

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.13.010

文章编号: 1005-8982(2019)13-0051-05

新进展研究·论著

## 慢性阻塞性肺疾病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与脂联素、8-异前列腺素 $F_{2\alpha}$ 的关系\*

符沙沙<sup>1</sup>, 欧宗兴<sup>2</sup>, 陈宗存<sup>3</sup>, 陈小庄<sup>1</sup>

(1. 海南省人民医院 老年病科, 海南 海口 570311; 2. 中南大学湘雅医学院附属海口医院 呼吸内科, 海南 海口 570208; 3. 海南医学院附属第二医院 内分泌科, 海南 海口 570311)

**摘要: 目的** 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)(简称重叠综合征, OS)与血清脂联素、8-异前列腺素  $F_{2\alpha}$  的关系。**方法** 选取海南省人民医院 COPD 患者 80 例(COPD 组), OS 患者 40 例(OS 组)共 120 例患者, 收集患者年龄、性别、吸烟、体重指数(BMI)、第一秒钟用力呼气量与用力肺活量比值( $FEV_1\%$ )等基本情况。酶联免疫吸附试验(ELISA)检测两组患者血清脂联素、8-异前列腺素  $F_{2\alpha}$  水平; 多重线性回归分别分析 OS 与脂联素、8-异前列腺素  $F_{2\alpha}$  的关系。**结果** 两组患者年龄、性别、吸烟、血压、血糖、血脂差异无统计学意义( $P>0.05$ ); OS 组患者 BMI 和 8-异前列腺素  $F_{2\alpha}$  高于 COPD 组( $P<0.05$ ); OS 组患者  $FEV_1\%$  和脂联素低于 COPD 组( $P<0.05$ )。多重线性回归调整年龄、性别、BMI、 $FEV_1\%$  等混杂因素后, OS 与脂联素有负向影响, 与 8-异前列腺素  $F_{2\alpha}$  有正向影响( $P<0.05$ )。**结论** OS 较单纯 COPD 抗炎作用减退, 抗胰岛素抵抗和抗动脉粥样硬化作用减退, 氧化应激作用增强, 提示 COPD 合并 OSAHS 增加 COPD 患者多种代谢紊乱和心脑血管疾病的风险。

**关键词:** 肺疾病, 慢性阻塞性; 睡眠呼吸暂停, 阻塞性; 脂联素; 前列腺素

**中图分类号:** R563

**文献标识码:** A

## Clinical significance of adiponectin and 8-iso prostaglandin $F_{2\alpha}$ in patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome\*

Sha-sha Fu<sup>1</sup>, Zong-xing Ou<sup>2</sup>, Zong-cun Chen<sup>3</sup>, Xiao-zhuang Chen<sup>1</sup>

(1. Department of Gerontology, Hainan General Hospital, Haikou, Hainan 570311, China; 2. Department of Respiratory medicine, Haikou People's Hospital, Haikou, Hainan 570208, China; 3. Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570311, China)

**Abstract: Objective** To investigate clinical significance of serum adiponectin and 8-iso prostaglandin  $F_{2\alpha}$  in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) complicated with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods** A total of 120 patients were enrolled in this study. The patients were divided into COPD group ( $n = 80$  cases) and OS group (COPD combined with OSAHS,  $n = 40$  cases). The age, gender, smoking, body mass index (BMI), forced vital capacity rate of one second ( $FEV_1\%/FVC$ ) were recorded. Serum levels of adiponectin and 8-iso prostaglandin  $F_{2\alpha}$  were measured by ELISA. **Results** There were no significant differences in

收稿日期: 2018-12-09

\* 基金项目: 海南省自然科学基金(No: 817386); 海南省卫生厅医学科研课题(No: 琼卫 2013-003)

[通信作者] 欧宗兴, E-mail: 383054138@qq.com

age, gender, smoking, blood pressure, blood glucose and blood lipid between the two groups ( $P > 0.05$ ). Compared with patients with COPD, OS patients experienced increase in BMI and 8-iso prostaglandin  $F_{2\alpha}$  while decrease in  $FEV_1\%/FVC$  and adiponectin ( $P < 0.05$ ). After adjustment for age, gender, BMI,  $FEV_1\%/FVC$  and other confounding factors, OS has a negative relationship with adiponectin ( $\beta = -2.018$ ) and positive relationship with 8-iso prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ( $\beta = 3.824$ ) ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** OS may increase the risk of metabolic disorders, cardiovascular diseases, and cerebrovascular diseases.

