

论著·临床研究

# 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值及其临床意义

童梓德 赖世佳

(厦门大学附属成功医院耳鼻喉科,福建省厦门市 361003,电子邮箱:676226279@qq.com)

**【摘要】** 目的 探讨阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者单核细胞/高密度脂蛋白比值及其临床意义。方法 选取 OSAHS 患者 86 例作为 OSAHS 组,根据呼吸暂停低通气指数(AHI)分为轻度组 32 例、中度组 30 例和重度组 24 例,另选取经多导睡眠监测检查排除 OSAHS 的健康受试者 32 例作为对照组。比较各组的单核细胞计数(MC)、HDL-C 和 MHR,并分析 OSAHS 患者的血清 MC、HDL-C 和 MHR 与 AHI 和最低血氧饱和度的相关性。结果 OSAHS 组患者 MC、MHR 高于对照组,而 HDL-C 低于对照组( $P < 0.05$ )。OSAHS 重度组、中度组、轻度组 MC 和 MHR 依次降低(均  $P < 0.05$ )。相关分析显示,OSAHS 患者 MC、MHR 分别与 AHI 呈正相关,与最低血氧饱和度呈负相关,HDL-C 与最低血氧饱和度呈正相关(均  $P < 0.05$ )。结论 OSAHS 患者的 MHR 升高,且 MHR 随 OSAHS 严重程度的增加而升高,提示 MHR 可能是预测 OSAHS 及其严重程度的新型炎症因子。

**【关键词】** 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值

**【中图分类号】** R 766.43 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2018)12-1321-03

**DOI:**10.11675/j.issn.0253-4304.2018.12.13

## Monocyte count-to-high density lipoprotein-cholesterol ratio in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and its clinical significance

TONG Zhi-de, LAI Shi-jia

(Department of Otolaryngology, Affiliated Cheng Gong Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the monocyte count-to-high density lipoprotein-cholesterol ratio(MHR) in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome(OSAHS) and its clinical significance. **Methods** Totally 86 patients with OSAHS were enrolled as OSAHS group, and were divided into mild group( $n = 32$ ), moderate group( $n = 30$ ) and severe group( $n = 24$ ) according to the apnea-hypopnea index(AHI). Another 32 healthy subjects without OSAHS confirmed by polysomnography were selected as control group. The monocyte count(MC), HDL-C and MHR were compared among all groups. And the correlations of serum MC, HDL-C and MHR with AHI and the lowest blood oxygen saturation were analyzed. **Results** MC and MHR were higher but HDL-C level was lower in the OSAHS group than those in the control group( $P < 0.05$ ). MC and MHR decreased in turn in the severe, moderate and mild OSAHS groups(all  $P > 0.05$ ). Pearson correlation analysis revealed that MC or MHR positively correlated with AHI, but negatively correlated with the lowest blood oxygen saturation, and HDL-C positively correlated with the lowest blood oxygen saturation(all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Elevated MHR is seen in the OSAHS patients and MHR increases with the increasing severity of OSAHS, indicating MHR might be a new inflammatory factor for predicting the severity of OSAHS.

**【Key words】** Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, Monocyte count-to-high density lipoprotein-cholesterol ratio

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)是影响中年人群的常见疾病,其特征是睡眠期间发生反应性完全或部分上呼吸道塌陷<sup>[1]</sup>。OSAHS 可增加高血压、心力衰竭、心律失常和冠状动脉疾病等心血管疾病的发生风险<sup>[2]</sup>,这可能与 OSAHS 所引起的慢性间歇性缺氧、交感神经激活、炎症、氧化应激和内皮功能障碍等多种机制有关<sup>[3]</sup>。巨噬细胞和单核细胞是炎症部位分泌促炎和促氧化细胞因子的最重要细胞类型<sup>[4]</sup>。单核细胞参与了斑块局

