

·临床研究·

无创正压通气治疗对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者
CD62P 表达的影响潘 磊¹ 孙 越¹ 邓新力²

摘要 目的:测定阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)患者血液中 CD62P 的水平,并通过给予 OSAS 患者经鼻持续气道正压通气治疗(nCPAP),观察其对 OSAS 患者 CD62P 表达水平的影响。方法:确诊 OSAS 的患者及健康对照者各 30 例,所有受试者均在经过前一晚睡眠监测及睡眠监测并 nCPAP 治疗后(OSAS 组)清晨觉醒仰卧位时进行血标本的采集,应用流式细胞仪检测血小板膜上 CD62P 表达水平。结果:OSAS 组与健康对照组比较,OSAS 患者血液中反映血小板激活的分子标记物 CD62P 水平升高,为 $29.67\% \pm 8.68\%$,与健康对照组比较差异有显著性意义($P < 0.05$)。OSAS 组 nCPAP 治疗后 CD62P 降至 $17.07\% \pm 7.97\%$,睡眠指标均有改善,呼吸紊乱指数由 63.21 ± 23.23 次/小时降至 0.56 ± 0.84 次/小时,夜间最低血氧饱和度由 $68.3\% \pm 7.48\%$ 上升至 $90.37\% \pm 2.31\%$,与治疗前比较差异有显著性意义。结论:OSAS 患者可能存在血小板功能障碍,有明显的血小板活化。nCPAP 治疗能使睡眠期最低血氧饱和度明显增高,纠正夜间低氧血症,减少血小板的活化、聚集能力,使睡眠状况改善。

关键词 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;CD62P 表达;鼻持续气道正压通气治疗

中图分类号:R49,R56,R338.63 文献标识码:B 文章编号:1001-1242(2006)-04-0336-02

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 是睡眠呼吸障碍疾病中最常见的疾病之一,国外流行病学资料显示其发病率为 2%—4%^[1]。其发病特点为患者在睡眠期间因反复出现上气道阻塞而引起反复发作的低氧血症,流行病学的研究显示 OSAS 不仅已成为独立于年龄、肥胖、吸烟等因素之外高血压的危险因素^[2-3],同时也与心脑血管血栓性疾病的发生密切相关,但其导致高血压及心脑血管血栓性疾病的确切机制尚不清楚,可能的发生机制包括间歇发作的夜间低氧血症、交感神经兴奋、内皮功能障碍、缩血管神经对血管紧张素 II 的敏感性增高及血小板激活和聚集的增加^[4-5]。血小板是血液的细胞成分之一,来自骨髓中的巨核细胞。当血小板被 ADP、凝血酶或胶原激活后,黏附于内膜下,通过释放血栓烷 A_2 (thromboxane A_2 , TXA_2)、 β 血小板球蛋白 (β -thromboglobulin, β -TG) 等物质,促进血小板的进一步聚集和纤维蛋白的形成,导致血液粘滞度增加及促凝活性增加,促发血栓的形成,这有可能是 OSAS 患者通过血小板的聚集、激活导致心脑血管事件发生的原因之一。CD62P 是分子量 140000 的糖蛋白,在静息血小板中仅分布在 α 颗粒表面,在血小板激活后, α 颗粒与质膜融合而表达在血小板表面上,活化血小板表面的 CD62P 水平能敏感地反映血小板的体内活化^[6]。本研究测定了 OSAS 患者血浆中 CD62P 的水平,并通过给予 OSAS 患者经鼻无创正压通气治疗,观察其对 CD62P 表达水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

通过对因打鼾来我院呼吸科睡眠呼吸障碍门诊就诊的 35—55 岁的 61 例患者进行睡眠监测,入选 OSAS 组 30 例,符合睡眠时间 $\geq 7h$,呼吸暂停次数 ≥ 30 次,呼吸紊乱指数 (apnea hypopnea index, AHI) ≥ 5 次/小时的 SAS 的诊断标准^[7]。健康对照组 30 例, AHI < 5 次/小时。OSAS 组患者和健康

对照组的年龄分别为 44.6 ± 12.3 岁和 42.3 ± 7.5 岁,两组之间的差异没有显著性意义 ($t = 1.688, P > 0.05$);性别构成比分别为 OSAS 组男性占 56.7%,健康对照组中男性占 53.3%,两组比较差异无显著性意义 ($\chi^2 = 0.067, P > 0.05$);OSAS 组与健康对照组的体块指数 (body mass index, BMI) 分别为 $29.33 \pm 3.41 kg/m^2$ 和 $27.82 \pm 2.81 kg/m^2$,OSAS 组 BMI 虽略高于健康对照组,但差异无显著性意义 ($t = 1.332, P = 0.199$)。两组均除患有高血压、糖尿病、冠心病史及饮酒史,在监测及经鼻持续气道正压通气治疗前,均获得入选者的知情同意。