**Keywords:** lung disease, chronic obstructive; sleep apnea, obstructive; adiponectin; prostaglandin

我国 40 岁以上人群中慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 患病率约为 9.3%<sup>[1]</sup>。COPD 患者中约 11% 合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)<sup>[2]</sup>, 中重度 COPD 患者中达 65.9%<sup>[3]</sup>。COPD 合并 OSAHS 简称重叠综合征 (overlap syndrome, OS), 两者共存死亡风险增加<sup>[4]</sup>。目前对 OS 的认识尚有争议。近期报道 OS 发病可能涉及炎症和氧化应激<sup>[5]</sup>。脂联素是 COPD 新的炎症标志物<sup>[6]</sup>。8-异前列腺素  $F_{2\alpha}$  是氧化应激较好的标志物。本研究探讨 OS 与血清脂联素及 8-异前列腺素  $F_{2\alpha}$  之间的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2011 年 1 月—2017 年 6 月海南省人民医院呼吸内科、老年病科病房住院的稳定期 COPD 患者 80 例, OS 患者 40 例。COPD 组: 男性 57 例, 女性 23 例; 平均年龄 ( $64.94 \pm 8.23$ ) 岁。OS 组: 男性 29 例, 女性 11 例; 平均年龄 ( $66.93 \pm 8.22$ ) 岁。所有入选对象均行肺功能检查及多导睡眠图 (Polysomnogram, PSG) 监测。COPD、OSAHS 诊断标准: ① COPD<sup>[7]</sup>, 存在慢性咳嗽、咳痰, 进行性加重呼吸困难及有 COPD 危险因素接触史, 使用支气管扩张剂后  $FEV_1\% < 70\%$ ; ② OSAHS<sup>[8]</sup>, 白天嗜睡, 夜间睡眠呼吸不规则和打鼾, 每小时呼吸暂停 + 低通气  $\geq 5$  次, 或者每 7 h 呼吸暂停 + 低通气次数  $> 30$  次。纳入标准: ① 年龄 18 ~ 90 岁; ② 符合 COPD 或 OS 诊断标准者。排除标准: ① 精神病或其他原因不能配合检查者; ② 患有急性感染、严重高血压、高脂血症、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、肿瘤、心功能 3 级以上者; ③ 严重肝肾功能受损者; ④ 患有血液系统、风湿免疫系统、其他内分泌系统疾病者; ⑤ 近 1 个月使用糖皮质激素、非甾体抗炎药物及免疫抑制剂者; ⑥ 正服用巴比妥等抑制睡眠及呼吸中枢药物者; ⑦ COPD 急性加重期、合并其他呼吸系统疾病如支气管扩张、哮喘、肺炎者。研究经本院医

学伦理委员会批准, 患者知情并签署知情同意书。

### 1.2 研究方法

收集患者年龄、性别、体重指数 (BMI)、血压、吸烟等基本资料。所有患者于清晨空腹抽取肘静脉血 2 ml, 3 000 r/min 室温离心 20 min, EP 管收集离心所得血清, 置于  $-80^\circ\text{C}$  超低温冰箱保存待测。人脂联素试剂盒购自美国 R & D 公司, 8-异前列腺素  $F_{2\alpha}$  试剂盒购自上海索莱宝生物科技有限公司。采用 ELISA 检测, 酶标仪购自美国 BIO-RAD 公司, 由专人严格按试剂盒说明书操作。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较采用  $t$  检验, 计数资料以例 (%) 表示, 比较采用  $\chi^2$  检验, 采用多重线性回归分别分析 OS 与脂联素、8-异前列腺素  $F_{2\alpha}$  的相关性,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般情况比较

