

nCPAP 治疗对 OSAHS 患者血清瘦素水平的影响

范敏娟¹⁾, 海冰²⁾, 张涛²⁾, 赵国厚¹⁾,

(1) 昆明医科大学第二附属医院干部医疗科; 2) 呼吸科, 云南昆明 650101)

[摘要] **目的** 评价经鼻持续气道正压通气 (nCPAP) 治疗对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 患者血清瘦素水平及胰岛素抵抗的影响, 探讨 OSAHS 患者血清瘦素水平和胰岛素抵抗的关系. **方法** 对 16 例中重度 OSAHS 患者进行 nCPAP 治疗, 治疗前后进行睡眠监测 (PSG), 记录睡眠呼吸监测的相关指标, 检测空腹血糖 (FBG)、空腹血清瘦素及空腹胰岛素水平, 采用稳态模型评估法 (HOMA) 评价并计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR), 对比 nCPAP 治疗前后各指标的差异, 并对治疗后空腹血清瘦素水平的变化及胰岛素抵抗的变化与睡眠各参数的变化进行相关分析. **结果** nCPAP 治疗前后空腹血清瘦素水平有差异 ($P < 0.01$), 而 HOMA-IR、FBG、胰岛素、BMI 差异不明显 ($P > 0.05$), 瘦素水平的变化与最低血氧饱和度的变化及 AHI 的变化呈正相关. **结论** nCPAP 治疗可降低 OSAHS 患者的血清瘦素水平, 改善睡眠呼吸紊乱, 但胰岛素抵抗及空腹血糖无明显变化, 治疗后瘦素水平的变化与最低氧饱和度及 AHI 的改善有关, 提示在 OSAHS 患者中改善睡眠呼吸紊乱的重要性.

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 瘦素; 胰岛素抵抗; 呼吸暂停低通气指数; 经鼻持续气道内正压

[中图分类号] R563.8; R442.8; R563.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 10-0131-04

The Effects of Nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP) Treatment on Fasting Serum Leptin Concentration in Patients with OSAHS

FAN Min-juan¹⁾, HAI Bing²⁾, ZHANG Tao²⁾, ZHAO Guo-hou¹⁾

(1) Dept. of Cadre; 2) Dept. of Pneumology, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the effects of nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) treatment on fasting serum leptin concentration and insulin resistance in patients with OSAHS. **Methods** Fasting serum leptin levels, FPG, FINS, HOMA-IR, BMI, AHI, ESS, the lowest oxygen saturation, the mean oxygen saturation (Spo₂) and the sleep time of oxygen saturation below 90% were measured before and after on nCPAP in 16 moderate-severe OSAHS patients. The correlations of the change of serum leptin levels, the change of insulin resistance and indicators of the change of OSAHS with treatment were analyzed. **Results** The serum leptin levels, AHI, the sleep time of oxygen saturation below 90%, ESS were significantly decreased after nCPAP treatment ($P < 0.01$), the nocturnal lowest SpO₂ and the nocturnal average SpO₂ were significantly increased after nCPAP treatment ($P < 0.01$), while HOMA-IR, FBG, FINS and BMI did not change after treatment. The change of serum leptin levels was positively correlated with the change of the nocturnal lowest SpO₂ and the change of AHI in OSAHS patients with treatment. **Conclusion** nCPAP therapy can reduce the serum leptin levels, improve sleep-disordered breathing, but can not improve insulin resistance and fasting serum glucose, the change of serum leptin levels is correlated with the change of the nocturnal lowest SpO₂ and the change of AHI in OSAHS patients with nCPAP treatment, indicating the importance of improving sleep-disorder in OSAHS patients.

[Key words] Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; Leptin; Insulin resistance; Apnea hypoventilation index; Nasal continuous airway positive pressure

[作者简介] 范敏娟 (1972~), 女, 云南通海县人, 医学硕士, 副主任医师, 主要从事老年呼吸病临床工作.