1.2 方法

1.2.1 睡眠监测系统:采用 P&D9600 多导睡眠监测系统(美国百诺代公司)进行多导睡眠图(polysomnography, PSG)检查,同步监测夜间脑电图、眼动图、心电图、口鼻气流、胸腹呼吸运动、动态血压及经皮血氧饱和度。

1.2.2 经鼻持续气道正压通气治疗(nasal continuous positive airway pressure, nCPAP):采用 Auto-CPAP 呼吸机(CPAP 澳大利亚 ResMed 公司),在夜间 PSG 同步监测下给予 Auto-CPAP 呼吸机治疗。压力设置 $8.0 \pm 4.2 cmH_2O$,目标为鼾声停止、无睡眠呼吸暂停发生、血氧饱和度改善,治疗过程中除 1 例有鼻部压迫感外,其余治疗者无不适。

1.2.3 血小板激活的测定:应用流式细胞仪检测血小板膜上 CD62P 表达水平。所有受试者均在经过前一晚睡眠监测及睡眠监测并 nCPAP 治疗后(OSAS 组)清晨觉醒时进行血标本的采集。受试者仰卧位,肘前静脉抽取静脉血 3ml,采集管为枸橼酸钠抗凝的真空采血管。血样获得后 10min 之内完成血小板激活和荧光抗体染色 (ADP 激活,美国 BD 公司荧光抗

1 北京世纪坛医院呼吸科,海淀区羊坊店铁路路 10 号,100038

2 解放军总医院检验科

作者简介:潘磊,女,副主任医师

收稿日期:2005-11-09

体)步骤。用含 1%多聚甲醛的 PBS 缓冲液固定后,通过应用美国 BD 公司 FACS 流式细胞仪,进行数据获取。

1.3 统计学分析

应用 SPSS10.0 软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示;两组(OSAS 组与对照组、OSAS 组自身经 nCPAP 治疗前后)均数的比较用 t 检验;两组间构成比的比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 认为差异具有显著性意义。

2 结果

OSAS 组治疗前 PSG 监测显示 AHI 63.21 ± 23.23 次/小时, 95% 可信区间 (95% confidence interval, 95% CI) 为 (54.53 次/小时—71.88 次/小时); 唤醒指数 (arousal index, AI) 19.23 ± 11.13 次/小时, 95%CI (15.08 次/小时—23.39 次/小时); 最低血氧饱和度 ($\text{SaO}_2\%$) $68.3\% \pm 7.48\%$, 95%CI (65.51%—71.09%)。经 nCPAP 治疗后, OSAS 组睡眠监测指标中除舒张压的变化治疗前后没有显著性差异外, 其他睡眠指标经治疗后均有改善, 其差异有显著性意义, nCPAP 治疗可以使 AI、AHI、收缩压降低, 使最低 $\text{SaO}_2\%$ 升高, 见表 1。OSAS 组治疗前与健康对照组 CD62P 分别为 $29.67\% \pm 8.68\%$ 、 $3.07\% \pm 1.74\%$, 95%CI 分别为 (12.66%—46.67%)、(0.00%—5.48%), OSAS 组 CD62P 水平升高, 与健康对照组比较差异有显著性意义 ($t=16.47, P < 0.05$)。经 nCPAP 治疗后 OSAS 组 CD62P 水平降至 $17.07\% \pm 7.97\%$ 、95%CI (1.45%—32.69%), 与治疗前比较差异有显著性意义 ($t=5.86, P < 0.05$), 见表 2。

表 1 OSAS 组患者治疗前后睡眠指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	OSAS 组		t 值	P 值
	治疗前	治疗后		
觉醒次数(次/小时)	19.23 ± 11.13	4.33 ± 2.37^{①}	7.17	< 0.05
AHI(次/小时)	63.21 ± 23.23	0.56 ± 0.84^{①}	14.76	< 0.05
最低 $\text{SaO}_2\%$	68.30 ± 7.48	90.37 ± 2.31^{①}	15.44	< 0.05
收缩压(mmHg)	121.37 ± 7.67	116.17 ± 7.71^{①}	2.62	< 0.05
舒张压(mmHg)	82.00 ± 30.00	78.63 ± 30.00	1.91	> 0.05

