

超敏 C-反应蛋白和胰岛素敏感指数在儿童 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征中的变化

陈军¹ 多力坤²

(1. 广东医学院附属深圳市第三人民医院儿科, 广东 深圳 518112;
2. 新疆医科大学第一附属医院儿科, 新疆 乌鲁木齐 830054)

【摘要】 目的 探讨阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAHS)患儿超敏 C-反应蛋白(hsCRP)和胰岛素敏感指数(ISI)的变化。方法 51例患儿分为 OSAHS组(29例)和原发性鼾症(PS)组(22例)。均实施多导睡眠监测仪(PSG)检测,分别测体重指数(BMI)、hsCRP、血脂、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(INS),计算 ISI。结果 与 PS 组比较,OSAHS 组的呼吸暂停通气指数(AHI)增高(13.2 ± 9.2 vs 1.2 ± 1.1 , $P < 0.05$);OSAHS 组的最低血氧饱和度(LSaO₂)低于 PS 患儿 [$(78.5 \pm 5.4)\%$ vs $(87.4 \pm 3.7)\%$, $P < 0.05$];OSAHS 组的 hsCRP 高于 PS 组 (2.8 ± 2.7 mg/L vs 0.6 ± 0.9 mg/L, $P < 0.05$);OSAHS 组的 ISI、血脂与 PS 组的差异无统计学意义。OSAHS 组的 hsCRP 与 LSaO₂ 呈负相关 ($r = -0.531$, $P < 0.05$)。结论 OSAHS 患儿 hsCRP 水平增高,可能与日后心血管疾病的发生相关,应早期给予干预。
[中国当代儿科杂志,2011,13(3):208-211]

【关键词】 睡眠呼吸暂停低通气综合征;超敏 C-反应蛋白;胰岛素敏感指数;儿童

【中图分类号】 R725 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2011)03-0208-04

Changes of high-sensitivity CRP and insulin sensitivity index in children with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome

CHEN Jun, DUO Li-Kun. Department of Pediatrics, Third Shenzhen People's Hospital, Guangdong Medical University, Shenzhen, Guangdong 518112, China (Duo L-K, Email: docdk@tom.com)

Abstract: Objective To investigate the levels of high-sensitivity CRP (hsCRP) and insulin sensitivity index (ISI) in children with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods** Twenty-nine children with OSAHS and 22 children with primary snoring (PS) were enrolled. Polysomnography was performed. Body mass index (BMI), hsCRP, serum lipids, fasting plasma glucose (FPG), and insulin (INS) were measured. ISI was calculated. **Results** The apnea hypopnea index (AHI) in the OSAHS group was higher than that in the PS group (13.2 ± 9.2 vs 1.2 ± 1.1 ; $P < 0.05$). The lowest oxygen saturation (LSaO₂) in the OSAHS group was lower than that in the PS group [$(78.5 \pm 5.4)\%$ vs $(87.4 \pm 3.7)\%$; $P < 0.05$]. The values of hsCRP in the OSAHS group was higher than those in the PS group (2.8 ± 2.7 mg/L vs 0.6 ± 0.9 mg/L; $P < 0.05$). There were no significant differences in the ISI and serum lipids between the two groups. The hsCRP level was negatively correlated with LSaO₂ in the OSAHS group ($r = -0.531$, $P < 0.05$). **Conclusions** The hsCRP level increases in children with OSAHS. The increased hsCRP level might be associated with an increased risk of cardiovascular diseases.
[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13(3):208-211]

Key words: Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; High-sensitivity CRP; Insulin sensitivity index; Child

儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是指睡眠过程中频繁的部分或全部上气道阻塞扰乱睡眠过程中的正常通气和睡眠结构而引起的一系列病理生理变化。原发性鼾症是指不伴有阻塞性呼吸暂停、睡眠中频繁觉醒或气体交换异常的打鼾。美国

儿童 OSAHS 患病率大约为 2%,而习惯性打鼾为 7%~9%^[1]。我国儿童睡眠障碍总发生率为 27.11%,其中睡眠中鼾症频繁的发生率为 5.7%,睡眠呼吸暂停为 0.4%,阻塞性呼吸暂停的男女比例在儿童期大约为 1:1,青春期这一比例开始上升,到成年期达到 2:1,甚至更高^[2]。OSAHS 的病理生

