

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.17.021
网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190424.1608.018.html(2019-04-25)

无创正压通气对单纯 OSA 患者 S100A12 水平的影响*

张 鹏,张 华[△],李国燕,李振华,徐 超,祖育娜,肖 锋,郭林青
(郑州大学附属郑州中心医院呼吸内科 450000)

[摘要] **目的** 探讨无创正压通气(NPPV)对阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)患者血清钙结合蛋白 S100A12 水平及心血管疾病发生风险的影响。**方法** 选择经多导联睡眠监测(PSG)确诊并经过全面检查排除心脑血管疾病、内分泌疾病、感染等疾病影响的单纯 OSA 患者 78 例(轻度 37 例,中重度 41 例)为 OSA 组,选择体检的健康志愿者 46 例为对照组,比较两组对象 PSG 指标及血清 S100A12、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平;将 41 例中重度单纯 OSA 患者分为 NPPV 组($n=23$)及常规治疗组($n=18$),两组均进行 OSA 相关健康宣教、一般生活指导等,NPPV 组同时加用 NPPV 治疗,治疗 3 个月后复查 PSG 指标及血清 S100A12、hs-CRP 水平。**结果** OSA 组的 Epworth 嗜睡量表(ESS)评分、体质量指数(BMI)、呼吸暂停低通气指数(AHI)、hs-CRP、血清 S100A12 水平均高于对照组,最低血氧饱和度(L-SpO₂)低于对照组,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。NPPV 组治疗后与同组治疗前及常规治疗组治疗后比较,ESS 评分、AHI、hs-CRP、S100A12 水平较明显下降,L-SpO₂ 明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。常规组治疗前后 ESS 评分、BMI、AHI、L-SpO₂、hs-CRP、S100A12 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 对无并发症的单纯 OSA 患者,NPPV 早期干预治疗可明显降低血清 S100A12 水平,并降低心血管疾病发生风险。

[关键词] 睡眠呼吸暂停,阻塞性;无创正压通气;S100A12
[中图法分类号] R766 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)17-2967-04

Effects of noninvasive positive pressure ventilation on S100A12 level in simple OSA patients*

ZHANG Peng,ZHANG Hua[△],LI Guoyan,LI Zhenhua,XU Chao,ZU Yuna,XIAO Feng,GUO Linqing
(Department of Respiratory Medicine,Zhengzhou Central Hospital Affiliated to
Zhengzhou University,Zhengzhou,Henan 450000,China)

[Abstract] **Objective** To explore the effects of noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) on serum Calcium-binding protein S100A12 level and cardiovascular disease risk in patients with obstructive sleep apnea (OSA). **Methods** 78 simple OSA patients excluding cardiovascular and cerebrovascular diseases, endocrine diseases, infections and other diseases diagnosed by polysomnography were recruited as the OSA group (37 cases of mild OSA and 41 cases of moderate and severe OSA), 46 healthy subjects were recruited as the control group. PSG monitoring index and serum S100A12, hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) level of the two groups were compared. 41 patients with moderate and severe simple OSA were divided into the NPPV group ($n=23$) and the conventional treatment group ($n=18$). Both group was conducted OSA related health education and general life guidance, etc, the NPPV group was treated with NPPV at the same time. Re-examination was conducted after 3 months of the treatment. **Results** The Epworth sleepiness score (ESS), body mass index (BMI), apnea hyponea index (AHI), hs-CRP, serum S100A12 levels in the OSA group were higher while the L-SpO₂ is lower than those in the control group ($P<0.05$). After NPPV therapy, the ESS, AHI, hs-CRP and S100A12 levels of the NPPV group decreased comparing with before treatment in the NPPV group and after treatment in the conventional group, while L-SpO₂ increased significantly ($P<0.05$). And there was no statistically significant difference in these factors before and after treatment in the conventional group ($P>0.05$). **Conclusion** For simple OSA patients without complications, early intervention of NPPV treatment can obviously reduce serum S100A12 level, reduce the risk of cardiovascular disease.

