

糖皮质激素联合免疫球蛋白与单纯免疫球蛋白对吉兰-巴雷综合征不同亚型的疗效分析

马林卓 刘书平 卢祖能

摘要 **目的** 比较糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 联合静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIg) 与单纯 IVIg 对吉兰-巴雷综合征 (Guillain-Barré syndrome, GBS) 不同亚型的疗效。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月 1 日~2016 年 9 月 30 日在中国 14 个省(自治区、直辖市)69 家医院接受 IVIg 和 GCs + IVIg 治疗的 447 例 GBS 患者,根据电生理检查分亚型讨论,包括急性炎症性脱髓鞘性多发性神经根神经病 (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, AIDP) 和急性运动轴索型神经病 (acute motor axonal neuropathy, AMAN),进一步比较不同亚型中两种治疗方案的疗效差异。**结果** 在 GBS 患者中,GCs + IVIg 治疗组住院时间更长 ($P=0.023$),但出院 Hughes 评分及发病 3 个月后的 Hughes 评分明显更低 (P 分别为 0.003、0.000);进一步分析发现,在 AIDP 患者中,GCs + IVIg 组住院天数较短 ($P=0.045$),出院 Hughes 评分及发病 3 个月后的 Hughes 评分较低 (P 分别为 0.041、0.025)。而在 AMAN 患者中 GCs + IVIg 治疗组住院时间明显延长 ($P=0.009$),出院及发病 3 个月后的 Hughes 评分比较,差异无统计学意义 (P 分别为 0.871、0.449)。**结论** 与单纯 IVIg 比较,GCs + IVIg 治疗对 AIDP 患者疗效显著,而在 AMAN 患者中,联合治疗无明显改善。

关键词 吉兰-巴雷综合征 免疫球蛋白 糖皮质激素 疗效 亚型

中图分类号 R745

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.03.013

Comparison of the Efficacy Between Glucocorticoids Combined with Immunoglobulin and Immunoglobulin Alone for Different Subtypes of Guillain-Barré Syndrome. MA Linzhao, LIU Shuping, LU Zuneng. Department of Neurology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract **Objective** To compare the efficacy between glucocorticoids (GCs) combined with intravenous immunoglobulin (IVIg) and IVIg alone for different subtypes of Guillain-Barré syndrome (GBS). **Methods** Medical records of 447 patients with a diagnosis of GBS admitted to 69 hospitals, located in 14 provinces of China, from 1 January 2013 to 30 September 2016, were retrospectively collected. And those patients treated with GCs + IVIg and IVIg alone. The subtypes were divided according to electrophysiological examination, including acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) and acute motor axonal neuropathy (AMAN), and further to compare the efficacy of the two treatment regimens for different subtypes. **Results** A total of 447 patients with GBS were included, compared to the IVIg group, the IVIg + GCs group had a longer hospital stay ($P=0.023$), the discharge Hughes score and Hughes score 3 months after onset were significantly lower ($P=0.003$, $P=0.000$). Further analysis revealed that in patients with AIDP, the GCs + IVIg group had shorter hospitalization days ($P=0.045$), lower Hughes score of discharge and 3 months after onset ($P=0.041$, $P=0.025$). However, the duration of hospitalization was significantly longer in the GCs + IVIg treatment group among AMAN patients ($P=0.009$), and the difference in Hughes score of discharge and 3 months after onset was not statistically significant ($P=0.871$, $P=0.449$). **Conclusion** Compared to IVIg alone, GCs + IVIg treatment was significantly more effective in patients with AIDP, while in patients with AMAN, there was no significant improvement with the combination.

