

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.34.008

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清 S100A12 水平的研究*

张 鹏¹,程习辉¹,张 华¹,欧阳松云²,李文龙¹,郭林清¹,徐 超¹,祖育娜¹,武永新³

(1. 郑州大学附属郑州中心医院呼吸科 450000;2. 郑州大学第一附属医院呼吸科,河南郑州 450000;
3. 郑州大学附属郑州中心医院心内科 450000)

[摘要] **目的** 探讨 S100A12 与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)的相关性及意义。**方法** 选择 OSAHS 患者 53 例为 OSAHS 组,选择体检的健康志愿者 46 例为对照组,比较两组血清 S100A12 及 hs-CRP 水平,并分别与 epworth 嗜睡评分(ESS)、呼吸暂停低通气指数(AHI)、最低血氧饱和度(L-SpO₂)进行相关性分析。**结果** 两组 ESS 评分、BMI、AHI、L-SpO₂、hs-CRP、S100A12 比较差异均有统计学意义($P<0.05$);重度 OSAHS 组 hs-CRP 值明显高于轻度 OSAHS 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。中度 OSAHS 组 hs-CRP 值与轻度组、重度组比较差异均无统计学意义($P>0.05$);重度组 S100A12 值明显高于中度组及轻度组,中度组 S100A12 高于轻度组,组间比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。hs-CRP 与 ESS、AHI 呈正相关($r=0.822, 0.787, P<0.01$),与 L-SpO₂ 呈负相关($r=-0.740, P<0.01$);S100A12 与 ESS、AHI 呈正相关($r=0.707, 0.807, P<0.01$),与 L-SpO₂ 呈负相关($r=-0.670, P<0.01$)。**结论** S100A12 与 OSAHS 具有相关性,OSAHS 越严重 S100A12 值越高,S100A12 可作为新的预测 OSAHS 患者心血管疾病风险的指标。

[关键词] 睡眠呼吸暂停,阻塞性;S100A12;相关性

[中图法分类号] R743.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)34-4780-03

Study on serum S100A12 level in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome*

Zhang Peng¹,Cheng Xiuhui¹,Zhang Hua¹,Ouyang Songyun²,Li Wenlong¹,Guo Linqing¹,Xu Chao¹,Zu Yuna¹,Wu Yongxin³

(1. Department of Respiratory Medicine, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China; 2. Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China; 3. Department of Cardiology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation and significance of S100A12 with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods** Fifty-three patients with OSAHS were chosen as OSAHS group and 46 healthy volunteers were chosen as control group. The levels of S100A12 and hs-CRP in the two groups were compared, and its relationship with those of epworth (ESS), apnea hypopnea index (AHI), and minimum blood oxygen saturation (L-SpO₂) were analysed. **Results** The scores of ESS, BMI, AHI, L-SpO₂, hs-CRP and S100A12 in two groups were statistically significant ($P<0.05$). The severity of hs-CRP in severe OSAHS group was significantly higher than that of mild OSAHS group ($P<0.05$). There was no significant difference in hs-CRP between moderate OSAHS group and mild OSAHS group and severe group ($P>0.05$). The level of S100A12 in severe OSAHS group was significantly higher than that of moderate OSAHS group and OSAHS mild group ($P<0.05$). The level of S100A12 in moderate moderate group was significantly higher than that of mild group ($P<0.01$). hs-CRP was negatively correlated with ESS and AHI ($r=0.822, 0.787, P<0.01$), was positively correlated with L-SpO₂ ($r=-0.740, P<0.01$), S100A12 was positively correlated with ESS and AHI ($r=0.707, P<0.01$), and negatively correlated with ESS and AHI ($r=0.707, 0.807, P<0.01$), and negatively correlated with with L-SpO₂ ($r=-0.670, P<0.01$). **Conclusion** S100A12 is associated with OSAHS. The higher the severity of OSAHS, the higher the S100A12 value, which can be used as a new predictor of cardiovascular disease risk in OSAHS patients.