[收稿日期]2010-08-03;[修回日期]2010-09-06
[作者简介]陈军,男,硕士,主治医师。
[通信作者]多力坤,副教授。

理学特点是反复发作的低氧血症和高碳酸血症,由此导致神经体液的一系列改变。可引起组织器官缺血、缺氧,导致多器官功能损害,特别是心、肺、脑血管损害,出现儿童高血压、肺动脉高压、肺心病、夜间心律失常、充血性心力衰竭等^[3-6],其中对心脑血管的影响尤其引人注目。大量研究证实 OSAHS 儿童心血管的并发症和异常行为增加^[7-8],其中高血压和动脉粥样硬化发生的增高被认为是交感神经系统活性增强及血管内皮细胞受损的缘故^[9]。CRP 在疾病的发展过程中起了炎症介质的作用,导致了微血管炎症的发生,细胞炎性因子可导致胰岛素抵抗的发生,但 CRP、胰岛素抵抗与 OSAHS 的关系在儿童中的研究不多。本研究以原发性鼾症患儿为对照,主要评价 OSAHS 患儿中超敏 C-反应蛋白(hsCRP)和胰岛素敏感指数(ISI)的变化及意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2007年6月至2009年12月因打鼾、睡眠呼吸异常的门诊及住院患儿51例,经询问病史,体格检查,测量身高和体重,同时计算体重指数(body mass index, BMI),排除了心血管系统、呼吸系统、泌尿系统、内分泌、代谢性疾病以及神经肌肉疾病。根据2006年全国阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征专题学术会议制订的《儿童 OSAHS 的诊治指南(草案)》将51例患儿分为 OSAHS 组(轻度、重度)和原发性鼾症组(对照组)。OSAHS 组29例,男20例,女9例,年龄 6.7 ± 3.9 岁;其中轻度 OSAHS 15例(51%),中度10例(35%),重度4例(14%)。对照组22例,男15例,女7例,年龄 6.5 ± 2.5 岁。该研究获得家长知情同意。

1.2 诊断标准

1.2.1 儿童 OSAHS 诊断标准依据2006年《儿童 OSAHS 的诊治指南(草案)》并参考国内外其他文献,即:睡眠过程中口鼻气流量较基础水平降低50%以上,持续时间 ≥ 6 s,伴血氧饱和度下降 $\geq 4\%$ 为低通气;口鼻气流停止 ≥ 6 s为呼吸暂停;以呼吸暂停指数(AI) ≥ 1 次/h或呼吸暂停低通气指数(AHI) ≥ 5 次/h,伴最低血氧饱和度(LSaO₂) $\leq 92\%$ 作为儿童 OSAHS 的诊断标准。按 AHI 将 OSAHS 组又分为轻度组($5 \text{次/h} \leq \text{AHI} < 10 \text{次/h}$)、中度组($10 \text{次/h} \leq \text{AHI} < 20 \text{次/h}$)、重度组($\text{AHI} \geq 20 \text{次/h}$)。

1.2.2 原发性鼾症 诊断标准依据2006年《儿童 OSAHS 的诊治指南(草案)》:(1)睡眠时打鼾;

(2)无打鼾引起的白天症状或睡眠紊乱;(3)多导睡眠仪监测表现为:①经常在睡眠中有长时间的打鼾;②睡眠期间无觉醒、睡眠不受干扰、血氧饱和度和二氧化碳分压在正常范围;③表现为该年龄正常的睡眠形式;④表现为该年龄正常的睡眠中呼吸形式;⑤不符合其他睡眠障碍性疾病的诊断标准。

1.3 研究方法

1.3.1 多导睡眠仪监测 患儿在完全熟悉睡眠监测室环境后,于夜间采用澳大利亚 COMPUM EDICS 公司 E 系列多导睡眠监测仪进行监测。监测从当晚就寝至次日早晨觉醒连续检查至少7h。检测项目包括口鼻气流、胸腹运动、SaO₂等指标,根据监测结果计算平均心率、AHI、LSaO₂等。

1.3.2 血清 hsCRP 及胰岛素敏感性的测定 所有受试者均在检查前禁食12h以上,于次日清晨7时抽取静脉血测 hsCRP、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(INS),计算 ISI。hsCRP 试剂为美国 G-cell 公司提供的全程 CRP 检测试剂盒。FPG 检测用氧化酶法;INS 检测采用 Roche 试剂诊断公司生产的纯 INS 试剂盒。并同时测定三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和血尿酸水平。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件和 Excel 2003 软件进行处理和分析,所有数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较用 *t* 检验,相关分析用 Pearson 积差相关分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿基本情况及多导睡眠监测数据

OSAHS 组 AHI 频率高于对照组($P < 0.01$),而 LSaO₂ 低于对照组($P < 0.01$)。见表1。

表1 两组基本情况及多导睡眠监测数据 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	平均心率 (次/min)	AHI (次/h)	LSaO ₂ (%)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)
对照组	22	85 \pm 8	1.2 \pm 1.1	87.4 \pm 3.7	6.5 \pm 2.5	16.8 \pm 3.1
OSAHS 组	29	89 \pm 9	13.2 \pm 9.2	78.5 \pm 5.4	6.7 \pm 3.9	17.8 \pm 2.4
<i>t</i> 值		0.86	6.87	6.69	0.21	1.19
<i>P</i> 值		>0.05	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05