Key words Guillain-Barré syndrome; Immunoglobulin; Glucocorticoids; Efficacy; Subtypes

吉兰-巴雷综合征 (Guillain-Barré syndrome, GBS) 是一种急性发作的主要累及周围神经及神经根

的自身免疫性疾病,表现为四肢突发的进行性和对称性无力,不同程度的感觉丧失和神经性疼痛,大部分患者还会出现自主神经系统功能障碍,致死率及致残率较高^[1-3]。迄今为止,GBS 尚无明确病因,除了广泛认知的病原微生物感染引起外,自身免疫也是一个重要因素,目前 GBS 最主要的治疗以免疫调节为主,其中静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin)

基金项目:中央高校基本科研业务费专项资金资助项目 (2042020kf0053)

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科

通信作者:卢祖能,主任医师,博士生导师,电子信箱:lzn196480@

126.com

lin, IVIg) 和血浆置换 (plasma exchange, PE) 已被临床研究证实有效, 而糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs) 的应用颇具争议^[4,5]。那么, GCs + IVIg 是否优于单用 IVIg 治疗呢? 国外有研究显示, GCs 和 IVIg 联用与单纯 IVIg 治疗 GBS 比较, 差异无统计学意义, 而我国有研究者提出了相反的观点^[6-11]。他们认为大剂量的 GCs 联合 IVIg 较单用 IVIg 的疗效要好, 但这些研究没有分亚型讨论联合治疗的疗效。从病理学角度, 急性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病 (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, AIDP) 和急性运动轴索型神经病 (acute motor axonal neuropathy, AMAN) 是 GBS 的两个主要亚型, 其发病机制也不尽相同^[12]。基于此, 本研究重点讨论单纯使用 IVIg 和 GCs + IVIg 在 GBS 不同亚型中的疗效。

对象与方法

1. 研究对象: 收集中国 14 个省 (自治区、直辖市) 共 31 家三级甲等医院及 38 家三级乙等医院于 2013 年 1 月 1 日 ~ 2016 年 9 月 30 日确诊为 GBS 并接受单纯 IVIg 或 GCs + IVIg 治疗的 447 例住院患者的信息。纳入研究的患者需符合 Asbury 和 Cornblath (1990 年) 制定的临床标准^[13]; 此外, 临床表现和辅助检查表现为经典型的 GBS 的患者, 即使腱反射保留或腱反射亢进也准许纳入。对于神经电生理检查完整的患者进一步分亚型分析, 主要为 AIDP 和 AMAN [包括急性运动感觉轴索性神经病 (acute motor and sensory axonal neuropathy, AMSAN)]。GBS 变异型, 入院 5 天内放弃相关检查及治疗的患者和不能排除其他原因导致的急、慢性周围神经疾病的患者不予纳入。本研究由武汉大学人民医院 3 位神经内科专家验证 GBS 的诊断、电生理分型及 Hughes 评分标准。研究经武汉大学人民医院医学伦理学委员会审批。

2. 分组及治疗方法: 根据所收集病例的住院治疗方 案, 将患者分为单纯 IVIg 治疗组和 GCs + IVIg 治疗组。分别讨论分析 GBS、AIDP 以及 AMAN 患者中不同治疗方案的疗效差异。单纯 IVIg 组: 0.4g/(kg · d) 连续治疗 5 天; GCs + IVIg 组: 0.4g/(kg · d) 免疫球蛋白连续治疗 5 天, 甲强龙 40 ~ 1000mg 治疗 3 ~ 5 天或地塞米松 10 ~ 20mg 治疗 5 ~ 7 天后逐渐减量至口服泼尼松片。

3. 资料提取: 从病例资料中提取患者年龄、性别、城乡分布、前驱事件、入院 Hughes 评分、达峰 Hughes 评分、住院时长、出院 Hughes 评分、发病 3