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 是对人体危害极大的疾病, 与代谢综合征关系较密切, 可增加心脑血管疾病的发病率及死亡率, 治疗 OSAHS 成为降低并发症、阻止病情发展的关键, 经鼻持续气道正压通气治疗 (nCPAP) 目前已成为治疗中重度 OSAHS 患者的首选治疗方法。

瘦素是由脂肪细胞分泌的一种抗肥胖的脂肪因子, 参与糖、脂肪代谢, 也可能参与了胰岛素抵抗的发生。有研究表明^[1]OSAHS 患者存在着高瘦素血症、瘦素抵抗及胰岛素抵抗, 血清瘦素的水平可以反映 OSAHS 病情的严重程度, 随着血清瘦素水平的增高, OSAHS 病情越严重^[2]。nCPAP 治疗是否会影响血清瘦素水平及胰岛素抵抗, 国内外报道不一^[1,3-5]。本研究通过对比中重度 OSAHS 患者 nCPAP 治疗前后的瘦素水平及胰岛素抵抗的变化, 评价 nCPAP 对 OSAHS 患者血清瘦素水平及胰岛素抵抗的影响, 探讨 OSAHS 患者血清瘦素水平和胰岛素抵抗的关系, 可望为进一步研究 OSAHS 发生胰岛素抵抗及瘦素抵抗的发病机制提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 病例入选标准 选择从 2011 年 1 月至 2012 年 6 月到昆明医学院第二附属医院呼吸科及耳鼻喉科就诊, 通过多导睡眠监测仪检查后确诊为中重度 OSAHS 愿意接受 nCPAP 治疗患者 19 例。所有病例之前均未诊断过 OSAHS, 也未接受过相关治疗。

1.1.2 病例排除标准 患感染性疾病和其他慢性疾病如肝肾功能衰竭、阻塞性和限制性肺疾病合并呼吸衰竭, 甲状腺功能亢进或减低、糖尿病、垂体及肾上腺等内分泌疾病, 高血压、结缔组织病、恶性肿瘤、既往诊断过或接受过治疗的 OSAHS、充血性心衰、心梗、中风、精神病、神经肌肉疾患、正在进行药物治疗的肥胖、使用激素治疗者。

1.2 研究方法

1.2.1 数据收集 19 例患者于初次诊断 1 周内再次到实验室进行压力滴定治疗, 选择自动压力滴定档, 予澳大利亚 ResMed sullivan autoset 睡眠呼吸诊疗系统对其进行压力滴定, 压力滴定后由患者自行购买呼吸机进行家庭 nCPAP 治疗, 每周至少治疗 5 晚, 每晚治疗时间 > 5 h, 治疗期间不改变

原来的生活方式及习惯。治疗开始 1 周后随访 1 次, 以后每隔半月随访 1 次, 直至随访满 3 月。主要采取电话随访的方式, 治疗过程出现明显的不适的患者建议返院解决问题。随访结束后查看其呼吸机累积工作时间, 以平均每晚 5 h 以上治疗为依从性良好, 其中有 3 名患者由于不能耐受呼吸机治疗而选择其他治疗方法。

16 例 OSAHS 患者行 nCPAP 治疗前后均行多导睡眠监测仪进行整晚持续 7 h 以上的睡眠呼吸监测, 并于监测当晚记录血压、身高、体重, 计算体块指数 (BMI),

$$BMI = \frac{\text{体重}}{\text{身高}^2} \quad (\text{kg/m}^2)$$

以 Epworth 嗜睡评分 (epworth sleepiness scale, ESS) 进行嗜睡评分评估。监测结束后, 记录呼吸暂停低通气指数 (apnea-hypopnea index, AHI)、最低血氧饱和度、平均血氧饱和度、血氧饱和度低于 90% 的睡眠时间等指标。并于监测次晨抽取肘正中静脉空腹血 (禁食 12 h 以上), 行空腹血糖检查, 采用化学发光法检测胰岛素, 放射免疫法检测瘦素, 采用稳态模型评估法 (homeostasis model assessment, HOMA) 评价并计算胰岛素抵抗指数^[6], 即

$$HOMA - IR = \frac{\text{空腹胰岛素} \times \text{空腹血糖}}{22.5}$$

1.3 统计学处理

统计分析采用 SPSS 软件, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用多元方差分析及多样本非参数检验进行组间比较, $P < 0.05$ 为有统计学意义。采用直线相关分析 (Univariate linear regression analysis) 进行相关性分析。

