

持续气道正压通气对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者 AGEs 和 ox-LDL 水平的影响

嵇友林,姜永前,陈富刚,胡 航

(盐城市第一人民医院呼吸科,江苏 盐城 224001)

[摘要] 目的:了解持续气道正压通气(continuous positive airway pressure ventilation, CPAP)对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)患者晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)及氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)水平的影响。方法:选取 60 例 OSAHS 作为病例组,30 例单纯打鼾者作为对照组,对病例组患者给予为期 4 周的 CPAP 治疗,比较两组患者 CPAP 治疗前、后的血清 AGEs 和 ox-LDL 水平,并对病例组患者年龄、体重指数(BMI)、腰围、颈围及治疗前后的胰岛素水平、稳态模型评价(HOMA)指数、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、呼吸暂停低通气指数(AHI)、最低血氧饱和度(LSaO₂)等临床指标进行测量和分析。结果:病例组患者血清 AGEs 水平、ox-LDL 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。经 CPAP 治疗后,病例组血清 AGEs 水平、ox-LDL 水平均下降,与本组治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$),但仍高于对照组($P<0.05$);经 CPAP 治疗后,病例组胰岛素水平、HOMA 指数、SBP、DBP、AHI 均下降,与治疗前比差异均有统计学意义($P<0.05$)。多元线性回归分析显示,血清 AGEs、ox-LDL 均与 AHI 呈正相关,标准化回归系数分别为 0.651、0.613;血清 AGEs 和 ox-LDL 均与 LSaO₂ 呈负相关,标准化回归系数分别为-0.528、-0.611。结论:OSAHS 患者血清 AGEs 水平、ox-LDL 水平升高,CPAP 治疗能够改善临床症状并降低其血清 AGEs、ox-LDL 水平,降低氧化应激反应,调节代谢,从而降低其心脑血管发病风险。

[关键词] 持续气道正压通气;阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;晚期糖基化终末产物;氧化低密度脂蛋白

[中图分类号] R459.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)01-0085-03

doi:10.7655/NYDXBNS20170118

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是指睡眠期反复出现间断性上气道阻塞的临床综合征,其主要特征为睡眠时出现打鼾、呼吸暂停、呼吸浅慢、睡眠中断、低氧血症及日间出现嗜睡等^[1]。近年来的研究证实,OSAHS 能够引发系统性炎症反应,导致内皮细胞功能异常,是动脉粥样硬化和心脑血管疾病发病的独立危险因素^[2]。而罹患心脑血管卒中又能够促进 OSAHS 的发生和发展,两者相互影响、相互促进,形成了恶性循环^[3]。持续气道正压通气(CPAP)治疗是针对 OSAHS 的常用治疗方法,能够显著缓解 OSAHS 引起的低氧血症,但 CPAP 治疗是否能够降低 OSAHS 患者发生心脑血管疾病的风险仍然是值得深入探讨的课题。

糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)是指大分子物质蛋白质、脂肪或核酸分子在没有酶参与的情况下与葡萄糖或其他还原单糖反应生成的终末产物,其在动脉粥样硬化进展中发挥重要作用^[4]。低密度脂蛋白(low density lipopro-

tein, LDL)是一种脂蛋白颗粒,其主要作用是运输胆固醇进入外周组织细胞,通常情况下以非氧化状态存在。氧化修饰的 LDL,即氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)过量时,其携带的胆固醇能储存在动脉壁上,加速动脉粥样硬化以及冠心病、脑卒中等疾病的发生^[5]。因此,本研究针对 CPAP 治疗对 OSAHS 患者 AGEs 及 ox-LDL 水平的影响进行了观察和分析,了解 CPAP 降低心脑血管发病风险的可能性和有效性,结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

选取 2014 年 1 月—2015 年 6 月本院收治的 60 例 OSAHS 患者作为病例组,纳入患者均符合中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组制订的《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版)》中的 OSAHS 诊断标准,夜间 7 h 睡眠过程中呼吸暂停及低通气反复发作在 30 次以上,或睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)≥5 次/h。其中,男 40

例、女 20 例,平均年龄(48.2±10.6)岁,选取同期 30 例单纯打鼾者(AHI<5 次/h)作为对照组,其中,男 18 例、女 12 例,平均年龄(47.6±11.1)岁,两组研究对象均排除合并有冠心病、脑卒中、慢性呼吸系统疾病、甲状腺疾病者、血脂代谢异常、糖尿病及入组前 1 个月内应用过影响血脂、血糖代谢药物者,两组在年龄、性别、空腹血糖水平、血脂指标等方面的差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗

