

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清 PCSK9 及 LDL-C 水平变化及其对脑梗死的预测作用

龚燕梅¹, 沈祥波²

(¹宁波市第七医院神经内科, 浙江 宁波 315200; ²宁波市北仑区人民医院心内科, 浙江 宁波 315800)

[摘要] 目的:检测阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者血清前蛋白转化酶枯草溶菌素-9(PCSK9)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平变化及其对 OSAHS 并发脑梗死的预测作用。方法:从本院 2010 年以来门诊及住院患者中随机抽取 OSAHS 合并脑梗死患者 27 例(A 组),单纯性 OSAHS 患者 30 例(B 组)以及健康体检者 30 例(C 组),用 ELISA 法检测 3 组患者血清中 PCSK9 的水平,全自动分析仪检测 LDL-C 水平。比较 3 组患者血清 PCSK9 及 LDL-C 水平变化,同时比较 A、B 两组患者睡眠呼吸监测指标,并对其血清 PCSK9 及 LDL-C 与睡眠呼吸监测指标进行直线相关分析。结果:①A 组患者血清 PCSK9、LDL-C 水平高于 B、C 组($P < 0.05$);②睡眠呼吸监测指标显示,A 组患者病情较 B 组严重($P < 0.05$);③A、B 两组患者血清 PCSK9、LDL-C 水平分别与其睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)、睡眠呼吸障碍事件占总睡眠时间百分比、血氧饱和度 $<90\%$ 时间占总睡眠时间百分比呈正相关($P < 0.05$);与最低血氧饱和度及平均最低血氧饱和度呈负相关($P < 0.05$)。结论:OSAHS 患者血清 PCSK9 及 LDL-C 升高幅度与其严重程度密切相关,并可作为 OSAHS 合并脑梗死的预测指标。

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;脑梗死;低密度脂蛋白胆固醇;前蛋白转化酶枯草溶菌素-9

[中图分类号] R766.43

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)04-452-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20160415

Serum PCSK9 and LDL-C level changes in OSAHS and the prediction for OSAHS combined with cerebral infarction

Gong Yanmei¹, Shen Xiangbo²

(¹Department of Neurology, Ningbo NO.7 Hospital, Ningbo 315200; ²Department of Cardiology, Beilun People's Hospital, Ningbo 315800, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate serum PCSK9 and LDL-C level changes in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS), and assess the prediction for OSAHS combined with cerebral infarction. **Methods:** 87 patients were admitted to this trial in our hospital, and they were divided into three groups: OSAHS combined with cerebral infarction group (group A), isolated OSAHS group (group B) and control group (group C). Serum PCSK9 concentration was measured by ELISA and LDL-C level were measured by automatic biochemical analyzer, and then they were applied SNK test to perform statistical analysis. Polysomnography (PSG) results of group A and group B were also compared. Furthermore, correlational analyses were conducted between the two factors and PSG results in OSAHS associate with cerebral infarction and isolated OSAHS patients respectively. **Results:** ①Serum PCSK9 and LDL-C levels were higher in group A than those in group B and group C ($P < 0.05$). ②PSG results showed that patients in group A were more severe than that in group B ($P < 0.05$). ③Serum PCSK9 and LDL-C levels in OSAHS associate with cerebral infarction and isolated OSAHS patients were correlated positively with apnea hypopnea index (AHI), percentage of sleep time during apnea-hypopnea and percentage of sleep time below 90% oxygen saturation ($SaO_2 < 90\%$) respectively ($P < 0.05$), and those were correlated negatively with the lowest SaO_2 and the average lowest SaO_2 respectively ($P < 0.05$). **Conclusion:** The increasing amplitude of serum PCSK9 and LDL-C levels is interrelated with the degree of OSAHS, and can be seem as clinical predictors of OSAHS combined with cerebral infarction.

[Key words] obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; cerebral infarction; low density lipoprotein cholesterol; proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(04):452-455]

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)是以睡眠结构紊乱和反复发作低氧血症为特征的一种睡眠障碍性疾病,能够导致机体发生一系列的病理生理改变。流行病学资料表明,OSAHS 的发病率为 2%~4%,在老年人当中更为常见。最近的研究表明,OSAHS 与脑梗死的发生密切相关,是其独立的危险因素^[1-2],然而其发病机制尚不明确。另有研究表明,低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)是导致动脉粥样硬化及脑梗死的关键因素,而前蛋白转化酶枯草溶菌素-9(PCSK9)的主要生理作用是介导肝细胞低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)降解,减少 LDLR 对血浆 LDL-C 的摄取,导致 LDL-C 水平升高。本研究通过检测 OSAHS 及其合并脑梗死患者血清 PCSK9 及 LDL-C 水平变化,旨在探讨血清 PCSK9 在 OSAHS 并发脑梗死中的预测作用。