[Key words] sleep apnea, obstructive; S100A12; relationship

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)是一种全身性疾病,可诱发或加重高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病等,与心血管疾病密切相关^[1]。钙结合蛋白 S100A12 是新发现的心血管疾病预测因子,它可以调节单核细胞迁移,并诱导巨噬细胞表达释放炎症细胞因子,导致和加重动脉粥样硬化的形成,已成为预测冠状动脉粥样硬化性心脏病发病严重程度的独立标志物^[2]。本研究拟通过对健康志愿者及单纯 OSAHS 患者血清

S100A12 值的比较,来说明 S100A12 对评估单纯 OSAHS 患者心血管疾病风险的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2016 年 5 月因打鼾在郑州大学附属郑州中心医院呼吸科睡眠监测室行多导联睡眠监测(PSG)确诊为 OSAHS 并除外吸烟、糖尿病、高血压、冠心病、心力衰竭、脑血管疾病、哮喘、感染性疾病、肿瘤、周围血管病、风湿免疫性疾病、急慢性肾衰竭等重要脏器疾病,且近 3 个

* 基金项目:郑州市科技攻关项目(20150055)。 作者简介:张鹏(1985—),主治医师,硕士,主要从事呼吸睡眠方面研究。 △通信作者, E-mail: zhanghualuck@163.com。

表 1 两组一般情况比较(±s)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	ESS(分)	BMI(kg/m ²)	AHI(次/h)	L-SpO ₂ (%)	hs-CRP(mg/L)	S100A12(ng/mL)
对照组	46	46.83±8.04	4.21±0.81	23.58±1.55	3.58±1.28	92.59±3.07	0.27±0.93	99.26±14.74
OSAHS 组	53	47.64±9.63	8.19±0.57	25.13±2.47	27.45±14.64	78.06±4.62	0.94±0.28	134.10±14.29
<i>t</i>		-4.440	-28.56	-3.666	-11.02	18.13	-15.43	-11.922
<i>P</i>		0.661	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

月内无创伤、手术史等的单纯 OSAHS 患者 53 例,作为 OSAHS 组,其中男 40 例,女 13 例;轻度 12 例,中度 25 例;重度 16 例;选取同期在郑州大学附属郑州中心医院体检正常并经 PSG 监测排除 OSAHS 健康志愿者 46 例作为对照组,其中男 35 例,女 11 例。两组间年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 (1)所有研究对象均测量身高和体质量,并计算 BMI。(2)所有研究对象均行整晚至少 7 h PSG,记录 epworth 嗜睡评分(ESS)、睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)、平均血氧饱和度(M-SpO₂)、最低血氧饱和度(L-SpO₂);诊断标准依据美国睡眠医学会(American academy sleep medicine,AASM)睡眠及其相关事件判读手册 2014 年版。(3)在 PSG 结束后,于晨起取肘静脉血 2 mL,用加有乙二胺四乙酸(EDTA)的试管收集,待凝固后吸出血浆,-20℃冰箱存放,ELISA 法检测血清 S100A12 水平;采用免疫荧光干式定量法测定所有标本血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP),S100A12 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用成组设计的 *t* 检验,多组间的比较采用单因素方差分析及 LSD 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,两变量间的相关性分析采用 Pearson 相关分析法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组一般情况比较 对照组与 OSAHS 组比较,两组年龄差异无统计学意义($P>0.05$);两组 ESS、BMI、AHI、L-SpO₂、hs-CRP、S100A12 比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 不同严重程度的 OSAHS 患者 hs-CRP、S100A12 比较 重度 OSAHS 组 hs-CRP 值明显高于轻度 OSAHS 组,差异有统计学意义($P<0.05$);中度 OSAHS 组 hs-CRP 值与轻度组、重度组比较差异均无统计学意义($P>0.05$);重度组 S100A12 值明显高于中度组及轻度组,中度组 S100A12 高于轻度组,3 组间比较差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表 2 轻、中、重度 OSAHS 患者 hs-CRP、S100A12 比较(±s)

OSAHS 组	<i>n</i>	hs-CRP(mg/L)	S100A12(ng/mL)
轻度	12	0.73±0.01	117.69±5.72 ^b
中度	25	0.93±0.27	132.27±6.79 ^b
重度	16	1.10±0.31 ^a	149.26±12.00 ^b
<i>F</i>		7.526	48.19
<i>P</i>		0.001	0.000

^a: $P<0.01$,与轻度组比较;^b: $P<0.01$,3 组之间两两比较

2.3 OSAHS 患者血清 hs-CRP、S100A12 与 ESS、AHI、L-SpO₂ 的相关性分析 hs-CRP 与 ESS、AHI 呈正相关($r=0.822,0.787,P<0.01$),与 L-SpO₂ 呈负相关($r=-0.740,$

