

• 研究报告 •

OSAHS 患者手术治疗前后血清瘦素水平的变化

王胜国¹ 史先萍¹ 周本忠¹ 李龙巧¹ 毕竞韬¹ 吕凌¹

[摘要] 目的:探讨 OSAHS 患者手术治疗前后血清瘦素水平的变化与临床意义。方法:根据术前、术后 6 个月 PSG 将患者分为治疗有效组(44 例)和治疗无效组(13 例),治疗有效组再根据术前和术后的 BMI 分为体重下降组(25 例)和体重无明显下降组(19 例)。用放射免疫法测定各组术前和术后 6 个月血清瘦素水平。结果:治疗无效组 13 例术后 6 个月血清瘦素水平($9.1 \pm 2.6 \mu\text{g/L}$)和治疗前($9.3 \pm 2.3 \mu\text{g/L}$)相比,差异无统计学意义。25 例 BMI 下降幅度 $\geq 5\%$ 的患者术后 6 个月血清瘦素水平($7.15 \pm 1.23 \mu\text{g/L}$)和治疗前($12.79 \pm 2.98 \mu\text{g/L}$)相比,差异有统计学意义($P < 0.01$);19 例 BMI 下降幅度 $< 5\%$ 的患者术后 6 个月血清瘦素水平($6.85 \pm 2.03 \mu\text{g/L}$)和治疗前($11.83 \pm 2.43 \mu\text{g/L}$)相比,差异有统计学意义($P < 0.01$)。无论是术前还是术后 6 个月,瘦素水平与 AHI 均呈正相关($r = 0.69, P < 0.01$)。结论:OSAHS 患者血清瘦素水平增高,治疗有效者瘦素水平下降。血清瘦素水平可以反映 OSAHS 的严重程度。

[关键词] 睡眠呼吸暂停低通气综合征;阻塞性;瘦素;耳鼻咽喉外科手术

[中图分类号] R563.8 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-1781(2013)18-1011-03

Changes of serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome before and after treatment of surgery

WANG Shengguo SHI Xianping ZHOU Benzong LI Longqiao BI Jingtao LV Ling
(Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, the 105th Hospital of PLA, Hefei, 230031, China)

Corresponding author: ZHOU Benzong, E-mail: zbz6495@126.com

Abstract Objective: To investigate the change of serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome(OSAHS) before and after surgery. **Method:** The cases were divided into effective($n = 44$) and non-effective($n = 13$) groups according to PSG. The effective cases were divided into decreased($\geq 5\%$, $n = 25$) and non-decreased($< 5\%$, $n = 19$) BMI. The level of serum leptin was detected by radioimmunoassay. **Result:** The level of serum leptin after treatment($9.1 \pm 2.6 \mu\text{g/L}$) was as high as before treatment($9.3 \pm 2.3 \mu\text{g/L}$) in 13 non-effective cases. The level of serum leptin after treatment($7.15 \pm 1.23 \mu\text{g/L}$) was significantly decreased than before treatment($12.79 \pm 2.98 \mu\text{g/L}$) in 25 cases of decreased BMI($\geq 5\%$). The level of serum leptin after treatment($6.85 \pm 2.03 \mu\text{g/L}$) was significantly decreased than before treatment($11.83 \pm 2.43 \mu\text{g/L}$) in 19 cases of non-decreased BMI($< 5\%$). Leptin level of all cases showed a positive correlation with AHI($P < 0.01$). **Conclusion:** The level of serum leptin in patients with OSAHS are increased. The serum leptin level of effective patients with OSAHS after treatment was significantly decreased. The level of serum leptin reflects the degree of AHI in patients with OSAHS.

