

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.03.020

❖ 临床研究 ❖

# 血清 LDL-C 及 CRP 水平与老年阻塞性睡眠呼吸暂停综合征严重程度的相关性研究

孙海峰, 陈希胜

(北京市顺义区医院呼吸内科, 北京 101300)

**【摘要】目的:** 探讨血清低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、C 反应蛋白 (CRP) 水平与老年阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (OSAS) 严重程度的相关性。**方法:** 选择 OSAS 患者 132 例为研究对象, 根据睡眠暂停低通气指数 (AHI) 不同将患者分为轻度组 (AHI 为 5 ~ 14.9 次/h,  $n = 41$ )、中度组 (AHI 为 15 ~ 29.9 次/h,  $n = 45$ ) 和重度组 (AHI  $\geq 30$  次/h,  $n = 46$ )。另选取同期排除 OSAS 的 40 名老年体检者作为对照组。受检者均进行多导睡眠监测, 并行血脂和血清 CRP 水平的测定。分析 LDL-C、CRP 与 OSAS 病情严重程度的关系, 并采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评价 LDL-C、CRP 对中重度 OSAS 的诊断效能。**结果:** 与对照组比较, OSAS 各组 AHI 和 LDL-C、CRP 水平均增高 ( $P < 0.05$ ), 平均  $SpO_2$  水平降低 ( $P < 0.05$ ); 且随着病情程度加重, OSAS 患者 AHI 和 LDL-C、CRP 水平逐渐增高 ( $P < 0.05$ ), 平均  $SpO_2$  水平逐渐降低 ( $P < 0.05$ )。Pearson 相关性分析显示, OSAS 患者血清 LDL-C、CRP 水平均与 AHI 呈正相关 ( $r = 0.495, 0.391, P < 0.05$ ), 与平均血氧饱和度呈负相关 ( $r = -0.523, -0.376, P < 0.05$ )。受试者工作特征曲线分析显示, LDL-C 诊断 OSAS 为中重度的曲线下面积 (AUC) 为 0.768, CRP 诊断 OSAS 为中重度的 AUC 为 0.926, 且 CRP 诊断效能优于 LDL-C ( $P < 0.05$ )。**结论:** 血清 LDL-C、CRP 与 OSAS 病情严重程度相关, 可作为疾病病情诊断的参考指标。

**【关键词】** 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; 睡眠呼吸暂停低通气指数; 低密度脂蛋白胆固醇; C 反应蛋白

**【中图分类号】** R563 **【文献标志码】** A

## Correlation between serum LDL-C, CRP levels and severity of obstructive sleep apnea syndrome in elderly patients

SUN Hai-feng, CHEN Xi-sheng

(Department of Respiratory Medicine, Shunyi Hospital of Beijing, Beijing 101300, China)

**【Abstract】 Objective:** To investigate the correlation between serum low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), C-reactive protein (CRP) levels and the severity of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in the elderly. **Methods:** 132 patients with OSAS diagnosed were selected and divided into mild group (AHI = 5 ~ 14.9 times/h,  $n = 41$ ), moderate group (AHI = 15 ~ 29.9 times/h,  $n = 45$ ) and severe group (AHI  $\geq 30$  times/h,  $n = 46$ ) according to the sleep apnea-hypopnea index (AHI). Another 40 elderly physical examination subjects excluding OSAS in the same period were selected as the control group. The subjects were monitored for polysomnography, and the levels of blood lipids and serum CRP were measured. The relationship between LDL-C, CRP and the severity of OSAS was analyzed, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic efficacy of LDL-C and CRP in moderate to severe OSAS. **Results:** Compared with the control group, the levels of AHI, LDL-C and CRP in OSAS groups were increased ( $P < 0.05$ ), and the average  $SpO_2$  level was decreased ( $P < 0.05$ ). With the aggravation of the disease, the levels of AHI, LDL-C and CRP in OSAS patients gradually increased ( $P < 0.05$ ), and the average  $SpO_2$  level gradually decreased ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that the serum LDL-C and CRP levels in OSAS patients were positively correlated with AHI ( $r = 0.495, 0.391, P < 0.05$ ), and negatively correlated with the average oxygen saturation ( $r = -0.523, -0.376, P < 0.05$ ). The receiver operating characteristic curve analysis showed that the area under the curve of LDL-C in the diagnosis of OSAS was 0.768, and the area under the curve of CRP in the diagnosis of OSAS was 0.926, and the diagnostic efficiency of CRP was better than that of LDL-C ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Serum LDL-C and CRP are related to the severity of OSAS, which can be used as a reference index for the diagnosis of disease.