个月后的 Hughes 评分、电生理分型、神经系统症状、并发症、是否使用呼吸机以及辅助通气时长等信息。病例资料提取前严格培训, 包括: ①正确区分 GBS 和变异型患者; ②分析电生理结果进行亚型分类。参照 Hughes GBS 残障评分 (Hughes GBS disability scale) 评估 GBS 患者病情的严重程度 (0 = 无神经功能缺陷; 1 = 轻度症状或体征, 可正常工作活劳动; 2 = 有症状体征, 无需帮助可行走; 3 = 中度症状体征, 需帮忙才能行走; 4 = 卧床; 5 = 机械通气; 6 = 死亡)。患者住院期间出现的自主神经系统功能障碍的症状常表现为心律失常、高血压、体位性低血压、出汗增加、面色潮红以及膀胱和胃肠功能障碍等。

4. 统计学方法: 采用 Excel 软件进行数据录入, 使用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行统计分析。计数资料以例数 (百分比) [$n(\%)$] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 单纯 IVIg 和 GCs + IVIg 在 GBS 中的疗效比较: 在纳入的 447 例 GBS 患者中, 单纯 IVIg 治疗组 292 例, IVIg + GCs 治疗组 155 例, 组间在年龄、性别、城乡分布、入院 Hughes 评分、达峰 Hughes 评分、神经系统症状、并发症、病死率等方面比较, 差异无统计学意义。与单纯 IVIg 组比较, IVIg + GCs 治疗组住院时间更长 ($P = 0.023$), 但出院 Hughes 评分 ($P < 0.001$) 及发病 3 个月后的 Hughes 评分 ($P = 0.000$) 明显更低, 差异均有统计学意义, 住院期间 3 例患者死亡 (表 1)。

2. 单纯 IVIg 和 GCs + IVIg 在 AIDP 中的疗效比较: 在 226 例 AIDP 患者中, 单纯 IVIg 治疗组 153 例, IVIg + GCs 治疗组 73 例, 两组在年龄、性别、城乡分布、入院及出院 Hughes 评分、神经系统症状、并发症、辅助通气和病死率方面比较, 差异无统计学意义。与单纯 IVIg 治疗组比较, 联合用药组住院天数较短 ($P = 0.045$), 出院时和发病 3 个月后的 Hughes 评分明显较低 (P 分别为 0.041、0.025), 差异有统计学意义。住院期间 1 例患者死亡 (表 2)。

3. 单纯 IVIg 和 GCs + IVIg 在 AMAN 中的疗效比较: 在 94 例 AMAN 患者中, 59 例接受单纯 IVIg 治疗, 35 例接受 IVIg + GCs 治疗, 两治疗组基线特征、神经系统症状、并发症以及实验室检查等差异无统计

表 1 IVIg 和 GCs + IVIg 在 GBS 中的疗效[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

项目	IVIg 组 ($n = 292$)	GCs + IVIg 组 ($n = 155$)	P
年龄(岁)	52.31 ± 17.69	46.91 ± 20.19	0.100
男性	176(60.3)	98(63.2)	0.610
城镇	159(54.5)	71(45.8)	0.091
入院 Hughes 评分(分)	3.04 ± 1.12	2.90 ± 1.16	0.236
达峰 Hughes 评分(分)	3.42 ± 1.06	3.24 ± 1.11	0.111
神经系统症状			
面神经麻痹	113(38.7)	51(32.9)	0.257
眼外肌麻痹	14(4.8)	15(9.7)	0.067
感觉异常	128(43.8)	53(34.2)	0.055
反射亢进	19(6.5)	14(9.0)	0.346
并发症			
自主神经功能症状	64(21.9)	33(21.3)	0.905
深静脉血栓形成	15(5.1)	6(3.9)	0.644
呼吸困难	33(11.3)	24(15.5)	0.234
肺部感染	25(8.6)	17(11.0)	0.400
住院时长(天)	17.59 ± 10.58	18.01 ± 8.44	0.032
机械通气	23(7.5)	18(13.8)	0.228
死亡	2(0.7)	1(0.6)	1.000
出院 Hughes 评分(分)	2.28 ± 1.18	1.94 ± 1.29	0.003
发病 3 个月 Hughes 评分(分)	1.51 ± 1.13	1.11 ± 0.96	0.000