[Key words] sleep apnea, obstructive; noninvasive positive pressure ventilation; S100A12

* 基金项目:河南省郑州市科技攻关项目(20150055)。 作者简介:张鹏(1985—),主治医师,硕士,主要从事睡眠呼吸障碍的研究。
[△] 通信作者,E-mail:zhanghualuck@163.com。

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)是一种常见的睡眠障碍性疾病,伴随夜间缺氧及呼吸暂停,可引起或加重高血压、冠心病、心律失常等,与心血管疾病密切相关^[1-3]。钙结合蛋白 S100A12 是新发现的心血管疾病预测因子,可预测心血管疾病的发生风险及评价其严重性^[4]。无创正压通气(noninvasive positive pressure ventilation,NPPV)是中重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome,OSAHS)患者首选的治疗方法,具有高效、无创等特点。本研究拟通过观察 NPPV 与常规治疗 OSA 患者前后血清 S100A12 水平的变化,比较两组患者心血管疾病的发生风险,并评估 NPPV 的治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2018 年 1 月因打鼾在本科睡眠监测室行多导联睡眠监测(polysomnography,PSG)确诊为 OSA 并排除吸烟、糖尿病、高血压、冠心病、心力衰竭、脑血管疾病、哮喘、感染性疾病、肿瘤、周围血管病、风湿免疫性疾病,以及急、慢性肾衰竭等重要脏器疾病,且近 3 个月内无创伤、手术史等的 78 例单纯 OSA 患者(轻度 37 例,中重度 41 例)作为 OSA 组,其中男 56 例,女 22 例;年龄(35.09±4.89)岁。选择同期在本院体检正常并经 PSG 监测排除 OSA 的 46 例健康志愿者作为对照组,其中男 30 例,女 16 例;年龄(35.02±3.60)岁。两组对象年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。再将 41 例中重度单纯 OSA 患者分为 NPPV 组(23 例)及常规治疗组(18 例),NPPV 组中男 18 例,女 5 例,年龄(34.00±3.87)岁;常规治疗组中男 14 例,女 4 例,年龄(35.17±5.57)岁,两组患者年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者均进行 OSA 相关健康宣教、一般生活指导等,NPPV 组同时加用 NPPV 治疗。

1.2 方法

1.2.1 检测指标 所有研究对象均测量身高(m)和体质量(kg),并计算体质量指数(body mass index,BMI)。两组对象均行整晚至少 7 h 睡眠监测,记录睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index,AHI)、最低血氧饱和度(L-SpO₂);诊断标准依据美国睡眠医学会(American academy sleep medicine,AASM)睡眠及其相关事件判读手册 2013 年版。在 PSG 监测结束后,于晨起抽取肘静脉血 2 mL,用加有乙二胺四乙酸(EDTA)的试管收集,待凝固后吸出血浆,于-20℃冰箱存放,ELISA 法检测血清 S100A12 水平,免疫荧光干式定量法测定所有标本血清超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein,hs-CRP)。OSA 患者治疗 3 个月后重复以上监测内容。

1.2.2 NPPV 治疗与随访 NPPV 组的 23 例患者进行 OSA 及呼吸机治疗相关知识教育,先试带自动持续正压呼吸机(AUTO-CPAP)2~3 晚,每晚大于或等于 4 h,使其适应 AUTO-CPAP 的使用,然后进行整晚(>7 h)压力滴定。压力滴定后留院继续 AUTO-CPAP 治疗,待病情稳定后出院,出具 AUTO-CPAP 治疗处方,患者院外购机坚持 AUTO-CPAP 治疗。通过电话、网络、家庭随访接受 NPPV 治疗的患者,指导并鼓励其坚持带机,使其达到依从标准^[9](详细记录治疗情况,每晚治疗时间大于或等于 4 h,每周至少治疗 5 次),剔除不符合依从标准的患者。整个观察随访期间治疗压力不变。