**【Key words】** Obstructive sleep apnea syndrome; Sleep apnea hypopnea index; Low density lipoprotein cholesterol; C-reactive protein

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 是老年人的常见疾病,以反复发作的低血氧和睡眠期间呼吸暂停为主要特征,能够引起神经、内分泌功能紊乱,致使全身多系统损害,对老年人健康造成严重影响<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2-3]</sup>发现,老年 OSAS 患者普遍伴随着血脂紊乱、动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 和血管内皮损伤等一系列病理生理改变,而低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 作为重要的致 AS 因子,可诱导血管内皮损伤,促进 OSAS 的发生发展<sup>[4]</sup>。有研究<sup>[5]</sup>认为,间隙性低氧刺激作为 OSAS 的主要病理改变,引起交感神经兴奋性增高,进而使得血脂异常改变,LDL-C 表达增高。此外,OSAS 患者反复的低氧血症可促使促炎症细胞因子产生增多。Lin 等<sup>[6]</sup>研究发现,C 反应蛋白 (CRP) 在 OSAS 患者血清中表达增高,且与病情严重程度存在关联。但目前关于 LDL-C、CRP 与老年 OSAS 相关性仍不明确。本研究旨在初步观察老年 OSAS 患者血清 LDL-C、CRP 的水平变化,及其与病情严重程度的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2021 年 8 月在北京顺义区医院呼吸内科确诊为 OSAS 患者 132 例 (OSAS 组) 为研究对象。其中男性 86 例,女性 46 例;年龄 (70.25 ± 6.27) 岁。纳入标准:(1)符合 OSAS 诊断标准<sup>[7]</sup>,经多导睡眠图监测确诊;(2)年龄 ≥ 60 岁。排除标准:(1)中枢性睡眠呼吸暂停综合征;(2)近两周内有急性感染者;(3)伴其他全身炎症疾病者;(4)肝肾功能障碍者;(5)有心脑血管病史者;(6)恶性肿瘤。根据睡眠暂停低通气指数 (AHI) 不同,将患者分为轻度组 (AHI 为 5 ~ 14.9 次/h, n = 41)、中度组 (AHI 为 15 ~ 29.9 次/h, n = 45) 和重度组 (AHI ≥ 30 次/h, n = 46),分级标准参照《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南》<sup>[7]</sup>。另选取同期排除 OSAS 的 40 名老年体检者作为对照组,其中男性 26 名,女性 14 名;年龄 (69.11 ± 5.75) 岁。OS-

AS 组与对照组性别、年龄比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。本研究获得本院伦理委员会审批,受检者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 多导睡眠监测 受检者均采用 Alice 5 多导睡眠监测仪进行睡眠监测,监测当天禁止烟酒,避免使用镇静类药物,监测时间由 22:00 到次日 6:00。监测结束后,应用睡眠呼吸记录分析系统对患者平均血氧饱和度 (SpO<sub>2</sub>)、AHI 进行分析。

1.2.2 血液标本采集 受检者均于睡眠监测当天清晨抽取空腹静脉血 5 mL,离心 (3 000 r/min, r = 7.7cm) 10 min,分离获得血清,置于 -80 °C 环境下保存。采用全自动生化分析仪 (贝克曼 IU 5800),应用酶法测定总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平,应用酶联免疫吸附法进行 CRP 的测定。

### 1.3 统计学分析

应用 SPSS26.0 软件进行数据处理与分析。计量资料采取 ( $\bar{x} \pm s$ ) 进行表示,多组间比较用单因素方差分析,进一步两两比较用 SNK 法;计数资料使用 [ $n(\%)$ ] 描述,组间比较采用成组  $\chi^2$  检验;变量之间的相关性分析采用 Pearson 相关系数法;应用受试者工作特征曲线 (ROC) 评价血清 LDL-C、CRP 对 OSAS 病情严重程度的诊断效能。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组临床资料比较