Key words sleep apnea hypopnea syndrome, obstructive; leptin; otorhinolaryngologic surgical procedures

瘦素(leptin)是肥胖基因(OB)编码的多肽激素,可通过抑制食欲减少能量摄取,增加能量消耗,抑制脂肪合成的途径,调节机体脂肪的沉积^[1],还有阻止肥胖小鼠呼吸抑制的作用^[2]。OSAHS 患者存在脂代谢紊乱,咽部过多的脂肪浸润可能通过改变气道大小、形状和咽壁顺应性,促成或加重气道阻塞^[3],OSAHS 患者同时伴有血清瘦素水平升高,这可能与血清瘦素水平升高有兴奋呼吸中枢的作用有关。因此,OSAHS 患者体内瘦素水平与睡

眠呼吸暂停的病情轻重是否具有相关性值得关注。本文通过 OSAHS 患者治疗前后血清瘦素水平变化,探讨未来瘦素能否作为睡眠呼吸暂停综合征研究的病理生理标志物。

1 资料与方法

1.1 临床资料

57 例患者术前和术后 6 个月行 PSG 和血清瘦素检测。根据术前、术后 6 个月 PSG 检测结果将患者分为治疗有效组和治疗无效组,其中治疗无效组患者 13 例,年龄 26~69 岁,中位年龄 45 岁,治疗有效组患者 44 例。治疗有效组再根据术前和术后的 BMI 分为体重下降组和体重无明显下降组。

¹ 解放军第 105 医院耳鼻咽喉-头颈外科(合肥,230031)
通信作者:周本忠, E-mail: zbz6495@126.com

BMI 下降幅度 < 5% 的患者 19 例, 年龄 24~57 岁, 中位年龄 35 岁; BMI 下降幅度 ≥ 5% 的患者 25 例, 年龄 28~66 岁, 中位年龄 43 岁。患者术前主要症状为睡眠打鼾、呼吸暂停, 白天嗜睡, 晨起头痛、口干, 记忆力减退等; 14 例患者伴有高血压(收缩压 ≥ 140 mm Hg, 舒张压 ≥ 90 mm Hg)。检查: 下鼻甲肥大 9 例, 鼻中隔偏曲 6 例; 术前按照 Friedman 舌位置分级将舌体肥厚分为 I~IV 度, 电子鼻咽喉镜下采用 Müller's 动作检查腭后区和舌后区塌陷情况。所有患者均无垂体、肾脏及肾上腺疾病, 无糖尿病、甲状腺功能亢进或减低等其他内分泌代谢疾病史。

1.2 诊断标准

根据中华医学会耳鼻咽喉科学分会的《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊断和外科治疗指南》^[4]。

1.3 手术方法

合并有下鼻甲肥大患者先行下鼻甲黏骨膜下切除术或低温等离子下鼻甲射频消融术, 合并鼻中隔偏曲患者先行鼻中隔矫正术, Friedman 分型 III~IV 型分次行低温等离子射频舌根部减容术, 所有患者均行改良悬雍垂腭咽成形术(H-UPPP)术。H-UPPP 术先切除双侧扁桃体, “Λ”型切除软腭黏膜, 切除黏膜下腭帆间隙多余脂肪组织, 沿悬雍垂两侧切开软腭咽面黏膜, 切除咽侧壁与软腭相接处多余部分黏膜, 上方水平段对位缝合腭咽弓和腭舌弓, 外上方咽柱切断后缝向外侧扁桃体窝内以扩大咽腔。术后抗生素预防感染、激素消除咽部黏膜及悬雍垂水肿和止血治疗, 7 d 拆线。

1.4 检测方法

研究对象在检测当日不睡午觉, 禁饮酒及咖啡, 停用镇静剂。所有受试者均在睡眠监测中心行 PSG(美国飞利浦伟康 Alice PDx 睡眠监测仪)进行至少 7 h 监测, 次日 7:00 空腹采静脉血 6 ml, 离心后留取血清, 置于 -20℃ 下保存待测血清瘦素。同时测量受试者的身高、体重。测量身高和体重时, 需脱鞋、免冠, 仅穿内衣。分别计算出所有受试者的 BMI, BMI = 体重(kg) / 身高的平方(m²)。采用放射免疫法测定血清瘦素水平, 操作流程均严格按照试剂盒说明书进行操作, 双管取平均值。

