

谷胱甘肽对 OSA 合并代谢综合征患者氧化应激及瘦素、脂联素的影响^{*}

王袁¹ 张盼盼¹ 韩晓庆¹ 王玲¹ 王立民¹ 黄超¹ 王红阳¹

[摘要] 目的:分析谷胱甘肽对 OSA 合并代谢综合征(MS)患者氧化应激状态与血清瘦素、脂联素(ADP)的影响。方法:依照纳入排除标准收集 OSA 合并 MS 患者 159 例作为 A 组,单纯 OSA 组不伴有 MS 患者 159 例作为 B 组,同期以 159 名体检者为对照组。3 组人群在治疗前及谷胱甘肽治疗后分别检测氧化应激指标丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、瘦素及 ADP 的含量。结果:与对照组相比,A 组和 B 组的 MDA、瘦素含量明显高于对照组,SOD、ADP 含量明显低于对照组,差异有统计学意义,以 A 组变化更为显著。A、B 组患者治疗后 SOD、ADP 水平明显高于治疗前,MDA、瘦素水平明显低于治疗前,差异均有统计学意义,也以 A 组变化更为显著。结论:OSA 合并 MS 患者伴有氧化应激,谷胱甘肽可有效提高此类患者机体抗氧化应激的能力,减轻氧化损伤,同时降低瘦素,提升 ADP 水平。

[关键词] 睡眠呼吸暂停,阻塞性;氧化应激;瘦素;脂联素;谷胱甘肽

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.08.011

[中图分类号] R563.8 **[文献标志码]** A

Effects of glutathione on oxidative stress, leptin and adiponectin in patients with obstructive sleep apnea complicated with metabolic syndrome

WANG Yuan ZHANG Panpan HAN Xiaoqing WANG Ling FU Aishuang WANG Hongyang
(Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of North China University of Technology, Tangshan, 063000, China)

Corresponding author: WANG Hongyang, E-mail: tsmwhy@163.com

Abstract Objective: The aim of this study is to analyze the effects of glutathione on oxidative stress, leptin and adiponectin in patients with obstructive sleep apnea(OSA) complicated with metabolic syndrome. **Method:** One hundred and fifty-nine patients with OSA and MS were enrolled in the group A according to the exclusion criteria. One hundred and fifty-nine patients with MS group were not included in the OSA group, and 159 patients were included in the control group. Before and after treatment, the levels of serum malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), Leptin and ADP were respectively detected, and the clinical effects of the three groups were compared. **Result:** Compared with the control group, the contents of MDA and Leptin in the case A and B groups were significantly higher than that of the control group, and the contents of SOD and ADP were significantly lower than that of the control group, and the difference was statistically significant, especially in case group A. The level of SOD and ADP was significantly higher in the group after treatment than before treatment, and the level of MDA and Leptin was significantly lower than before treatment. The difference was statistically significant, especially in case group A, too. **Conclusion:** Patients with OSA and MS are associated with oxidative stress. Glutathione can effectively improve the body's ability to resist oxidative stress, reduce oxidative damage, reduce leptin, and increase ADP levels.

Key words sleep apnea hypopnea, obstructive; metabolic syndrome; oxidative stress; leptin; adiponectin; glutathione

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)是一种临床上最常见的呼吸睡眠障碍性疾病,被认为是心脑血管系统疾病的源头性疾病,同时也被认为是发生糖尿病和代谢综合征(metabolic

syndrome,MS)的独立危险因素,其主要的病理生理表现是慢性反复的间歇性低氧引起系统性炎症反应和氧化应激反应增强。MS 是高血糖、血脂异常、高血压和肥胖等多种代谢异常和临床症状的聚集,其最关键的发病机制就是胰岛素抵抗。胰岛素抵抗导致血糖利用减少,使体内未被利用的葡萄糖发生自身氧化反应从而产生大量的氧自由基,损伤体内的细胞和组织^[1]。2 种疾病具有很高的并存率。谷胱甘肽是体内主要的自由基清除剂,能够反映机体抗氧化应激的能力。但有关谷胱甘肽对 OSA

