

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.07.017

GLP-1R 和 CK17 在甲状腺乳头状癌中的表达及临床意义

曾曦¹, 陈嘉², 田奕²

(1. 贵州医科大学附属医院核医学科, 贵阳 550001; 2. 贵州医科大学安顺医院核医学科, 贵州安顺 561000)

[摘要] **目的** 探讨甲状腺乳头状癌组织中胰高血糖素样肽-1 受体 (GLP-1R) 和细胞角蛋白 17 (CK17) 的表达及临床病理意义。**方法** 采取免疫组织化学及免疫印迹法检测甲状腺正常组织 (对照组, $n=50$) 和甲状腺乳头状癌组织 (观察组, $n=80$) 中 GLP-1R 和 CK17 的表达, 并分析二者水平与甲状腺乳头状癌病理因素间的相关性。**结果** 对照组中 22 例 (44.00%) 有 GLP-1R 蛋白低表达; 观察组中 77 例 (96.25%) 有 GLP-1R 蛋白表达, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.01$)。对照组中有 8 例 (16.00%) CK17 表达阳性; 观察组中 CK17 阳性表达有 77 例 (96.25%), 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.01$)。GLP-1R 的阳性表达与甲状腺乳头状癌的临床病理因素间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。CK17 表达与甲状腺乳头状癌患者的性别、年龄无明显相关 ($P>0.05$), 而与肿瘤的直径、临床分期及颈部淋巴结转移明显相关 ($P<0.05$)。**结论** 甲状腺乳头状癌组织中 GLP-1R 和 CK17 均高表达, CK17 表达与甲状腺乳头状癌的肿瘤直径、临床分期及颈部淋巴结转移明显相关。

[关键词] 甲状腺肿瘤; 胰高血糖素样肽-1 受体; 细胞角蛋白 17; 免疫组织化学; 免疫印迹法

[中图分类号] R739.91

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)07-0919-04

Expressions of GLP-1R and CK17 in papillary thyroid cancer and clinical significance

Zeng Xi¹, Chen Jia², Tian Yi²

(1. Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550001, China;

2. Department of Nuclear Medicine, Anshun Hospital of Guizhou Medical University, Anshun, Guizhou 561000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expressions of glucagon-like peptide-1 receptors (GLP-1R) and cytokeratin17 (CK17) in papillary thyroid cancer tissue and clinicopathological significance. **Methods** The immunohistochemistry and immunoblotting method were employed to detect the expressions of GLP-1R and CK17 in normal thyroid tissues (control group, 50 cases) and papillary thyroid cancer tissue (observation group, 80 cases). Then the correlation between the expressions of GLP-1R and CK17 with pathological factors of thyroid cancer was analyzed. **Results** Low expression of GLP-1R was found in 22 cases (44.00%) of the control group, while GLP-1R was expressed in 77 cases (96.25%) of the observation group, and the difference between both groups was statistically significant ($P<0.01$). The expression of CK17 was positive in 8 cases (16.00%) of the control group, while 77 cases (96.25%) in the observation group were CK17 expression positive, and the difference between both groups was statistically significant ($P<0.01$). The difference between GLP-1 positive expression and clinicopathologic factors had no statistical significance ($P>0.05$). The difference between CK17 expression with sex and age had no statistical significance ($P>0.05$), and was obviously related with the tumor diameter, clinical stages and cervical node metastasis of thyroid neoplasms ($P<0.05$). **Conclusion** GLP-1R and CK17 all are highly expressed in papillary thyroid cancer tissue and CK17 expression is obviously related with the tumor diameter, clinical stages and cervical node metastasis of papillary thyroid cancer.

[Key words] thyroid neoplasms; glucagon-like peptide-1 receptors; cytokeratin 17; immunohistochemistry; immunoblotting