1.5 统计学分析

所有数据采用 SPSS 10.0 统计软件包分析, 进行 χ² 检验和 Spearman 等级相关分析法分析相关关系。

2 结果

2.1 治疗无效患者术后 6 个月和术前血清瘦素比较

术后 6 个月复查症状改善不明显的患者, 根据中华医学会耳鼻咽喉科学分会的《阻塞性睡眠呼吸

暂停低通气综合征诊断和外科治疗指南》和术后 6 个月 PSG 监测结果, AHI 下降 < 50% 的有 13 例, 将其 AHI 和血清瘦素水平进行统计学分析, 结果差异无统计学意义(表 1)。

表 1 13 例无效 OSAHS 患者术前和术后 6 个月 AHI 和血清瘦素水平

检测时间	AHI/次·h ⁻¹	瘦素/μg·L ⁻¹
术前	44.7±7.9	9.3±2.3
术后 6 个月	43.5±8.3	9.1±2.6

2.2 治疗有效患者术后 6 个月和术前血清瘦素比较

术后 6 个月复查, 患者自诉症状有改善, AHI 下降幅度 ≥ 50% 的患者有 44 例, 再根据 BMI 下降幅度, BMI 下降幅度 ≥ 5% 的患者有 25 例, BMI 下降幅度 < 5% 的患者有 19 例, 对两组患者的 AHI 和血清瘦素水平进行统计学分析, 结果差异有统计学意义(表 2)。

表 2 44 例有效 OSAHS 患者术前和术后 6 个月 AHI 和血清瘦素水平

组别	AHI/次·h ⁻¹	瘦素/μg·L ⁻¹
BMI 下降幅度 ≥ 5%		
术前	46.5±11.3	12.79±2.98
术后 6 个月	15.4±7.8	7.15±1.23
BMI 下降幅度 < 5%		
术前	38.9±8.3	11.83±2.43
术后 6 个月	11.4±6.9	6.85±2.03

2.3 相关性分析

术前和术后 6 个月, 将血清瘦素水平和 AHI 进行相关性分析, 结果显示 OSAHS 患者无论是术前还是术后 6 个月, 瘦素水平与 AHI 均呈正相关(r=0.69, P<0.01)。

3 讨论

肥胖是 OSAHS 发病的一个重要的危险因素, 研究表明 OSAHS 患者存在脂代谢紊乱, 咽部过多的脂肪浸润可能通过改变气道大小、形状和咽壁顺应性, 促成或加重气道阻塞^[3]。气道周围的脂肪浸润不仅影响气道的大小, 而且还可改变气道形状。同样截面积的椭圆形, 其前后径增加相同的距离, 导致长轴在左右径方向的椭圆形所增加的面积要大于长轴在前后径的椭圆形。由于 OSAHS 患者咽部脂肪主要沉积于咽侧壁, 因而过多的脂肪挤压上气道, 不仅使气道狭窄, 气道阻力增高, 而且改变了气道的形状, 使之成为 OSAS 的发病因素。

瘦素由脂肪组织合成和分泌,通过与靶器官上的瘦素受体结合发挥生物学效应,可通过抑制食欲减少能量摄取,增加能量消耗,抑制脂肪合成的途径,调节机体脂肪的沉积。根据瘦素的生理作用,肥胖患者和 OSAHS 患者的血清瘦素水平应该下降,消瘦者应表现为血清瘦素水平增高;但研究表明肥胖患者血清瘦素水平较正常体重人群显著升高,并和 BMI 及脂肪的分布呈正相关^[5-6]。究竟是何种原因引起肥胖患者血清瘦素水平升高? 相关研究认为可能与机体内发生瘦素抵抗及 OB 基因的过度表达有关,也有研究认为 OSAHS 患者血清瘦素水平增高有兴奋呼吸中枢的作用,防止呼吸抑制^[7]。