^{*}基金项目:河北省卫生与计划生育委员会重点科技研究计划课题(No:20150081);河北省高等学校科学技术研究项目课题(No:QN2016198);河北省自然科学基金资助项目(No:H2014209231)

¹华北理工大学附属医院(原华北煤炭医学院)呼吸科(河北唐山,063000)

通信作者:王红阳,E-mail: tsmwhy@163.com

同时合并 MS 患者的抗氧化应激能力及对瘦素、ADP 影响的报道较少,因此,我们进行了如下研究。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2016-01—2018-06 来我院门诊就诊和住院治疗的 477 例患者,其中老年 OSA 合并 MS 患者 159 例作为 A 组,其中男 81 例,女 78 例;年龄 60~73 岁,平均(67.5±4.2)岁,均行常规体检(包括血糖、血脂、血压、体重)以及多导睡眠监测。单纯 OSA 组不伴有 MS 患者 159 例作为 B 组,其中男 83 例,女 76 例;年龄 61~75 岁,平均(68.2±3.3)岁。选择同时间段于本院就诊并经多导睡眠监测 AHI<5,且血糖、血脂、血压及 BMI 均不符合 MS 诊断标准的体检者 159 名作为对照组,其中男 94 例,女 65 例;年龄 60~72 岁,平均(66.7±4.5)岁。受检者均除外脑血管疾病如脑血栓、脑出血,慢性呼吸系统疾病如慢性阻塞性肺疾病、慢性肺源性心脏病,冠心病等慢性疾病。3 组人群在年龄、性别、吸烟史等方面差异无统计学意义。本研究获得本院的医学伦理委员会批准并征得患者与家属的知情同意。

1.2 诊断及排除标准

1.2.1 OSA 的诊断标准^[2] 为每夜 7 h 的睡眠过程中,出现反复呼吸暂停及低通气 ≥ 30 次,或睡眠呼吸暂停低通气指数 ≥ 5 次/h。

1.2.2 MS 的诊断标准^[3] 同时符合以下 3 项或 3 项以上者:①超重或肥胖: BMI ≥ 25 ;②高血糖:空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L 和(或)餐后 2 h 血糖 ≥ 7.8 mmol/L 和确诊为糖尿病的患者;③高血压:收缩压 ≥ 140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg 和已确诊为高血压的患者;④血脂紊乱:甘油三酯(TG) ≥ 1.7 mmol/L 和(或)高密度脂蛋白(HDL) < 0.9 mmol/L(男)或 1.0 mmol/L(女)。

1.2.3 排除标准 肝肾功能异常的患者以及合并严重感染性疾病的人群。

1.3 方法

1.3.1 治疗的干预措施 3 组人群在收集完治疗前的静脉血后均给予注射用还原型谷胱甘肽 2.4 g,溶于 100 ml 生理盐水中,静脉输液连续 14 d。

1.3.2 标本的采集和研究指标测定 研究对象于治疗前后采集空腹静脉血 5 ml,用 4℃ 离心机以 3 000 r/min 离心 10 min 后,收集血清,于 -80℃ 冷冻保存待测,瘦素、APN 含量的测定采用酶联免疫吸附法(ELISA),试剂盒购自 Daiichi Pure Chemicals Co., LTD.(日本);SOD 含量采用黄嘌呤氧化酶法检测,MDA 含量采用比色法测定。具体操作严格按照说明书步骤进行。

1.4 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 *t* 检验比较病例组和对照组各项指标差异。

2 结果

病例组与对照组治疗前后氧化应激指标、瘦素和脂联素的比较见表 1。

3 讨论

随着人们生活水平的不断提高,饮食结构发生了很大的变化,特别是 OSA 及 MS 的患者明显增多。且两者的相关性越来越受到人们的重视。随着 OSA 程度的加重,合并 MS 的概率也增加^[4]。OSA 影响 MS 的各个方面,包括肥胖、高血压、高血糖和血脂,已有证据表明,OSA 是高血压、糖耐量异常、胰岛素抵抗、脂代谢异常的独立危险因素^[5-7]。目前普遍认为脂质过氧化应激损伤和胰岛素抵抗是 OSA 发病的关键环节^[8-9]。OSA 患者夜间反复出现慢性间歇性缺氧,这种血氧浓度的变化类似于缺血-再灌注损伤^[10]。当机体与抗氧化系统失衡,氧自由基的大量产生及其代谢产物的积聚就产生了氧化应激,从而引起的细胞毒性过程^[11]。氧化应激能加速 LDL-C 在动脉内膜的沉积,诱发高血压和动脉粥样硬化等病理状态。