两组患者性别、年龄、吸烟情况、血压、血糖、血脂比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。OS 组患者 BMI 高于 COPD 组 ( $P < 0.05$ ),  $FEV_1\%$  低于 COPD 组 ( $P < 0.05$ )。OS 组患者脂联素低于 COPD 组 ( $P < 0.05$ ), 8-异前列腺素  $F_{2\alpha}$  高于 COPD 组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 脂联素与 OS 的相关性

采用多重线性回归分析, 调整 BMI、 $FEV_1\%$  后, 相对单纯 COPD, OS 和血清脂联素有负向影响 ( $P < 0.05$ )。调整年龄、性别、BMI、 $FEV_1\%$ 、吸烟、血糖、血脂、血压后, OS 和血清脂联素有负向影响 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 8-异前列腺素 $F_{2\alpha}$ 与 OS 的相关性

采用多重线性回归分析, 调整 BMI、 $FEV_1\%$  后, 相对单纯 COPD, OS 与 8-异前列腺素  $F_{2\alpha}$  有正向影响 ( $P < 0.05$ )。调整年龄、性别、BMI、 $FEV_1\%$ 、吸烟、血糖、

表 1 两组患者一般情况比较

组别	n	男 / 女 / 例	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$ )	吸烟 例 %	BMI / (kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	收缩压 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	舒张压 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )
COPD 组	80	57/23	64.94 ± 8.23	20 (25.0)	21.78 ± 1.71	119.98 ± 11.29	69.68 ± 6.69
OS 组	40	29/11	66.93 ± 8.22	13 (32.5)	25.51 ± 1.08	120.85 ± 11.21	69.23 ± 7.88
$\chi^2/t$ 值		0.021	1.247	0.752	14.511	0.401	-0.327
P 值		0.886	0.215	0.386	0.000	0.689	0.744

  

组别	血糖 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	总胆固醇 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	FEV <sub>1</sub> % / (% , $\bar{x} \pm s$ )	脂联素 / (ng/ml, $\bar{x} \pm s$ )	8- 异前列腺素 F <sub>2α</sub> / (ng/ml, $\bar{x} \pm s$ )
COPD 组	4.51 ± 0.58	4.43 ± 0.81	66.59 ± 8.97	10.98 ± 1.95	9.16 ± 3.02
OS 组	4.67 ± 0.82	4.56 ± 0.85	62.17 ± 5.98	8.38 ± 0.94	12.93 ± 1.48
$\chi^2/t$ 值	1.040	0.760	-2.822	-9.882	9.158
P 值	0.303	0.449	0.006	0.000	0.000

表 2 脂联素与 OS 联系的多重线性回归分析

因素	b	S <sub>b</sub>	t 值	P 值	95% CI	
					下限	上限
脂联素 <sup>1)</sup>	-2.076	0.482	-4.306	0.000	-3.032	-1.121
脂联素 <sup>2)</sup>	-2.018	0.496	-4.069	0.000	-3.000	-1.035

注: 1) 调整 BMI、FEV<sub>1</sub>%; 2) 调整年龄、性别、BMI、FEV<sub>1</sub>%、吸烟、血糖、血脂、血压

血脂、血压后, OS 和 8- 异前列腺素 F<sub>2α</sub> 有正向影响 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 8- 异前列腺素 F<sub>2α</sub> 与 OS 联系的多重线性回归分析

因素	b	S <sub>b</sub>	t 值	P 值	95% CI	
					下限	上限
8- 异前列腺素 F <sub>2α</sub> <sup>1)</sup>	3.751	0.694	5.406	0.000	2.376	5.125
8- 异前列腺素 F <sub>2α</sub> <sup>2)</sup>	3.824	0.702	5.450	0.000	2.434	5.215

