

# OSAHS 患者综合治疗对血清 sTNF-R I 水平的影响\*

冯晓辉<sup>1</sup> 周飞<sup>2</sup> 王继华<sup>1</sup> 肖旭平<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的:了解 OSAHS 患者血清可溶性肿瘤坏死因子受体-I (sTNF-R I) 的水平,评估 OSAHS 患者综合治疗对血清 sTNF-R I 水平的影响。**方法:**选择 62 例经多导睡眠监测仪诊断的 OSAHS 患者为实验组,15 例非 OSAHS 患者为对照组。选取中重度组患者进行治疗前和治疗 3 个月后做前后对照比较,用酶联免疫吸附实验(ELISA)方法检测非 OSAHS 患者及 OSAHS 患者基础水平以及中重度组综合治疗前后血清 sTNF-R I 水平。**结果:**①实验组血清 sTNF-R I 水平(742±258 pg/ml)较对照组(340±102 pg/ml)明显升高( $P<0.05$ );②中重度 OSAHS 治疗组患者血清 sTNF-R I 水平(351.4±116.9 pg/ml)较治疗前(834.1±233.8 pg/ml)明显降低( $P<0.05$ );③控制体重、年龄、体质指数、性别等混杂因素后血清 sTNF-R I 水平与 AHI 呈正相关( $r=0.646, P<0.01$ ),与夜间最低氧饱和度呈负相关( $r=-0.522, P<0.01$ )。**结论:**在控制体重、年龄、体质指数等混杂因素后,OSAHS 患者严重程度与血清 sTNF-R I 有一定的相关性,综合治疗可以降低 OSAHS 患者血清 sTNF-R I 水平。

**【关键词】** 睡眠呼吸暂停低通气综合征,阻塞性;可溶性肿瘤坏死因子受体-I;炎症

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2014.06.003

**【中图分类号】** R766 **【文献标志码】** A

## Eeffct of multimodality therapies on plasma solube tumor necrosis factor receptor I in OSAHS patients

FENG Xiaohui<sup>1</sup> ZHOU Fei<sup>2</sup> WANG Jihua<sup>1</sup> XIAO Xuping<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Otolaryngology-Head and Neck Sursery, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, 410005, China; <sup>2</sup>Department of Otolaryngology, Nanhua University)

Corresponding author: ZHOU Fei, E-mail: winezhf@sina. cn

**Abstract Objective:** As a subtype membrane receptor of tumor necrosis factor- $\alpha$ , not much is known about the link between the soluble TNF receptor- I and obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. We hypothesized that the TNF receptor might play an important role in the inflammation in patients with OSAHS, moreover this study was undertaken to investigate the effects of multimodality therapies on its periphery blood level. **Method:** Seventy-seven adults with habitual snoring and mean age of 35±11 years old consented to participate in the study. All participants were studied with overnight polysomnography, physical examination and a blood crew at baseline. According to the severity of OSAHS, they were categorized into three groups and one control group. Moderate and severe OSAHS groups returned for a repeat test of polysomnography and a blood crew at 3 months after the ENT surgery or continuous positive airway pressure(CPAP). serum levels were measured by using an immunolumino-metric assay kit. **Result:** ①Compared with control non-OSAHS group, serum sTNF-R I levels prior to treatment in OSAHS groups were significantly greater, with a mean serum levels at(742±258 & 340±102)pg/ml ( $P<0.05$ ), respectively. ②Plasma solube tumor necrosis factor receptor-I responded sensitively to the effect of comprehensive therapies when we compared its prior treatment levels with post ones. ③Analysis was used to assess the associations adjusting for age, gender, BMI and weight, a positive assosiation were found between apnea-hypopnea index(AHI)and sTNF-R I ( $r=0.646, P<0.01$ ) a negative assosiation were found between lowest nadir oxygen saturation(LSaO<sub>2</sub>)and( $r=-0.522, P<0.01$ ). **Conclusion:** In summary, independent of age, gender, BMI and weight, our datas suggest a relationship can be found between the the severity of OSAHS and periphery blood level of soluble TNF receptor- I. Comprehensive therapies is effective in changing sTNF-R I. sTNF-R I may be recommended as a Inflammation factor of OSAHS.