MDA 是自由基作用于不饱和脂肪酸使其过氧化分解代谢的产物,能够反映体内氧自由基损伤的程度,SOD 水平的高低反映机体清除自由基以及抗氧化的能力^[12]。它能够催化过氧化物转变为过氧化氢,可对抗氧自由基且阻断其对机体细胞引起的损伤。二者共同维持机体的氧化应激反应平衡。

Leptin 是由肥胖基因(OB 基因)编码的蛋白质,含有 167 个氨基酸,属于抗肥胖激素,通过控制食欲和促进能量消耗,抑制脂肪合成,增强交感神

表 1 病例组与对照组治疗前后氧化应激指标、瘦素和脂联素的比较

组别	例数	时间	MDA/(nmol·ml ⁻¹)	SOD/(mmol·L ⁻¹)	瘦素/(ng·L ⁻¹)	ADP/(mg·L ⁻¹)
A 组	159	治疗前	6.92±1.2 ¹⁾	75.92±3.7 ¹⁾	8.91±1.41 ¹⁾	5.07±0.91 ¹⁾
		治疗后	5.12±0.5 ¹²⁾	99.00±15 ¹²⁾	6.66±0.99 ¹²⁾	6.78±1.21 ¹²⁾
B 组	159	治疗前	6.24±0.9 ¹⁾	88.17±2.9 ¹⁾	6.37±1.00 ¹⁾	6.38±0.44 ¹⁾
		治疗后	4.75±0.4 ¹²⁾	103.10±15 ¹²⁾	5.87±0.38 ¹²⁾	7.25±0.53 ¹²⁾
对照组	159	治疗前	4.11±0.9	103.12±7.2	5.02±0.99	7.91±2.02
		治疗后	4.02±0.3	108.11±5.7	4.97±0.67	7.98±1.11

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与治疗前比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

经兴奋性来调节体重,但是研究显示肥胖人群中体内有较高水平的瘦素,原因是发生了瘦素抵抗,使得人体对瘦素无反应或反应减弱。Polotsky 等的研究证明慢性间断低氧可以诱导 Ob 基因表达上调,从而促进瘦素分泌。Bouloumie 等的研究证实瘦素在体外可提高内皮细胞活性氧的含量。Yamagishi 等^[13]的研究发现,瘦素可以激活血管内皮细胞的蛋白激酶 A,促进脂肪酸氧化增加,导致炎症损伤,从而促进动脉粥样硬化的发生。高 LP 血症的出现促使胰岛素抵抗的发生,出现了高血压、肥胖、血脂异常和高血糖的症候群,结合本实验结果,推测瘦素促进了 MS 的发生和发展。

ADP 是近年来新发现的继瘦素之后由脂肪组织分泌的激素,作为过氧化物酶增殖体激活受体 γ 的重要的激动因子,能够控制脂肪代谢,具有改善胰岛素抵抗、降血糖、降血脂、抗氧化、抗动脉粥样硬化等作用,是最强的胰岛素增敏剂^[14]。研究已证实:在肥胖人群、MS 和冠心病患者中,其血浆 ADP 水平较正常人群明显降低^[15],说明 ADP 对 MS 人群具有保护作用,这与 Lin 等^[16]的研究结果一致。研究发现 OSA 患者血清 ADP 的水平明显降低,推测其原因可能为:① OSA 患者的夜间长期反反复复的慢性缺氧导致交感神经系统活性增强,儿茶酚胺类物质分泌增多,从而抑制 ADP 基因的表达,Huypens 等^[17]的研究显示 β 肾上腺受体激动剂能够对脂联素的分泌产生负影响。② 除此之外,OSA 患者的低氧血症和高碳酸血症能诱导 IL-6 和 TNF- α 的释放,后两者能够抑制 ADP 基因的表达和分泌^[18]。