部炎症微环境的形成,在动脉粥样硬化的发生发展中起重要作用<sup>[5]</sup>。此外,HDL-C 有助于内皮细胞抵抗 LDL 的不利影响,并可抑制 LDL 氧化,因此认为 HDL-C 具有抗炎和抗氧化作用。研究表明,单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(monocyte-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio, MHR)与心血管疾病的发病和死亡有关,是新的心血管疾病预后标志物<sup>[6]</sup>,但有关 MHR 与 OSAHS 疾病严重程度的关系研究极少。本研究旨在探讨 OSAS 患者 MHR 的水平及其与病情严重程度的关系。

作者简介:童梓德(1970~),男,本科,主治医师,研究方向:睡眠呼吸暂停综合征的诊断与治疗。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2015年4月至2016年12月在厦门大学附属成功医院就诊的确诊为OSAHS患者86例。纳入标准:(1)年龄 $\geq 18$ 岁;(2)符合《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011年修订版)》中关于OSAHS的诊断标准<sup>[7]</sup>,即睡眠时鼻和口气流暂停超过10 s,睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)  $\geq 5$ 次/h。排除标准:(1)年龄 $< 18$ 岁;(2)患有中枢性睡眠呼吸暂停综合征、上气道阻力综合征、发作性睡病和运动障碍的患者;(3)合并有肝肾疾病、慢性酒精中毒、恶性肿瘤、甲状腺疾病等;(4)近3周有感染征象、慢性阻塞性肺病、间质性肺病、哮喘、严重支气管扩张、肺部感染等疾病;(5)有白血病、贫血等血液系统疾病以及免疫系统疾病,使用糖皮质激素、免疫抑制剂或化疗的患者。另选取32例经多导睡眠监测(polysomnography, PSG)检查排除OSAHS的健康受试者为对照组。其中OSAHS组男64例,女22例,年龄(43.2  $\pm$  6.3)岁;对照组男25例,女7例,年龄(42.5  $\pm$  7.6)岁。两组的性别、年龄比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。根据AHI将OSAHS组患者分为轻度组32例,中度组30例和重度组24例,其中轻度为AHI 5~15次/h,中度为AHI 16~30次/h,重度为AHI  $> 30$ 次/h。本研究经医院伦理委员会批准,受试者签署知情同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 PSG:夜间采用苏州凯迪泰医学科技有限公司生产的多导睡眠诊断分析系统(SW-SM2000C)进行监测1次,检测时间 $\geq 7$  h,监测指标包括:(1)睡眠结构;(2)AHI;(3)最低血氧饱和度。

1.2.2 实验室指标的检测:PSG评估后次日晨起采集所有研究对象空腹静脉血5 ml,采用全自动血细胞分析仪(迈瑞公司,型号:BC-8600型)检测血常规,记录单核细胞计数(monocyte count, MC)数值;采用日本东芝FR-2000生化分析仪检测HDL-C。

1.3 统计学分析 采用SPSS 18.0进行统计分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD法;计数资料以例数表示,比较采用 $\chi^2$ 检验;相关性分析采用Pearson法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 OSAHS组和对照组实验室指标比较 OSAHS组患者MC、MHR高于对照组( $P < 0.05$ ),HDL-C低于对照组( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	OSAHS组 ( $n=86$ )	对照组 ( $n=32$ )	$t$ 值	$P$ 值
HDL-C(mmol/L)	0.80 $\pm$ 0.20	1.17 $\pm$ 0.32	7.506	$< 0.001$
MC( $\times 10^9/L$ )	0.43 $\pm$ 0.15	0.31 $\pm$ 0.11	4.127	$< 0.001$
MHR	0.49 $\pm$ 0.17	0.36 $\pm$ 0.14	3.863	$< 0.001$

2.2 OSAHS亚组间的实验室指标比较 OSAHS各亚组MC和MHR比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$ );均为重度组 $>$ 中度组 $>$ 轻度组(均 $P < 0.05$ )。而OSAHS各亚组间HDL-C比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

