHS 患者肥胖组与非肥胖组的睡眠参数与 MPV 比较: 为了进一步明确肥胖对 OSAHS 患者疾病严重程度与 MPV 的影响, 本研究将 147 例 OSAHS 患者分为肥胖组 ($n = 88$) 与非肥胖组 ($n = 59$)。肥胖组的 $L - SaO_2$ 与 $M - SaO_2$ 均明显低于非肥胖组 ($P < 0.05$), 而 AHI、ODI 及 MPV 则明显高于非肥胖组 ($P < 0.05$), 表明肥胖能够加重 OSAHS 的缺氧程度并增加 MPV 的水平 (表 2)。

表 2 肥胖对 OSAHS 患者睡眠参数与 MPV 的影响

参数	肥胖组 ($n = 88$)	非肥胖组 ($n = 59$)
AHI (次/时)	$40.1 \pm 18.9^*$	16.8 ± 8.12
$L - SaO_2$ (%)	$77.3 \pm 11.2^*$	84.5 ± 8.94
$M - SaO_2$ (%)	$89.8 \pm 7.09^*$	92.9 ± 6.55
ODI (次/时)	$39.8 \pm 14.1^*$	17.3 ± 7.84
MPV (fl)	$11.74 \pm 2.08^*$	10.37 ± 1.76

与非肥胖组相比, $^* P < 0.05$

3. OSAHS 患者睡眠参数、BMI 与 MPV 的相关性: 为明确 OSAHS 患者缺氧程度、体重指数与 MPV 水平的关系, 我们进一步对 $L - SaO_2$ 、 $M - SaO_2$ 、ODI、BMI 与 MPV 进行相关性分析, 结果显示 $L - SaO_2$ 、 $M - SaO_2$ 与 MPV 呈负相关, 而 ODI、BMI 与 MPV 呈正相关 (表 3)。

表 3 OSAHS 患者睡眠参数、BMI 与 MPV 的相关性

参数	相关系数 (r)	P
$L - SaO_2$ (%)	-0.339	< 0.01
$M - SaO_2$ (%)	-0.259	< 0.05
ODI (次/时)	0.368	< 0.05
BMI (kg/m^2)	0.316	< 0.01

讨 论

OSAHS 为睡眠期间反复发生的上气道完全或不

完全阻塞,从而频繁发生低氧-复氧过程,导致间断性低氧血症、睡眠结构紊乱,是代谢综合征、心脑血管血栓性疾病的独立危险因素^[5]。对 OSAHS 患者与对照组的分析显示,OSAHS 患者的 AHI 与 ODI 均明显高于对照组,而 M-SaO₂、L-SaO₂ 则显著降低,且在 OSAHS 轻、中、重组中的变化程度逐渐增加,表明 OSAHS 患者存在明显缺氧,且随病情程度而加重。

血小板活性是发生心脑血管血栓性疾病的重要因素,而平均血小板容积(MPV)已被作为反应血小板活性的一项指标,MPV 的增加与脑血管病、冠心病、糖尿病、痛风等疾病密切相关^[6,7]。大体积血小板含有较多的血小板因子Ⅲ与腺嘌呤核苷酸等,对凝血酶、二磷酸腺苷与胶原的聚集反应较强,因此 MPV 的升高提示血栓发生的风险增加^[8]。近年的研究发现,MPV 与 OSAHS 也存在一定的关系,OSAHS 患者的 MPV 较对照组升高,并且与 OSAHS 的严重性相关^[1,9]。此外,Rahangdale 等^[10]发现,反应 OSAHS 患者低氧状态的重要指标氧减饱和度(ODI)增加可使血小板表面 P-选择素、活化的糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 与糖蛋白Ⅰb 受体的表达上调,促进血小板与单核细胞及嗜中性粒细胞的聚集,导致血小板激活,并且,ODI 与 MPV 水平呈正相关^[9]。本研究中也发现,OSAHS 患者的 MPV 水平明显高于对照组,且重度组>中度组>轻度组。L-SaO₂、M-SaO₂ 与 MPV 呈负相关,而 ODI 与 MPV 水平呈正相关,提示 OSAHS 能够促进血小板活化,增加血栓形成的风险,并且这种风险随疾病严重程度的增加而上升。OSAHS 导致血小板活化及血液高凝状态的原因可能为 OSAHS 患者由于反复发作的呼吸暂停而出现间断低氧血症,导致内皮细胞的氧化应激损伤,内皮下胶原暴露激活凝血系统,从而促进血小板的活化^[9,11]。