对病例组患者给予 CPAP 治疗,根据患者面部特征选取质地软、耐用的硅胶膜鼻罩或鼻面罩,采用德国 Weinmann 系列自动调压 CPAP 呼吸机进行治疗,治疗方法依据中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组制订的《OSAHS 患者持续气道正压通气(CPAP)临床应用专家共识(草案)》开展,每晚 CPAP 治疗时间不少于 6 h,连续治疗 4 周。

1.2.2 观察指标

采集病例组和对照组患者 CRAP 治疗前、后的空腹外周静脉血标本,置于未加抗凝剂的试管中,4℃ 离心获得血清,应用荧光分光光度计对血清标本中的 AGEs 水平进行测定,以测定的荧光值表示其血清水平;应用 ELISA 法对血清标本中的 ox-LDL 水平进行测定;对病例组患者年龄、体重指数(BMI)、腰围、颈围及治疗前后的胰岛素水平、稳态模型评价(HOMA)指数、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、AHI、最低血氧饱和度(LSaO₂)等各项临床指标进行观察和比较。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组之间比较应用独立样本 t 检验,治疗前、后的比较应用配对 t 检验,影响治疗后患者病情的多因素分析应用多元线性回归分析,计数资料用百分比表示,以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象血清 AGEs、ox-LDL 水平的比较

在 CPAP 治疗前,病例组患者的血清 AGEs、ox-LDL 水平显著高于对照组,两组之间的差异均有统计学意义($t=6.494, 30.128, P<0.05$),在进行 CPAP 治疗后,病例组患者的血清 AGEs、ox-LDL 水平较治疗前显著下降,治疗前、后的差异均有统计学意义($t=18.057, 58.556, P<0.05$),但仍高于对照组,两组

之间的差异均有统计学意义($t=2.176, 14.156, P<0.05$, 表 1)。

表 1 CPAP 对 OSAHS 患者血清 AGEs、ox-LDL 水平的作用 ($\bar{x}\pm s$)

组别	AGEs (荧光值)	ox-LDL($\mu\text{g/L}$)
病例组治疗前	5.52±2.03*	301.64±33.01*
病例组治疗后	3.55±1.68**	213.01±29.07**
对照组	2.74±1.67	145.40±16.18

与对照组比较,* $P<0.05$;与病例组治疗前比较,** $P<0.05$ 。

2.2 CPAP 治疗前后 OSAHS 患者各项临床指标的比较

在 CPAP 治疗后,病例组各项临床指标均较治疗前显著改善,治疗前后的差异均有统计学意义(表 2)。

表 2 CPAP 治疗前、后 OSAHS 患者各项临床指标的比较

临床指标	治疗前	治疗后	t 值	P 值
胰岛素(mU/L)	7.91±1.56	6.53±1.34*	5.198	<0.05
HOMA 指数	1.88±0.53	1.35±0.32*	6.631	<0.05
SBP(mmHg)	129.81±13.69	115.53±12.71*	5.921	<0.05
DBP(mmHg)	82.64±8.33	75.51±7.18*	5.022	<0.05
AHI(次/h)	32.18±8.17	21.46±6.35*	8.025	<0.05
LSaO ₂ (%)	72.63±6.13	85.16±5.26*	-12.016	<0.05

与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.3 CPAP 治疗后 OSAHS 患者病情与血清 AGEs 水平、ox-LDL 水平的相关性

以 CPAP 治疗后的 AHI 和 LSaO₂ 作为因变量,以患者的年龄、BMI、腰围、颈围及治疗后的胰岛素水平、HOMA 指数、SBP、DBP、血清 AGEs 水平、血清 ox-LDL 水平等指标作为自变量,进行多元线性回归分析,结果表明治疗后血清 AGEs、ox-LDL 水平均与 AHI 水平呈正相关(表 3),均与 LSaO₂ 水平呈负相关(表 4)。

表 3 CPAP 治疗后 OSAHS 患者的 AHI 水平的多因素分析

变量	标准误	标化回归系数	r 值	P 值
BMI	0.628	0.457	6.112	<0.05
颈围	0.036	0.337	4.391	<0.05
治疗后 HOMA 指数	0.138	0.669	6.606	<0.05
治疗后 SBP 水平	0.269	0.492	5.118	<0.05
治疗后血清 AGEs 水平	0.667	0.651	4.638	<0.05
治疗后血清 ox-LDL 水平	0.531	0.613	5.067	<0.05

表 4 CPAP 治疗后 OSAHS 患者的 LSaO₂ 水平的多因素分析

变量	标准误	标化回归系数	r 值	P 值
BMI	0.552	-0.415	-3.845	<0.05
治疗后 HOMA 指数	0.576	-0.537	-4.913	<0.05
治疗后 SBP 水平	0.691	-0.336	-6.138	<0.05
治疗后血清 AGEs 水平	0.384	-0.528	-5.281	<0.05
治疗后血清 ox-LDL 水平	0.267	-0.611	-4.857	<0.05