甲状腺乳头状癌为甲状腺恶性肿瘤中最常见类型, 据统计甲状腺乳头状癌约占整个甲状腺恶性肿瘤的 80%^[1], 近年甲状腺癌的患病率在世界范围内呈逐渐增加趋势, 有文献报道甲状腺乳头状癌约占全身恶性肿瘤的 1.00%~4.42%, 已成为常见恶性肿瘤之一^[2]。经淋巴转移是甲状腺乳头状癌的常见临床特点之一, 约 50% 的患者在手术时常合并有淋巴结浸润^[3-4]。目前, 甲状腺乳头状癌的临床病理诊断以细胞核形态为主要特征, 如核沟、毛玻璃样核及核内包涵体等; 然而, 临床实践中部分甲状腺良性病变, 如结节性甲状腺肿、桥本氏甲状腺炎及滤泡性腺瘤等也常合并毛玻璃样核等病理改变, 故给甲状腺乳头状癌的确诊产生难度^[1]。本研究应用免疫组织化学和免疫印迹法检测胰高血糖素样肽-1 受体 (glucagon-like peptide-1 receptors, GLP1R) 和细胞角蛋白 17 (cytokeratin17, CK17) 在甲状腺乳头状癌组织中的表达, 分析二者阳性水平与甲状腺乳头状癌的病理因素间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取贵州医科大学附属医院 2013 年 3 月至 2015 年 9 月收集的 100 例甲状腺乳头状癌患者病理标本 100 份 (观察组), 其中男 16 例, 女 84 例; 年龄 39~61 岁, 平均 (50.58±7.61) 岁。将 100 份标本分为 2 部分, 其中 80 份用于免疫组织化学和临床研究, 男 12 例, 女 68 例; 年龄 39~60 岁, 平均 (50.26±7.78) 岁。所有病例均为首次手术, 术前均未接受任何化学治疗和放射治疗, 参照 WHO 肿瘤学分类^[5] 标准均为甲状腺乳头状癌, 临床资料完整。TNM 分期参照 2002 年国际抗癌联盟 (UICC) 制定的标准进行^[6], 其中 I 期 25 例, II 期 43 例, III 期 10 例, IV 期 2 例; 肿瘤直径: >1 cm 者 51 例, ≤1 cm 者 29 例; 经病理检查合并颈部转移 34 例, 无颈部转移 46 例。20 份标本用于免疫印迹检测。另选择经病理检查证实为正常甲状腺组织 60 例为对照组, 男 10 例, 女 50 例; 年龄 40~62 岁, 平均 (56.03±7.45) 岁。其中 50 例用于免疫组织化学

测定,男 6 例,女 44 例;年龄 40~60 岁,平均(49.96±7.97)岁。10 例用于免疫印迹检测。两组对象基本临床情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有标本组织的获得均签署书面协议,且研究经贵州医科大学附属医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂 正常山羊血清(美国 Vector laboratories 公司,货号 S-1000);GLP-1R 兔多克隆抗体(英国 Santa Cruz 公司,货号 ab188605);CK17 兔单克隆抗体(英国 Santa Cruz 公司,货号 ab109725);生物素标记的山羊抗兔 IgG(美国 Vector laboratories,货号 BA-1000);亲和素-生物素-酶复合物(ABC)复合物(美国 Vector laboratories,货号 PK-4000);二氨基联苯胺(DAB)试剂盒(美国 Vector laboratories,货号 SK-4100);兔抗 β -Actin 多克隆抗体(北京普利莱基因技术有限公司,货号 C1845);辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG(北京中杉金桥生物技术有限公司,货号 A0208)。

1.2.2 免疫组织化学染色 (1)组织处理:将全部标本放入 4%多聚甲醛中固定 96 h,梯度蔗糖溶液逐级脱水,聚乙二醇和聚乙烯醇水溶性混合物(OCT)包埋,行冰冻切片,每份标本 2 套组织切片,收入缓冲液中。(2)染色:切片分别行封闭液(30% H_2O_2 和正常山羊血清和 Triton-X-100)室温处理 30 min,一抗兔抗 GLP-1R(1:3 000)和兔抗 CK17(1:1 000)4℃孵育 24 h,二抗生物素标记的山羊抗兔 IgG(1:1 000)室温孵育 2 h,ABC 复合物室温孵育 2 h,DAB 显色,缓冲液漂洗,裱片,蔗糖逐级脱水,二甲苯透明及中性树脂胶封片,光学显微镜观察并拍照。(3)结果判定:参照文献[7]的方法,GLP-1R 和 CK17 阳性反应为细胞质内呈现棕黄色颗粒,由 2 名经验丰富的病理医师采用双盲法阅片,在光学显微镜下任取 5 个视野。①按染色强度评分,0 分为不着色,1 分为浅棕黄色,2 分为棕

黄色,3 分为棕褐色;②按阳性细胞数评分,<5%为 0 分,5%~<26%为 1 分,26%~<51%为 2 分,51%~75%为 3 分,>75%为 4 分。综合①②判断结果:阴性 0~1 分;弱阳性 2~4 分;阳性 5~8 分;强阳性 9~12 分。

