

## 小儿鼾症手术前后血浆生物标志物的变化及临床意义

万玉峰<sup>1</sup>, 刘业海<sup>2</sup>, 胡晓春<sup>1</sup>, 刘龙生<sup>1</sup>

**摘要** 探讨小儿鼾症患者行扁桃体和(或)腺样体手术对与心血管疾病密切相关的血浆生物标志物的影响。选取单纯非肥胖型小儿鼾症患者20例,进行术前和术后6个月血浆超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素6(IL-6)、脂联素和胎球蛋白A的水平测定,结果显示术后6个月的血浆hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、脂联素的水平均明显低于相应的术前水平( $P < 0.001$ ),胎球蛋白A的水平均明显高于相应的术前水平( $P < 0.001$ )。小儿鼾症患者进行扁桃体和(或)腺样体切除术有助于降低其并发心血管疾病的风险。

**关键词** 小儿鼾症;扁桃体和(或)腺样体切除术;血浆生物标志物

中图分类号 R 76

2015-03-17 接收

基金项目:安徽高校省级自然科学基金项目(编号:KJ2009A176)

作者单位:<sup>1</sup>安徽医科大学附属巢湖医院耳鼻咽喉科,合肥 23800

<sup>2</sup>安徽医科大学第一附属医院耳鼻咽喉-头颈外科,合肥 230022

作者简介:万玉峰,男,硕士研究生,主治医师;

刘业海,男,博士,主任医师,博士生导师,责任作者,E-mail: liuyehai616@qq.com

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)06-0876-03

鼾症又称阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征,小儿鼾症主要原因为扁桃体和(或)腺样体肥大引起的鼻咽部气道狭窄<sup>[1-2]</sup>,是影响小儿生长发育的重要危险因素,严重者需要进行扁桃体和(或)腺样体手术<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>表明小儿鼾症患者存在炎症反应,但少有报道患者血浆炎症因子等生物标志物的临床意义。鼾症患者存在低氧状态,可致低氧诱导因子表达增多,并进一步诱导产生大量与心血管疾病密切相关的炎症因子等血浆生物标志物<sup>[5]</sup>,包括超敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素6(interleukin-6, IL-6)、脂联素、胎球蛋白A<sup>[6-7]</sup>等。为了探讨小儿鼾症患者行扁桃体和(或)腺样体手术对与心血管疾病密切相关的因子的影响,该研究检测了小儿鼾症患者进行扁桃体和(或)腺样体切除手术前后血浆中hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、脂联素、胎球蛋白A的变化,并对其临床意

## Multivariate analysis on recurrent hemorrhage after operation of hypertensive intracerebral hemorrhage

Chen Donghui<sup>1,2</sup>, Cheng Hongwei<sup>1</sup>

<sup>(1)</sup>Dept of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

<sup>(2)</sup>Dept of Neurosurgery, Lu'an Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Lu'an 237005)

**Abstract** To analyze the influence of related factors on recurrent hemorrhage after operation of hypertensive intracerebral hemorrhage, and investigate the countermeasures against recurrent hemorrhage. 124 patients with surgical treated hypertensive intracerebral hemorrhage were analyzed retrospectively. Logistic regression analysis was applied to analyze the function of various possible factors that might induce recurrent hemorrhage. The incidence of recurrent postoperative hemorrhage was 16.1%. Univariate logistic analysis disclosed that timing of operation, the hemorrhage site and coagulation factor disorders, difficulties met during the operation and inadequate hemostasis, and postoperative blood pressure fluctuation were significantly related with recurrence of hemorrhage ( $P < 0.05$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that timing of operation, difficulties met during the operation and inadequate hemostasis and postoperative blood pressure fluctuation were risk factors of recurrent hemorrhage ( $P < 0.05$ ). The optimal operative time, strict hemostasis in operation and appropriate postoperative blood pressure control are important measures in preventing recurrent hemorrhage.

**Key words** hypertensive intracerebral hemorrhage; operation; recurrent hemorrhage; risk factors; prevention

义行进一步分析。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 选取安徽医科大学附属巢湖医院耳鼻咽喉科 2011 年 ~ 2013 年经多导睡眠监测 (polysomnography, PSG) 确诊的单纯非肥胖型小儿鼾症患者 20 例 (排除超重、高血压、糖尿病或糖尿病前期、急性上呼吸道感染、当前或之前 6 个月内使用消炎药如阿司匹林或布洛芬等), 男 12 例, 女 8 例; 年龄 4 ~ 12 (8.75 ± 3.62) 岁, 体重指数 (body mass index, BMI) 为 13.50 ~ 24.00 (18.52 ± 3.46) kg/m<sup>2</sup>; 其中扁桃体 II° 伴腺样体肥大者 6 例, 扁桃体单纯 III° 者 7 例, 扁桃体 III° 伴腺样体肥大 7 例。