2.2 两组血清 hsCRP 及胰岛素敏感性比较

OSAHS 组的反映胰岛素敏感性的 TG、TC、FPG、INS 及 ISI 等各项指标与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);OSAHS 组的 hsCRP 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组血清 hsCRP 及胰岛素敏感性各项指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	hsCRP (mg/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	尿酸 (mmol/L)	FPG (mmol/L)	INS (mIU/L)	ISI
对照组	22	0.6 ± 0.9	1.1 ± 0.5	7.4 ± 0.2	2.5 ± 0.2	320 ± 53	4.8 ± 0.56	87 ± 4	-3.553 ± (-0.65)
OSAHS 组	29	2.8 ± 2.7	1.2 ± 0.6	7.3 ± 0.4	2.4 ± 0.5	310 ± 66	5.1 ± 0.13	89 ± 3	-3.78 ± (-0.54)
<i>t</i> 值		2.52	0.19	0.20	1.23	1.19	0.45	1.60	0.28
<i>P</i> 值		<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.3 OSAHS 组 hsCRP 值和睡眠监测指标相关性分析

OSAHS 组 hsCRP 和 LSaO₂ 呈负相关($r = -0.531$, $P < 0.05$), 而与 AHI 和 BMI 无相关性(r 分别为 0.212 和 0.162, $P > 0.05$)。

3 讨论

近年逐渐认识到炎症因子在 OSAHS 发病中的意义, Lavie^[10] 提出呼吸障碍是一种氧化应激性疾病的新概念, 认为睡眠呼吸障碍可反复导致 SaO₂ 锐减和再氧合, 这种缺氧再灌注损伤产生的炎症因子、血管内皮因子、黏附因子等可能激活氧化还原敏感基因的表达, 使血管内皮细胞黏附因子亲和力增加、一氧化氮生物利用度减低、内皮细胞损害和功能减退加速, 并促进细胞周期调节基因的表达和细胞增殖, 最终导致动脉粥样硬化等心血管疾病的发生和加重。已有证据表明在成人 OSAHS 患者, 血清 CRP 升高且经 CPAP 治疗后可降低^[11-12]。CRP 是第一个被发现的急性时相蛋白, 也是诱发心血管疾病的重要危险因素^[13], 通常以微量形式存在于健康人血清中, 儿童正常值在 0.068 ~ 8.2 mg/L^[14]。临床研究表明此蛋白参与了儿童动脉硬化形成^[15], 这可能与 CRP 通过抑制一氧化氮合成酶而增加细胞黏附分子表达有关^[16], 以及通过 CRP 进入粥样硬化斑块内刺激血管内皮细胞分泌炎症因子和细胞黏附因子促进斑块内巨噬细胞摄取低密度脂蛋白有关^[17]。

本研究结果显示: OSAHS 患儿血清 hsCRP 水平高于对照组, 提示 OSAHS 患儿由于夜间睡眠期间反复的低氧事件导致了炎症反应, 这与成人的一些研究相符^[18]。Gozal 等^[19] 研究发现, 原发性鼾症患儿的 CRP 低于 OSAHS 儿童, 而且 OSAHS 合并认知异常患儿的 CRP 高于 OSAHS 认知正常的儿童。

有研究表明, BMI 及血脂与 CRP 有正相关性^[20], 但也存在一些争议^[21]。本研究未发现它们之间的相关性, 可能与参加此研究的肥胖儿童较少、年龄较小有关。

剥夺健康人的睡眠会导致糖耐量和胰岛素敏感

性下降。在成人的一些研究中已发现 OSAHS 患者中出现血糖升高和胰岛素抵抗, 并且 CRP 的升高水平与血糖 / 胰岛素水平及胰岛素抵抗有相关性^[22]。本研究 OSAHS 组与对照组的血糖水平和胰岛素敏感性差异无显著性。Vikram 等^[23] 在对 324 例 14 ~ 25 岁个体的研究中也得出了同样的结论。

综上所述, OSAHS 患儿 hsCRP 增高, 可能导致 OSAHS 患儿心血管病变, 故应尽早给予干预措施, 降低远期心血管疾病的发病率和死亡率。

[参 考 文 献]

