

OSA 患者肾素(原)受体水平与性别及疾病严重程度的相关性

吴金鹏¹ 陈爱民¹ 骆献阳¹ 刘建捷²

[摘要] 目的:探讨 OSA 患者肾素(原)受体[(P)RR]水平与患者性别和疾病严重程度的相关性。方法:2010-03—2018-03 期间选择接受治疗并确诊的 80 例 OSA 患者(OSA 组)为研究对象,另外选择 20 例健康体检者作为对照组,考察健康人、不同性别和疾病严重程度 OSA 患者的血浆可溶性肾素(原)受体[s(P)RR]水平及临床参数的变化。结果:OSA 组的血浆 s(P)RR 浓度显著高于对照组。在所有患者中,血浆 s(P)RR 浓度均随着疾病程度的升高而升高,在男性和女性之间均表现出相同的变化趋势。此外,血浆 s(P)RR 浓度与所有患者的腰臀比、血红蛋白 A1c(HbA1c)、AHI 和氧饱和度指数呈显著正相关,而与肾小球滤过率(eGFR)、平均血氧饱和度(MSpO₂)和最低血氧饱和度(minSpO₂)呈显著负相关($P < 0.05$)。女性受试者中,血浆 s(P)RR 浓度与腰臀比和 AHI 呈显著正相关,而与 eGFR 呈显著负相关($P < 0.05$)。男性受试者中,血浆 s(P)RR 浓度与腰臀比、HbA1c、肾素水平、AHI 和氧饱和度指数呈显著正相关,而与 eGFR、MSpO₂ 和 minSpO₂ 呈显著负相关($P < 0.05$)。应用经鼻持续气道正压通气呼吸机治疗后患者的血浆 s(P)RR 浓度均显著降低。另外,Epworth 嗜睡量表评分、AHI、MSpO₂、minSpO₂ 和氧饱和度指数均得到显著改善($P < 0.05$)。结论:OSA 患者的血浆 s(P)RR 水平与患者的疾病严重程度呈显著正相关,可直接反映患者的疾病严重程度。此外,患者的腰臀比和 HbA1c 过高、eGFR 过低均可影响血浆 s(P)RR 水平,并有可能导致 OSA 病情加重。

[关键词] 睡眠呼吸暂停,阻塞性;肾素(原)受体;性别

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.07.011

[中图分类号] R563.8 **[文献标志码]** A

Correlation between(Pro) renin receptor levels and gender and disease severity in patients with obstructive sleep apnea syndrome

WU Jinpeng¹ CHEN Aimin¹ LUO Xianyang¹ LIU Jianjie²

(¹Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen, 361003, China; ²Department of Stomatology, the First Hospital of Qinhuangdao)

Corresponding author: WU Jinpeng, E-mail: 601948902@qq.com

Abstract Objective: The aim of this study is to investigate the relationship between the level of (pro) renin (P)RR in obstructive sleep apnea syndrome (OSA) patients, and the gender and disease severity of the disease. **Method:** From March 2010 to March 2018, eighty OSA patients who were treated and diagnosed in our hospital were selected as subjects. Another 20 healthy subjects were selected as the control group. Plasma soluble (pro) renin receptor [s(P)RR] levels and clinical parameters were measured in healthy subjects and OSA patients with different sex and disease severity. **Result:** The plasma s(P)RR concentrations were significantly higher in OSA patients than that in control group. In all patients, plasma s(P)RR concentrations increased with increasing disease levels and showed the same trend between men and women. In addition, in all patients, plasma s(P)RR concentrations were significantly positively correlated with waist-to-hip ratio, HbA1c, AHI, and oxygen desaturation index. There was a significant negative correlation between saturation (MSpO₂) and minimum oxygen saturation (minSpO₂) ($P < 0.05$). In female subjects, plasma s(P)RR concentrations were significantly positively correlated with waist-to-hip ratio and AHI, but significantly negatively correlated with eGFR ($P < 0.05$). In male subjects, plasma s(P)RR concentration was significantly positively correlated with waist-to-hip ratio, HbA1c, renin level, AHI and oxygen desaturation index, but negatively correlated with eGFR, MSpO₂ and minSpO₂ ($P < 0.05$). Plasma s(P)RR concentrations were significantly reduced after treatment with nasal continuous positive airway pressure ventilator. In addition, ESS, AHI, MSpO₂, minSpO₂, and oxygen desaturation index were all significantly improved ($P < 0.05$). **Conclusion:** Plasma s(P)RR levels in OSA patients are significantly positively correlated with the severity of the disease and can directly reflect the severity of the disease. In addition, the patient with higher waist-to-hip ratio and HbA1c, and lower eGFR can effect plasma s(P)RR levels, and may lead to