肥胖是一种多因素相关的代谢性疾病,随着生活水平的提高、膳食结构的改变与运动量的减少,超重与肥胖的发生率正在不断增加。流行病学研究表明,肥胖是 OSAHS 最重要的危险因素,约 70% 的 OSAHS 为肥胖患者^[2]。本研究结果显示,OSAHS 患者的 BMI 较对照组明显上升,且随疾病严重性逐渐增加,提示肥胖程度与 OSAHS 的严重性相关。根据 BMI 将患者分为肥胖组与非肥胖组后发现,肥胖组的 AHI 与 ODI 较非肥胖组显著升高,而 M-SaO₂ 与 L-SaO₂ 则明显降低,进一步证实肥胖能够加重 OSAHS 患者睡眠期间呼吸暂停的次数与缺氧程度。这可能是由于肥胖者颈部过多脂肪堆积,导致上呼吸道相对

狭窄。脂肪组织比肌肉组织弹性差,患者同时出现功能性的上呼吸道狭窄。另外,胸腹部脂肪的堆积可使肺容量减小,从而加重 OSAHS^[12]。本研究还发现,肥胖能够增加 OSAHS 患者 MPV 水平,并且 BMI 与 MPV 呈正相关,提示肥胖与血液高凝状态相关,增加了 OSAHS 患者发生心脑血管血栓性疾病的风险。作为一种代谢性疾病,肥胖者更易发生高脂血症,使血液黏稠度增加。血管壁的脂质沉积加重低氧状态下的内皮细胞损伤,并且肥胖可导致全身性的慢性炎症反应,增加血液中的 TNF- α 、白介素-1 β (IL-1 β)、IL-6 等炎症因子,进一步损伤内皮细胞、激活血小板,从而加重血液的高凝状态^[13,14]。

本研究发现,BMI 与 MPV 随 OSAHS 患者疾病严重程度的增加而升高,肥胖能够加重 OSAHS 患者的疾病严重程度以及 MPV 水平,且 OSAHS 患者的 BMI 与 MPV 水平呈正相关。研究结果提示,OSAHS 患者血小板处于相对活化状态,其血栓性疾病发生的风险较高;肥胖能够加重 OSAHS 的严重程度与血小板的活性,体重控制可能改善 OSAHS 患者的症状、降低其心脑血管疾病的风险。BMI 与 MPV 作为较为简便易行的监测手段,对于 OSAHS 患者的临床病情检测以及预后评估具有重要价值。

参考文献

- 1 Karakas MS, Altekin RE, Baktir AO, *et al.* Association between mean platelet volume and severity of disease in patients with obstructive sleep apnea syndrome without risk factors for cardiovascular disease[J]. Turk Kardiyol Dern Ars,2013,41(1):14-20
- 2 Tuomilehto H, Seppa J, Uusitupa M. Obesity and obstructive sleep apnea - clinical significance of weight loss[J]. Sleep Med Rev, 2013,17(5):321-329
- 3 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
- 4 中国肥胖问题工作组. 中国成人超重和肥胖症预防与控制指南(节录)[J]. 营养学报,2004,26(1):1-4
- 5 Kielb SA, Ancoli-Israel S, Rebok GW, *et al.* Cognition in obstructive sleep apnea - hypopnea syndrome (OSAS): current clinical knowledge and the impact of treatment[J]. Neuromolecular Med, 2012,14(3):180-193
- 6 Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases[J]. Int J Clin Pract,2009,63(10):1509-1515
- 7 刘琪. 痛风患者血尿酸水平与血小板相关参数及 CD62p 的关系[J]. 医学研究杂志,2011,40(9):128-131
- 8 Colkesen Y, Muderrisoglu H. The role of mean platelet volume in predicting thrombotic events[J]. Clin Chem Lab Med,2012,50(4):631-634

- 9 Varol E, Ozturk O, Gonca T, *et al.* Mean platelet volume is increased in patients with severe obstructive sleep apnea[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2010, 70(7):497-502
 - 10 Rahangdale S, Yeh SY, Novack V, *et al.* The influence of intermittent hypoxemia on platelet activation in obese patients with obstructive sleep apnea[J]. J Clin Sleep Med, 2011, 7(2):172-178
 - 11 De Groot PG, Urbanus RT, Roest M. Platelet interaction with the vessel wall[J]. Handb Exp Pharmacol, 2012, 210:87-110
 - 12 张木勋, 谢君辉, 刘辉国, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与肥胖的相关分析[J]. 中国实用内科杂志, 2004, 24(1):44-45
 - 13 Coban E, Yilmaz A, Sari R. The effect of weight loss on the mean platelet volume in obese patients[J]. Platelets, 2007, 18(3):212-216
 - 14 Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, *et al.* Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? [J]. Curr Pharm Des, 2011, 17(1):47-58
- (收稿日期:2013-06-28)
(修回日期:2013-07-24)