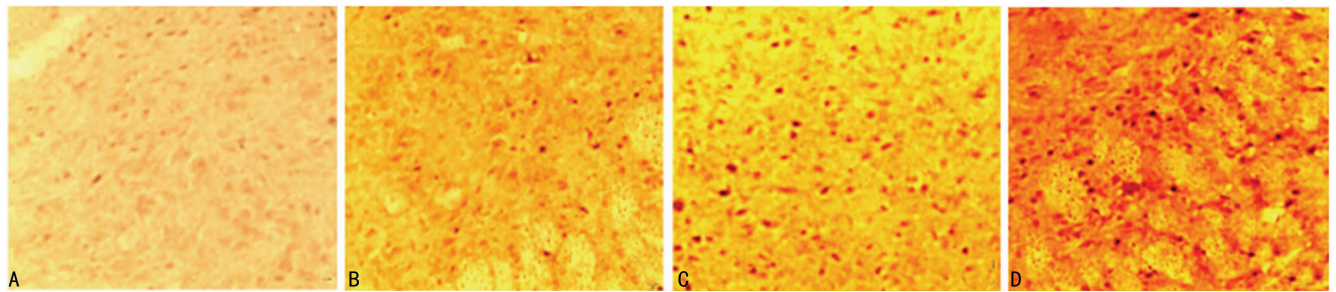
1.2.3 蛋白质印迹法检测 无菌条件下取甲状腺乳头状癌组织,裂解液处理后,BCA 行蛋白定量,取蛋白上样行蛋白质聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离,转膜、封闭,分别用一抗兔抗 GLP-1R(1:20 000)和兔抗 CK17(1:15 000)孵育过夜,二抗辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG(1:5 000)处理,化学发光液处理,显影和定影;应用 β -actin 为内参,运用 NIH Image 图像分析软件分析 GLP-1R 和 CK17 蛋白的平均吸光度值(average absorbance, AA),与内参照吸光度值比较后再行结果统计分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

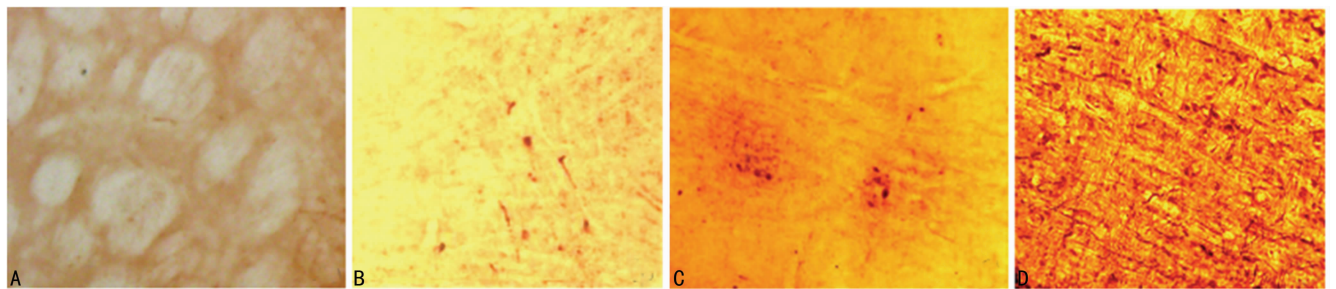
2.1 两组对象甲状腺组织中 GLP-1R 阳性表达比较 GLP-1R 的阳性反应在正常甲状腺组织中基本缺失(图 1A),在甲状腺乳头状癌组织中呈散在分布,为粗细不等的棕黄色颗粒(图 1B、C、D)。对照组中 GLP-1R 蛋白低表达,阳性率为 44.00%(22/50);观察组中 GLP-1R 蛋白表达阳性率为 96.25%(77/80),两组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.2 两组对象甲状腺组织中 CK17 表达水平比较 CK17 在对照组呈阴性反应(图 2A),而在观察组其阳性反应在细胞质中表达(图 2B、C、D);对照组中 CK17 表达阳性率为 16.00%(8/50);观察组中 CK17 阳性表达率为 96.25%(77/80),两组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。



A: 对照组阴性表达;B: 观察组弱阳性表达;C: 观察组阳性表达;D: 观察组强阳性表达。

图 1 GLP-1R 在两组对象甲状腺组织中的表达($\times 100$)