¹ 厦门大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科(福建厦门,361003)

² 秦皇岛市第一医院口腔科

通信作者:吴金鹏,E-mail:601948902@qq.com

OSA aggravation.

Key words sleep apnea, obstructive; (pro) renin receptor; gender

肾素(原)受体[(pro)renin receptor, (P)RR]是肾素和肾素原的特异性受体,是由 350 个氨基酸组成的单次跨膜蛋白^[1]。其可在包括脑、垂体、心脏和肾脏在内的多个器官中广泛表达^[2-3]。肾素原是肾素的无活性前体,它的前片段可防止底物血管紧张素原进入酶活性中心。当肾素原与(P)RR 结合后可将前片段从酶活性中心分离并使其活化^[4]。有研究显示,肾素和肾素原激活(P)RR 介导的细胞内信号传导与 2 型糖尿病、心血管疾病的病理生理学有关。

此外,有研究报道,OSA 患者的血浆可溶性肾素(原)受体[s(P)RR]浓度在不同个体间存在差异^[5]。并且 s(P)RR 水平也受肥胖、代谢综合征等因素影响。另外,OSA 在男性中的患病率显著高于女性,其原因可能与上呼吸道的结构和功能、脂肪分布和激素水平有关。然而,s(P)RR 水平与患者的疾病严重程度是否存在关联目前尚未确定。因此,本研究旨在揭示 OSA 患者的血浆 s(P)RR 水平与性别、疾病严重程度等因素之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2010-03—2018-03 间选择接受治疗并确诊的 80 例 OSA 患者为研究对象,其中男 54 例,女 26 例。所有患者均签订书面知情同意书,本研究已获伦理审查委员会批准。参考 2011 年《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南》^[6]对患者进行诊断,所有患者均进行整夜 PSG。另外选择睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI) < 5 的 20 例非 OSA 的健康体检者作为对照组(男 13 例,女 7 例)。排除收缩压 ≥ 140 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg 的患者;排除患有恶性肿瘤、慢性心脏病、慢性阻塞性肺病或神经疾病的患者。

使用 Paradise9600 型多导睡眠呼吸监测系统在 20:00~6:00 对患者进行 PSG 监测。AHI、平均血氧饱和度(MSpO₂)、最低血氧饱和度(minSpO₂)和氧减饱和度指数等监测结果由计算机自动分析经人工判读后得出。使用 Epworth 嗜睡量表(ESS)评估阻塞性睡眠呼吸紊乱病情程度^[7]。80 例 OSA 患者按照 AHI 分为 3 组:轻度 OSA 组(AHI < 15),中度 OSA 组(15 ≤ AHI < 30)和重度 OSA 组(AHI ≥ 30)。其中,轻度组 19 例,中度组 25 例,重度组 36 例。

1.2 参数测定

患者接受 PSG 监测后,清晨 6:00 点左右使用添加了抑肽酶的真空采血管从肘部静脉采集血样,4℃ 下 3 000 r/min 离心 15 min 分离血浆。并于

-60℃ 冰箱储存。s(P)RR 通过酶联免疫吸附测定(ELISA),试剂盒购自 Thermo Fisher Scientific。采用罗氏 Modular 全自动生化分析仪检测血尿素氮、血清肌酐和血红蛋白 A1c(HbA1c)。通过放射免疫测定法(北京北方生物技术研究所以)测量免疫反应性胰岛素(IRI)、血浆肾素活性和血浆肾素的浓度。估计肾小球滤过率(eGFR)采用瑞金方程计算^[8]。