还原型谷胱甘肽是体内最主要的自由基清除剂^[19],由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成的一种肽类物质,其发挥自由基清除作用的关键结构是巯基(-SH),巯基可与自由基结合,转变为易代谢的酸性物质,促进脂肪、糖类和蛋白质的代谢,升高 HDL-C 的水平,降低 LDL-C、TG 及总胆固醇水平。

本研究结果显示 OSA 患者氧化应激指标 MDA 水平较对照组明显升高,而抗氧化指标 SOD 水平较对照组明显降低,且 OSA 合并 MS 患者较单纯 OSA 组上述指标变化更明显,表明 OSA 合并 MS 患者夜间睡眠缺氧后体内氧自由基增多,同时伴有清除自由基的能力下降,较单纯 OSAHS 组存在更严重的氧化还原状态的失衡。谷胱甘肽作为体内主要的自由基清除剂,能够明显改善上述患者抗氧化应激能力,减轻氧化应激的损伤。

参考文献

[1] XIE L, ZHU X, HU Y, et al. Mitochondrial DNA oxidative damage triggering mitochondrial dysfunction and apoptosis in high glucose-induced HRECs[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49: 4203-4209.

[2] 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(1): 9-12.

[3] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(3): 156-161.

[4] BONSIGNORE M R, ESQUINAS C, BARCELÓ A, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance and sleepiness in real-life obstructive sleep apnoea[J]. Eur Respir J, 2012, 39: 1136-1143.

[5] MARIN J M, AGUSTI A, VILLAR I, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension[J]. J Am Med Assoc, 2012, 307: 2169-2176.

[6] LINDBERG E, THEORELL-HAGLÖW J, SVENSSON M, et al. Sleep apnea and glucose metabolism—a long-term follow-up in a community-based sample [J]. Chest, 2012, 142: 935-942.

[7] 王金香, 王秀秀. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对糖、脂肪代谢作用的研究[J]. 现代医学与健康研究, 2017, 1(4): 7-8.

[8] 周强, 杨静, 罗森珊, 等. 肥胖人群脂联素、抵抗素和胰岛素抵抗水平的研究[J]. 检验医学, 2011, 26(1): 23-26.

[9] 张盼盼, 汪彦辉, 韩晓庆, 等. 丁苯酞对老年 OSAHS 患者氧化应激及认知功能的影响[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(18): 1422-1425.

[10] WANG Y, ZHANG S X, GOZAL D. Reactive oxygen species and the brain in sleep apnea[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2010, 174: 307-316.

[11] 陈宝丽, 潘达亮. 高同型半胱氨酸血症导致动脉粥样硬化氧化应激机制的研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(2): 223-224.

[12] LEE S Y, LEE J Y, OH S J, et al. Expression of hepatic and ovarian antioxidant enzymes during estrous cycle in rats[J]. Toxicol Lett, 2012, 212: 329-336.

[13] YAMAGISHI S I, EDELSTEIN D, DU X L, et al. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A[J]. J Biol Chem, 2001, 276: 25096-25100.

[14] YADAV A, KATARIA M A, SAINI V, et al. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance [J]. Clin Chim Acta, 2013, 417: 80-84.

[15] SHIOJI K, MORIWAKI S, TAKEUCHI Y, et al. Relationship of serum adiponectin level to adverse cardiovascular events in patients who undergo percutaneous coronary intervention[J]. Circ J, 2007, 71: 675-680.

[16] LIN C H, HO C Y, LIU C S, et al. Influence of adiponectin gene polymorphisms on adiponectin serum level and insulin resistance index in taiwanese metabolic syndrome patients [J]. Chin J Physiol, 2012, 55: 405-411.