表2 OSAHS亚组间实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	轻度组 ( $n=32$ )	中度组 ( $n=30$ )	重度组 ( $n=24$ )	$F$ 值	$P$ 值
HDL-C(mmol/L)	0.84 $\pm$ 0.20	0.82 $\pm$ 0.19	0.73 $\pm$ 0.18	2.408	0.096
MC( $\times 10^9/L$ )	0.31 $\pm$ 0.08	0.41 $\pm$ 0.09 <sup>#</sup>	0.61 $\pm$ 0.11 <sup>*#</sup>	77.290	$< 0.001$
MHR	0.37 $\pm$ 0.10	0.48 $\pm$ 0.14 <sup>#</sup>	0.67 $\pm$ 0.13 <sup>*#</sup>	43.624	$< 0.001$

注:与轻度组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与中度组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ 。

2.3 MC、HDL-C、MHR与PSG参数的相关性 OSAHS患者MC、MHR均与AHI呈正相关( $r = 0.791, P < 0.001$ ;  $r = 0.708, P < 0.001$ ),与最低血氧饱和度(lowest oxygen saturation, LSO<sub>2</sub>)呈负相关( $r = -0.355, P = 0.001$ ;  $r = -0.376, P < 0.001$ );HDL-C与AHI无相关性( $r = -0.203, P = 0.061$ ),而与LSO<sub>2</sub>呈正相关( $r = 0.215, P = 0.047$ )。

## 3 讨论

OSAHS患者夜间反复出现呼吸暂停,这可引起交感神经系统激活、氧化应激增加,进而导致全身血压突然增高,机体出现缺氧和高碳酸血症<sup>[8]</sup>。睡眠期间呼吸暂停所引起的间歇性缺氧发作是OSAHS的主要病理生理特征,表现与缺血再灌注损伤相似。间歇性低氧血症可影响内皮素和一氧化氮水平,引起炎症反应,导致血管内皮功能障碍。有研究表明,OSAHS患者心脑血管疾病的风险增加<sup>[2,9]</sup>。高血压、糖尿病、冠状动脉疾病等与血管内皮功能障碍有关的疾病均与OSAHS密切相关<sup>[10]</sup>。受损组织的外渗诱导肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-1和白细胞介素-6等细胞因子的产生,单核细胞黏附于内皮细胞黏附,摄取氧化型LDL-C,最终可分化为具有危险泡沫细胞的巨噬细胞<sup>[11]</sup>。近年有研究表明,HDL在控制单核细胞活化及黏附、炎症反应中起到重要的作用<sup>[12]</sup>。HDL分子可抵消巨噬细胞的迁移并促进氧化型胆固醇从这些细胞中排出。因此,单核细胞具有促炎和促氧化作用,而HDL可作为反应因子抑制炎症过程。OSAHS患者通常伴有明显的脂质代谢异常。

目前认为,MHR作为一项新型炎症指标,或成为心血管病进展的预测因子<sup>[13]</sup>。Kanbay等<sup>[14]</sup>发现,MHR升高是慢性肾脏疾病患者随访期间主要心血管事件的独立预测因子。MHR与冠状动脉扩张和严重程度相

关<sup>[15]</sup>。Çiçek等<sup>[16]</sup>研究表明,MHR与经皮冠状动脉介入治疗的ST段抬高型心肌梗死患者死亡率有关。但目前关于MHR与OSAHS患者严重程度的关系研究极少。Atan等<sup>[17]</sup>研究发现,阻塞性呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)组MHR高于对照组,不同OSAS亚组MHR和HDL水平比较差异有统计学意义,表明MHR可能是OSAS的一个新预测因子。有学者研究发现,OSAS患者MHR与AHI、氧饱和度指数和最低氧饱和度值相关,心血管疾病患者的MHR值高于无心血管疾病,提出MHR是心血管疾病的独立预测因子,与心血管疾病和OSAS的严重程度密切相关,可作为预测OSAS患者发生心血管疾病的生物标志物<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,与对照组相比,OSAHS组患者MC及MHR升高,而HDL-C降低( $P < 0.05$ ),提示MHR升高可能在预测OSAHS中有重要作用;MC、MHR分别与AHI呈正相关,与最低血氧饱和度呈负相关,HDL-C与LSO<sub>2</sub>呈正相关( $P < 0.05$ ),即随着OSAHS病情严重程度的加重,MHR随之增高,HDL-C逐渐下降,提示MHR在一定程度上可反映OSAHS病情的严重程度,与上述研究结果相似。