1 对象和方法

1.1 对象

所有入选病例均来自宁波市第七医院 2010 年以来的门诊及住院患者,共 87 例,其中 OSAHS 合并脑梗死患者 27 例(A 组),男 17 例,女 10 例,年龄 62~79 岁,平均(66.64 ± 3.78)岁。单纯性 OSAHS 患者 30 例(B 组),男 18 例,女 12 例,年龄 63~79 岁,平均(66.17 ± 3.98)岁。健康体检者 30 例(C 组),男 18 例,女 12 例,年龄 61~78 岁,平均(65.87 ± 4.12)岁。OSAHS 的诊断需依据多导睡眠监测,其诊断标准为每夜 7 h 睡眠中,呼吸暂停反复发作 30 次以上,每次 10 s 以上,或呼吸暂停低通气指数(AHI)>5 次/h。脑梗死的诊断由颅脑 MRI 证实。A 组经多导睡眠监测符合 OSAHS 诊断标准,经颅脑 MRI 证实符合脑梗死诊断标准,且病史中 OSAHS 发生在脑梗死之前。B 组经多导睡眠监测符合 OSAHS 诊断标准,经颅脑 MRI 证实不符合脑梗死诊断标准。C 组经多导睡眠监测证实不符合 OSAHS 诊断标准,经颅脑 MRI 证实不符合脑梗死诊断标准。以上 3 组入选患者在年龄、性别差异上无统计学意义($P > 0.05$),并且均无吸烟、饮酒、药物等不良生活嗜好。所有入选对象均除外感染性疾病、冠心病、糖尿病、风湿免疫性疾病、肝脏疾病、肾脏疾病等重要脏器疾病,且近半年内无创伤及手术史。所有入选患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 睡眠呼吸监测

所有受试者均在宁波市第七医院呼吸科接受睡眠呼吸监测,应用美国伟康公司 Alice3 多导睡眠呼吸监测仪连续监测所有受试者至少 7 h 睡眠中的血氧饱和度(SaO₂),心电图、眼动电图、下颌肌电图、口鼻气流、胸腹运动、体位、鼾声等,记录数值并计算出 AHI、睡眠呼吸障碍事件占总睡眠时间百分比、SaO₂<90%时间占总睡眠时间百分比、最低 SaO₂ 及平均最低 SaO₂。监测前 24 h 嘱受试者禁用镇静类药物及酒精、咖啡、浓茶等。

1.2.2 血清 PCSK9 及 LDL-C 测定

所有受试者均于睡眠呼吸监测次日清晨空腹采静脉血 2 管,每管 3 mL,非抗凝管保存,1 管送至本院检验科进行血清 LDL-C 水平测定;另 1 管离心分离血清,置于-80℃冰箱内保存,后期应用酶联免疫吸附法测定受试者血清中 PCSK9 含量,试剂盒为武汉优尔生科技股份有限公司产品。

1.3 统计学方法

数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较用 t 检验,多组比较用方差分析 SNK 检验, $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。相关资料作直线相关分析,应用 SPSS18.0 软件进行处理。

2 结果

2.1 OSAHS 合并脑梗死组、单纯性 OSAHS 组及健康体检组血清 PCSK9 及 LDL-C 水平

从表 1 可以看出,OSAHS 合并脑梗死组、单纯性 OSAHS 组血清 PCSK9 及 LDL-C 水平较健康体检组均有明显提高($P < 0.05$),而 OSAHS 合并脑梗死组较单纯性 OSAHS 组亦有明显升高($P < 0.05$)。

表 1 三组患者血清 PCSK9 及 LDL-C 水平比较

Table 1 Comparisons of serum PCSK9 and LDL-C levels in three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PCSK9(ng/mL)	LDL-C(mmol/L)
A	27	378.3 ± 54.1**	5.17 ± 0.82**
B	30	269.2 ± 37.9*	3.85 ± 0.92*
C	30	104.3 ± 49.6	2.59 ± 0.76

与 C 组比较,* $P < 0.05$;与 B 组比较,** $P < 0.05$ 。

2.2 OSAHS 合并脑梗死组与单纯性 OSAHS 组睡眠呼吸监测指标

从表 2 可以看出,OSAHS 合并脑梗死组患者的 AHI、SaO₂<90% 占总睡眠时间百分比、睡眠呼吸障碍事件总时间占总睡眠时间百分比比较单纯性 OSAHS 组患者升高($P < 0.05$),最低 SaO₂ 及平均最低 SaO₂ 较单