1.3 经鼻持续气道正压通气治疗

在本研究中,11 例 20 ≤ AHI < 30 和 27 例 AHI ≥ 30 的 OSA 患者应用了经鼻持续气道正压通气(CPAP)呼吸机治疗,型号为 REMstar Auto M 系列(Philips Respironics)。要求所有接受治疗的患者每晚采用 CPAP 治疗 5 h,疗程为 6 个月左右。治疗过程中均未中断经鼻持续气道正压通气呼吸机的使用。根据患者恢复情况确定呼吸机使用时间并进行统计。最终统计的患者持续治疗时间平均为(197.5 ± 32.6) d。另外,在 CPAP 治疗前后分别抽取患者血样并测量血浆 s(P)RR 水平。

1.4 统计分析

本研究所有统计分析均使用 SPSS 18.0 软件进行,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。通过 Mann-Whitney U 检验比较对照组和 OSA 组之间的 PSG 数据。通过单因素方差分析 ANOVA 及 Tukey 检验进行组间临床特征和血浆 s(P)RR 水平的比较。通过 *t* 检验进行 CPAP 治疗前后血浆 s(P)RR 水平和临床数据的比较。使用 χ^2 检验比较计数资料之间的组间差异。血浆 s(P)RR 水平与临床特征之间的关系通过 Pearson 相关系数进行分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者的临床特征

80 例受试者的临床特征如表 1 和表 2 所示。临床特征主要包括年龄、BMI、腰臀比、醒后血压、睡前血压、血尿素氮、血清肌酐、血浆肾素活性、血浆肾素浓度、eGFR、HbA1c、IRI、AHI、MSpO₂、minSpO₂ 和氧减饱和度指数。

表 1 显示,OSA 患者的醒后收缩压和平均动脉压、睡前收缩压、HbA1c、IRI、AHI 和氧减饱和度指数均显著高于对照组,而血浆肾素活性、eGFR、MSpO₂ 和 minSpO₂ 均显著低于对照组。并且,在不同性别间的变化趋势存在差异。男女性患者醒后平均动脉压、HbA1c、IRI、AHI 和氧减饱和度指数均显著高于对照组,而 eGFR、MSpO₂ 和 minSpO₂ 均显著低于对照组。不同的是,女性醒后收缩压和舒张压、睡前舒张压均高于对照组,并

且血浆肾素活性和肾素浓度均低于对照组;而男性患者的醒后收缩压和舒张压、睡前舒张压、血浆肾素活性与对照组无显著差异,肾素浓度则显著高于对照组。上述临床特征男性和女性之间差异无统计学意义。

表2比较了男、女性 OSA 患者中轻度、中度和重度组的临床特征。女性的醒后收缩压、睡前收缩压和平均动脉压、IRI 和氧减饱和度指数随着疾病严重程度的加重而升高,MSpO₂ 和 minSpO₂ 则随着疾病严重程度的加重而降低。而男性的腰臀比在重度组患者中显著升高,氧减饱和度指数随着疾病严重程度的加重而升高,MSpO₂ 和 minSpO₂ 则表现出相反的变化趋势。

2.2 不同 OSA 严重程度患者的血浆 s(P)RR 浓度

表3比较了不同 OSA 严重程度患者血浆中的 s(P)RR 浓度。OSA 组患者的血浆 s(P)RR 浓度显著高于对照组。并且在所有患者中,血浆 s(P)RR 浓度均随着疾病程度的升高而升高,男性和女性均表现出相同的变化趋势,表明血浆 s(P)RR 浓度反映了 OSA 的严重程度。另外,每组患者中男、女受试者之间的血浆 s(P)RR 浓度

