

# 老年 OSAHS 患者 MPO 和 ICAM-1 的表达及其意义

肖斌<sup>1</sup> 刘建敏<sup>1</sup> 汪永宽<sup>1</sup> 吴波<sup>1</sup> 陈晓鸿<sup>2</sup>

[摘要] 目的:探讨老年 OSAHS 患者血清髓过氧化物酶(MPO)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的表达及意义。方法:通过 PSG 确诊的老年 OSAHS 患者 93 例(OSAHS 组),根据 AHI 分为重、中、轻 3 组,每组 31 例;选取 31 例健康老年体检者为对照组。ELISA 法测定入组者外周血 ICAM-1、MPO 浓度;重度 OSAHS 患者综合治疗 3 个月后复测 ICAM-1、MPO,分析 ICAM-1、MPO 与 PSG 相关指标的相关性。结果:①老年 OSAHS 患者体内 ICAM-1、MPO 浓度随病情严重程度增加逐渐上升( $F=29.937, 18.946; P<0.01$ );各组间 ICAM-1、MPO 浓度比较发现轻度组较对照组无显著差别( $P>0.05$ ),余各组相互比较均存在显著差别( $P<0.05$ )。②OSAHS 患者体内 ICAM-1、MPO 水平均与 BMI、年龄无明显关联( $P>0.05$ );ICAM-1 与 MPO 水平改变呈正相关,二者均和 L<sub>SaO</sub><sub>2</sub> 呈负相关,与 AHI 呈正相关( $P<0.01$ )。③31 例重度老年患者经 3 个月综合治疗后外周血 ICAM-1、MPO 浓度及 AHI 显著降低,L<sub>SaO</sub><sub>2</sub> 明显上升,和治疗前比较均有显著差别( $P<0.01$ )。结论:老年 OSAHS 患者体内 ICAM-1、MPO 水平上升可能为其并发心血管损害的机制之一;外周血 ICAM-1、MPO 水平的测定对老年 OSAHS 病情判断、疗效评估及合并心血管病风险的预测有一定参考价值。

[关键词] 髓过氧化物酶;细胞间黏附分子-1;睡眠呼吸暂停低通气综合征;阻塞性

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.16.012

[中图分类号] R563.8 [文献标志码] A

## Expression of intercellular adhesion molecule-1 and myeloperoxidase in peripheral blood and its significance in elderly patients with OSAHS

XIAO Bin<sup>1</sup> LIU Jianmin<sup>1</sup> WANG Yongkuan<sup>1</sup> WU Bo<sup>1</sup> CHEN Xiaohong<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Deyang People's Hospital, Deyang, 618000, China; <sup>2</sup>Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the Eighth Affiliated Hospital, Sun-Yat-Sen University)

Corresponding author: LIU Jianmin, E-mail: huaqingliw@163.com

**Abstract Objective:** To investigate the detection and significance of serum intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and myeloperoxidase(MPO) in elderly patients with OSAHS in adults. **Method:** Ninety-three cases of elderly OSAHS patients who confirmed by PSG were observed. According to the range of AHI, they were divided into 3 groups (severe, moderate and mild). 31 cases of healthy person were observed as control group. The serum ICAM-1 and MPO were determined by ELISA method; ICAM-1 and MPO were measured after comprehensive treatment in patients with elderly severe OSAHS, and the correlation between ICAM-1, MPO and PSG were analyzed. **Result:** ①With the severity of snoring increased, the serum levels of ICAM-1 and MPO increased gradually ( $F=29.937, 18.946; P<0.01$ ); The concentration of ICAM-1 and MPO in each group showed that there was no significant difference between the mild group and the control group( $P>0.05$ ), there were significant differences between the rest each two groups( $P<0.05$ ). ②There was no correlation between serum levels of ICAM-1, MPO, BMI, age in OSAHS patients( $P>0.05$ ). There was a positively relationship between ICAM-1 and MPO. Both of them were negatively correlated with AHI, and positively correlated with L<sub>SaO</sub><sub>2</sub> ( $P<0.01$ ). ③The concentration of ICAM-1, MPO and AHI in 31 elderly patients with severe OSAHS decreased and L<sub>SaO</sub><sub>2</sub> increased significantly after 3 months of comprehensive treatment( $P<0.01$ ). **Conclusion:** The increase of ICAM-1 and MPO concentration in peripheral blood is one of the mechanisms of cardiovascular damage in elderly patients with OSAHS. Determination of peripheral blood ICAM-1, MPO levels in elderly patients with OSAHS to help determine the severity of disease, the evaluation of treatment, which may have a certain reference value for the prediction of cardiovascular disease risk in patients with severe OSAHS.