**Key words** sleep apnea-hypopnea syndrome, obstructive; soluble tumor necrosis factor receptor -I; inflammation

\* 基金项目:2012 年湖南省教育厅科学研究项目(No:12C0193)

<sup>1</sup>湖南省人民医院耳鼻咽喉-头颈外科(长沙,410005)

<sup>2</sup>南华大学耳鼻咽喉科

通信作者:周飞, E-mail: winezhf@sina. cn

睡眠呼吸暂停综合征是一种需要长期关注、多学科治疗的疾病,不仅危害公众健康,而且加重社会经济负担。该疾病已经困扰世界约 20% 人口<sup>[1]</sup>。OSHAS 是睡眠呼吸暂停综合征最常见类型,OSAHS 加重慢性心力衰竭的危险因子包括高血压,胰岛素抵抗,内皮功能紊乱以及高脂血症。目前对肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体亚型的研究较少,也没有关于包括手术、持续正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)等的综合治疗对 TNF 受体水平的影响作用的报道。本研究拟通过观察不同程度 OSAHS 患者的血清可溶性肿瘤坏死因子受体-I(sTNF-R I)水平和中重度 OSAHS 在综合治疗前后血清 sTNF-R I 水平的变化,及其与 OSAHS 的睡眠参数变化的关系,探讨 OSAHS 的发病机理。

## 1 资料与方法

### 1.1 对象

选择 2012-03—2013-01 期间主诉有夜间睡眠时打鼾和怀疑鼾症至我院行睡眠呼吸监测检查的 77 例患者,男 64 例,女 13 例;年龄(35±11)岁;体质指数(BMI)为(25.4±4.1)。实验开始前签署知情同意书。所有实验对象需完成耳鼻咽喉科常规检查及鼻窦 CT、心电图、血常规、肝肾功能、血糖、X 线胸片等辅助检查。排除严重心肺疾病、中风、糖尿病及其他内分泌疾病、急性感染、营养代谢疾病、严重肝肾疾病、自身免疫疾病、恶性肿瘤、中枢性 OSHAS。按照指南诊断标准<sup>[2]</sup>,本实验最终选取 15 例非 OSHAS 患者为对照组;62 例 OSAHS 患者为 OSAHS 组:16 例轻度组,15 例中度组,31 例为重度组。

### 1.2 方法

睡眠监测:睡眠监测在我科睡眠监测室进行,设备为飞利浦伟康公司 Alice 5,研究对象要求检查当日禁止饮咖啡、避免睡前饮酒或服用镇静药物。监测时间为夜间 22:00~6:00。

血清标本的采集及处理:所有对象均于清晨觉醒后肘静脉采血 5 ml,血样本在室温自然凝固 20 min 后离心 20 min(3000 r/min),仔细收集上清后放入-80℃冰箱保存待测。人肿瘤坏死因子可溶性受体 1(TNFsR-I)试剂盒购自 R&D systems 公司,用 ELISA 检测方法,所有步骤严格按照试剂说明书进行。所有的血清一式 2 份,检测者对血清样本分组情况未知。

治疗方式:46 例中重度 OSAHS 患者作为治疗组采取的治疗方式包括手术治疗、nCPAP 以及一般治疗。手术方式根据患者的具体病情进行了改良式-悬雍垂咽成型术(HUPPP)、鼻中隔偏曲矫正手术、低温等离子手术[部位:鼻甲和(或)舌根(软腭)],nCPAP 治疗为患者住院期间指导患者正

确使用仪器,随后采取家中 nCPAP 治疗,其中 HUPPP 手术 16 例,同时行等离子鼻甲消融手术及鼻中隔矫正手术 13 例,同时行 HUPPP 手术及等离子舌根或软腭消融术 9 例,行等离子鼻甲消融手术 4 例,行 nCPAP 治疗 4 例,行鼻中隔矫正手术 2 例。HUPPP 手术方式比例最高(52.68%)。一般治疗指导患者戒烟、戒酒、侧卧位睡眠、适当增加运动及减肥。