注: 1) 调整 BMI、FEV<sub>1</sub>%; 2) 调整年龄、性别、BMI、FEV<sub>1</sub>%、吸烟、血糖、血脂、血压

### 3 讨论

OS 是指 COPD 和 OSAHS 同时存在的一种临床症候群。在 COPD 患者中 OSAS 的发病率高于普通人群, OS 患者的病死率明显高于单纯 COPD 患者<sup>[4]</sup>。

本研究表明, OS 组较单纯 COPD 组患者具有更高的 BMI 和更低的 FEV<sub>1</sub>%, 提示 OS 组患者肥胖更明显、肺功能更差。KIM 等<sup>[9]</sup>研究表明, 体重每增加 10%, OSAHS 发病风险增加 30%。这可能与脂肪组织在咽喉黏膜沉积导致上呼吸道的塌陷有关。FEV<sub>1</sub>% 是

评价肺功能的重要指标。罗遐杰等<sup>[10]</sup>研究表明 OS 患者 FEV<sub>1</sub>% 较单纯 COPD 患者低, 这可能与 OSAHS 加重 COPD 患者的气道阻塞有关。

本研究单因素分析提示 OS 组脂联素水平较单纯 COPD 组低, 而 8- 异前列腺素 F<sub>2α</sub> 水平高。多重线性回归分析表明, 在调整 BMI、FEV<sub>1</sub>% 等重要的混杂因素后, OS 组较单纯 COPD 组具有更低的脂联素、更高的 8- 异前列腺素 F<sub>2α</sub> 水平。单因素及多因素分析均提示 OS 与脂联素、8- 异前列腺素 F<sub>2α</sub> 相关。既往研究表明,

在单纯 COPD 患者中,传统炎症因子如白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、C 反应蛋白水平均有升高<sup>[11]</sup>。而 OS 患者肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、C 反应蛋白水平高于单纯 COPD 患者,提示 OSAHS 加剧 COPD 患者的炎症反应过程<sup>[12]</sup>。本研究采用的脂联素是一种由脂肪细胞分泌的新炎症介质,具有抗炎、抗动脉硬化等作用,是目前新的调节炎症反应新的药物靶点之一<sup>[13]</sup>。研究表明,OS 较单纯 COPD 的脂联素水平更低,与传统炎症因子反应升高不同,说明相对于 COPD,OS 不仅存在促炎作用增强,还存在抗炎作用减弱,这在目前国内外研究中鲜有报道,对药物干预 OS 的炎症失调具有一定参考价值。近年来研究表明,脂联素与胰岛素抵抗和动脉粥样硬化也相关<sup>[14]</sup>,因此,OS 患者脂联素降低提示该类患者较单纯 COPD 患者还可能存在抗胰岛素抵抗作用和抗动脉粥样硬化作用减弱,故可能导致多种代谢紊乱加剧和心脑血管疾病风险增加,如更易发生糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病等。脂联素降低可能的机制是:① OS 患者夜间反复缺氧和微觉醒,可导致交感神经系统活性增强,儿茶酚胺分泌增多,通过 G(S) 蛋白-PKA 依赖途径抑制脂联素基因表达<sup>[15]</sup>。② 夜间低氧可活化核因子- $\kappa$ B,从而激活白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ ,抑制过氧化物酶体生物激活受体介导的脂联素基因启动子<sup>[16]</sup>。8-异前列腺素  $F_{2\alpha}$  是脂质过氧化的产物,是氧化应激的理想指标之一。COPD 患者丙二醛水平升高,提示 COPD 与氧化应激相关<sup>[17]</sup>。本研究进一步表明 OS 较单纯 COPD 氧化应激反应更明显,提示 OS 发病涉及氧化应激增强。基础研究表明,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征模型大鼠中丙二醛水平升高,超氧化物歧化酶水平降低,可能与缺氧导致中性粒细胞在肺内聚集、激活,释放大量活性氧相关<sup>[18]</sup>。因此,COPD 与 OSAHS 并存加剧炎症反应及氧化应激的病理生理过程,且两者可以相互促进<sup>[19]</sup>,共同参与 OS 的发生、发展。OS 患者可能由于肥胖、缺氧等原因,导致炎症异常加剧和氧化应激增强。另外,患者反复低氧伴间歇性呼吸暂停,使机体处于低氧-再氧交替的状态,类似缺血再灌注损伤,将加重激活氧化应激及炎症反应<sup>[18]</sup>。