- [1] Carroll JL. Obstructive sleep-disordered breathing in children; new controversies, new directions[J]. Clin Chest Med, 2003, 24(2): 261-282.
- [2] 刘玺诚, 卢秀英, 崔振泽. 全国 8 城市 2-12 岁儿童睡眠状况流行病学调查[J]. 睡眠医学, 2004, 1(1): 4-7.
- [3] Guilleminault C, Korobkin R, Winkle R. A review of 50 children with obstructive sleep apnea syndrome [J]. Lung, 1981, 159(5): 275-287.
- [4] Leung LC, Ng DK, Lau MW, Chan CH, Kwok KL, Chow PY, et al. Twenty-four-hour ambulatory BP in snoring children with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Chest, 2006, 130(4): 1009-1017.
- [5] Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death[J]. N Engl J Med, 2005, 353(19): 2034-2041.
- [6] Javaheri S, Parker TJ, Liming JD. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations[J]. Circulation, 1998, 97(21): 2154-2159.
- [7] Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Dayyat E, Gozal D. Pediatric obstructive sleep apnea; complications, management, and long-term outcomes[J]. Proc Am Thorac Soc, 2008, 5(2): 274-282.
- [8] Katz ES, D'Ambrosio CM. Pathophysiology of pediatric obstructive sleep apnea[J]. Proc Am Thorac Soc, 2008, 5(2): 253-262.
- [9] Tharaux PL. Effect of sleep apnea syndrome on the vascular endothelium[J]. Rev Neurol (Paris), 2003, 159(11 Suppl): 6S102-6S106.
- [10] Lavie L. Oxidative stress - a unifying paradigm in obstructive sleep apnea and comorbidities[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2009, 51(4): 303-312.
- [11] Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea [J]. Circulation, 2002, 105(21): 2462-2464.
- [12] Ishida K, Kato M, Kato Y, Yanagihara K, Kinugasa Y, Kotani

- K. Appropriate use of nasal continuous positive airway pressure decreases elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Chest*, 2009, 136(1):125-129.
- [13] Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(14):1387-1397.
- [14] 沈立松. 急性时相蛋白 C-反应蛋白的临床意义[J]. *临床儿科杂志*, 2003, 21(4): 253-256.
- [15] Larkin EK, Rosen CL, Kirchner HL, Storfer-Isser A, Emancipator JL, Johnson NL, et al. Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleep-disordered breathing and sleep duration[J]. *Circulation*, 2005, 111(15):1978-1984.
- [16] Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells[J]. *Circulation*, 2002, 106(12):1439-1441.
- [17] O'Brien LM, Serpero LD, Gozal D. Plasma adhesion molecules in children with sleep-disordered breathing[J]. *Chest*, 2006, 129(4): 947-953.
- [18] Kokturk O, Ciftci TU, Mollarecep E, Ciftci B. Elevated C-reactive protein levels and increased cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Int Heart J*, 2005, 46(5): 801-809.
- [19] Gozal D, Crabtree VM, Sans Capdevila O, Witcher LA, Kheirandish-Gozal L. C-reactive protein, obstructive sleep apnea, and cognitive dysfunction in school-aged children[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(2): 188-193.
- [20] Li AM, Chan MH, Yin J, So HK, Ng SK, Chan IM, et al. C-reactive protein in children with obstructive sleep apnea and the effects of treatment[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2008, 43(1): 34-40.
- [21] Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea[J]. *Chest*, 2004, 125(1):112-117.
- [22] Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(12):1590-1595.
- [23] Vikram NK, Misra A, Pandey RM, Dwivedi M, Luthra K, Dhingra V, et al. Association between subclinical inflammation & fasting insulin in urban young adult north Indian males[J]. *Indian J Med Res*, 2006, 124(6): 677-682.

(本文编辑:俞 燕)

· 消息 ·

2011 年国家级继续教育项目《儿童免疫性疾病研讨班》通知

2011 年国家级继续教育项目《儿童免疫性疾病研讨班》[2011-06-01-087 (国)]将于 2011 年 6 月 3~5 日在广东省广州市珠江新城召开,主题是“儿科临床免疫相关性疾病的诊治”。内容主要包括小儿过敏性变态反应性疾病、自身免疫性疾病、免疫缺陷病、感染与免疫四个方面。研讨班将对疑难病例进行讨论及实习,本班将邀请杨锡强教授、何晓琥教授、香港刘宇隆及李子良教授、中华儿科学会免疫学组及风湿病协作组部分正副组长赵晓东教授等授课。与会代表可获得继续教育 I 类学分。本研讨班紧密结合临床,兼顾科研,内容实用先进。望广大儿科医务人员踊跃报名参与。注册费:980 元/人,资料费:80 元/本。食宿费自理。项目负责人:广州市妇女儿童医疗中心、广州市儿童医院过敏免疫风湿科曾华松主任,具体联系人:任琪医师,手机 15902066171,电子邮箱:doudou86-ren@163.com。