1.2.3 健康宣教及一般生活指导 戒烟、戒酒、禁用镇静催眠类药物,侧卧位睡眠,规律进食及作息,按照活动量制订 1 日 3 餐进食计划,1 周不少于 5 次有氧运动,每次 1~2 h。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,不符合正态分布的采用秩和检验;计数资料以百分率表示,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 OSA 组与对照组相关指标比较 两组对象 Epworth 嗜睡量表(ESS)评分、BMI、AHI、L-SpO₂、hs-CRP、S100A12 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 OSA 组与对照组相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	OSA 组($n=78$)	对照组($n=46$)	t	P
ESS(分)	6.53±1.28	2.11±0.92	-20.498	0.000
BMI(kg/m ²)	25.13±2.47	23.58±1.55	-3.666	0.000
AHI(次/小时)	27.45±14.64	3.58±1.28	11.020	0.000
L-SpO ₂ (%)	78.06±4.62	92.59±3.07	18.130	0.000
hs-CRP(mg/L)	0.94±0.28	0.27±0.93	-15.430	0.000
S100A12(ng/mL)	134.10±14.29	99.26±14.74	-11.922	0.000

2.2 常规治疗组及 NPPV 组相关指标比较 治疗前两组患者 ESS 评分、BMI、AHI、L-SpO₂、hs-CRP、S100A12 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。NPPV 组 BMI 治疗后较治疗前下降,但差异无统计学意义($P>0.05$);ESS 评分、AHI、hs-CRP、S100A12 水平较治疗前明显下降,L-SpO₂ 较治疗前明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。常规治疗组治疗后 ESS 评分、BMI、AHI、L-SpO₂、hs-CRP、S100A12 水平与治疗前比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与常规治疗组治疗后比较,NPPV 组治疗后 ESS 评分、AHI、L-SpO₂、S100A12 水平均明显下降,L-SpO₂ 明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 常规治疗组及 NPPV 组治疗前各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	BMI(kg/m ²)	ESS	AHI(次/小时)	L-SpO ₂ (%)	hs-CRP(mg/L)	S100A12(ng/mL)
常规治疗组	29.99±3.61	5.89±1.83	27.66±7.32	75.89±7.51	4.26±1.41	131.81±8.05
NPPV 组	30.72±3.07	6.17±2.00	30.72±3.07	77.66±6.04	3.91±1.02	131.62±8.58
<i>t</i>	-0.860	-0.690	-0.015	-1.026	1.121	0.089
<i>P</i>	0.393	0.491	0.98	0.309	0.270	0.929

表 3 NPPV 组与常规治疗组治疗后各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	NPPV 组				常规治疗组			
	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
BMI(kg/m ²)	30.72±3.07	29.27±3.48	1.680	0.090	29.99±3.61	30.47±3.38	-0.580	0.560
ESS	6.17±2.00	2.76±1.27 ^a	7.753	0.000	5.89±1.83	5.72±2.11	0.358	0.721
AHI(次/小时)	27.69±6.86	2.66±0.74 ^a	19.530	0.000	27.67±7.32	28.59±5.70	-0.598	0.551
L-SpO ₂ (%)	77.66±6.04	91.86±2.63 ^a	-11.619	0.000	75.89±7.51	77.19±5.53	-0.840	0.404
hs-CRP(mg/L)	3.91±1.02	0.43±0.12 ^a	18.284	0.000	4.26±1.41	3.76±1.23	1.617	0.110
S100A12(ng/mL)	131.62±8.58	88.97±5.86 ^a	22.100	0.000	1.32±8.05	1.28±9.66	1.630	0.108

^a:*P*<0.01,与常规治疗组治疗后比较

3 讨 论

OSA 是在睡眠期间反复发生部分或完全气道阻塞,引起间歇性的低氧血症、高碳酸血症,通过诱发全身炎症反应、氧化应激、血管内皮损伤等机制可引起一系列并发症^[5]。流行病学研究证实,OSA 与冠心病的发生存在相关性^[6]。MAEKAWA 等^[7]发现,OSA 患者患冠心病的相对危险性是健康者的 1.2~6.9 倍,35%~40%冠心病患者 AHI>10 次/分^[8]。OSA 已成为冠心病的独立危险因素^[9]。