本实验经伦理委员会批准。

### 1.3 统计学处理

应用 IBM SPSS 19.0 统计软件进行分析,实验数据采用  $\bar{x} \pm s$  形式表示,采用单样本 K-S 检验样本的总体分布符合正态分布,组间的比较 Kruskal-Wallis 多独立样本检验各组的总体分布的差异性,OSAHS 组与对照组两组独立样本的曼-惠特尼 U 检验(Mann-Whitney)比较,差异有显著性( $P < 0.05$ )。治疗前与治疗后采用两配对样本 Wilcoxon 符号秩检验和多配对样本的 Friedman 检验。研究实验参数间的相关性采用偏相关分析, $P < 0.05$  有统计学意义。

## 2 结果

62 例 OSAHS 组患者 BMI、AHI、夜间 LSAO<sub>2</sub> 分别为 26.5±3.7、36.2±23.8、76.5±11.0,当对照组(20.7±1.9、2.9±1.1、93.5±3.6)比较,均差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。中重度 OSAHS 患者治疗后 sTNF-R I 水平、AHI 较治疗前有下降(834.1±233.8、351.4±116.9、45.4±20.6、18.0±9.2),LSAO<sub>2</sub> 较治疗前提高(73.0±10.6、81.7±6.1)。

控制年龄、性别、体重、身高、BMI 混杂因素后,将 sTNF-R I 作为因变量,得到其与 AHI 与 LSAO<sub>2</sub> 的偏相关系数  $r = 0.646$ 、 $-0.522$  ( $P < 0.01$ )。实验选取有完整资料的中重度 OSAHS 组做治疗前后比较(平均 AHI 治疗前后下降率 58%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与对照组比较,均差异有统计学意义。见表 1。

表 1 中度、重度 OSAHS 组的治疗前后的比较

| 组别         | $\bar{x} \pm s$                    |           |                       |
|------------|------------------------------------|-----------|-----------------------|
|            | sTNF-R I/<br>pg · ml <sup>-1</sup> | AHI       | LSAO <sub>2</sub> / % |
| 对照组        | 340.0±102.0                        | 2.9±1.1   | 93.5±3.6              |
| 中度 OSAHS 组 |                                    |           |                       |
| 治疗前        | 606.7±173.0                        | 20.8±3.6  | 82.2±5.9              |
| 治疗后        | 333.6±69.5                         | 10.1±3.4  | 86.8±2.2              |
| 重度 OSAHS 组 |                                    |           |                       |
| 治疗前        | 944.2±172.1                        | 57.4±13.5 | 68.5±9.4              |
| 治疗后        | 360.0±134.0                        | 21.8±8.8  | 79.3±5.9              |

### 3 讨论

我们的实验发现 OSAHS 组血清 sTNF-R I 水平较对照组明显升高,其中,重度 OSAHS 组血清 sTNF-R I 水平可高达(944.2±172.1)pg/ml,此实验结果与文献报道的结果相似。Haensel 等<sup>[3]</sup>也报道了中重度 OSAHS 患者的血清 sTNF-R I 水平升高,但是该报道研究的重点是 sTNF-R I 可以解释 19% OSAHS 患者的认知功能改变,此外因为其严格的入排标准,其研究对象只有 OSAHS 和高血压两种疾病,不能代表普遍的 OSAHS 人群。Yue 等<sup>[4]</sup>证明了中重度 OSAHS 血清 sTNF-R I 水平升高与 OSAHS 睡眠觉醒相关。我们不同于前人工作之处有两点:①实验组按照 OSAHS 严重程度分为轻度、中度、重度,对照组为主诉夜间打鼾的非 OSAHS 患者,观察 sTNF-R I 在不同严重程度 OSAHS 患者的血清水平;②对中重度 OSAHS 患者给予综合治疗包括耳鼻咽喉科常规手术、nCPAP 以及一般治疗,观察综合治疗对 OSAHS 患者血清 sTNF-R I 水平的影响。