**Key words** myeloperoxidase; intercellular adhesion molecule-1; sleep apnea hypopnea syndrome, obstructive

老年 OSAHS 患者发病率高,且常合并心脑血管损害,但其确切机制尚未完全阐述清楚。研究认

为<sup>[1-2]</sup>, OSAHS 患者出现反复间断缺氧引起机体氧化应激和炎症水平增加、免疫活化等改变与动脉粥样硬化、高血压等的发生关系紧密。持续正压通气(CPAP)可明显降低 OSAHS 患者缺氧状况,减少心脑血管并发症的发生<sup>[1]</sup>。髓过氧化物酶

<sup>1</sup>德阳市人民医院耳鼻咽喉头颈外科(四川德阳,618000)

<sup>2</sup>中山大学附属第八医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者:刘建敏, E-mail: huaqingliw@163.com

(MPO)是一种主要由激活的中心粒细胞产生的色素蛋白,在体内具有促肿瘤细胞生成、杀灭微生物等多种生物作用。研究表明<sup>[3-4]</sup>,外周血中 MPO 水平和冠心病、高血压、心肌梗死关系密切,MPO 浓度对心肌梗死的预测具有重要意义。细胞间黏附分子-1(ICAM-1)为一种具有调节多种细胞间相互结合、黏附作用的糖蛋白,作为动脉粥样硬化形成过程中一种重要促炎递质,可以较敏感地反映冠心病、高血压患者内皮细胞的损伤。有研究显示<sup>[5]</sup>,OSAHS 合并高血压患者体内 ICAM-1 水平较单纯高血压患者明显上升。但临床上对于 MPO、ICAM-1 和 OSAHS 间的关系研究较少。本研究通过检测老年 OSAHS 患者体内 ICAM-1 和 MPO 水平,分析其与 OSAHS 严重程度及睡眠相关指标的关系,为老年 OSAHS 患者并发心血管疾病患危险预测及机制探索提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2013-07-2016-02 中山大学附属第八医院耳鼻咽喉头颈外科收治老年 OSAHS 患者 93 例(OSAHS 组),男 72 例,女 21 例;年龄 61~75 岁,平均(69.3±4.6)岁。均经 PSG 诊断,存在夜间打鼾、张口呼吸、白天精神欠佳等症状。根据 AHI 5~15、16~30、>30<sup>[6]</sup> 将其分为重、中、轻度组,每组 31 例。来院体检的 31 例存在打鼾的老年健康者为对照组,予以 Berlin 睡眠质量评估排除 OSAHS,通过 PSG 验证,其中男 24 例,女 7 例;年龄 62~73 岁,平均(68.7±4.1)岁。全部入组者均获得完整病史,排除各种急慢性炎症、风湿免疫疾病、肝肾损害、肿瘤、血液系统疾病、心脑血管疾病、甲状腺功能异常、近期手术、重大创伤、服用镇静药及环氧化酶-2 抑制剂等情况。本研究取得中山大学附属第八医院伦理委员会的许可,所有入组者均签署知情书。

1.2 方法

1.2.1 PSG 检查 全部参与者均行 PSG 检查,采用多导睡眠监测仪 Alice 5(亿百川公司,北京),检查时间为 8~9 h,记录患者夜间 22 时~次晨 7 时相关睡眠数据。监测鼾声、口鼻气流、血氧、胸腹运动、心率、肌电、脑电等指标。

1.2.2 外周血 ICAM-1、MPO 测定 31 例重度 OSAHS 患者予以佩戴呼吸机 3 个月后复测 PSG 和外周血 ICAM-1、MPO 浓度,均有较好依从性,佩戴机器≥4 d/周。全部入组者均于 PSG 次日晨起空腹采外周血 10 ml,2 900 r/min 离心后取上清液分装为两份,保存于 -80℃ 冰箱,分别进行 MPO、ICAM-1 的 ELISA 法测定。其中人 ICAM-1 的 ELISA 试剂盒来自 R&D 公司(美国);人血清 MPO 的 ELISA 试剂盒来自维世尔公司(江苏);测定根据说明进行。

1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,多组资料相互比较选择方差分析,同一指标治疗前后比较选择独立样本的 *t* 检验;计数资料选择  $\chi^2$  检验;指标间相关性分析选择线性相关;以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组研究对象一般资料及外周血 ICAM-1、MPO 水平比较