3 讨论

AGEs 是蛋白质、脂类或核酸等大分子物质的游离氨基与还原糖的醛基在非酶条件下发生系列反应而生成的一种稳定化合物。AGEs 与动脉血管病变关系密切,其通过直接修饰蛋白质、脂质、核酸,或与其受体相互作用而对内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞的形态和功能产生影响,通过改变动脉壁细胞、细胞外基质、血液成分、局部血流动力学等诸多因素来促进动脉粥样硬化的进展^[6-7]。因此,AGEs 水平是评价心脑血管疾病发病风险的重要依据之一。

ox-LDL 是在氧化应激过程中由 LDL 氧化形成的产物^[8-10],它通过自身受体识别、结合、内吞摄入细胞引起内皮细胞结构及功能改变,加速泡沫细胞的形成,并最终导致动脉粥样硬化的形成^[11]。由于 OSAHS 患者长期处于缺氧、复氧的状态,使机体内常常反复发生氧化应激反应,在此过程中会生成大量的活性氧类,而活性氧类的堆积会对生物物质的还原状态产生破坏和氧化修饰,最终使 LDL 氧化修饰为 ox-LDL。因此血清 ox-LDL 水平也能够反映 OSAHS 患者发生动脉粥样硬化性心脑血管疾病的风险^[12-13]。

CPAP 治疗是成人 OSAHS 治疗中最为常用的手段。本研究结果显示,病例组患者血清 AGEs、ox-LDL 水平显著高于对照组,经 CPAP 治疗后,病例组患者血清 AGEs、ox-LDL 水平较治疗前显著下降,但仍高于对照组,说明了 OSAHS 患者血清 AGEs、ox-LDL 水平的升高,应用 CPAP 治疗 OSAHS,能够在一定程度上降低其血清 AGEs、ox-LDL 水平,发挥降低氧化应激反应和调节代谢的作用,从而达到降低心脑血管发病风险的效果。行 CPAP 治疗后,病例组患者的各项临床指标均较治疗前有了显著改善,CPAP 治疗后 OSAHS 患者的 AHI 水平与患者的 BMI、颈围、治疗后 HOMA 指数、治疗后 SBP 水平、治疗后血清 AGEs 水平、治疗后血清 ox-LDL 水平呈

正相关;LSaO₂ 水平与患者的 BMI、治疗后 HOMA 指数、治疗后 SBP 水平、治疗后血清 AGEs 水平、治疗后血清 ox-LDL 水平呈负相关,这些说明应用 CPAP 治疗 OSAHS,能够显著改善患者的呼吸暂停、低氧血症、胰岛素抵抗、血压升高等症状,具有较好的临床疗效,而且 CPAP 治疗后的疗效与血清 AGEs、ox-LDL 水平具有相关性,这两个指标可以用来评价 OSAHS 患者的治疗效果和预后。值得提出的是应用荧光分光光度法和 ELISA 法检测这两种血清标志物,检测的准确性不仅与检测仪器和设备有关,而且还受血清的采集、处理和保存过程的影响,检测时应严格按照操作步骤进行,避免因操作不当而影响检测的精度。

综上所述,OSAHS 患者表现为血清 AGEs、ox-LDL 水平的升高,应用 CPAP 治疗能够改善 OSAHS 患者的临床症状并降低其血清 AGEs、ox-LDL 水平,发挥降低氧化应激反应和调节代谢的作用,从而降低其心脑血管发病风险。

[参考文献]

- [1] 陆华东,冯学仁,华 锋.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者不同干预措施后生活质量的研究[J].中华全科医学,2016,14(2):185-187
- [2] 苏 琳,张庆文,李 卫,等.老年患者阻塞性睡眠呼吸暂停综合征严重性与血压和血糖及周围动脉硬化的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(5):475-478
- [3] 曹 毅,唐海红,何疆春,等.老年阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与脑卒中的相关性研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(8):834-836
- [4] 李世玲,郭聪娴,王俊宏,等.糖基化终末产物诱导心肌细胞老化的机制[J].南京医科大学学报(自然科学版),2015,35(8):1066-1071
- [5] 柴伟栋,崔毓桂,沈 捷,等.不同浓度葡萄糖和氧化低密度脂蛋白对血管内皮细胞生长的影响[J].南京医科大学学报(自然科学版),2001,21(3):196-198
- [6] Maruthur NM, Li M, Halushka MK, et al. Genetics of plasma soluble receptor for advanced glycation End-Products and cardiovascular outcomes in a community-based population: results from the atherosclerosis risk in communities study[J]. PLoS One,2015,10(6):e0128452
- [7] Yubero-Serrano EM, Woodward M, Poretzky LA, et al. Effects of sevelamer carbonate on advanced glycation end products and antioxidant/pro-oxidant status in patients with diabetic kidney disease[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015,10(5):759-766