差异无统计学意义。

2.3 血浆 s(P)RR 浓度与临床特征的相关性分析

对所有 OSA 患者的血浆 s(P)RR 浓度与临床特征之间的相关性进行分析,结果如表4所示。血浆中 s(P)RR 的浓度与患者的腰臀比、HbA1c、AHI 和氧减饱和度指数呈显著正相关,而与 eGFR、MSpO₂ 和 minSpO₂ 呈显著负相关($P < 0.05$)。女性血浆 s(P)RR 浓度与腰臀比和 AHI 呈显著正相关,而与 eGFR 呈显著负相关($P < 0.05$)。男性血浆 s(P)RR 浓度与腰臀比、HbA1c、肾素水平、AHI 和氧减饱和度指数呈显著正相关,而与 eGFR、MSpO₂ 和 minSpO₂ 呈显著负相关($P < 0.05$)。

2.4 CPAP 治疗前后血浆 s(P)RR 浓度及临床特征的变化

本研究中,11 例 $20 \leq \text{AHI} < 30$ 和 27 例 $\text{AHI} \geq 30$ 的 OSA 患者应用了 CPAP 治疗,如表5所示。男、女性患者的治疗时间分别为 (184.5 ± 30.2) d 和 (214.1 ± 35.8) d,差异无统计学意义($P = 0.146$)。经 CPAP 治疗后,血浆 s(P)RR 浓度均显著降低,ESS、AHI、MSpO₂、minSpO₂ 和氧减饱和度指数均得到显著改善($P < 0.05$)。

表1 受试者的临床特征比较

$\bar{x} \pm s$

临床特征	女		男		平均	
	对照组	OSA 组	对照组	OSA 组	对照组	OSA 组
	($n=7$)	($n=26$)	($n=13$)	($n=54$)	($n=20$)	($n=80$)
年龄/岁	50.3±5.2	52.9±7.4	45.3±5.9	52.6±7.4	47.5±5.7	52.7±7.4
BMI	24.0±3.4	25.5±3.6	21.1±3.0	25.0±3.5	22.2±3.1	25.1±3.5
腰臀比/%	80.6±11.3	86.0±12.1	85.3±12.0	88.3±12.4	83.6±11.7	87.7±12.3
醒后血压/mmHg						
收缩压	104.2±14.6	119.1±16.7 ¹⁾	108.4±15.2	118.6±16.6	106.9±15.0	118.8±16.7 ¹⁾
舒张压	61.9±8.7	68.9±9.7 ¹⁾	65.7±9.2	71.3±10.0	64.4±9.0	70.7±9.9
平均动脉压	76.0±10.7	85.7±12.0 ¹⁾	79.9±11.2	87.1±12.2 ¹⁾	78.5±11.0	86.7±12.2 ¹⁾
睡前血压/mmHg						
收缩压	106.6±14.9	112.4±15.8	111.3±15.6	116.3±16.3	109.6±15.4	115.3±16.2 ¹⁾
舒张压	60.5±8.5	68.2±9.6 ¹⁾	67.7±9.5	68.3±9.6	65.2±9.1	68.3±9.6
平均动脉压	75.9±10.6	82.9±11.6	82.2±11.5	84.3±11.8	80.1±11.2	83.9±11.8
血尿素氮/(mg·dl ⁻¹)	12.2±1.7	15.4±2.2	12.0±1.7	14.1±2.0	12.1±1.7	14.4±2.0
血清肌酐/(mg·dl ⁻¹)	0.6±0.1	0.6±0.1	0.6±0.1	0.8±0.1	0.6±0.1	0.8±0.1
血浆肾素活性	10.7±1.5	1.4±0.2 ¹⁾	1.7±0.2	1.4±0.2	4.1±0.6	1.4±0.2 ¹⁾
肾素/(pg·ml ⁻¹)	20.4±2.9	10.9±1.5 ¹⁾	6.4±0.9	13.2±1.9 ¹⁾	10.1±1.4	12.5±1.8
eGFR	82.9±11.6	72.1±10.1 ¹⁾	86.0±12.1	69.2±9.7 ¹⁾	84.9±11.9	70.3±9.8 ¹⁾
HbA1c/%	5.0±0.7	5.6±0.8 ¹⁾	4.8±0.7	5.3±0.7 ¹⁾	4.8±0.7	5.4±0.8 ¹⁾
IRI/(mg·dl ⁻¹)	6.8±1.0	9.9±1.4 ¹⁾	6.3±0.9	8.2±1.1 ¹⁾	6.5±0.9	8.7±1.2 ¹⁾
AHI	2.7±0.4	33.4±4.7 ¹⁾	3.2±0.4	38.5±5.4 ¹⁾	3.0±0.4	37.0±5.2 ¹⁾
MSpO ₂ /%	87.7±6.3	84.7±3.9 ¹⁾	87.2±4.2	84.1±5.8 ¹⁾	87.4±4.2	84.2±5.8 ¹⁾
minSpO ₂ /%	81.6±3.4	72.8±5.2 ¹⁾	80.9±4.3	70.7±4.9 ¹⁾	81.1±5.4	71.2±6.0 ¹⁾
氧减饱和度指数	4.8±0.7	30.0±4.2 ¹⁾	4.4±0.6	33.2±4.7 ¹⁾	4.6±0.6	32.3±4.5 ¹⁾