S100A12 是一种钙结合蛋白,其水平在冠心病患者中明显增高,可以调节单核细胞迁移,并诱导巨噬细胞表达释放炎症细胞因子,导致和加重动脉粥样硬化的形成,成为能预测冠心病发病严重程度的独立标记物^[10]。多项大规模前瞻性的研究证实,hs-CRP 是未知心血管疾病人群将来发生冠心病、心肌缺血、心肌梗死、脑卒中的强烈独立预测因子^[11]。SAITO 等^[12]对 652 例慢性稳定的冠状动脉血管疾病的统计分析显示,S100A12 水平高的患者发生不良心血管事件的概率要高,血清 S100A12 的水平与 CRP 水平呈正相关。因此,S100A12 与 hs-CRP 均可以作为冠心病的早期预测因子^[13]。本研究选取的 OSA 患者排除了心血管疾病、感染、内分泌疾病及创伤等可能干扰 S100A12 水平的其他一切疾病,均为单纯 OSA 患者,与健康体检者血清 S100A12 及 hs-CRP 水平进行比较,得出 OSA 患者血清 S100A12、hs-CRP 水平明显高于健康体检者,说明 OSA 患者罹患心血管疾病的风险高于健康者。

NPPV 能降低 OSAHS 患者的上气道阻力,保持上气道持续开放,有效缓解上气道阻塞引起的打鼾、

呼吸暂停及缺氧,最终使 OSA 患者的 AHI 降低,L-SpO₂ 明显升高^[14]。已有研究证实,对合并心血管疾病的 OSA 患者,药物联合 NPPV 治疗的效果优于单纯药物治疗,可使心肌缺血、心律失常发生率下降,心率变异性提高^[15],而对于无合并症的单纯 OSA 患者 NPPV 治疗能否降低远期心血管疾病发生风险,研究较少。本研究中经 NPPV 治疗的单纯 OSA 患者 S100A12 及 hs-CRP 水平均明显下降,而常规治疗的患者各项指标无明显变化,提示 NPPV 治疗可降低 OSA 患者心血管疾病发生风险。

综上所述,OSA 是一种全身性疾病,与心血管疾病密切相关,通过对血清 S100A12 的检测可预知心血管疾病发生风险,NPPV 治疗可使 S100A12 下降,减少 OSA 患者未来发生心血管疾病的风险,对提高 OSA 患者生活质量有重要意义。

参考文献

[1] 睡眠呼吸暂停与心血管疾病专家共识写作组. 睡眠呼吸暂停与心血管疾病专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009,32(11):812-820.

[2] VASHEGHANI-FARAHANI A,KAZEMNEJAD F,SA DEGHNIAT-HAGHIGHI K,et al. Obstructive sleep apnea and severity of coronary artery disease[J]. Caspian J Intern Med,2018,9(3):276-282.

[3] MAIA F C,GOULART A C,DRAGER L F,et al. Impact of high risk for obstructive sleep apnea on survival after acute coronary syndrome:insights from the ERICO registry[J]. Arq Bras Cardiol,2017,108(1):31-37.

[4] GOYETTE J,YAN W X,YAMEN E,et al. Pleiotropic roles of S100A12 in coronary atherosclerotic plaque for-