表 2 IVIg 和 GCs + IVIg 在 AIDP 中的疗效 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

项目	IVIg ($n = 153$)	IVIg + GCs ($n = 73$)	P
年龄(岁)	51.05 ± 18.20	48.84 ± 20.31	0.550
男性	104(68.0)	50(68.5)	0.761
城镇	84(54.9)	37(50.7)	0.571
入院 Hughes 评分(分)	2.88 ± 1.13	2.97 ± 1.19	0.599
达峰 Hughes 评分(分)	3.39 ± 1.13	3.37 ± 1.09	0.920
神经系统症状			
面神经麻痹	63(41.2)	31(42.5)	0.886
眼外肌麻痹	7(4.6)	8(11.0)	0.088
感觉异常	52(34.0)	29(39.7)	0.459
反射亢进	4(2.6)	2(2.7)	1.000
并发症			
自主神经功能症状	31(20.3)	17(23.3)	0.606
深静脉血栓形成	8(5.2)	2(2.7)	0.506
呼吸困难	18(11.8)	14(19.2)	0.155
肺部感染	8(5.2)	7(9.6)	0.256
住院时长(天)	18.00 ± 11.13	17.75 ± 5.67	0.045
机械通气	15(7.1)	11(15.1)	0.269
死亡	1(0.5)	0(0)	-
出院 Hughes 评分(分)	2.25 ± 1.14	1.90 ± 1.31	0.041
发病 3 个月 Hughes 评分(分)	1.38 ± 1.12	1.04 ± 0.98	0.025

学意义。在 IVIg + GCs 治疗组中,联合治疗组住院时间明显延长,差异有统计学意义($P = 0.009$)。然而,两治疗组在出院 Hughes 评分及发病 3 个月后的 Hughes 评分比较,差异无统计学意义(P 值分别为 0.871、0.449),住院期间 2 例患者死亡(表 3)。

表 3 IVIg 和 GCs + IVIg 在 AMAN 中的疗效[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

项目	IVIg 组 ($n = 59$)	IVIg + GCs 组 ($n = 35$)	P
年龄(岁)	50.44 ± 17.64	42.20 ± 20.37	0.053
男性	33(55.9)	26(74.3)	0.083
城镇	31(52.5)	23(65.7)	0.281
入院 Hughes 评分(分)	3.34 ± 1.03	3.11 ± 1.00	0.301
达峰 Hughes 评分(分)	3.49 ± 0.94	3.54 ± 0.85	0.775
神经系统症状			
面神经麻痹	19(32.2)	5(14.3)	0.085
眼外肌麻痹	1(1.7)	2(5.7)	0.553
感觉异常	12(20.3)	13(37.1)	0.093
反射亢进	9(15.3)	7(20.0)	0.580
并发症			
自主神经功能症状	7(11.9)	5(14.3)	0.757
深静脉血栓形成	2(3.4)	2(5.7)	0.827
呼吸困难	3(5.1)	5(14.3)	0.143
肺部感染	10(16.9)	7(20.0)	0.784
住院时长(天)	16.83 ± 10.02	21.60 ± 12.24	0.009
机械通气	1(1.7)	4(11.4)	0.062
死亡	1(1.7)	1(2.9)	1.000
出院 Hughes 评分(分)	2.32 ± 1.17	2.24 ± 1.21	0.871
发病 3 个月 Hughes 评分(分)	1.61 ± 1.19	1.34 ± 0.80	0.449