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 不同性别 OSA 患者的临床特征比较

 $\bar{x} \pm s$

临床特征	女性 OSA 患者($n=26$)			男性 OSA 患者($n=54$)		
	轻度组 ($n=6$)	中度组 ($n=9$)	重度组 ($n=11$)	轻度组 ($n=13$)	中度组 ($n=16$)	重度组 ($n=25$)
年龄/岁	47.3±11.5	51.4±11.5	54.4±8.0	49.8±9.7	55.0±11.3	52.4±9.8
BMI	21.1±3.4	23.4±5.7	25.1±3.7	22.9±4.5	24.6±4.9	26.0±4.8
腰臀比/%	86.9±13.4	81.9±13.5	88.1±12.3	83.6±9.4	85.3±10.9	90.1±10.3
醒后血压/mmHg						
收缩压	107.5±11.4	115.4±13.4	125.0±16.5	115.1±12.7	117.6±11.8	119.6±15.5
舒张压	63.4±7.6	69.0±6.9	70.6±10.2	72.1±8.5	72.1±10.2	67.8±9.3
平均动脉压	78.1±13.2	84.5±12.0	88.7±11.4	86.4±9.3	84.4±9.9	88.0±8.6
睡前血压/mmHg						
收缩压	105.6±13.3	105.5±15.4	118.3±14.5	114.5±16.1	115.7±15.8	116.9±13.8
舒张压	64.4±8.7	69.1±11.2	62.5±9.6	66.4±9.6	64.6±9.0	69.8±8.6
平均动脉压	77.5±7.8	81.3±7.5	85.5±5.0	82.4±8.4	81.7±6.8	85.5±7.6
血尿素氮/(mg·dl ⁻¹)	17.3±2.4	15.3±3.1	14.7±3.5	13.1±2.6	14.0±3.8	14.4±3.9
血清肌酐/(mg·dl ⁻¹)	0.6±0.2	0.6±0.1	0.6±0.1	0.7±0.2	0.9±0.2	0.8±0.1
血浆肾素活性	1.3±0.3	2.0±0.5	1.3±0.3	1.1±0.5	1.2±0.4	1.6±0.5
肾素/(pg·ml ⁻¹)	10.1±1.5	14.4±1.9	9.4±1.8	9.7±1.0	8.5±1.3	15.2±1.6
eGFR	75.6±11.4	66.0±8.9	74.2±9.7	74.4±8.5	66.7±7.0	68.9±5.8
HbA1c/%	5.1±1.3	5.4±1.4	5.8±1.2	5.0±1.1	5.1±1.5	5.4±1.3
IRI/(mg·dl ⁻¹)	7.0±1.4	9.0±1.3	11.4±1.5	8.0±1.4	6.3±1.1	8.8±1.0
MSpO ₂ /%	87.2±8.7	84.2±8.5	83.4±6.8	86.0±6.3	85.5±7.0	83.4±8.7
minSpO ₂ /%	79.0±7.8	74.0±7.1	70.0±7.1	77.5±10.3	74.0±9.5	68.4±7.9
氧减饱和度指数	7.4±1.1	18.7±2.2	43.9±11.3	10.0±2.5	18.9±3.5	41.6±7.1