①四组研究对象年龄、性别比例无明显差别(*P*>0.05);重度 OSAHS 患者 BMI 值较其他 3 组明显提高(*P*<0.01)。②随着鼾症程度增加患者 AHI 及外周血 ICAM-1、MPO 浓度逐渐增加,LSaO<sub>2</sub> 逐渐下降,四组研究对象 ICAM-1、MPO、AHI、LSaO<sub>2</sub> 水平均不全相等(*F* = 29.937, 18.946, 37.667, 26.792; *P*<0.01);其中各组间 ICAM-1、MPO 浓度比较发现轻度组较对照组无显著差别(*P*>0.05),余各组相互比较均存在显著差别(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 外周血 ICAM-1、MPO 和各指标相关性

①外周血 ICAM-1、MPO 水平与患者年龄和 BMI 均无显著相关性(*P*>0.05);和 LSaO<sub>2</sub> 呈负相关,与 AHI 呈正相关(*P*<0.01)。②老年 OSAHS 患者血清 ICAM-1 与 MPO 浓度呈正相关(*r*=0.418, *P*<0.05)。见表 2。

2.3 MPO、ICAM-1、AHI、LSaO<sub>2</sub> 治疗前后改变情况

31 例老年重度 OSAHS 患者通过 CPAP 治疗 3 个月后外周血 MPO、ICAM-1 浓度及 AHI 较前显著降低,LSaO<sub>2</sub> 明显升高(*P*<0.01)。见表 3。

表 1 各组 OSAHS 与对照组血清 ICAM-1、MPO 水平及基本资料的比较

组别	例数	年龄	女/男	BMI	AHI	LSaO <sub>2</sub> /%	MPO/ (ng·mg <sup>-1</sup> )	ICAM-1/ (μg·ml <sup>-1</sup> )
对照组	31	68.7±4.1	7/24	24.92±3.84 <sup>1)</sup>	1.75±2.07	93.22±4.35	8.39±2.47	342.71±17.76
轻度组	31	70.1±3.8	8/23	25.31±2.91 <sup>1)</sup>	11.07±4.16	87.47±6.72	9.51±3.06	361.70±21.84
中度组	31	68.9±4.6	6/25	25.12±3.34 <sup>1)</sup>	27.74±3.86	80.95±8.79	19.16±8.47 <sup>2)3)</sup>	518.41±30.46 <sup>2)3)</sup>
重度组	31	70.3±5.3	7/24	29.53±4.27	58.83±13.48	66.32±11.54	29.36±9.65 <sup>3)4)</sup>	711.27±32.67 <sup>3)4)</sup>

与重度组比较,<sup>1)</sup>*P*<0.01;与对照组比较,<sup>2)</sup>*P*<0.05;与轻度组比较,<sup>3)</sup>*P*<0.05;与中度组比较,<sup>4)</sup>*P*<0.05。

表 2 外周血 ICAM-1 和 MPO 与年龄、BMI、LSaO<sub>2</sub>、AHI 的相关性

相关指标	年龄	BMI	LSaO <sub>2</sub>	AHI	ICAM-1
MPO					
<i>r</i>	0.082	0.157	-0.487	0.629	0.418
<i>P</i>	0.368	0.140	0.000	0.000	0.000
ICAM-1					
<i>r</i>	0.049	0.148	-0.284	0.577	—
<i>P</i>	0.178	0.683	0.000	0.000	—

### 3 讨论

老年 OSAHS 患者发病率较高,常可合并心血管疾病,但其机制目前仍未完全阐明。研究显示<sup>[7]</sup>,长期存在的血管内皮细胞损伤对于老年 OSAHS 患者心血管病的发生机制十分重要。内皮细胞损伤致代谢异常的脂质向内膜下沉积被认为是冠脉硬化的始动因素,由此进一步发展则可并发冠心病、高血压、中风等疾患。目前关于 OSAHS 患者内皮细胞损伤机制尚未完全阐明,可能机制有:夜间反复间断缺氧致氧化应激水平升高,过度产生的活性氧使血管内皮细胞黏附因子亲和力上调后对内皮细胞功能造成一定的损害<sup>[8]</sup>;氧化低密度脂蛋白受体-1 出现上调后致异常凋亡<sup>[9]</sup>;交感兴奋上调、ET/NO 失衡、内皮舒张功能障碍等。其中过度氧化应激和炎症反应及内皮细胞的损伤意义尤其重要。