单纯性 OSAHS 组患者降低($P < 0.05$),表明 OSAHS 合并脑梗死患者的病情和缺氧程度较单纯性 OSAHS 组患者更严重。

2.3 OSAHS 合并脑梗死组及单纯性 OSAHS 组血清 PCSK9、LDL-C 与睡眠呼吸监测指标的相关性分析

表 2 OSAHS 合并脑梗死组与单纯性 OSAHS 组患者睡眠呼吸监测指标的比较

组别	AHI(次/h)	SaO ₂ <90%百分比(%)	呼吸障碍事件总时间百分比(%)	最低 SaO ₂ (%)	平均最低 SaO ₂ (%)
OSAHS 合并脑梗死组	61.6 ± 12.5	52.1 ± 11.1	44.4 ± 12.5	64.5 ± 7.5	75.1 ± 4.5
单纯性 OSAHS 组	42.4 ± 13.1	31.9 ± 10.3	29.2 ± 11.9	77.9 ± 10.2	81.3 ± 5.2
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 OSAHS 合并脑梗死组与单纯性 OSAHS 组血清 PCSK9、LDL-C 与睡眠呼吸监测指标的相关性分析

组别	PCSK9	AHI	SaO ₂ <90%百分比	呼吸障碍事件总时间百分比	最低 SaO ₂	平均最低 SaO ₂
OSAHS 合并脑梗死组						
PCSK9	-	0.647*	0.779*	0.681*	-0.714*	-0.681*
LDL-C	0.783**	0.565*	0.692*	0.606*	-0.577*	-0.576*
单纯性 OSAHS 组						
PCSK9	-	0.633*	0.761*	0.677*	-0.706*	-0.691*
LDL-C	0.729**	0.572*	0.704*	0.619*	-0.565*	-0.528*

采用 Pearson 相关性分析, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

3 讨论

目前,我国脑卒中中年发病率达 219/10 万^[3],并以每年 8.7%的速度上升^[4],严重威胁着国人的健康,其中缺血性脑卒中即脑梗死的发病率又占脑卒中的 60%~70%。因此,探讨缺血性脑卒中的危险因素及其发病机制对防治此类疾病具有重要的意义。

相关研究表明,13%~44%的缺血性脑卒中发生在睡眠之中^[5-6],且各种程度的睡眠呼吸暂停患者该病发生率均高于正常组,提示睡眠呼吸暂停在部分缺血性脑卒中的发生发展中扮演了十分重要的角色^[7],可作为独立危险因素。然而其发病机制目前尚未完全明确,亦无相关报道阐明 OSAHS 与缺血性脑卒中的内在联系。

动脉粥样硬化与缺血性脑卒中发生发展关系密切已被证实,尤其是 LDL-C 已被公认具有致动脉粥样硬化作用^[8]。本研究通过对比 3 组患者血清 LDL-C 的变化,发现 OSAHS 组 LDL-C 高于对照组,且差异具有统计学意义,这与既往的研究结果是一致的。而通过对比 OSAHS 合并脑梗死组与单纯性 OSAHS 组 LDL-C 水平,发现 OSAHS 合并脑梗死组 LDL-C

从表 3 可以看出,两组患者血清 PCSK9、LDL-C 水平分别与其睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)、睡眠呼吸障碍事件占总睡眠时间百分比、SaO₂<90%时间占总睡眠时间百分比呈正相关($P < 0.05$,);与最低 SaO₂及平均最低 SaO₂呈负相关($P < 0.05$)。

升高更为显著。据此推测,高 LDL-C 可能是联系 OSAHS 与脑梗死的一条重要纽带。

PCSK9 是 kexin 样前转化酶枯草杆菌蛋白酶家族第 9 个成员,它通过结合于 LDLR 的表皮生长因子(epidermal growth factor,EGF)样结构域,与 LDLR 共同内化,抑制 LDLR 的释放与返回细胞膜,诱导 LDLR 进入溶酶体内降解,从而影响 LDLR 对 LDL-C 的摄取,导致 LDL-C 水平增加^[9]。已有动物实验证实,PCSK9 基因敲除的小鼠血浆 LDL-C 水平是显著降低的,并且应用小分子干扰 RNA(small interfering RNA,siRNA)或者单克隆抗体下调 PCSK9 表达的动物血浆中 LDL-C 同样呈下降趋势^[10]。另有报道证实,PCSK9 与动脉粥样硬化的形成存在直接联系,其缺乏可以减缓动脉粥样硬化的发生及发展,而其过度表达则可加快动脉粥样硬化的进展过程^[11]。鉴于以上原因,本研究创新性地探讨了 3 组患者血清 PCSK9 的变化。通过对比发现,OSAHS 合并脑梗死组 PCSK9 的含量明显高于单纯性 OSAHS 组及对照组,从而使其血 LDL-C 水平显著升高,高水平的 LDL-C 进一步参与了动脉粥样硬化及脑梗死的发生发展。由此推断,OSAHS 患者血液中 PCSK9 含量的升高是 OSAHS 合并脑梗死发生的可能机制之一。