表 3 不同 OSA 严重程度患者的血浆 s(P)RR 浓度

ng/ml, $\bar{x} \pm s$

组别	例数	男	女	平均
对照组	20	6.7±1.0	5.8±0.5	6.4±0.9
轻度 OSA 组	19	8.1±1.3	8.4±1.3	8.2±1.1
中度 OSA 组	25	9.9±1.6	9.4±1.3	9.8±1.2
重度 OSA 组	36	11.7±1.7	10.2±1.4	11.2±1.4

表 4 血浆 s(P)RR 浓度与临床特征的相关性

临床特征	女		男		平均	
	r	P	r	P	r	P
腰臀比/%	0.334	0.013	0.264	0.001	0.295	0.001
HbA1c/%	0.156	0.106	0.337	0.001	0.270	0.001
eGFR	-0.315	0.025	-0.256	0.001	-0.253	0.001
肾素/(pg·ml ⁻¹)	0.117	0.237	0.213	0.001	0.176	0.085
AHI	0.346	0.001	0.406	0.001	0.412	0.001
MSpO ₂ /%	0.127	0.335	-0.288	0.001	-0.253	0.001
minSpO ₂ /%	0.176	0.104	-0.241	0.001	-0.251	0.001
氧减饱和度指数	0.268	0.098	0.367	0.001	0.326	0.001

表5 CPAP 治疗前后血浆 s(P)RR 浓度及临床特征

 $\bar{x} \pm s$

临床特征	女(n=13)		男(n=25)		平均(n=38)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
血浆 s(P)RR 浓度/ (ng · ml ⁻¹)	11.4 ± 2.9	9.3 ± 2.1 ¹⁾	11.8 ± 2.5	9.2 ± 3.1 ¹⁾	11.6 ± 2.2	9.2 ± 2.1 ¹⁾
ESS	8.0 ± 1.1	3.7 ± 0.5 ¹⁾	6.7 ± 0.9	3.4 ± 0.5 ¹⁾	7.1 ± 1.0	3.5 ± 0.5 ¹⁾
AHI	53.4 ± 7.3	7.3 ± 1.0 ¹⁾	43.3 ± 5.9	4.6 ± 0.6 ¹⁾	47.0 ± 6.4	5.6 ± 0.8 ¹⁾
MSpO ₂ / %	82.8 ± 11.3	86.9 ± 11.8 ¹⁾	83.7 ± 11.4	87.0 ± 11.9 ¹⁾	83.4 ± 11.4	87.0 ± 11.9 ¹⁾
minSpO ₂ / %	70.3 ± 9.6	78.7 ± 10.7 ¹⁾	72.7 ± 9.9	80.9 ± 11.0 ¹⁾	71.9 ± 9.8	80.2 ± 10.9 ¹⁾
氧减饱和度指数	51.9 ± 7.1	6.0 ± 0.8 ¹⁾	35.4 ± 4.8	3.8 ± 0.5 ¹⁾	41.5 ± 5.7	4.7 ± 0.6 ¹⁾

与治疗前比较,¹⁾P<0.05。

3 讨论

OSA 是一种由上呼吸道完全或部分阻塞引起的常见睡眠结构紊乱性疾病,并且通常与血氧饱和度的降低有关^[9]。其在男性中的发病率显著高于女性,并且随着年龄的增长,发病率也会升高。研究表明,OSA 与多种心血管疾病有关,OSA 患者夜间睡眠时容易反复发生间歇性低氧,并且刺激患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统,从而引起体内的血压、电解质和体液平衡失调^[10]。