讨 论

自脊髓灰质炎被消灭以来,GBS 已成为全世界急性弛缓性瘫痪的常见原因之一,发生率约为(1 ~ 2)/10 万人,任何年龄段均可患病,男性发生率稍高于女性。该病进展迅速,大多数患者在 2 周内可达高峰,部分患者发病前有诱发因素,其中以上呼吸道感染、腹泻为多,还有劳累、疫苗接种、手术等^[2,3]。目前,IVIg 和 PE 是 GBS 的有效免疫治疗方案,相比 PE,IVIg 更为安全且无创,不需要大型设备支持,无疑成为了治疗 GBS 的首选。尽管如此,IVIg 和 PE 也只对 60% ~ 70% 的患者有效,约 25% 的患者需要人工通气,20% 的患者在治疗 6 个月后仍无法独立行走,甚至 2% ~ 5% 的患者死亡,开发新的免疫治疗手段极为重要^[14]。在大多数发展中国家,GCs 因价格低廉而被广泛应用,迄今尚无明确证据完全否定 GCs 在 GBS 中的疗效,基于 GBS 的免疫介导及炎性特点,GCs 联合 IVIg 治疗还需进一步探索。

笔者通过回顾性分析 447 例 GBS 患者发现,GCs + IVIg 治疗组患者在出院及发病 3 个月后的 Hughes 评分明显较低,这与既往研究结果相一致,他们认为 GCs + IVIg 治疗比单纯使用 IVIg 疗效更好^[9~11]。此外,Hughes 等的 Meta 分析中也指出,激素联合 IVIg 可能加速患者的恢复^[15]。在笔者进一步的分析中发现,在 AIDP 患者中,GCs + IVIg 治疗组住院时间较

短,出院时和发病 3 个月后的 Hughes 评分明显较低,联合治疗效果更为明显。而在 AMAN 患者中却得到了不同的结果,联合治疗组住院时间明显延长,尽管出院及发病 3 个月后的 Hughes 评分较低,但两治疗组间差异无统计学意义。AIDP 和 AMAN 是 GBS 最主要的亚型,AIDP 与巨噬细胞和 CD4⁺ T 细胞介导的炎症和周围神经脱髓鞘有关,而 AMAN 主要与神经节苷脂自身抗体和补体有关,基于不同的病理特点和发病机制,疗效也会有所差异^[16]。杨婷婷等^[10]研究报道,丙种球蛋白联合糖皮质激素治疗能够有效改善急性 GBS 患者的临床症状,缩短症状恢复时间,抑制炎性细胞因子的释放。GCs 具有抗炎和免疫抑制的特性,可防止免疫细胞和炎性细胞因子侵害神经系统,在 AIDP 患者中,GCs 与免疫球蛋白协同作用,减轻神经脱髓鞘的程度,促进病变神经的修复。另外,高度原人类 AIDP 的经典实验性自身免疫性神经炎(experimental autoimmune neuritis, EAN)模型中也发现,炎症早期 M1 型巨噬细胞聚集,促进炎症反应的发生,而恢复期 M2 型巨噬细胞聚集,吞噬受损的髓鞘和轴索碎片,促进神经修复再生^[17]。近年来研究发现,鞘内注射 GCS 类药物曲安奈德可明显减少 EAN 大鼠坐骨神经脱髓鞘改变和炎性细胞浸润^[18]。与之不同的是,AMAN 中传导阻滞最为主要的离子机制是钠离子通道破坏,有研究建立兔 AMAN 模型探讨 GCs 的作用时发现,GCs 并不能减少补体沉积和钠离子通道破坏,但能减少恢复期巨噬细胞浸润,对损害神经的轴突再生无明显作用^[19]。

以上研究证据显示,不同亚型中联合治疗的疗效不同。与 AMAN 比较,GCs + IVIg 治疗对于 AIDP 亚型患者疗效更优。而在 AIDP 和 AMAN 中存在的这种差别,笔者推测可能是由于巨噬细胞在 AIDP 和 AMAN 中的不同炎症机制以及激素作用机制不同所导致,尽管 IVIg 和 PE 对大部分临床患者有效,但此前的大部分随机对照实验都是在欧洲和北美洲完成的,而这些地区以 AIDP 患者居多,因此对于 AMAN 的疗效并不明确^[20]。最终笔者的研究结果还需要进一步的前瞻性和随机临床对照试验来证实,同时开展基础性实验加以探索。