各组性别、年龄和 TC、TG 水平比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。各组 AHI、平均 SpO<sub>2</sub>、LDL-C、CRP 水平比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );相比对照组,OSAS 各组 AHI 和 LDL-C、CRP 水平均增高 ( $P < 0.05$ ),平均 SpO<sub>2</sub> 水平降低 ( $P < 0.05$ );且随着病情程度加重,OSAS 患者 AHI 和 LDL-C、CRP 水平逐渐增高 ( $P < 0.05$ ),平均 SpO<sub>2</sub> 水平逐渐降低 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 OSAS 组与对照组 LDL-C、CRP 等临床资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	性别		年龄(岁)	AHI(次/h)	平均 SpO <sub>2</sub> (%)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	CRP(mg/L)
	男	女							
对照组 (n=40)	26(65.00)	14(35.00)	69.11 ± 5.75	2.48 ± 0.72	97.11 ± 4.56	4.21 ± 0.89	1.62 ± 0.41	2.02 ± 0.65	2.43 ± 0.61
轻度组 (n=41)	25(60.98)	16(39.02)	70.25 ± 6.31	9.41 ± 2.52*	94.68 ± 4.74*	4.23 ± 0.71	1.66 ± 0.43	2.31 ± 0.48*	3.16 ± 0.76*
中度组 (n=45)	27(60.00)	18(40.00)	71.55 ± 5.84	20.48 ± 4.36**	92.46 ± 5.12**	4.36 ± 0.87	1.64 ± 0.39	2.54 ± 0.51**	4.38 ± 0.92**
重度组 (n=46)	34(73.91)	12(26.09)	70.94 ± 6.17	43.87 ± 10.32** <sup>Δ</sup>	90.12 ± 5.47** <sup>Δ</sup>	4.34 ± 0.76	1.69 ± 0.51	2.78 ± 0.49** <sup>Δ</sup>	6.87 ± 1.12** <sup>Δ</sup>
F/ $\chi^2$ 值	2.395		1.215	23.511	13.571	1.351	1.487	11.587	15.514
P 值	0.494		0.289	<0.001	<0.001	0.325	0.266	<0.001	<0.001

\* $P < 0.05$ ,与对照组相比;# $P < 0.05$ ,与轻度组相比; $\Delta P < 0.05$ ,与中度组相比。

## 2.2 OSAS 患者血清 LDL-C、CRP 与 AHI、平均血氧饱和度的相关性

Pearson 相关性分析显示, OSAS 患者血清 LDL-C、CRP 水平均与 AHI 呈正相关( $r = 0.495、0.391, P < 0.05$ ), 而与平均  $SpO_2$  呈负相关( $r = -0.523、-0.376, P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 OSAS 患者血清 LDL-C、CRP 与 AHI、平均血氧饱和度的相关性

指标	LDL-C		CRP	
	r 值	P 值	r 值	P 值
平均 $SpO_2$	-0.523	0.001	-0.376	0.009
AHI	0.495	0.002	0.391	0.011

## 2.3 ROC 曲线分析

LDL-C 诊断 OSAS 为中重度的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.768, 以  $>2.54$  mmol/L 作为截断值时, 其敏感度为 60.4%, 特异度为 80.5%; CRP 诊断 OSAS 为中重度的 AUC 为 0.926, 以  $>4.43$  mg/L 作为截断值时, 其敏感度为 81.3%, 特异度为 97.6%。二者 AUC 对比, 差异有统计学意义( $Z = 3.230, P = 0.001$ ), CRP 诊断效能优于 LDL-C。见表 3 及图 1。

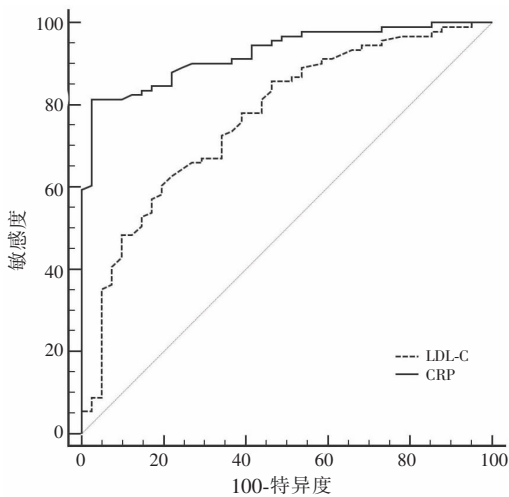


图 1 血清 LDL-C、CRP 诊断 OSAS 为中重度的 ROC 曲线

表 3 LDL-C 和 CRP 的 ROC 曲线分析结果

指标	截断值	AUC 值	SE 值	P 值	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)
LDL-C	$>2.54$ mmol/L	0.768	0.045	$<0.001$	0.687~0.837	60.4	80.5
CRP	$>4.43$ mg/L	0.926	0.022	$<0.001$	0.867~0.964	81.3	97.6