至于 OSAHS 如何导致血液中 PCSK9 含量上升,本研究未行进一步探讨。但据 Feingold 的相关研究表明,炎症反应可以刺激肝脏、肾脏 PCSK9 mRNA 的表达明显增加^[12],而 OSAHS 患者本身存在着全身炎症反应。

综上所述,在 OSAHS 的病理生理过程中存在着血清 PCSK9 水平的升高,异常升高的 PCSK9 及其导致的 LDL-C 水平升高可能参与了 OSAHS 合并脑梗死的发病过程。本研究最后通过对睡眠呼吸监测指标与 PCSK9、LDL-C 的相关性分析得出,OSAHS 病情越严重,血清中 PCSK9 与 LDL-C 水平越高,发生脑梗死的几率也就越大。由于 PCSK9 及 LDL-C 的变化往往发生在疾病的早期,可以作为脑梗死预测及早期预防的指标。

[参考文献]

[1] Silvestrini M,Rizzato B,Placidi F,et al. Carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Stroke,2002,33(7):1782-1785

[2] Chang CC,Chuang HC,Lin CL,et al. High incidence of stroke in young women with sleep apnea syndrome[J]. Sleep Med,15(4):410-414

[3] 吴江,贾建平,崔丽英. 神经病学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2010:153

[4] Zhao D,Liu J,Wang W,et al. Epidemiological transition of stroke in China:twenty-one-year observational study

from the Sion-MONICA-Beijing Project[J]. Stroke,2008,39(6):1668-1674

[5] 初建平,孟昭义. 神经递质在睡眠中的作用[J]. 中国临床康复,2003,7(7):1190-1191

[6] Clarenbach P,Wessendorf T. Sleep and stroke[J]. Rev Neurol,2001,157(11 pt 2):S46-52

[7] 陈光辉,刘玲玲,王士雯,等. 睡眠呼吸暂停综合征与心脑血管疾病的相关性研究[J]. 中国临床康复,2004,8(6):1039-1041

[8] Steinberg D,Witztum JL. Inhibition of PCSK9:a powerful weapon for achieving ideal LDL cholesterol levels[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2009,106(24):9546-9547

[9] Constantinides A,Kappelle PJ,Lambert G,et al. Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 is inversely correlated with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 [J]. Arch Med Res,2012,43(1):11-14

[10] Ni YG,Di Marco S,Condra JH,et al. A proprotein convertase subtilisin-like/kexin type 9(PCSK9)-binding antibody that structurally mimics the EGF(A) domain of LDL-receptor reduces free circulating PCSK9 and LDL-cholesterol[J]. J Lipid Res,2011,52(1):78-86

[11] Hassan M,Latif N,Yacoub M. Adipose tissue:friend or foe[J]. Nat Rev Cardiol,2012,9(12):689-702

[12] Feingold KR,Moser AH,Shigenaga JK,et al. Inflammation stimulates the expression of PCSK9 [J]. Biochem Biophys Res Commun,2008,374(2):341-344

[收稿日期] 2015-07-19

(上接第 415 页)

(6):908-914

[19] 胡咏梅,王勉,赵思勤,等. B 型利钠肽和肺毛细血管嵌压对心力衰竭远期心脏事件的预测价值[J]. 中华心血管病杂志,2008,36(9):786-789

[20] Chatterjee NA,Upadhyay GA,Singal G,et al. Pre-capillary pulmonary hypertension and right ventricular dilation predict clinical outcome in cardiac resynchronization therapy[J]. JACC Heart Fail,2014,2(3):230-237

[21] Mullens W,Borowski AG,Curtin RJ,et al. Tissue doppler imaging in the estimation of intracardiac filling pressure

in decompensated patients with advanced systolic heart failure[J]. Circulation,2009,119(1):62-70

[22] Vidal B,Delgado V,Mont L,et al. Decreased likelihood of response to cardiac resynchronization in patients with severe heart failure[J]. Eur J Heart Fail,2010,12(3):283-287

[23] Goldenberg I,Kutyifa V,Klein HU,et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure [J]. N Engl J Med,2014,370(18):1694-1701

[收稿日期] 2016-03-12