- mation and rupture [J]. *Immunology*, 2009, 183(1): 593-603.
- [5] TURGUT CELEN Y, PEKER Y. Cardiovascular consequences of sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure treatment [J]. *Anadolu Kardiol Derg*, 2010, 10(3): 274-280.
 - [6] SCHULZ R, GREBE M, EISELE H J, et al. Obstructive sleep apnea-related cardiovascular disease [J]. *Med Klin (Munich)*, 2006, 101(4): 321-327.
 - [7] MAEKAWA M, SHIOMI T. Sleep apnea syndrome (SAS) and ischemic heart disease (IHD) [J]. *Nippon Rinsho*, 2000, 58(8): 1702-1706.
 - [8] YAN W X, ARMISHAW C, GOYETTE J, et al. Mast cell and monocyte recruitment by S100A12 and its hinge domain [J]. *Biol Chem*, 2008, 283(19): 13035-13043.
 - [9] MOOE T, FRANKLIN K A, HOLMSTROM K, et al. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(10): 1910-1913.
 - [10] LINDAHL B, TOSS H, SIEGBAHN A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease: FRISC Study Group: Fragmin during Instability in Coronary Ar-
 - tery Disease [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(16): 1139-1147.
 - [11] CHOLIDOU K G, KOSTAKIS I D, MANALI E D, et al. Calprotectin: a protein related to cardiovascular risk in adult patients with obstructive sleep apnea [J]. *Cytokine*, 2013, 61(3): 917-923.
 - [12] SAITO T, HOJO Y, OGOYAMA Y, et al. S100A12 as a marker to predict cardiovascular events in patients with chronic coronary artery disease [J]. *Circ J*, 2012, 76(11): 2647-2652.
 - [13] 张鹏, 程习辉, 张华, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清 S100A12 水平的研究 [J]. *重庆医学*, 2017, 46(34): 4780-4782.
 - [14] 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患者持续气道正压通气临床应用专家共识(草案) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(1): 13-18.
 - [15] 张鹏, 欧阳松云, 孙培宗, 等. 无创正压通气对睡眠呼吸暂停综合征合并心律失常的影响 [J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(9): 747-750.

(收稿日期: 2018-11-18 修回日期: 2019-03-10)

(上接第 2966 页)

- [4] 王洁, 叶芳, 李国霞, 等. 急性髓细胞性白血病基因表达特点分析 [J]. *中国医药导报*, 2016, 13(1): 13-16.
- [5] 俞罡, 陈静桂. 急性髓系白血病患者 FLT3-ITD 和 NPM1 基因突变表达及在判断预后中的意义 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2015, 14(7): 565-568.
- [6] 刘筱妹, 龙慧, 黄宇贤, 等. 索拉非尼联合小剂量阿糖胞苷治疗 FLT3⁺ 复发、难治性急性髓系白血病的初步临床研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(2): 394-398.
- [7] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2008: 106-121.
- [8] 周念. 急性髓系白血病 FLT3-ITD 及 NPM1 基因突变分析及其预后意义 [D]. 福州: 福建医科大学, 2013.
- [9] 熊丽芳. FLT3-ITD、C-KIT-D816V、NPM1 基因突变与急性髓系白血病临床特征及预后相关性研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2013.
- [10] LIU Y, HE P, LIU F, et al. Prognostic significance of NPM1 mutations in acute myeloid leukemia: A meta-analysis [J]. *Mol Clin Oncol*, 2014, 2(2): 275-281.
- [11] SHAMAA S, LAIMON N, ALADLE D A, et al. Prognostic implications of NPM1 mutations and FLT3 internal tandem duplications in Egyptian patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia [J]. *Hematology*, 2014, 19(1): 22-30.
- [12] 魏辉, 张轶群, 林冬, 等. 初诊急性髓系白血病 NPM1 突变患者临床特征的研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2014, 22(1): 11-15.
- [13] MA Y, WU Y, SHEN Z, et al. Is allogeneic transplantation really the best treatment for FLT3/ITD-positive acute myeloid leukemia? A systematic review [J]. *Clin Transplant*, 2015, 29(2): 149-160.
- [14] PORT M, BOTTCHE M, THOL F, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication, nucleophosmin 1, and CEBPA gene mutations for acute myeloid leukemia patients with normal karyotype and younger than 60 years: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(8): 1279-1286.
- [15] 谢惠敏, 高丽, 王楠, 等. AML1/ETO 阳性急性髓系白血病患者 FLT3 基因高表达及其临床意义 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2014, 22(5): 1199-1205.
- [16] 陈燕, 李晓明, 马涛, 等. FLT3-ITD 阳性急性髓系白血病免疫表型及临床特征分析 [J]. *西南军医*, 2016, 18(4): 308-310.
- [17] 谢伟成, 程淑琴, 林翠芳, 等. 急性髓系白血病患者 FLT3-ITD 基因突变检测的意义 [J]. *广东医学*, 2014, 35(16): 2558-2560.

(收稿日期: 2018-12-12 修回日期: 2019-04-04)