A: 对照组阴性表达;B: 观察组弱阳性表达;C: 观察组阳性表达;D: 观察组强阳性表达。

图 2 CK17 在两组对象甲状腺组织中的表达($\times 100$)

2.3 GLP-1R 和 CK17 蛋白免疫印迹结果分析 免疫印迹结果表明,GLP-1R 和 CK17 蛋白在甲状腺乳头状癌组织中的表

达明显增多(图 3),与对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

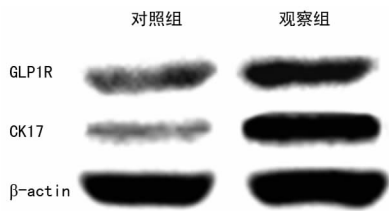


图 3 两组对象甲状腺组织中 GLP-1R 和 CK17 的表达

表 1 两组对象 GLP-1R 和 CK17 蛋白质印迹法定量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	GLP1R	CK17
对照组	10	0.431±0.06	0.215±0.03
观察组	20	0.703±0.09 ^a	0.722±0.09 ^a

^a: $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.4 GLP-1R 和 CK17 阳性表达与甲状腺乳头状癌临床病理因素的关系 GLP-1R 与甲状腺乳头状癌的临床病理因素间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); CK17 与甲状腺乳头状癌患者的性别、年龄差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 与肿瘤的直径、临床分期及颈部淋巴结转移相关 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 GLP-1R 和 CK17 阳性表达与甲状腺乳头状癌临床病理因素的关系 ($n=80$)

病理因素	n	GLP1R 阳性	CK17 阳性	P
年龄(岁)				>0.05
≥50	34	25(73.53)	27(79.41)	
<50	46	27(58.70)	39(84.78)	
性别				>0.05
男	12	8(66.67)	10(83.33)	
女	68	52(76.47)	61(89.71)	
肿瘤直径				<0.01
≤1 cm	29	22(75.86)	17(58.62)	
>1 cm	51	44(86.27)	46(90.20)	
临床分期				<0.05
I~II	68	60(88.24)	31(45.59)	
III~IV	12	9(75.00)	10(83.33)	
颈部淋巴结转移				<0.01
无	44	30(68.18)	27(61.36)	
有	36	31(86.11)	33(91.67)	

3 讨 论

甲状腺乳头状癌是发病率增长较快的恶性肿瘤之一, 依据 WHO 肿瘤学分类标准: 甲状腺乳头状癌属甲状腺恶性上皮肿瘤, 具有明显的滤泡细胞分化、特征性胞核改变, 乳头及滤泡结构可界定为典型^[8]。然而, 在临床病理诊断和研究中常有不典型病例存在, 此外乳头状甲状腺癌的一些病理特征, 如颈部淋巴结转移等在患者初始治疗时, 采取术前超声、术中触诊等均未确诊隐性颈部淋巴结的转移状态^[9]。因此, 本研究应用免疫组织化学和免疫印迹法对甲状腺乳头状癌进行辅助诊断。

GLP-1R 是胰高血糖素受体亚家族, 属 G 蛋白偶联受体 B 家族, 可介导 GLP1 发挥生物学作用^[10]。GLP-1R 不仅表达于胰腺, 也表达于胰腺外组织, 包括中枢神经系统、心血管、胃肠道、肾脏等^[11]。GLP-1R 被激活后, G 蛋白 β 和 γ 亚基经磷脂酰肌醇-3-激酶及丝裂原活化蛋白激酶信号途径对 β 细胞的增

殖和分化起到诱导效果^[12-13]。近年研究发现, GLP-1R 在甲状腺乳头状癌细胞也呈大量分布, 文献报道啮齿类动物使用艾塞那肽 (GLP-1R 激动剂) 可诱发甲状腺 C 细胞的增生及甲状腺癌的发生^[14-15]。提示 GLP-1R 可能是甲状腺乳头状癌的一种新指标蛋白, 但 GLP-1R 在人甲状腺乳头状癌组织中的表达及其与其病理因素的相关性尚鲜见报道。