目前,多项临床研究显示,s(P)RR 水平能反映妊娠期糖尿病、肾脏疾病等某些疾病的严重程度,其他研究也指出 OSA 患者的血浆 s(P)RR 浓度高于健康人群,并且 s(P)RR 水平受肥胖、代谢综合征等多种因素的影响^[11]。(P)RR 可通过与 v-ATP 酶形成功能性复合物在细胞功能中起促激素加工和神经递质的转运等生理作用,也可在睡眠相关神经肽的加工和分泌中发挥重要作用。由于 (P)RR 广泛分布于大脑中,且 (P)RR 与 v-ATPase 可刺激垂体肿瘤细胞分泌生长激素^[12]。因此,血浆中的 s(P)RR 可能在阻塞性睡眠呼吸暂停期间引起脑功能紊乱。Almendros 等^[13]通过研究 OSA 大鼠模型发现阻塞性呼吸暂停期间低氧血症后大鼠脑内动脉血氧饱和度迅速增加,并且可能通过氧化应激对大脑功能产生有害影响。然而,血浆 s(P)RR 水平在 OSA 患者中的临床价值尚未完全揭示。

本研究选择了 80 例 OSA 患者进行研究,比较了患者与健康体检者的临床特征及 s(P)RR 水平。发现 OSA 患者的醒后收缩压和平均动脉压、睡前收缩压、HbA1c、IRI、AHI 和氧减饱和度指数均显著高于对照组,而血浆肾素活性、eGFR、MSPo₂ 和 minSpO₂ 均显著低于对照组。多项研究中指出,OSA 患者往往伴有多种心血管性疾病,尤其是高血压,而在难治性高血压患者中,OSA 的发生率可达 70% 以上,OSA 也是难治性高血压的致病因素之一。在本研究中,患者的收缩压 < 140 mmHg 和 (或)舒张压 < 90 mmHg,虽然未纳入伴有高血压

的患者,但结果仍显示高血压与 OSA 具有密切联系。有研究显示,HbA1c、eGFR、IRI 和肾素是高血压、糖尿病、肾病等疾病的生物标志物,参与疾病的进展,而 OSA 与上述几类疾病密切相关,因此有必要揭示 OSA 患者中上述指标的变化^[14]。此外,本研究比较了 OSA 患者与健康体检者的临床特征及 s(P)RR 水平后发现,不同性别及疾病严重程度的患者间临床指标及 s(P)RR 水平存在差异,推测 s(P)RR 水平可能受性别和疾病严重程度影响。

本研究发现 OSA 患者的血浆 s(P)RR 浓度显著高于对照组,证实了前人的研究结果。另外,在所有患者中,血浆 s(P)RR 浓度均随着疾病程度的升高而升高,在男、女性之间均表现出相同的变化趋势。此外,血浆 s(P)RR 浓度与所有患者的腰臀比、HbA1c、AHI 和氧减饱和度指数呈显著正相关,而与 eGFR、MSPo₂ 和 minSpO₂ 呈显著负相关。腰臀比是判定中心性肥胖的重要指标,HbA1c 过高与糖尿病、肾病等疾病显著相关,而 AHI 和氧减饱和度指数均是 OSA 疾病筛查的特异性指标,血氧饱和度越低说明供氧越少,表明血浆 s(P)RR 浓度反映了 OSA 的严重程度,疾病越严重,血浆 s(P)RR 水平越高。临床中血浆 s(P)RR 水平有望成为 OSA 的生物标志物。另外,腰臀比和 HbA1c 过高、eGFR 过低也可能是 OSA 的危险因素。吕颖等^[15]的研究也显示 eGFR 过低是 OSA 的独立危险因素,与本研究一致。此外,女性受试者血浆 s(P)RR 浓度与腰臀比和 AHI 呈显著正相关,而与 eGFR 呈显著负相关。男性受试者血浆 s(P)RR 浓度与腰臀比、HbA1c、肾素水平、AHI 和氧减饱和度指数呈显著正相关,而与 eGFR、MSPo₂ 和 minSpO₂ 呈显著负相关。说明相对于女性而言,血浆 s(P)RR 水平与更多因素相关,这也可能是男性患病率高于女性的原因之一,然而,确切机制仍需进一步研究。