然而,本研究缺乏持续气道正压通气治疗对OSAHS患者的疗效及血液循环影响的评估,且本研究纳入的患者中,血清HDL-C水平和单核细胞计数均随时间变化,一次测量不能完全反映研究参数的真实趋势,因此本研究存在一定局限性,需在今后的研究中加以完善,以期MHR在OSAHS患者中的风险预测作用提供更可靠的参考依据。

综上所述,OSAHS患者的MHR升高,且MHR随OSAHS严重程度的增加而升高,因此,MHR或可作为预测OSAHS及其严重程度的新型指标。

## 参 考 文 献

- [1] Singh A, Prasad R, Garg R, et al. A study to estimate prevalence and risk factors of obstructive sleep apnoea syndrome in a semi-urban Indian population [J]. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2017, 87(1): 773.
- [2] Lombardi C, Tobaldini E, Montano N, et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) and Cardiovascular System [J]. *Med Lav*, 2017, 108(4): 276-282.
- [3] Yildirim T, Alp R. The role of oxidative stress in the relation between fibromyalgia and obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(1): 20-29.
- [4] Ancuta P, Wang J, Gabuzda D. CD16<sup>+</sup> monocytes produce IL-6, CCL2, and matrix metalloproteinase-9 upon interaction with CX3CL1-expressing endothelial cells [J]. *J Leukoc Biol*, 2006, 80(5): 1156-1164.
- [5] 林子嬭, 胡秀英. 单核细胞在冠状动脉粥样硬化中的作用研究进展 [J]. *现代预防医学*, 2016, 43(15): 2863-2866.
- [6] Canpolat U, Aytemir K, Yorgun H, et al. The role of preprocedural monocyte-to-high-density lipoprotein ratio in prediction of atrial fibrillation recurrence after cryoballoon-based catheter ablation [J]. *Europace*, 2015, 17(12): 1807-1815.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(1): 9-12.
- [8] Passali D, Corallo G, Yaremchuk S, et al. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnoea syndrome [J]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2015, 35(6): 420-425.
- [9] Schipper MH, Jellema K, Rijsman RM. Occurrence of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Patients with Transient Ischemic Attack [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(5): 1249-1253.
- [10] 郑雪松, 李桂芝, 郝锐. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血管内皮功能的变化 [J]. *国际呼吸杂志*, 2006, 26(6): 431-433, 437.
- [11] 张秀丽, 刘映峰, 吴鹏, 等. 体外氧化修饰高密度脂蛋白对人单核细胞源性泡沫细胞内胆固醇流出的影响 [J]. *心脏杂志*, 2008, 20(4): 373-375.
- [12] Hafiane A, Genest J. High density lipoproteins: Measurement techniques and potential biomarkers of cardiovascular risk [J]. *BBA Clin*, 2015, 3: 175-188.
- [13] 董昭杰, 徐西子, 李广平. 单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值与冠状动脉 Gensini 评分的关系 [J]. *天津医科大学学报*, 2017, 23(2): 157-160.
- [14] Kanbay M, Solak Y, Unal HU, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease [J]. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46(8): 1619-1625.
- [15] Kundi H, Gok M, Kiziltunc E, et al. Relation between monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio with presence and severity of isolated coronary artery ectasia [J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(11): 1685-1689.
- [16] Çiçek G, Kundi H, Bozbay M, et al. The relationship between admission monocyte HDL-C ratio with short-term and long-term mortality among STEMI patients treated with successful primary PCI [J]. *Coron Artery Dis*, 2016, 27(3): 176-184.
- [17] Atan D, Kundi FCS, Özcan KM, et al. A new predictor for obstructive sleep apnea syndrome: monocyte to HDL ratio [J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 69(2): 142-146.
- [18] Inonu Koseoglu H, Pazarli AC, Kanbay A, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular disease in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a multicenter study [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(1): 139-144.

(收稿日期:2018-01-30 修回日期:2018-05-02)