OS 患者不仅发病率较高,而且病死率也较高,但目前临床上对 OS 认识不足,应引起重视。本研究为 OS 的调节炎症及抗氧化治疗提供一定依据,对减少 OS 的发生和进展具有重要的临床意义。由于样本量相对较小,具有一定局限性,今后需要多中心、大样

本研究进一步验证。

#### 参 考 文 献:

- [1] 唐文芳,刘日辉,于雅琴,等. 2000—2014 年中国 40 岁以上成人慢性阻塞性肺疾病患病率的 Meta 分析[J]. 吉林大学学报(医学版), 2015, 41(5): 961-968.
- [2] MIECZKOWSKI B, EZZIE M E. Update on obstructive sleep apnea and its relation to COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2014, 9(12): 349-362.
- [3] SOLER X, GAIO E, POWELL F L, et al. High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12(8): 1219-1225.
- [4] BORUKHOV I, RIZZOLO D. Overlap syndrome: Obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease[J]. JAAPA, 2016, 29(11): 18-22.
- [5] SHAWON M S, PERRET J L, SENARATNA C V, et al. Current evidence on prevalence and clinical outcomes of co-morbid obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review[J]. Sleep Med Rev, 2017, 32(16): 58-68.
- [6] REDDY B B V, MURTHY K A S, JAYARAJ B S. Study of serum adiponectin levels and its association with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Assoc Physicians India, 2016, 64(1): 67-69.
- [7] 陈亚红. 2017 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防的全球策略解读[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2017(1): 37-47.
- [8] 何权瀛,王莞尔. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(基层版)[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2015, 14(4): 398-405.
- [9] KIM A M, KEENAN B T, JACKSON N, et al. Tongue fat and its relationship to obstructive sleep apnea[J]. Sleep, 2014, 37(10): 1639-1648.
- [10] 罗遐杰,叶宏波,卢艳萍,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征并发慢性阻塞性肺疾病的相关因素分析[J]. 中华全科医学, 2016, 14(3): 417-419.
- [11] WANG X, LI T, LI J, et al. The effects of resveratrol on inflammation and oxidative stress in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Molecules Molecules, 2017, 22(9): 1529.
- [12] WANG Y, HU K, LIU K, et al. Obstructive sleep apnea exacerbates airway inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Sleep Med, 2015, 16(9): 1123-1130.
- [13] 蒋帅,陈仁杰. 瘦素和脂联素与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的研究进展[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2015, 23(2): 148-151.
- [14] 张青,刘雅娟,徐璐,等. 脂联素对胰岛素抵抗及心室重构的影响研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(12): 1401-1407.
- [15] MILADA H, SALZMAN R, STEJSKAL D, et al. Serum adiponectin level in obstructive sleep apnea: Relation of adiponectin to obesity and long-term continuous positive airway

- pressure therapy[J]. *Adv Med Sci*, 2016, 61(1): 130-134.
- [16] KOSACKA M, BRZECKA A, PIESIAK P, et al. Soluble ligand CD40 and uric acid as markers of atheromatosis in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 839(5): 55-60.
- [17] 蒋雪莲, 钟萍, 黄成亮, 等. 氧化应激反应标志物在慢性阻塞性肺疾病稳定期患者血清中的表达及意义 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2016, 15(6): 542-547.
- [18] 田培燕, 陈应康, 谢福珊, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征模型大鼠心肌氧化应激的损伤及复氧后的变化 [J]. *中国现代医学杂志*, 2017(13): 24-27.
- [19] ZOU S, JIANG J, SONG J. IL-33 induced inflammation exacerbated the development of chronic obstructive pulmonary disease through oxidative stress[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(6): 1758-1764.

(张西倩 编辑)