此外,本研究考察了应用 CPAP 治疗后患者的血浆 s(P)RR 浓度及临床特征变化,发现在治疗后 s(P)RR 浓度均显著降低。另外,ESS、AHI、

MSpO₂、minSpO₂ 和氧饱和度指数均得到显著改善。说明 CPAP 改善了 OSA 患者的病情,并且也降低了血浆 s(P)RR 水平。这也证实了血浆 s(P)RR 水平与患者疾病严重程度的显著相关性。有研究报道,CPAP 治疗降低了各种炎症细胞因子和空腹瘦素的水平,并改善了 OSA 患者的胰岛素敏感性。此外,CPAP 治疗降低了 OSA 患者的肌肉交感神经活动^[16]。因此,推测导致 CPAP 治疗后血浆 s(P)RR 浓度降低的可能因素包括炎症细胞因子、间歇性低氧血症、氧化应激、交感神经活动以及脑内神经递质的状态等。

本研究的局限性在于病例数相对较少,在未来需要扩大样本量进一步深入研究。总之,本研究表明,OSA 患者的血浆 s(P)RR 水平与患者的疾病严重程度显著正相关,可直接反映疾病的严重程度。此外,腰臀比和 HbA1c 过高、eGFR 过低均可影响血浆 s(P)RR 水平,并有可能导致 OSA 病情加重。

参考文献

- [1] NGUYEN G. Renin, (pro)renin and receptor: an update. [J]. Clin Sci, 2011, 120: 169—172.
- [2] TAKAHASHI K, OHBA K, KANEKO K. Ubiquitous expression and multiple functions of biologically active peptides[J]. Peptides, 2015, 72: 184—191.
- [3] MIZUGUCHI Y, MORIMOTO S, KIMURA S, et al. Prediction of response to medical therapy by serum soluble(pro)renin receptor levels in Graves' disease [J]. PLoS One, 2018, 13: e0195464.
- [4] QUADRI S, SIRAGY H M. (Pro)renin receptor contributes to regulation of renal epithelial sodium channel. [J]. Journal of Hypertension, 2016, 34: 1927—1937.
- [5] NISHIJIMA T, TAJIMA K, TAKAHASHI K, et al. Elevated plasma levels of soluble(pro)renin receptor in patients with obstructive sleep apnea syndrome: association with polysomnographic parameters[J]. Peptides, 2014, 56: 14—21.
- [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]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(3): 162—165.
- [7] 彭莉莉, 李进让, 孙建军. Epworth 嗜睡量表简体中文版信度和效度评价[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 46(1): 44—49.
- [8] 简化 MDRD 公式预测慢性肾病患者肾小球滤过率的应用评价及校正[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(9): 665—669.
- [9] 李飞燕, 况九龙. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的异质性及临床分型研究进展[J]. 山东医药, 2016, 56(2): 98—101.
- [10] 张静, 陈宝元, 韩晋英, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征合并原发性高血压肾素-血管紧张素-醛固酮系统的变化研究[J]. 中国实用内科杂志, 2011, 31(8): 626—628.
- [11] 祖力米热·阿布力孜, 孙晓靖, 陈玉岚, 等. 肾素、醛固酮协同作用对原发性高血压病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者左心结构和功能的影响研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(7): 817—822.
- [12] TANI Y, YAMADA S, INOSHITA N, et al. Regulation of growth hormone secretion by (pro)renin receptor[J]. Sci Rep, 2015, 5: 10878—10880.
- [13] ALMENDROS I, FARRÉ, RAMON, PLANAS A M, et al. Tissue Oxygenation in Brain, Muscle, and Fat in a Rat Model of Sleep Apnea: Differential Effect of Obstructive Apneas and Intermittent Hypoxia[J]. Sleep, 2011, 34: 1127—1133.
- [14] 肖雪娜, 王莹, 王心捷. 糖尿病患者糖化血红蛋白与血清 CA199 水平的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(10): 928—930.
- [15] 吕颖, 刘熹, 张春燕, 等. 短期持续正压通气对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并慢性肾脏疾病患者的影响[J]. 同济大学学报(医学版), 2017, 38(2): 65—68.
- [16] 鲁颖, 田卢峰, 韩锐, 等. nCPAP 治疗对合并中重度 OSAHS 的 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗及瘦素水平的影响[J]. 中国卫生检验杂志, 2011, 21(11): 2665—2667.

(收稿日期: 2019-03-19)