## 1.2 方法

**1.2.1 PSG 检测** 研究对象全部采用睡眠呼吸监测系统 (中美特新公司生产的四十导睡眠监测系统) 按照标准程序进行睡眠呼吸监测 (检测当晚严禁服用降压药、镇静药等具有兴奋作用的药品或物品)。连续监测 ≥ 7 h, 记录数据包括体位、鼾声、口鼻气流、脑电图、颈肌肌电图、脉搏血氧饱和度、心电图、眼球运动图、胸腹呼吸运动、睡眠结构分析如睡眠分期以及各期时间百分比、觉醒次数等指标。数据自动存储, 应用相应的配套软件对所得数据进行处理和分析。

**1.2.2 血浆生物标志物的检测** 结束 PSG 监测后次日晨醒 5 min 内, 空腹抽取静脉血 4 ml 至含有 EDTA 的真空抗凝管, 立刻 4 000 r/min 离心 5 min 分离血浆并冷冻在 -80 °C 保存。ELISA 法检测血浆 hs-CRP、TNF-α (美国 RapidBio 公司试剂盒)、IL-6 (美国 Assay 公司试剂盒)、脂联素 (北京奇松生物科技有限公司试剂盒)、胎球蛋白 A (美国 Epitope Diagnostics 公司试剂盒)。所有项目按试剂盒说明书进行严格操作。所有患者在行扁桃体和 (或) 腺样体切除后 6 个月后再次进行血浆 hs-CRP、TNF-α、IL-6、脂联素、胎球蛋白 A 的检测, 比较手术前后上述生物标志物的变化。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS 15.0 软件进行分析, 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用配对样本 *t* 检验。

## 2 结果

所有研究对象在进行扁桃体和 (或) 腺样体切除术前和术后 6 个月测得的血浆标志物的结果显示: 术后 6 个月的血浆 hs-CRP、TNF-α、IL-6、脂联素的水平明显低于相应的术前水平 ( $P < 0.001$ ), 而

胎球蛋白 A 的水平明显高于相应的术前水平 ( $P < 0.001$ )。见表 1。

表 1 小儿鼾症患者术前和术后 6 个月的血浆生物标志物的检测数据比较

项目	手术前	手术后 6 个月	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
hs-CRP (mg/dl)	1.83 ± 1.24	0.65 ± 0.38	5.647	< 0.001
TNF-α (pg/ml)	20.25 ± 6.35	16.27 ± 5.27	12.124	< 0.001
IL-6 (pg/ml)	3.96 ± 1.21	2.13 ± 0.42	9.043	< 0.001
脂联素 (ng/ml)	18.89 ± 6.84	15.52 ± 5.38	8.249	< 0.001
胎球蛋白 A (ng/ml)	40.13 ± 15.83	49.04 ± 9.69	-6.076	< 0.001

## 3 讨论

研究<sup>[8]</sup>显示, 鼾症患者并发心脑血管的危险增加, 可能与内皮功能障碍及炎症反应等因素有关, 是诱发心血管疾病的重要危险因素。C 反应蛋白是由肝脏合成的一种最常用的反映炎症过程的早期重要的生物标志物质, 血浆 hs-CRP 是区分低水平炎症状态的灵敏指标。有研究<sup>[9]</sup>表明血浆 hs-CRP 是心血管事件发生的强有力的独立预测因子。TNF-α 是一种由单核-巨噬细胞、淋巴细胞等分泌的促炎性细胞因子, 循环的 TNF-α 水平已被提议作为一种反映内皮功能的生物标志物。Gozal<sup>[10]</sup>提出小儿鼾症患者的内皮细胞通透性是升高的, 研究<sup>[11]</sup>显示, 对成年鼾症患者使用 TNF-α 抑制剂依那西普, 在拮抗 TNF-α 的作用后, 血管内皮功能障碍程度显著下降, 患者嗜睡的状况有明显改善。IL-6 是一种细胞因子, 可诱导黏附分子和趋化因子表达, 是炎症反应较为敏感的生物标志物<sup>[12]</sup>。脂联素是内皮细胞功能及血管新生的重要因素, 可通过腺苷二磷酸依赖的信号途径促使内皮型一氧化氮合酶磷酸化, 增加其表达和活性, 而内皮型一氧化氮合酶的产生可以抑制血管炎症反应<sup>[13]</sup>。

小儿鼾症患者体内级联炎症反应发生发展的风险程度要高于成人, 而这也最终导致内皮功能受损, 甚至有发生动脉粥样硬化的危险<sup>[14]</sup>。本研究检测到小儿鼾症患者血浆 IL-6、hs-CRP 和 TNF-α 的水平在扁桃体和 (或) 腺样体切除术后 6 个月时与术前相比有显著的降低, 血浆脂联素水平也随炎症因子水平的下降而降低, 表明炎症反应在术后得到了一定程度的控制。