$P<0.01$);S100A12 与 ESS、AHI 呈正相关($r=0.707,0.807,P<0.01$),与 L-SpO₂ 呈负相关($r=-0.670,P<0.01$),见表 3。

表 3 hs-CRP、S100A12 与相关参数间的关系

项目	hs-CRP		S100A12	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
ESS	0.822	0.000	0.707	0.000
AHI	0.787	0.000	0.807	0.000
L-SpO ₂	-0.740	0.000	-0.670	0.000

3 讨 论

OSAHS 是一种全身性疾病,与心血管疾病密切相关^[3]。此类患者由于睡眠中反复呼吸暂停引起间歇性缺氧、二氧化碳潴留,通过诱发全身炎症反应、氧化应激、血管内皮损伤等机制可促进一系列炎症因子释放,同时促进冠状动脉粥样硬化的形成^[4]。流行病学研究证实,OSAHS 与冠状动脉粥样硬化性心脏病的发生存在相关性^[5]。Maekawa 等^[6]发现,OSAHS 患者患冠状动脉粥样硬化性心脏病的相对危险性是正常人的 1.2~6.9 倍,35%~40% 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者 AHI>10 次/h。目前研究普遍认为炎症反应参与冠状动脉粥样硬化的发生、发展过程^[7],从早期脂质点、条纹到斑块复合病变,出现急性冠状动脉综合征病情发生、发展过程中,都可观察到炎症因子的变化。因此寻找敏感的能够预测疾病严重程度及预后的炎症因子成为研究的热点。

近年来关于 S100A12 的研究逐渐增多,S100A12 主要由中性粒细胞分泌和表达,可以调节单核细胞迁移,并诱导巨噬细胞表达释放炎症细胞因子,导致和加重动脉粥样硬化的形成^[8],S100A12 水平在冠状动脉粥样硬化性心脏病患者中显著增高,成为能预测冠状动脉粥样硬化性心脏病发病严重程度的独立标志物^[9]。hs-CRP 是目前研究比较成熟的炎症因子,可作为独立危险因素预测心脑血管疾病发生风险^[10],且研究证实,合并重度 OSAHS 的缺血性心脏病(ischemic heart disease,IHD)患者 hs-CRP 水平较无 OSAHS 或合并轻、中度 OSAHS (AHI<40 次/h)的 IHD 患者高^[7],因此对 OSAHS 患者血清 hs-CRP 水平的检测可预知心血管疾病发生的风险。

Saito 等^[11]的研究发现,血清 S100A12 的水平与 CRP 水平呈正相关,S100A12 水平高的患者发生不良心血管事件的概率要高。S100A12 可以作为预测不良心血管事件的新生物学指标。因此,钙结合蛋白 S100A12 和 hs-CRP 都是心血管疾病的预测因子,而 hs-CRP 还和 OSAHS 相关,OSAHS 是心血管疾病的危险因素,但 S100A12 与 OSAHS 的相关性仍须进一步研究。

本研究选取的 OSAHS 患者排除了心血管、感染、内分泌、创伤等可能干扰 S100A12 水平的其他一切疾病,称为单纯

OSAHS 患者,与健康体检者血清 S100A12 及 hs-CRP 水平进行比较,发现 OSAHS 患者血清 S100A12、hs-CRP 水平明显高于健康体检者,随着严重程度增加,S100A12、hs-CRP 水平均增加,且与 AHI、ESS 评分呈正相关,与 L-SpO₂ 呈负相关,与国外 Cholidou 等^[12]的研究一致,且 OSAHS 组患者排除了可能影响 S100A12 水平的干扰因素,得出 OSAHS 与 S100A12 具有相关性这一结论更有说服力。大量文献已经证实,S100A12 可预测心血管疾病的发生风险,在实际工作中,通过对 OSAHS 患者、尤其是无并发症的 OSHAS 患者血清 S100A12、hs-CRP 水平的检测,可以及早预知心血管疾病风险,早期干预治疗,对降低心血管疾病并发症,降低病死率有重要意义。

参考文献

- [1] 睡眠呼吸暂停与心血管疾病专家共识协作组. 睡眠呼吸暂停与心血管疾病专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009,57(32):812-820.
- [2] Goyette J, Yan WX, Yamen E, et al. Pleiotropic roles of S100A12 in coronary atherosclerotic plaque formation and rupture[J]. Immunology, 2009,183(1):593-603.
- [3] 张鹏,欧阳松云,孙培宗,等. 无创正压通气对睡眠呼吸暂停综合征合并心律失常的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2013,41(9):747-750.
- [4] Turgut Celen Y, Peker Y. Cardiovascular consequences of sleep apnea: III-impact of continuous positive airway pressure treatment[J]. Anadolu Kardiol Derg, 2010,10(3):274-280.
- [5] Schulz R, Grebe M, Eisele HJ, et al. Obstructive sleep ap-

nea-related cardiovascular disease [J]. Med Klin (Munich), 2006,101(4):321-327.