2 结果

2.1 nCPAP 治疗前后各参数的变化情况

中重度 OSAHS 患者中有 19 名进行 nCPAP 治疗, 最终入选 16 名, 脱落 3 名, 治疗时间平均 (3.45 ± 0.26) 月, 平均每天为 (6.6 ± 0.4) h, 治疗压力 (11.5 ± 2.0) cmH₂O。所有患者治疗后睡眠紊乱改善, 白天嗜睡减轻, ESS 评分改善, 从 (13.33 ± 2.12) 降低至 (7.44 ± 1.17) ($P = 0.001$); AHI 从 (53.61 ± 5.81) 降至 (6.76 ± 1.16) ($P < 0.001$); 最低 SpO₂ 从 (74.73 ± 3.43) 升至 (90.32 ± 0.99) ($P = 0.002$); 平均 SpO₂ 从 (88.23 ± 1.07) 升至 (96.16 ± 0.47) ($P = 0.003$); 氧饱和度低于 90% 的睡眠时间从 (189.45 ± 5.77)

降至 (20.56 ± 3.53) ($P = 0.001$); 瘦素水平从 (9.45 ± 1.23) 降至 (6.05 ± 1.14) ($P < 0.01$); 而 HOMA-IR、BMI 和 FBG 治疗前后差异没有统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1.

2.2 nCPAP 治疗前后瘦素水平的改变与睡眠参数

的变化相关分析

结果表明治疗前后瘦素水平的变化与最低氧饱和度的改善 ($r = 0.773$, $P = 0.041$) 和 AHI 的改善 ($r = 0.883$, $P = 0.008$) 呈正相关, 见表 2

表 1 nCPAP 治疗前后各参数的变化情况 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 1 The changes of each index before and after nCPAP treatment ($\bar{x} \pm s$)

项 目	治疗前 ($n = 19$)	治疗后 ($n = 16$)	治疗前后的变化
BMI (kg/m^2)	32.10 ± 2.81	31.82 ± 2.63	0.64 ± 0.76
AHI (次/h)	47.61 ± 5.81	6.76 ± 1.16	$40.75 \pm 6.62^{**}$
LSpO ₂ (%)	74.73 ± 3.43	90.32 ± 0.99	$12.35 \pm 3.18^{**}$
MSpO ₂ (%)	88.23 ± 1.07	96.16 ± 0.47	$8.37 \pm 1.34^{**}$
90%T (min)	189.45 ± 5.77	20.56 ± 3.53	$157.77 \pm 5.68^{**}$
Leptin (ng/mL)	9.45 ± 1.23	6.05 ± 1.14	$3.72 \pm 1.26^{**}$
ESS (分)	13.33 ± 2.12	7.44 ± 1.17	$6.67 \pm 2.43^{**}$
HOMA-IR	4.96 ± 3.01	4.24 ± 2.97	0.87 ± 1.2
FPG (mmol/L)	4.28 ± 0.87	4.16 ± 0.69	0.15 ± 0.27
FINS (uIU/mL)	19.23 ± 3.47	18.59 ± 4.21	1.34 ± 3.69

注: Leptin:瘦素; HOMA-IR:胰岛素抵抗指数; FPG:空腹血糖; FINS:空腹胰岛素; L-SpO₂:睡眠最低 SpO₂; M-SpO₂:睡眠平均 SpO₂; 90%T:SpO₂ < 90% 的睡眠时间; Ess: Epworth 嗜睡评分. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 2 治疗前后瘦素的变化和最低 SpO₂、AHI 的变化的相关性

Tab. 2 The correlation between the changes of Leptin and the changes of minimum SpO₂ and AHI before and after nCPAP treatment

项 目	r	P
Change-LSpO ₂	0.643	0.046
Change-AHI	0.796	0.004

3 讨论

瘦素作为肥胖基因的产物与胰岛素之间存在双向调节作用, 也可能参与了胰岛素抵抗的发生. 瘦素是属于脂肪因子类的激素, 主要由白色脂肪细胞分泌, 参与糖、脂肪代谢. 胰岛素刺激瘦素分泌, 而瘦素水平增加又可以抑制胰岛素的分泌, 影响胰岛素的作用, 使二者处于动态平衡, 保持机体能量平衡和体重稳定. 具有高瘦素血症的肥胖个体易出现胰岛素抵抗, 高水平的瘦素还可抑制胰岛素在脂肪细胞中的多种代谢作用, 间接加重及促进胰岛素抵抗的发生.