哮喘大鼠气道平滑肌细胞 caveolae 的变化及 罗红霉素的调控作用

陈慧君 戴元荣 曾潍贤 涂军伟 田江华

摘 要 **目的** 观察支气管哮喘(简称哮喘)大鼠气道平滑肌细胞微囊(caveolae)及微囊蛋白-1(caveolin-1)的表达变化,并探讨罗红霉素对其表达的影响。**方法** SPF级雄性SD大鼠24只,采用数学表法随机分为对照组(C组)、哮喘组(A组)、罗红霉素组(R组),每组8只。以卵白蛋白致敏和激发的方法复制大鼠哮喘气道重塑模型,图像分析软件测定气道壁厚度(Wat/Pbm)及气道平滑肌层厚度(Wam/Pbm);透射电镜观察caveolae超微结构;Western blot法测定caveolin-1的表达变化。**结果** (1)A组大鼠Wat/Pbm、Wam/Pbm大于C组($P < 0.01$);R组大鼠Wat/Pbm、Wam/Pbm小于A组($P < 0.01$),大于C组($P < 0.01$);(2)透射电镜显示C组ASMC胞膜及胞质caveolae含量丰富、形态多样,A组caveolae含量少、结构单一,R组caveolae含量明显减少,但较A组多;(3)Western blot法显示C组caveolin-1高表达,A组表达明显低于C组($P < 0.01$);R组caveolin-1表达显著高于A组($P < 0.01$),但较C组表达减少;(4)caveolin-1表达与Wam/Pbm呈负相关($r = -0.928, P < 0.01$)。**结论** 哮喘大鼠气道平滑肌细胞caveolae结构明显减少,caveolin-1表达减少,提示caveolae缺乏与哮喘气道重塑有密切关系,罗红霉素可能通过caveolae的影响而抑制哮喘气道重塑。

关键词 微囊 微囊蛋白-1 哮喘 气道重塑 罗红霉素

Effect of Roxithromycin on the Caveolae of Airway Smooth Muscle Cells in Asthmatic Rats. Chen Huijun, Dai Yuanrong, Zeng Weixian, Tu Junwei, Tian Jianghua. Department of Respiratory Medicine, Jinhua Municipal Central Hospital, Zhejiang 321000, China

Abstract Objective To observe the change of caveolae in the airway smooth muscle cells of asthmatic rats and to study the effect of Roxithromycin. **Methods** Twenty-four healthy, male Sprague-Dawley rats were randomly divided into three groups on average, including control group (group C), asthmatic group (group A), and Roxithromycin group (group R). A rat asthma model was exploited, in which rats were sensitized and provoked with ovalbumin. The total bronchial wall thickness (Wat/Pbm) and the bronchial smooth muscle thickness (Wam/Pbm) were measured with image-pro plus 6.0. The ultrastructure changes of caveolae were observed by transmission electron microscope. The content of caveolin-1 detected by Western blot. **Results** Wat/Pbm, Wam/Pbm of group A were significantly higher than those of group C ($P < 0.01$), those of group R decreased than group A ($P < 0.01$), nevertheless, higher than those of group C ($P < 0.01$). In group C, TEM showed there was abundant caveolae in cell membrane and inside cell membrane with multiple shapes. Group A showed that there was fewer caveolae with structure destroyed. The pathological alterations of group R appeared between group C and group A. Western blot showed that the expression of caveolin-1 in group A significantly decreased compared with group C ($P < 0.01$), that of group R was significantly elevated than that of group A ($P < 0.01$), but decreased compared with group C ($P < 0.01$). There was significantly negative correlation between Wam/Pbm and the expression of caveolin-1 detected by Western Blot ($r = -0.928$,

基金项目:浙江省卫生厅基金资助项目(2009A144)

作者单位:321000 浙江省金华市中心医院(陈慧君、涂军伟、田江华);温州医科大学附属第二医院呼吸内科(戴元荣),急诊科(曾潍贤)

通讯作者:戴元荣,电子邮箱:daiyr@126.com