作为一项大型的多中心研究,也不可避免地存在一些局限。首先,长期随访资料不足,无法进一步探讨不同亚型的长期预后;其次,由于本研究是回顾性研究,存在一定的偏倚,且不同医院对于免疫球蛋白和糖皮质激素的使用也不一致;第三,由

于部分患者病例资料不完全,不能合理评估 GCs 联合 IVIg 治疗的不良反应,如机体肝肾功能、白细胞数量的改变等。

综上所述,在单用 IVIg 和 GCs + IVIg 治疗的 GBS 患者中,分亚型讨论显得尤为关键。AIDP 患者中 GCs + IVIg 疗效更佳,而在 AMAN 患者中,联合会延长患者住院时间。联合治疗是否更加有益,在今后的临床试验中应分亚型单独讨论,以期能为 GBS 患者提供更加及时、有效的治疗措施。

参考文献

- Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, *et al.* Diagnosis and management of Guillain - Barre syndrome in ten steps[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(11): 671 - 683
- Malek E, Salameh J. Guillain - barre syndrome[J]. *Semin Neurol*, 2019, 39(5): 589 - 595
- Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain - Barre syndrome [J]. *Lancet*, 2021, 397(10280): 1214 - 1228
- Verboon C, Doets AY, Galassi G, *et al.* Current treatment practice of Guillain - Barre syndrome[J]. *Neurology*, 2019, 93(1): e59 - e76
- Hughes RA, Brassington R, Gunn AA, *et al.* Corticosteroids for Guillain - Barre syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 10(10): CD001446
- Bhattiprolu RK, Sardana V, Maheshwari D, *et al.* A comparative study of IVIG versus IVIG with IV methylprednisolone in Guillain - Barre syndrome[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2020, 23(1): 120 - 122
- Doets AY, Jacobs BC, van Doorn PA. Advances in management of Guillain - Barre syndrome[J]. *Curr Opin Neurol*, 2018, 31(5): 541 - 550
- R van Koningsveld, Schmitz PI, Meche FG, *et al.* Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain - Barre syndrome: randomised trial[J]. *Lancet*, 2004, 363(9404): 192 - 196
- 王以翠, 常焕显. 激素联合丙种球蛋白治疗吉兰 - 巴雷综合征的效果观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(6): 122
- 杨婷婷, 李珊. 糖皮质激素联合丙种球蛋白治疗急性格林巴利综合征[J]. *中国临床研究*, 2019, 32(6): 803 - 805
- 林霞. 免疫球蛋白联合地塞米松治疗急性吉兰 - 巴雷综合征的效果[J]. *中国现代医生*, 2021, 59(15): 101 - 103
- Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, *et al.* Diagnosis and management of Guillain - Barre syndrome in ten steps[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(11): 671 - 683
- Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain - Barre syndrome[J]. *Ann Neurol*, 1990, 27: S21 - S24
- B van den Berg, Walgaard C, Drenthen J, *et al.* Guillain - Barre syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(8): 469 - 482
- Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain - Barre syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (2):

D1446

- 16 Fan X, Zhang H, Cheng Y, *et al.* Double roles of macrophages in human neuroimmune diseases and their animal models [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 8489251
- 17 D Shen, Chu F, Lang Y, *et al.* Beneficial or harmful role of macrophages in Guillain – Barre syndrome and experimental autoimmune neuritis [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 4286364
- 18 Pitarokoili K, Sgodzai M, Gruter T, *et al.* Intrathecal triamcinolone acetate exerts anti – inflammatory effects on Lewis rat experimental autoimmune neuritis and direct anti – oxidative effects on Schwann

cells [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 58

- 19 Wang YZ, Lv H, Shi QG, *et al.* Action mechanism of corticosteroids to aggravate Guillain – Barre syndrome [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13931
- 20 Wachira VK, Peixoto HM, de Oliveira MRF. Systematic review of factors associated with the development of Guillain – Barre syndrome 2007 – 2017: what has changed? [J]. *Trop Med Int Health*, 2019, 24(2): 132 – 142