(下转第 126 页)

质和恩格列净峰进行二极管阵列检测器扫描,结果表明杂质及主成份在 223~227 nm 范围内均有最大吸收峰,因此选择 225 nm 作为测定波长。

由于杂质 L 对照品较难获得高纯度的对照品,本试验所用对照品纯度为 83.0%,仅适用于作为杂质定位使用,无法用于定量计算,故未对杂质 L 进行线性范围、校正因子及回收率研究。杂质 L 化学结构与恩格列净结构相似,推测应具有相近的吸收系数,可采用不加校正因子的自身对照法计算含量。样品检测结果表明,各批恩格列净原料药中杂质 L 均未检出,不影响结果的判断。

以上研究表明,所建立的方法适用于本品的有关物质测定。经过对 3 批样品的有关物质杂质谱进行对比研究,发现产品中仅有杂质 H 和杂质 I 被检出,其他已知杂质均未检出,表明本品的生产工艺对其他已知杂质有较好的去除效果。参照 ICH 对原料药已知杂质控制的指导原则^[9],建议将杂质 H 和杂质 I 作为已知杂质订入质量标准,质控限度为 0.15%,其他已知杂质在本色谱条件下均可检出,可与未知杂质一并按自身对照法 0.1% 的限度进行控制。

[参考文献]

[1] 陈本川. 治疗 2 型糖尿病新药——恩格列净 (empagliflozin)[J]. 医药导报,2015,34(2):284-292
[2] Scheen AJ. Drug-drug interactions with sodium-glucose

cotransporters type 2 (SGLT2)inhibitors,new oral glucoselowering agents for the management of type 2 diabetes mellitus [J]. Clin Pharmacokinet,2014,53(4):295-304

[3] Scheen AJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor[J]. Clin Pharmacokinet,2014,53(3):213-225
[4] 邹健,张艺,李晓苗. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂治疗 2 型糖尿病研究进展[J]. 山东医药,2016,56(12):104-107
[5] Baker WL, Smyth LR, Riche DM, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: A systematic review and meta-analysis[J]. J Am Soc Hypertens,2014,8(4):262-275
[6] 郝文静,张涛,黄华,等. HPLC 法测定恩格列净片的有关物质[J]. 药物分析杂志,2016,36(5):902-910
[7] Joseph CC, Regeling H, Zwanenburg B, et al. Syntheses of (3R,4R,5R,6R)-tetrahydrozazepane (1,6-dideoxy-1,6-imino-D-mannitol) and (3S,4R,5R,6R)-tetrahydrozazepane (1,6-dideoxy-1,6-imino-D-glucitol) [J]. Tetrahedron,2002,58(34):6907-6911
[8] 宋金芝,王玉丽,徐为人. 新型钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 empagliflozin [J]. 现代药物与临床,2013,28(5):791-795
[9] ICH Harmonized Tripartite Guideline: Impurities in new drug substances.Q3A[Z]. 2002

[收稿日期] 2016-06-01

(上接第 87 页)

[8] Qin B, Cao YZ, Yang H, et al. MicroRNA-221/222 regulate ox-LDL-induced endothelial apoptosis via Ets-1/p21 inhibition [J]. Mol Cell Biochem,2015,405(1/2):115-124
[9] Suo J, Zhao L, Wang J, et al. Influenza virus aggravates the ox-LDL-induced apoptosis of human endothelial cells via promoting p53 signaling[J]. J Med Virol,2015,87(7):1113-1123
[10] Zhang Q, Ma A, Wang C, et al. Nifedipine inhibits ox-LDL-induced lipid accumulation in human blood-derived macrophages[J]. Biochem Biophys Res Commun,2015,457(3):440-444
[11] Zhang Y, Ge C, Wang L, et al. Induction of DKK1 by ox-

LDL negatively regulates intracellular lipid accumulation in macrophages[J]. FEBS Lett,2015,589(1):52-58

[12] Xu L, Wang SJ, Li BY, et al. A protective role of ciglitazone in ox-LDL-induced rat microvascular endothelial cells via modulating PPAR gamma-dependent AMPK/eNOS pathway [J]. J Cell Mol Med,2015,19(1):92-102
[13] Narasimhulu CA, Selvarajan K, Brown M, et al. Cationic peptides neutralize ox-LDL, prevent its uptake by macrophages, and attenuate inflammatory response [J]. Atherosclerosis,2014,236(1):133-141

[收稿日期] 2016-03-15