OSAHS 的发病因素很多, 肥胖是其中一个重要的致病因素, 瘦素不仅能影响肥胖患者总体脂肪水平, 而且能影响脂肪的分布, 特别是外周脂肪的分布. OSAHS 患者出现血清瘦素水平升高的同时发现有体脂分布失衡, 有相对过多的脂肪分布于颈部和内脏, 脂肪的堆积与分布不均匀导致

气道狭窄, 加上过多的内脏脂肪的不利影响, 促使睡眠时气道塌陷甚至闭塞, 肺容量减小引起低氧血症和高碳酸血症, 加重了 OSAHS 的病情. OSAHS 治疗的根本目的是改善患者症状, 纠正缺氧及睡眠紊乱, 减少患者发生心脑血管疾病的危险性和死亡率, 最终降低 OSAHS 相关疾病的患病率和死亡率, 改善和提高患者的生活和生命质量. 目前 OSAHS 的治疗大致分为手术和非手术治疗, CPAP 治疗是目前非手术治疗的主要方法, 已成为中重度 OSAHS 患者的首选治疗方法.

本研究发现经过 3 月的 nCPAP 治疗后 OSAHS 患者瘦素水平明显下降, 但 BMI 及 HOMA-IR 无明显变化, 同时伴有 AHI 的显著降低, 睡眠平均血氧饱和度及睡眠最低血氧饱和度的上升, 表明 OSAHS 患者规律有效的 nCPAP 治疗可降低瘦素水平, 改善呼吸紊乱. 目前 nCPAP 治疗 OSAHS 患者导致瘦素水平下降国内外已有报道, IP^[1] 的研究报道经 6 月 nCPAP 治疗后瘦素水平下降, 但胰岛素敏感性及体重无明显改变. Harsch^[3,7] 的研究发现 nCPAP 治疗后瘦素水平下降, 但胰岛素抵抗指数没有相应的降低. 本研究中 nCPAP 治疗的 OSAHS 患者以重度及肥胖患者居多, 瘦素水平下降可能与重度及肥胖 OSAHS 患者交感神经兴奋性较高及炎症影响较明显有关, 尽管 BMI 无变化, 但可能体内的脂肪分布已发生了改变, 出现了内脏脂肪下降. Sanne

的^[8]研究中 59 名治疗后 AHI < 5 次/h 的 OSAHS 患者瘦素水平下降最明显, 而治疗后 AHI > 5 次/h 的 26 名 OSAHS 患者瘦素水平不但不下反而升高, 尽管其治疗后 AHI 比治疗前下降了 50%, 表明肥胖 OSAHS 患者中瘦素水平的升高主要是由于 OS-AHS 导致. 本组患者治疗后 AHI 下降接近正常, 但体重变化不明显, 瘦素水平的变化与睡眠呼吸紊乱即 AHI、睡眠最低血氧饱和度的变化相关, 证实瘦素水平的变化与 OSAHS 夜间呼吸紊乱的改善程度有关, 也提示瘦素的这种变化是独立于 BMI 之外的, 与 OSAHS 本身有关, 进一步表明瘦素水平的增高与 OSAHS 导致的睡眠呼吸紊乱有关, 独立于肥胖. 证明有效的 nCPAP 治疗可改善睡眠呼吸紊乱, 也强调 nCPAP 高效治疗的重要性, 应力求使呼吸紊乱降到最低, 最大限度的改善低通气或呼吸暂停导致的夜间缺氧.