(收稿日期: 2021 – 09 – 02)

(修回日期: 2021 – 10 – 15)

肥胖相关基因多态性与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征遗传易感性的关系

穆娅沙·塔衣尔 曹媛媛 朱 晴 木叶斯尔·木合塔尔 蔡昕添
古再丽努尔·吐尔逊 张德莲 胡君丽 李南方

摘 要 **目的** 探讨肥胖相关基因多态性与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)易感性关系。**方法** 联合基因 – 表型数据库(PHGKB)及在大量文献复习及既往研究基础上,筛选了与肥胖相关的17个为候选基因,在重度OSAHS组($n=50$)与非OSAHS组($n=50$)中行全部外显子以及侧翼序列进行高通量二代测序,最后选取有意义的位点进行基因型分析并计算基因频率,分析其与OSAHS易感性的关系,再利用在线平台,进行基因潜在互作图,进一步验证与OSAHS的关系。**结果** 对筛选出的基因行高通量二代测序,进行单因素Logistic回归分析,再调整混杂因素后,结果表明,PPARG基因rs12486170位点($OR=0.260, 95\% CI: 0.079 \sim 0.852, P=0.026$)和TNF基因rs1800630位点($OR=4.907, 95\% CI: 1.112 \sim 21.666, P=0.036$)分别是患OSAHS的保护因素和危险因素。与其余基因位点无相关性($P>0.05$)。PPARG基因rs12486170 AA基因型比较,AG/GG基因型降低OSAHS的危险性($P=0.026$)。此外,携带rs12486170 AG/GG基因型的受试者呼吸暂停指数(AHI)明显低于AA型($P=0.019$)。TNF基因rs1800630携带A等位基因的受试者对OSAHS的风险显著增加($P=0.048$),具有CA/AA基因型的个体OSAHS风险相对于CC基因型的个体显著增加($P=0.036$),且AHI明显低于CC型($P=0.013$)。笔者将筛选的与OSAHS关联强度最高的50个基因,进行基因潜在互作图计算拓扑特征。OSAHS有47个结节和484个边缘,最大连接值为43,越大的连接性值表明蛋白质之间有很强相互作用,因此有助于稳定网络模型的关键性质,PPARG与TNF连接值分别为38与31,进一步证实与OSAHS的相关性。**结论** 笔者发现肥胖相关基因PPARG基因rs12486170位点、TNF基因rs1800630位点与OSAHS发病有关,分别是患OSAHS的保护因素和危险因素。

关键词 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 基因多态性 肥胖

中图分类号 R766 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.03.014

Association Between Genetic Variants in Obesity Related Gene Polymorphism and Obstructive Sleep Apnea – hypopnea Syndrome. Mu-yasha · TAYIER, CAO Yuanyuan, ZHU Qing, *et al.* Hypertension Center of People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang 830001, China

Abstract Objective To explore the relationship between obesity – related gene polymorphism and susceptibility to obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods** 17 Obesity – related genes were selected as candidate genes based on the combined gene – phenotype database (PHGKB) and a large number of literature review and previous studies and flanking sequences of obesity – related genes were sequenced in 50 cases (severe OSAHS group) and 50 cases (non – OSAHS group). Finally, significant loci were se-

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2021D01C173)

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院高血压中心、新疆高血压研究所、国家卫生健康委高血压诊疗研究重点实验室、新疆维吾尔自治区重点实验室“新疆高血压病研究实验室”、新疆高血压(心脑血管)疾病临床医学研究中心

通信作者:李南方,博士,主任医师,教授,博士生导师,电子信箱:lnanfang2016@sina.com