本研究应用免疫组织化学法检测 GLP-1R 的阳性表达结果提示, GLP-1R 在正常甲状腺组织中阳性反应基本缺失, 在甲状腺乳头状癌组织中呈散在分布; 50 例正常甲状腺组织中 22 例 (44.00%) 有 GLP-1R 蛋白低表达; 80 例甲状腺乳头状癌组织中 77 例 (96.25%) 有 GLP1R 蛋白表达, 二者比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。免疫印迹结果表明: GLP1R 在甲状腺乳头状癌组织中的水平明显高于对照组 ($P < 0.01$)。进一步分析发现, GLP-1R 与甲状腺乳头状癌的临床病理因素无明显相关。有研究发现, 人甲状腺乳头状癌细胞中存在大量 GLP-1R 表达, 但 GLP-1R 激动剂对甲状腺癌细胞的增殖无显著促进作用^[16-17]。因此, 本研究通过不同检测方法进一步证实了上述结果。

CK17 是一种细胞骨架蛋白, 在人位于染色体 17q12-q21, 转录长度为 1 299 bp, 相对分子质量为 48.1×10^3 , 在正常组织 CK17 表达于复层上皮细胞, 肿瘤组织中则位于腺癌及鳞状细胞癌^[18-19]。文献报道称 CK17 在乳头状癌组织中呈局灶性表达, 且分化好的乳头状癌未见阳性表达, 而 CK17 的表达与甲状腺乳头状癌的淋巴结转移呈正相关^[20-21]。本研究采取免疫组织化学染色发现, CK17 在正常喉组织呈阴性反应, 在甲状腺乳头状癌组织 CK17 的阳性反应主要位于细胞质; 50 例正常甲状腺组织中有 8 例 CK17 表达阳性 (占 16.00%), 80 例甲状腺乳头状癌组织中 CK17 阳性表达有 77 例 (占 96.25%), 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。免疫印迹检测发现: CK17 蛋白在甲状腺乳头状癌组织中的表达明显增多, 与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。进一步分析发现, CK17 与甲状腺乳头状癌患者的性别、年龄间无显著性差异, 与肿瘤的直径、临床分期及颈部淋巴结转移间有显著性相关。与上述文献报道一致, 提示 CK17 与甲状腺乳头状癌的发生、发展存在密切相关, 可能作为临床鉴别诊断该肿瘤的分子学标志物。

综上所述, GLP1R 和 CK17 在甲状腺乳头状癌组织中均呈高表达, GLP1R 的高表达与甲状腺乳头状癌的病理因素间无显著性相关, CK17 的高表达与甲状腺乳头状癌的临床病理因素间呈正相关。由于本研究为小样本试验及免疫组化方法存在假阳性结果等情况, 上述结果仍需大样本进一步验证。

参考文献

[1] 赵丽华, 林竞, 石柏, 等. P53, ki-67, galectin-3, HBME-1, 34pE12 和 CK19 在甲状腺乳头状癌中的表达及临床病理意义[J]. 基础医学与临床, 2012, 32(10):1202-1206.

[2] 张磊, 郑维, 张超杰, 等. 乳头状甲状腺癌 VDR 及 OPN 的表达与钙化的关系及临床意义[J]. 医学与哲学, 2012, 33(10):64-66, 74.

[3] 张巨, 黄燕红, 李静. 磷酸化 P53 与 ER 在乳头状甲状腺癌中的相关性研究[J]. 中国医科大学学报, 2015, 44(1): 51-54.

[4] 高文, 梁军, 包鹏, 等. 甲状腺乳头状癌淋巴结转移率与 131I 治疗后临床转归的关系[J]. 中国癌症杂志, 2016, 26(1):67-72.