MPO 为体内常见的一种过氧化物酶,可在吞噬细胞内通过利用 Cl<sup>-</sup> 和 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 产生 HOCl,进一步形成氧化自由基达到杀灭异常微生物的作用,也可释放至胞外产生作用,在体内通过调节氧化应激水平和炎症反应等在心脑血管疾病中作用重大<sup>[10]</sup>。机体处于病理状态或受到异常刺激时,MPO 可经介导并催化机体产生过量氧化剂,造成氧化应激上调,引起内皮损伤及血管炎性反应,进一步出现局部及全身相应症状。研究显示<sup>[11]</sup>,血 MPO 浓度是评价机体氧化应激及炎症反应水平的良好指标。Halvorsen 等<sup>[12]</sup>发现,MPO 浓度对心肌梗死具有较好的预测意义,其外周血浓度改变早于肌钙蛋白和 C 反应蛋白的释放,同时对冠心病各阶段的判断也有重要意义。研究显示<sup>[13]</sup>,血 MPO 和肌钙蛋白-I、C 反应蛋白等改变均无明显关联。

作为免疫蛋白家族的一种黏附分子,ICAM-1 可在炎症因子刺激下迅速上调于多种细胞表面,介导淋巴细胞、单核细胞等与内皮细胞间的作用,进一步促进淋巴细胞聚集,在炎症反应及免疫应答中发挥作用。研究显示<sup>[14]</sup>,冠状动脉粥样硬化患者体内 ICAM-1 水平较正常人显著升高,并与患者罹患心肌梗死的危险性成正比。也有研究显示<sup>[15]</sup>,原发性高血压患者血 ICAM-1 水平明显上调,其机制可能与高血压导致的血流动力学异常及血管内皮细胞损伤激活了 TNF、IL-1 等多种因子的释放,从而上调了平滑肌细胞、内皮细胞等 ICAM-1 的表达有关。多项研究均显示,ICAM-1 可较好反映高血压、冠脉硬化等的内皮细胞损伤,是评价血管内皮功能紊乱的良好指标<sup>[14,16]</sup>。

本研究中,老年 OSAHS 患者外周血 ICAM-1、MPO 浓度随病情程度增加逐渐上升,血 ICAM-1 和 MPO 水平改变呈正相关,二者和 AHI 呈正相关,和 LSaO<sub>2</sub> 呈负相关,表明 OSAHS 程度较重的老年患者体内均存在明显的 ICAM 和 MPO 的上升,且和病情严重程度呈正相关,提示这类患者存在较为明显的炎症、氧化应激反应,并进一步引起了血管内皮损伤。研究纳入对象均没有近期感染、手术、创伤、肝肾功能异常、恶性肿瘤、心脑血管疾患等干扰 ICAM-1、MPO 测定的混杂因素,所得到的数据资料具有良好的科学性。相关分析显示,血清 ICAM-1、MPO 水平改变和年龄、BMI 没有关联,进一步排除了可能的混杂因素。统计学中发现,OSAHS 仅为轻度的老年患者血清 ICAM-1 和 MPO 的浓度与健康人比较无明显差别,而中度、重度组老年患者血清 ICAM-1 与 MPO 的浓度则显著升高。由此可见,仅为轻度 OSAHS 的老年患者体内炎症及氧化应激程度较轻,其血管内皮损伤程度亦不重,故发生全身并发症的风险性较低;而中度、重度尤其是重度老年患者其体内存在明显的 ICAM-1 与 MPO 的浓度上升,表明重度老年患者体内氧化应激、炎症程度较重,从而引起血管内皮损伤,在长期的慢性损害过程中逐步引起动脉粥样硬化、高血压等并发症。这也与重度老年患者存在更长时间的睡眠紊乱、呼吸暂停、间断缺氧等有关。而由一般资料统计学分析发现,重度组患者 BMI 明显高于其余 3 组,提示肥胖可能在心血管损伤中

表 3 CPAP 治疗 3 个月后 ICAM-1、MPO、AHI、LSaO<sub>2</sub> 改变情况

时间	例数	MPO/(ng·mg <sup>-1</sup> )	ICAM-1/(μg·ml <sup>-1</sup> )	LSaO <sub>2</sub> /%	AHI
治疗前	31	29.36±9.65	711.27±32.67	66.32±11.54	58.83±13.48
治疗后	31	17.83±8.62 <sup>1)</sup>	359.8±21.88 <sup>1)</sup>	83.07±5.46 <sup>1)</sup>	26.79±6.87 <sup>1)</sup>

与治疗前比较,<sup>1)</sup>*P*<0.01。

亦存在一定的影响。我们的研究中,重度老年患者在 3 个月时长的 CPAP 治疗后血清 ICAM-1 及 MPO 浓度逐渐下降,与治疗前比较存在明显差别,提示较长时间的呼吸机佩戴解除了患者气道塌陷情况,改善了睡眠紊乱,减少了呼吸暂停和缺氧状况,较为长期的一个良好内环境的维持降低了患者机体氧化应激水平,使血管内皮损伤得到一定程度的修复,从而减少了心血管并发症的发生率。