sTNF-R I 为 TNF 膜受体的胞外段脱落下来的片段,健康成人 sTNF-R I 在 24 h 内水平相对恒定。sTNF-R I 可能参与 OSAHS 睡眠调节,如与脑电自发觉醒相关<sup>[5]</sup>,缺乏该受体的老鼠睡眠减少<sup>[6]</sup>。本研究提示 sTNF-R I 与 AHI 正相关,可能与 OSAHS 患者 sTNF-R I 在气道上皮的平滑肌上皮表达增加的有关<sup>[7]</sup>。OSAHS 的临床特征是夜间睡眠时反复上气道阻塞或者塌陷,吸气时胸腔内负压增大。长期处于高负压状态可能促发鼻咽腔、喉腔黏膜上皮细胞的炎症反应。本研究提示 sTNF-R I 与 L<sub>SaO<sub>2</sub></sub> 呈负相关。缺氧的局部炎症通路主要是巨噬细胞转录上调 NADPH 氧化酶通路,促使其下游炎症因子增加,包括 TNF 与 sTNF-R I。Lam 等<sup>[8]</sup>观察到间断缺氧组小鼠血循环中 TNF-α 及其同源性受体 sTNF-R I 水平较正常氧含量组水平明显升高。

此外,在体外实验研究中,研究者通过观察内皮细胞上的 TNF 受体亚型,发现 TNF 通过 TNFR-1 受体通路以及 NF-κB 转录通路的调节而发挥炎症作用,参与内皮细胞的炎症反应<sup>[9]</sup>。内皮细胞紊乱是心血管疾病相关重要病理生理机制之一。

本实验数据显示:中重度 OSAHS 患者治疗后血清 sTNF-R I 水平的较治疗前明显下降。慢性间断性缺氧、氧化应激,内皮功能紊乱,是 OSAHS 发病机理和并发心血管事件的病理生理机制之一。由上述可知,在间断缺氧、内皮细胞炎症、气道阻塞及局部炎症综合作用可能是促进 OSAHS 患者血清 sTNF-R I 水平升高的机制。而且由于重度 OSAHS 患者的缺氧、应激以及内皮功能紊乱更加明显,所以其血清 sTNF-R I 水平较其他比较组升

高更明显。本实验表明有效的综合治疗可以降低 OSAHS 患者血清 sTNF-R I 水平。

总之,本研究提示血清 sTNF-R I 水平与 OSAHS 的严重程度有相关关系,综合治疗可使中、重度 OSAHS 患者升高的血清 sTNF-R I 水平下降。sTNF-R I 可能参与了 OSAHS 疾病的炎症过程,检测其水平具有一定的临床和疾病预测意义。

### 参考文献

- [1] SOMERS V K, WHITE D P, AMIN R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52:686-717.
- [2] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会咽喉学组.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.
- [3] HAENSEL A, BARDWELL W A, MILLS P J, et al. Relationship between inflammation and cognitive function in obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Breath*, 2009, 13:35-41.
- [4] YUE H J, MILLS P J, ANCOLI-ISRAEL S, et al. The role of TNFα and the soluble TNF receptor I on sleep architecture in OSA[J]. *Sleep Breath*, 2009, 13:263-269.
- [5] SHEARER W, REUBEN J M, MULLINGTON J M, et al. Soluble TNF-α receptor I and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 107:165-170.
- [6] KAPAS L, BOHNET S G, TRAYNOR T R, et al. Spontaneous and influenza virus-induced sleep are altered in TNF-alpha double-receptor deficient mice [J]. *J Appl Physiol*, 2008, 105:1187-1198.
- [7] CHEN H, TLIBA O, VAN BESIEEN C R, et al. TNF-α modulates murine tracheal rings responsiveness to G-protein-coupled receptor agonists and KCl [J]. *J Appl Physiol*, 2003, 95:864-873.
- [8] LAM S Y, LIU Y, NG K M, et al. Chronic intermittent hypoxia induces local inflammation of the rat carotid body via functional upregulation of proinflammatory cytokine pathways[J]. *Histochem Cell Biol*, 2012, 137:303-317.
- [9] ZHOU Z, CONNELL M C, MACEWAN D J, et al. TNFR1-induced NF-κB, but not ERK, p38MAPK or JNK activation, mediates TNF-induced ICAM-1 and VCAM-1 expression on endothelial cells [J]. *Cell Signal*, 2007, 19:1238-1248.

(收稿日期:2013-05-29)