## 3 讨论

老年 OSAS 患者特别是中重度患者, 缺氧程度重, 组织器官对缺氧的耐受能力差, 慢性缺氧危害大, 严重影响患者生活质量和预后, 可导致心脑血管

疾病发生风险增高<sup>[8]</sup>, 因此加强疾病的评估和预后判断尤为重要。

LDL-C 是一种致 AS 因子, 能够介导血管内皮损伤, 相关研究<sup>[9-10]</sup>表明, 在动脉血管病变中, LDL-C 与血管内皮损伤和 AS 密切相关, 降低 LDL-C 水平有助于改善 AS 病情。但目前关于 LDL-C 在 OSAS 中的作用尚不明确。研究<sup>[11]</sup>表明, OSAS 患者存在血脂异常, 并且随着病情加重, 血脂异常越明显。本研究结果显示, 各 OSAS 组血清 LDL-C 水平高于对照组, 且随着病情加重, 患者血清 LDL-C 水平逐渐增高, 与既往报道<sup>[12]</sup>相符。OSAS 患者血脂异常的机制尚不明确。研究<sup>[13]</sup>发现, 间断缺氧可导致腹主动脉内皮细胞模型 A-FABP 水平增高; 而 A-FABP 在患者血脂异常和 AS 的发病中有着重要作用。此外, 间歇性缺氧, 可引起全身系统性损伤, 引起交感神经兴奋性增高、促炎症因子表达增高, 也可能是导致患者血脂异常的重要原因<sup>[14]</sup>。本研究还显示, OSAS 患者血清 LDL-C 水平均与 AHI 呈正相关, 而与平均  $SpO_2$  呈负相关, 说明 LDL-C 水平能够反映 OSAS 病情严重程度。

OSAS 是一种以呼吸系统紊乱为特征的炎症性疾病, 患者由于上呼吸道阻塞、造成间歇性低氧, 进而激活全身炎症反应。CRP 是一种经典的全身性炎症标志物, 在多种炎症性疾病中表达增高<sup>[15-16]</sup>。Chami 等<sup>[17]</sup>研究发现, OSAS 患者血清 CRP 表达增高, 且与 AHI 水平呈正相关, 能够反映病情严重程度。研究结果显示, 各 OSAS 组血清 CRP 水平高于对照组, 其原因可能是老年 OSAS 患者机体慢性缺氧状态, 会刺激神经内分泌系统激活, 导致炎症因子释放, 进而引起 CRP 等表达增高<sup>[18]</sup>。此外, 本研究还发现, 随着 OSAS 病情加重, 老年患者血清 CRP 水平逐渐增高, 同时相关性分析显示, CRP 水平均与 AHI 呈正相关, 而与平均  $SpO_2$  呈负相关, 由此可见 CRP 水平能够反映 OSAS 病情严重程度, 与既往报道<sup>[19]</sup>一致。周晓蕾等<sup>[20]</sup>研究显示, OSAS 患者经正压通气治疗后, 血清 CRP 水平降低, 提示通过降低炎症反应能够改善发挥治疗作用, 纠正患者缺氧状态。这也说明 CRP 水平能够反映患者病情, 并可作为 OSAS 疗效评估指标。

本研究应用 ROC 曲线评价了 LDL-C、CRP 对 OSAS 病情严重程度的诊断效能, 结果显示, LDL-C、CRP 区分 OSAS 病情为轻度与中重度的 AUC 分别为 0.768、0.926, 诊断效能均较高; 将 LDL-C 水平  $>2.54$  mmol/L 作为截断值时, 诊断中重度敏感度为 60.4%, 特异度为 80.5%; CRP 水平  $>4.43$  mg/L 作为诊断截断点, 敏感度为 81.3%, 特异度为 97.6%;

并且二者相比,CRP 诊断效能更优。因此,LDL-C、CRP 有望作为 OSAS 病情严重程度的评估指标。但本研究存在局限性:首先,样本量较小,统计分析难免存在偏差,LDL-C、CRP 与在 OSAS 诊断中的应用价值仍有待多中心、大样本量的研究分析;其次,能否将 LDL-C、CRP 作为干预靶点来发挥治疗作用,未得到明确,这是今后的研究方向。