本研究显示,老年 OSAHS 患者体内 ICAM-1 和 MPO 浓度存在一定程度的上升,这可能是并发心血管疾病的机制之一,炎症、应激、内皮损伤在重度老年 OSAHS 患者并发心血管疾病中意义重大。MPO 与 ICAM-1 的测定简单方便、成本低,对于 OSAHS 合并心血管并发症的预测有一定的应用价值。虽然临床上关于 OSAHS 与心血管疾病的关系研究已经广泛开展,但 OSAHS 合并心血管并发症的机制非常复杂,高龄、合并基础疾病、代谢紊乱等混杂因素难以排除,OSAHS 在并发心血管疾病中所占地位或强度尚待进一步探讨。同时目前关于 OSAHS 与血 ICAM-1、MPO 相关报道偏少,也需更深层次循证依据。而 MPO 与 ICAM-1 之间的具体相互作用机制也有待深入研究,这也是我们下一步的研究方向。

综上所述,老年 OSAHS 患者体内 ICAM-1、MPO 水平的上升可能为其并发心血管损害的机制之一,外周血 ICAM-1、MPO 水平测定对患者病情程度判断、治疗效果评估及对老年重度 OSAHS 患者合并心血管病风险预测有一定的参考价值。

参考文献

[1] WU D, QIN J, GUO X, et al. Analysis of the difference in the course of the lingual arteries caused by tongue position change[J]. *Laryngoscope*, 2015, 125: 762-766.

[2] SHI L, WANG H, WEI L, et al. Pharyngeal constrictor muscle fatty change may contribute to obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a prospective observational study[J]. *Acta Otolaryngol*, 2016, 136:1285-1290.

[3] GRIGORIEVA D V, GORUDKO I V, KOSTEVICH V A, et al. Plasma myeloperoxidase activity as a criterion of therapeutic effectiveness for patients with cardiovascular diseases[J]. *Biochem Suppl*, 2016, 10: 173-179.

[4] LINZ D. Atrial fibrillation in obstructive sleep apnea: atrial arrhythmogenic substrate of a different sort[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110:1071-1071.

[5] 岳红梅, 余勤, 张佳宾. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清细胞因子水平变化与高血压的关系

研究[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(12):1338-1341.

[6] 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]. *柳州医学*, 2012, 11(3):9-12.

[7] ÇETIN S, VURAL M G, GÜNDÜZ H, et al. Epicardial fat thickness regression with continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea: assessment by two-dimensional echocardiography[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2016, 128: 187-192.

[8] KOMAROWSKA H, JASKULA M, STANGIERSKI A, et al. Influence of ghrelin on energy balance and endocrine physiology[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2012, 33:749-756.

[9] AKINNUSI M E, LAPORTA R, EL-SOLH A A. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 modulates endothelial apoptosis in obstructive sleep apnea[J]. *Chest*, 2011, 140:1503-1510.

[10] CLEGHORN L A, ALBRECHT S, STOJANOVSKI L, et al. Discovery of Indoline-2-carboxamide Derivatives as a New Class of Brain-Penetrant Inhibitors of *Trypanosoma brucei* [J]. *J Med Chem*, 2015, 58: 7695-7706.

[11] LIU J N, ZHANG J X, LU G, et al. The effect of oxidative stress in myocardial cell injury in mice exposed to chronic intermittent hypoxia[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2010, 123:74-78.

[12] HALVORSEN B, ESPELAND M Z, ANDERSEN G Ø, et al. Increased expression of NAMPT in PBMC from patients with acute coronary syndrome and in inflammatory M1 macrophages [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 243:204-210.

[13] MANGOLD A, ALIAS S, SCHERZ T, et al. Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size[J]. *Circ Res*, 2015, 116:1182-1192.

[14] TAUBER J, KARPECKI P, LATKANY R, et al. Lifitegrast Ophthalmic Solution 5.0% versus Placebo for Treatment of Dry Eye Disease: Results of the Randomized Phase III OPUS-2 Study[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122:2423-2431.

[15] WANG X, CAI X, CHEN L, et al. The evaluation of plasma and leukocytic IL-37 expression in early inflammation in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after PCI[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015:626934.

[16] KAMANNA V S, GANJI S H, KASHYAP M L. Myeloperoxidase and atherosclerosis[J]. *Curr Cardiovasc Risk Rep*, 2013, 7:102-107.

(收稿日期:2017-03-07)