- [5] Cheung CC, Ezzat S, Freeman JL, et al. Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma [J]. *Mod Pathol*, 2001, 14(4):338-342.
- [6] International Union Against Cancer. TMN classification of malignant tumours [M]. 6th ed. New York (NY): Wiley, 2002:102.
- [7] 樊玉霞, 刘洋, 刘征, 等. 触珠蛋白在甲状腺乳头状癌组织芯片中的表达及临床意义 [J]. *中华实验外科杂志*, 2014, 31(12):2823-2824.
- [8] Ricarte-Filho J, Ganly I, Rivera M, et al. Papillary thyroid carcinomas with cervical lymph node metastases can be stratified into clinically relevant prognostic categories using oncogenic BRAF, the number of nodal metastases, and extra-nodal extension [J]. *Thyroid*, 2012, 22(6):575-584.
- [9] Lee YS, Lim H, Chang HS, et al. Papillary thyroid microcarcinomas are different from latent papillary thyroid carcinomas at autopsy [J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(5):676-679.
- [10] 张勤凤, 武晓泓. 胰高血糖素样肽 1 受体表达及其生理功能的研究进展 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2013, 5(3):183-186.
- [11] 肖元元, 徐森, 魏丽. 胰高血糖素样肽 1 受体相关作用蛋白的研究进展 [J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(42):3014-3016.
- [12] Fang D, Huang Z, Guan H, et al. The Akt/FoxO1/p27 pathway mediates the proliferative action of liraglutide in β cells [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(1):233-238.
- [13] Rønnekleiv OK, Fang Y, Zhang C, et al. Research resource: Gene profiling of G protein-coupled receptors in the arcuate nucleus of the female [J]. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(8):1362-1380.
- [14] Waser B, Blank A, Karamitopoulou E, et al. Glucagon-like-peptide-1 receptor expression in normal and diseased human thyroid and pancreas [J]. *Mod Pathol*, 2015, 28(3):391-402.
- [15] 张瑞, 刘羞菲, 王慧, 等. GLP-1 受体激动剂艾塞那肽对肿瘤细胞增殖、迁移的影响 [J]. *第三军医大学学报*, 2014, 36(17):1785-1789.
- [16] 刘睿, 王红, 郭慧玲, 等. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂对甲状腺乳头状癌细胞生长和增殖的影响 [J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(8):1033-1036.
- [17] Jung MJ, Kwon SK. Expression of glucagon-like Peptide-1 receptor in papillary thyroid carcinoma and its clinicopathologic significance [J]. *Endocrinol Metab (Seoul, Korea)*, 2014, 29(4):536-544.
- [18] Nazarian RM, Primiani A, Doyle LA, et al. Cytokeratin 17: an adjunctive marker of invasion in squamous neoplastic lesions of the anus [J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(1):78-85.
- [19] Kumari N, Singh RK, Krishnani N, et al. Matrix metalloproteinase 7 expression in ampullary carcinoma [J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2015, 58(3):274-278.
- [20] Kim HS, Lee JJ, Do SI, et al. Overexpression of cytokeratin 17 is associated with the development of papillary thyroid carcinoma and the presence of lymph node metastasis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5):5695-5701.
- [21] Kim HS, Lee JJ, Do SI, et al. Overexpression of cytokeratin 17 is associated with the development of papillary thyroid carcinoma and the presence of lymph node metastasis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5):5695-5701.

(收稿日期:2016-09-03 修回日期:2016-11-21)

(上接第 918 页)

- up [J]. *Sleep*, 2013, 36(9):1289-1296.
- [12] Jackson M, Collins A, Berlowitz D, et al. Efficacy of sleep position modification to treat positional obstructive sleep apnea [J]. *Sleep Med*, 2015, 16(4):545-552.
- [13] Levendowski DJ, Seagraves S, Popovic D, et al. Assessment of a neck-based treatment and monitoring device for positional obstructive sleep apnea [J]. *J Clin Sleep Med*, 2014, 10(8):863-871.
- [14] 李哲, 唐向东. 体位性阻塞性睡眠呼吸暂停的诊治进展 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(2):157-159.
- [15] Lee YC, Eun YG, Shin SY, et al. Change in position dependency in non-responders after multilevel surgery for obstructive sleep apnea: analysis of polysomnographic parameters [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2014, 271(5):1081-1085.
- [16] Lee CH, Kim SW, Han K, et al. Effect of uvulopalatopharyngoplasty on positional dependency in obstructive sleep apnea [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011, 137(7):675-679.
- [17] Hu B, Han D, Li Y, et al. Polysomnographic effect of nasal surgery on positional and non-positional obstructive sleep apnea/hypopnea patients [J]. *Acta Otolaryngol*, 2013, 133(8):858-865.
- [18] Kwon M, Jang YJ, Lee BJ, et al. The effect of Uvula-Preserving palatopharyngoplasty in obstructive sleep apnea on globus sense and positional dependency [J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2010, 3(3):141-146.
- [19] Soga T, Nakata S, Yasuma F, et al. Upper airway morphology in patients with obstructive sleep apnea syndrome: effects of lateral positioning [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2009, 36(3):305-309.
- [20] Permut I, Diaz-Abad M, Chatila WA, et al. Comparison of positional therapy to CPAP in patients with positional obstructive sleep apnea [J]. *J Clin Sleep Med*, 2010, 6(3):238-243.
- [21] Oksenberg A, Dymia A, Nasser K, et al. Obstructive sleep apnoea in adults: body postures and weight changes interactions [J]. *J Sleep Res*, 2012, 21(4):402-409.

(收稿日期:2016-08-10 修回日期:2016-11-16)