睡眠可能具有调节血清瘦素水平的功能,当出现夜间睡眠剥夺或睡眠呼吸暂停,频繁觉醒可能影响瘦素正常节律性分泌,导致清晨瘦素分泌增加;另外,睡眠呼吸暂停低通气综合征患者夜间频繁缺氧使交感神经活性增加可能也影响瘦素分泌,导致瘦素水平增高^[8-9]。因此,通过手术改善睡眠和通气,纠正睡眠紊乱和低氧血症,可能可以降低血清瘦素水平;也有报道 OSAHS 患者经治疗其心脏功能及内脏血流可得到改善,可能加快了瘦素在肾脏的清除,从而导致血清瘦素水平的下降^[10]。

本组研究显示,OSAHS 患者无论是术前还是术后,血清瘦素水平与 AHI 呈正相关,说明 OSAHS 本身是影响血清瘦素水平的一个重要因素,病情越重,瘦素水平越高^[7,11-12]。我们分析了 57 例患者术前、术后血清瘦素水平、BMI 及 AHI 情况,发现无论是术前还是术后血清瘦素水平与 AHI 分均有显著相关性,且呈正相关。13 例治疗无效患者术前和术后 6 个月血清瘦素水平变化无显著差异,44 例治疗有效也即 AHI 下降 $\geq 50\%$ 的患者,无论 BMI 下降是否显著,术前和术后 6 个月血清瘦素水平变化差异具有统计学意义,表明手术后睡眠通气的改善是导致血清瘦素水平降低的主要原因。

OSAHS 是引起瘦素水平增高的原因,且瘦素水平和睡眠呼吸暂停的程度有密切关系,治疗有效者瘦素水平下降,说明呼吸暂停可能是引起体内血清瘦素增高的一个重要因素,血清瘦素水平在一定程度上可以反映 OSAHS 的严重程度。未来瘦素

能否作为睡眠呼吸暂停综合征研究的病理生理标志物,有待于进一步研究。

参考文献

- [1] HANG Y, PROENCA R, MAFFEI M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue[J]. Nature, 1994, 372:425-432.
- [2] O'DONNELL C P, SCHAUB C D, HAINES A S, et al. Leptin prevents respiratory depression in obesity [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 159:1477-1484.
- [3] 周本忠,姬长友,周定蓉. 口咽部脂肪浸润对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征发病的影响[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2003, 17(9):535-538.
- [4] 中华医学会耳鼻咽喉科学分会,中华耳鼻咽喉科杂志编委会. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊断和外科治疗指南[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 44(2):95-96.
- [5] 顾卫琼,陈名道,唐金凤,等. 中国人血清瘦素水平与肥胖度的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 1999, 15(1):15-18.
- [6] 高玉芬,华文进,黄德芳,等. 单纯性肥胖症瘦素水平的临床意义[J]. 交通医学, 2001, 15(3): 259-260.
- [7] 金光明,王玮,康健,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停患者血清瘦素水平的研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(3):204-206.
- [8] ZWILLICH C W. Sleep apnea and automatic function [J]. Thorax, 1998, 53:20-24.
- [9] SOMERS V K, DYKEN M E, CLARY M P, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea[J]. J Clin Invest, 1995, 96:1897-1904.
- [10] ESLOR M, VAZ M, COLLIER G, et al. Leptin in human plasma is derived in part from the brain, and cleared by the kidneys[J]. Lancet, 1998, 351:879-879.
- [11] OZTURK L, UNAL M, TAMER L, et al. The association of the severity of obstructive sleep apnea with plasma leptin levels[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2003, 129:538-540.
- [12] 王胜国,周本忠,孙敬武,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征和肥胖及正常体重人群血清瘦素水平的研究[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2006, 20(9):385-387.

(收稿日期:2012-12-21)