胎球蛋白 A 是钙磷沉积的强力抑制因子<sup>[15]</sup>, 其水平降低是心血管事件高发的重要危险因素。本研究结果表明小儿鼾症患者血浆胎球蛋白 A 水平在手术后上升, 提示扁桃体和 (或) 腺样体切除手术使

得胎球蛋白 A 可能通过抗血管钙化作用降低心血管疾病发生的风险。

综上所述,本研究结果表明小儿鼾症患者在行扁桃体和(或)腺样体切除手术后,血浆中的与炎症和心血管疾病密切相关的生物标志物 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  和脂联素水平下降,胎球蛋白 A 的水平升高,且差异均有统计学意义,提示手术可降低心血管疾病发生发展的风险。因此,小儿鼾症患者进行上述血浆标志物的定期检测对于心血管疾病并发症的早期发现和治疗很重要,可作为小儿鼾症患者并发心血管疾病的风险评估因子。

### 参考文献

[1] Mofid M. Obstructive sleep apnea: the sleeping giant of the childhood obesity epidemic[J]. *JAAPA* 2014 27(10):27-30.  
 [2] 胡庆磊,周焕,杨扬等. 儿童鼾症与扁桃体、腺样体大小的相关性研究[J]. *安徽医科大学学报* 2014 49(4):530-2.  
 [3] Schwengel D A, Dalesio N M, Stierer T L. Pediatric obstructive sleep apnea[J]. *Anesthesiol Clin* 2014 32(1):237-61.  
 [4] Muzumdar H, Arens R. Physiological effects of obstructive sleep apnea syndrome in childhood[J]. *Respir Physiol Neurobiol* 2013, 188(3):370-82.  
 [5] Kasivisvanathan V, Shalhoub J, Lim C S, et al. Hypoxia-inducible factor-1 in arterial disease: a putative therapeutic target[J]. *Curr Vasc Pharmacol* 2011 9(3):333-49.  
 [6] 聂秀红,冯志红,张连国等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合

征患者体内炎症因子与血管内皮细胞凋亡相关性[J]. *中华内科杂志*, 2009, 48(10):869-70.  
 [7] Al Mutairi S, Mojiminiyi O A, Al Alawi A, et al. Study of leptin and adiponectin as disease markers in subjects with obstructive sleep apnea[J]. *Dis Markers* 2014 2014:706314.  
 [8] 王强,王蓓,刘卓拉. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者心血管疾病相关因子血清水平的变化分析[J]. *中国循环杂志*, 2009, 24(6):441-5.  
 [9] 李晓琳,李涛平,罗森等. OSAHS 患者血浆 hsCRP 水平的研究[J]. *临床肺科杂志*, 2013, 18(2):274-5.  
 [10] Gozal D. Sleep, sleep disorders and inflammation in children[J]. *Sleep Med*, 2009, 10 Suppl 1:S12-6.  
 [11] Vgontzas A N, Zoumakis E, Lin H M, et al. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(9):4409-13.  
 [12] Kelishadi R, Nilforoushan N, Okhovat A, et al. Effects of adenoidectomy on markers of endothelial function and inflammation in normal-weight and overweight prepubescent children with sleep apnea[J]. *J Res Med Sci* 2011 16 Suppl 1:S387-94.  
 [13] 冷冰,张鹏. 脂联素与心血管疾病的研究现状与展望[J]. *心血管病学进展*, 2011 32(6):785-7.  
 [14] Brunetti L, Francavilla R, Scicchitano P, et al. Impact of sleep respiratory disorders on endothelial function in children[J]. *Scientific World Journal* 2013, 2013:719456.  
 [15] Kecebas M, Güllülü S, Sa S, et al. Serum fetuin-A levels in patients with systolic heart failure[J]. *Acta Cardiol* 2014 69(4):399-405.

## The clinical significance and change of plasma biomarkers before and after operation in children snoring patients

Wan Yufeng<sup>1</sup>, Liu Yehai<sup>2</sup>, Hu Xiaochun<sup>1</sup>, et al

<sup>1</sup>Dept of Otolaryngology, The Affiliated Chaohu Hospital of Anhui Medical University Hefei 238000;

<sup>2</sup>Dept of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University Hefei 230022)

**Abstract** To investigate the impact of tonsils and/or adenoidectomy on the plasma biomarkers closely related with the cardiovascular disease in snoring children. 20 patients in snoring children were recruited. Preoperative values of the levels of plasma biomarkers (hs-CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6, adiponectin, fetuin-A) of the participants were recorded preoperatively and at postoperative 6 months (tonsils and/or adenoidectomy). Results showed the levels of hs-CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 and adiponectin were significantly lower than the corresponding levels of preoperative, whereas the levels of fetuin-A increased remarkably ( $P < 0.05$ ). The risks of development of cardiovascular disease are decreased in association with tonsils and/or adenoidectomy in snoring children.

**Key words** children snoring disease; tonsils and/or adenoidectomy; plasma biomarkers