①与治疗前比较 $P < 0.05$

表 2 两组患者 CD62P 水平的比较 ($\%, \bar{x} \pm s$)

	OSAS 组	健康对照组
治疗前	29.67 ± 8.68	3.07 ± 1.74^{①}
治疗后	17.07 ± 7.97^{②}	3.07 ± 1.74

①与 OSAS 组比较 $P < 0.05$; ②与同组治疗前比较 $P < 0.05$

3 讨论

20 世纪 90 年代国外开始了 OSAS 与血小板的功能异常等方面的研究, 证实了 OSAS 患者存在血小板功能的亢进^[9], 在本文的研究中反映血小板活化的分子标志物 CD62P 主要来自血小板的 α 颗粒, 当血小板被激活后, 随 α 颗粒的释放, 整合到血小板质膜上, 通过出胞作用使其在活化型血小板膜表面大量并持久表达, 成为反映血小板活化程度的特异性分子标志物, 且在启动和扩大血栓形成中具有重大意义^[10]。流式细胞计量术是评估血小板激活和功能的非常有价值的实验室技术^[10], 本文通过应用抗 CD62P 的单抗经流式细胞仪测定 OSAS 组明显高于健康对照组, 说明 OSAS 患者可能存在血小板功能障碍, 有明显的小血小板活化。产生血小板活化的原

因可能由于 OSAS 存在睡眠时相反复间断的低氧血症, 通过化学和机械性作用增加交感神经的活性, 血管紧张素 II、儿茶酚胺等血管活性物质释放增加, 小血管收缩, 血压增高, 血流缓慢, 循环血中低氧血症刺激血小板的活化和聚集, 同时儿茶酚胺浓度的改变也刺激血小板活化, 低氧血症还使血管内皮细胞受损、内皮细胞功能障碍, 除使血小板黏附聚集在损伤的内膜表面, 极易引起血栓的形成外, 还促使组织因子、血小板活化因子的表达, 加速血小板的聚集与活化。由此推测 OSAS 血小板活性增强是易于并发心脑血管疾病的一个重要危险因素。nCPAP 是治疗 OSAS 的主要方法, 由于 nCPAP 能扩张 OSAS 者睡眠时易萎陷的上气道, 保持上气道的开放, 降低气道阻力, 减少呼吸功耗改善肺的顺应性, 增加功能残气量, 纠正夜间缺氧, 睡眠质量也明显改善^[11], 本文显示了经 nCPAP 治疗后, OSAS 组血小板活性的显著下降, PSG 监测结果显示 AHI 明显降低, 睡眠期最低血氧饱和度明显增高, 说明 nCPAP 治疗能减少血小板的聚集与活化的能力。测定 OSAS 患者 CD62P 的表达水平, 了解 OSAS 患者的血小板功能状况, 对临床医生进行 OSAS 患者病情危险性的评估, 选择合适的治疗措施, 减少 OSAS 相关心脑血管血栓性疾病的发生有一定的指导意义。

参考文献

- [1] Young T, Palta M, Dempsey, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults [J]. N Engl J Med, 1993, 328:1230—1235.
- [2] Grote L, Ploch T, Heitmann J, et al. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 160:1875—1882.
- [3] Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea as a risk factor for hypertension: population study [J]. Brith Med J, 2000, 320:479—482.
- [4] Hung J, Whitford E, Parsons R, et al. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men [J]. Lancet, 1990, 336:261—264.
- [5] Hui DS, Choy DK, Wong KS, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing and CPAP compliance: results in a group of Chinese patients post first-ever ischemic stroke [J]. Chest, 2002, 122:852—860.
- [6] 刘泽林, 贺石林, 李家增, 等. 血栓性疾病的诊断与治疗[M]. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000.42—52.
- [7] 中华医学会呼吸病学会. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 2(4):195.
- [8] Bokinsky G, Miller M, Ault K, et al. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure: a preliminary investigation[J]. Chest, 1995, 108:625—630.
- [9] Merten M, Thiagarajan P. P-selection in arterial thrombosis[J]. Z Kardiol, 2004, 93(11):855—863.
- [10] 欧阳锡林, 刘景汉, 石群, 等. 优化流式细胞术测定保存血小板 CD62p 表达[J]. 中国实验血液学杂志, 2002, 10(5):462—465.
- [11] Teschler H, Farhat AA, Exner V, et al. Autoset nasal CPAP titration: constancy of pressure, compliance and effectiveness at 8 month follow-up[J]. Eur Respir J, 1997, 10:2073—2078.