- [6] Maekawa M, Shiomi T. Sleep apnea syndrome and ischemic heart disease[J]. Nippon Rinsho, 2000,58(8):1702-1706.
- [7] 李建军. 炎症在动脉粥样硬化性疾病中的作用[J]. 中华心血管病杂志, 2008,36(3):193-194.
- [8] Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2001,33(7):637-668.
- [9] Goyette J, Yan WX, Yamen E, et al. Pleiotropic roles of S100A12 in coronary atherosclerotic plaque formation and rupture[J]. Immunology, 2009,183(1):593-603.
- [10] Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 2000,343(16):1139-1147.
- [11] Saito T, Hojo Y, Ogoyama Y, et al. S100A12 as a marker to predict cardiovascular events in penitents with chronic coronary artery disease [J]. Circ J, 2012,76(11):2647-2652.
- [12] Cholidou KG, Kostakis ID, Manali ED, et al. Calprotectin: a protein related to cardiovascular risk in adult patients with obstructive sleep apnea[J]. Cytokine, 2013,61(5):917-992.

(收稿日期:2017-08-10 修回日期:2017-09-23)

(上接第 4779 页)

- al. Altered expression of gap junction connexin proteins may partly underlie heart rhythm disturbances in the streptozotocin-induced diabetic rat heart [J]. Mol Cell Biochem, 2007,305(1/2):145-151.
- [2] Greener ID, Sasano T, Wan XP, et al. Connexin43 gene transfer reduces ventricular tachycardia susceptibility after myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2012,60(12):1103-1110.
- [3] Roche F, Reynaud C, Pichot V, et al. Effect of acute hypoxia on QT rate dependence and corrected QT interval in healthy subjects[J]. Am J Cardiol, 2003,91(7):916-919.
- [4] Chen CA, Dusenbery SM, Valente AM, et al. Myocardial ECV fraction assessed by CMR is associated with type of hemodynamic load and arrhythmia in repaired tetralogy of fallot[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2016,9(1):1-10.
- [5] Lee TM, Lin SZ, Chang NC. Antiarrhythmic effect of Lithium in rats after myocardial infarction by activation of Nrf2/HO-1 signaling[J]. Free Radic Biol Med, 2014(77):71-81.
- [6] Jian Z, Li JB, Ma RY, et al. Pivotal role of activating transcription factor 6 alpha in myocardial adaptation to chronic hypoxia[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2012,44(6):972-979.

- [7] Tasoulis MK, Douzinas EE. Hypoxemic reperfusion of ischemic states: an alternative approach for the attenuation of oxidative stress mediated reperfusion injury[J]. J Biomed Sci, 2016(23):7.
- [8] Du WJ, Li JK, Wang QY, et al. Lithium chloride regulates connexin43 in skeletal myoblasts in vitro: possible involvement in Wnt/-Catenin signaling [J]. Cell Commun Adhes, 2008,15(3):261-271.
- [9] Sakmann BF, Spindler AJ, Bryant SM, et al. Distribution of a persistent Sodium current across the ventricular wall in Guinea pigs[J]. Circ Res, 2000,87(10):910-914.
- [10] Darbar D, Yang T, Churchwell K, et al. Unmasking of brugada syndrome by Lithium[J]. Circulation, 2005,112(11):1527-1531.
- [11] Liang MH, Wendland JR, Chuang DM. Lithium inhibits Smad3/4 transactivation via increased CREB activity induced by enhanced PKA and AKT signaling[J]. Mol Cell Neurosci, 2008,37(3):440-453.
- [12] Lee TM, Lin SZ, Chang NC. Both PKA and Epac pathways mediate N-Acetylcysteine-Induced connexin43 preservation in rats with myocardial infarction[J]. PLoS One, 2013,8(8):e71878.

(收稿日期:2017-08-05 修回日期:2017-09-07)