本研究表明经 nCPAP 治疗后 HOMA-IR、胰岛素及空腹血糖无明显变化, Cuhadaroglu^[9]的研究也表明经 2 周及 2 月 nCPAP 治疗后, OSAHS 患者瘦素水平下降, HOMA- β (β 细胞胰岛素分泌量) 增加, 但 HOMA-s (胰岛素敏感性)、HOMA-IR、血糖、胰岛素水平无明显改变. 也有研究表明 nCPAP 治疗不改善胰岛素敏感性的报道^[10,11]. HOMA-IR 无变化的可能原因是: (1) 肥胖对血糖控制及胰岛素抵抗的影响比 OSAHS 对胰岛素抵抗的影响更占优势, 即 OSAHS 对胰岛素抵抗的独立影响相对 BMI 来说较小, 在 BMI 无变化的情况下不易被检测到; 且 nCPAP 治疗者多为肥胖的个体, 提示肥胖对血糖的影响一直存在; (2) 样本量过少、治疗时间过短也可能是一个重要的因素, OSAHS 中的胰岛素抵抗存在的时间较长, 治疗时间过短不能马上纠正其代谢紊乱和内分泌功能; (3) 本研究是以 HOMA-IR 来评价胰岛素抵抗, 与其他研究用血糖钳技术来评价胰岛素敏感性有一定的关系; (4) 体重的改变和脂肪的重新分布尤其要被考虑到是影响胰岛素抵抗的重要因素, 治疗时间过短可能不能影响脂肪的重新分布; (5) 患者对 nCPAP 治疗的顺应性不同.

综上所述, 有效的 nCPAP 治疗可以降低瘦素水平, 独立于肥胖之外, 瘦素水平的降低与 AHI 的改善有关, 但 3 月的 nCPAP 治疗没有明显改善空腹血糖及胰岛素抵抗. nCPAP 治疗可降低 OS-AHS 患者体内升高的瘦素水平, 改善睡眠呼吸紊乱, 但 BMI、胰岛素抵抗及血糖无明显变化, 进一步说明 OSAHS 是导致瘦素水平增高的原因, 独立于肥胖; nCPAP 治疗后瘦素水平的变化与最低氧

饱和度及 AHI 的变化有关, 提示在 OSAHS 患者中改善睡眠呼吸紊乱的重要性.

研究的局限性是样本量过少, 胰岛素抵抗近似用 HOMA-IR 来表示有局限, OSAHS 发病机制较复杂, 混杂因素较多, nCPAP 治疗组仅局限于自身对照、随访时间过短. 应扩大样本量及增加对照, 深入研究 OSAHS 合并其它疾病时瘦素及胰岛素抵抗的关系及机制, 以及 OSAHS 中瘦素受体基因的情况.

[参考文献]

- [1] IP M S, LAM K S, HO C, et al. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea [J]. *Chest*, 2000, 118(3):580 - 586.
- [2] OZTURK L, UNAL M, TAMER L, et al. The association of the severity of obstructive sleep apnea with plasma leptin levels [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003, 129(5):538 - 540.
- [3] HARSCH IA, SCHAHIN S P, RADESPIEL-TROGER M, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 169(2):156-162.
- [4] 黄蓉, 黄席珍, 王惠阁, 等. 经鼻持续气道内正压通气治疗对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征瘦素水平及代谢紊乱的影响[J]. *中国医学科学院学报*, 2004, 26(4):168 - 171.
- [5] DRUMMOND M, WINCK J C, GUIMARAES J T, et al. Autoadjusting-CPAP effect on serum leptin concentrations in obstructive sleep apnoea patients[J]. *Pulm Med*, 2008, 8(21):1 471 - 2 466
- [6] MAKINO S, HANDA H, SUZUKAWA K, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome, plasma adiponectin levels, and insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxford)*, 2006, 64(8): 12 - 19.
- [7] HARSCH IA, SCHAHIN S P, BRUCKNER K, et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes [J]. *Respir*, 2004, 71(3): 252 - 259.
- [8] SANNER B M, KOLLHOSSER P, BUECHNER N, et al. Influence of treatment on leptin levels in patients with obstructive sleep apnoea [J]. *Eur Respir*, 2004, 23(4): 601 - 604.
- [9] CUHADAROGLU C, UTKUSAVAS A, OZTURK L, et al. Effects of Nasal CPAP Treatment on Insulin Resistance, Lipid Profile, and Plasma Leptin in Sleep Apnea [J]. *Lung*, 2009, 187(4):75 - 81.
- [10] SAARELAINEN S, LAHTELA J, KALLONEN E, et al. Effect of nasal CPAP treatment on insulin sensitivity and plasma leptin[J]. *Sleep Res*, 1997, 6(6):146 - 147.
- [11] SMURRA M, PHILIP P, TAILLARD J, et al. CPAP treatment does not affect glucose-insulin metabolism in sleep apneic patients[J]. *Sleep Med*, 2001, 2(3):207 - 213.

(2014-06-20 收稿)