综上,LDL-C、CRP 随着老年 OSAS 病情程度加重而增高,与 AHI 呈正相关,与平均 SpO<sub>2</sub> 呈负相关,可作为老年 OSAS 病情严重程度的评估指标。

#### 参考文献

- [1] Isobe Y, Nakatsumi Y, Yu S, *et al.* Severity indices for obstructive sleep apnea syndrome reflecting glycemic control or insulin resistance[J]. *Internal Medicine*, 2020, 58(22): 3227 - 3234.
- [2] Xu HJ, Xia YY, Li XY, *et al.* Association between obstructive sleep apnea and lipid metabolism during REM and NREM Sleep[J]. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2020, 16(4): 475 - 482.
- [3] 周密, 龚艳琳, 李伟, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对 2 型糖尿病肾病的影响及血管内皮生长因子与 2 型糖尿病肾病的相关性分析[J]. *临床内科杂志*, 2019, 36(7): 456 - 459.
- [4] 王永滨, 陈锐, 张艳林, 等. 脂肪型脂肪酸结合蛋白与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者血脂异常的关系[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(2): 94 - 97.
- [5] 吕颖妹, 谭进, 邢慧芳, 等. 低密度脂蛋白胆固醇升高对老年阻塞性睡眠呼吸暂停患者内皮微粒粒水平的影响[J]. *中华老年医学杂志*, 2020, 39(8): 901 - 904.
- [6] Lin QC, Chen LD, Yu YH, *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome is associated with metabolic syndrome and inflammation[J]. *European Archives of Otorhinolaryngology*, 2014, 271(4): 825 - 831.
- [7] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(基层版)写作组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(基层版)[J]. *中华全科医师杂志*, 2015, 14(7): 509 - 515.
- [8] Fu YQ, Xia YY, Yi HL, *et al.* Meta-analysis of all-cause and cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment[J]. *Sleep & Breathing*, 2017, 21(1): 181 - 189.
- [9] 秦明明, 黄雨馨, 陈雪梅, 等. LP-PLA2 与 sd-LDL 联合检测对动脉粥样硬化的辅助诊断价值[J]. *中华检验医学杂志*, 2019, 42(1): 38 - 43.
- [10] 范增光, 杨杉杉, 袁野, 等. 苏木乙酸乙酯提取物对动脉粥样硬化模型大鼠 LDL-C 及 IL-6 的影响[J]. *湖北中医药大学学报*, 2020, 22(2): 26 - 28.
- [11] Chen GP, Qi JC, Wang BY, *et al.* Applicability of visceral adiposity index in predicting metabolic syndrome in adults with obstructive sleep apnea: a cross-sectional study[J]. *Bmc Pulmonary Medicine*, 2016, 16(1): 37.
- [12] 宋卫卫, 蒋军广, 安金路, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征血脂异常的相关因素[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(7): 1673 - 1675.
- [13] Qian H, Yeung SC, Ip MS, *et al.* Effects of intermittent hypoxia on A-/E-FABP expression in human aortic endothelial cells[J]. *International Journal of Cardiology*, 2010, 145(2): 396 - 398.
- [14] 洪虹, 孔晓明, 张丽, 等. 老年抑郁症共病阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与血脂、抑郁焦虑症状的关系[J]. *安徽医药*, 2020, 24(4): 696 - 699.
- [15] 顾春生, 金颖. 血清 PCT、hs-CRP、IL-6 水平联合检测在烧伤早期伴发脓毒症患者病情评估中的应用价值[J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(8): 1426 - 1427.
- [16] 王月平, 尹飞飞, 赵国厚, 等. 血清 CRP、IL-6、PCT 在支气管扩张症合并肺部感染中的表达水平及意义[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(9): 1350 - 1354.
- [17] Chami HA, Fontes JD, Vasan RS, *et al.* Vascular inflammation and sleep disordered breathing in a community-based cohort[J]. *Sleep*, 2013, 36(5): 763 - 768.
- [18] Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, *et al.* Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications[J]. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 2015, 52(2): 86 - 105.
- [19] Guven SF, Turkkani MH, Ciftci B, *et al.* The relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and the severity of obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Breath*, 2012, 16(1): 217 - 221.
- [20] 周晓蕾, 张娟, 赵志国, 等. 持续正压通气治疗对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清白细胞介素-23 及 C 反应蛋白的影响[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2020, 19(1): 36 - 40.

(收稿日期:2022-07-06)

修回日期:2022-11-12)