耳蜗神经发育不良患儿人工耳蜗植入术前影像 和电生理评估*

黄玉宇¹ 程岚¹ 杨军¹ 黄琦¹ 沈敏¹ 陈建勇¹

[摘要] **目的:**探讨耳蜗神经发育不良(CND)患儿在人工耳蜗植入(CI)术前应用CT、MRI、功能性磁共振(fMRI)及电诱发听觉脑干反应(EABR)评价听觉通路、听皮层功能和耳蜗神经功能是否正常。**方法:**6例双侧极重度感音神经性聋患儿,其中4例CT显示双侧内听道狭窄,1例单侧内听道狭窄,余1例内听道无狭窄;3例内听道斜矢状位MRI重建双侧仅见面神经和前庭神经。6例患儿影像学诊断为CND。其中3例行fMRI,3例行EABR检查。全部患儿接受单侧CI,术后听力及言语康复随访至少1年。**结果:**3例CND并接受fMRI检查的患儿,其中1例左耳给声后,fMRI影像示右侧听皮层被激活,右耳给声,左侧听皮层未见激活;1例左耳、右耳及双耳2000 Hz给声,双侧颞横回均激活;另1例双侧均无激活。2例患儿EABR检测引出V波。6例患儿于CI术后1、6、12个月接受听力学及言语评估,其中4例患儿术后6个月内听力改善,声场听阈为(48.15±6.60)dBHL,有意义听觉整合量表和CAP评分改善,3例患儿SIR评分改善有限。1例患儿的听力提高,但因年龄偏大,言语康复不佳。**结论:**术前综合应用影像学、电生理评估CND患儿,可更准确地评估其听觉通路的完整性、了解耳蜗神经功能,对于是否实施手术有重要的参考意义。CND患儿CI术后的听觉言语康复差异较大。

[关键词] 耳蜗植入术;耳蜗神经发育不良;功能性磁共振;电诱发听觉脑干反应

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.08.012

[中图分类号] R764.93 **[文献标志码]** A

Preoperative imaging and electrophysiological evaluation of cochlear implantation in children with cochlear nerve dysplasia

HUANG Yuyu CHENG Lan YANG Jun HUANG Qi
SHEN Min CHEN Jianyong

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine; Shanghai Jiaotong University School of Medicine Ear Institute; Shanghai Key Laboratory of Translational Medicine on Ear and Nose diseases, Shanghai, 200092, China)

Corresponding author: CHENG Lan, E-mail: chenglan@xinhumed.com.cn; YANG Jun, E-mail: yangjun@xinhumed.com.cn

Abstract Objective: The aim of this study is to investigate the use of CT, magnetic resonance imaging (MRI), functional magnetic resonance (fMRI) and electrical evoked auditory brainstem response in children with cochlear nerve deficiency (CND) before cochlear implantation (CI) (electrically evoked auditory brain stem response, EABR) evaluated auditory pathway, auditory cortex function, and cochlear nerve function. **Method:** Of 6 children with bilateral profound sensorineural hearing loss, bilateral internal auditory meatus stenosis was diagnosed by CT as in 4 cases and unilateral internal auditory meatus stenosis in 1 case. In 3 cases, oblique sagittal MRI reconstruction of the internal auditory meatus showed only facial nerve and vestibular nerve existence. 6 cases were diagnosed as CND by imaging, among which underwent fMRI and EABR in 3 cases, respectively. All the children received unilateral CI and were followed up for at least 1 year after hearing and speech rehabilitation. **Re-**

*基金项目:上海市科技人才计划项目(No:16XD1402200)

¹上海交通大学医学院附属新华医院耳鼻咽喉头颈外科 上海交通大学医学院耳科学研究所 上海市耳鼻疾病转化医学重点实验室(上海,200092)

通信作者:程岚,E-mail:chenglan@xinhumed.com.cn; 杨军,E-mail:yangjun@xinhumed.com.cn

[17] HUYPENS P. Leptin controls adiponectin production via the hypothalamus[J]. Med Hypotheses, 2007, 68: 87-90.

[18] SHEN J, SAKAIDA I, UCHIDA K, et al. Leptin enhances TNFalpha production via p38 and JNK MAPK in LPS-stimulated Kupffer cells[J]. Life Sci, 2005, 77:1502-1515.

[19] PAAMONI-KEREN O, SILBERSTEIN T, BURG A, et al. Oxidative stress as determined by glutathione (GSH) concentrations in venous cord blood in elective cesarean delivery versus uncomplicated vaginal delivery[J]. Arch Gynecol Obstet, 2007, 276:43-46.

(收稿日期:2019-02-10)