

· 论著 ·

分析NSCLC患者血清学指标与OSAS之间的相关性

原改兰^{1,*} 罗少亚² 张兵兵²

郑州市第七人民医院呼吸与危重症医学科(河南 郑州 450000)

【摘要】目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)血清学指标与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)之间的相关性。**方法** 回顾性分析郑州市第七人民医院2020年10月至2022年10月收治的85例NSCLC患者的临床资料,按照患者是否伴有OSAS将患者分为肺癌组与合并OSAS组,例数分别为45例、40例。另对同期在郑州市第七人民医院进行诊治的50例OSAS患者设置为参照一组,将50例健康体检者设为参照二组。检测研究对象血清学指标进行检测并比较,对肺癌患者血清学各项指标和呼吸暂停通气指数(AHI)、睡眠呼吸暂停临床评分(SACS)评分、细胞间黏附因子-1(ICAM-1)之间的关系采用相关性软件进行分析。**结果** 与参照一组、参照二组、肺癌组患者相比,合并OSAS组患者血清NLRP3炎症小体、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)水平呈明显上升趋势(均 $P<0.05$);肺癌患者病灶NLRP3、HIF-1 α 、VEGF指标水平随着与AHI、SACS评分、ICAM-1指标的水平呈现为正相关关系(均 $P<0.05$)。**结论** OSAS与NSCLC的发生与病情的发展和发生之间有着密不可分的关系,其中低氧、炎症反应,以及应激反应为主要的致病原因,临床降低NSCLC的发生率可通过的途径有减轻OSAS患者的炎症、应激反应。

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; 非小细胞肺癌; 发病; 病情进展; 关系

【中图分类号】 R734.2

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.8.020

Analyze the Correlation between Serological Indexes and OSAS in Patients with NSCLC

YUAN Gai-lan^{1,*}, LUO Shao-ya², ZHANG Bing-bing².

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Seventh People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between the serological parameters of non-small cell lung cancer (NSCLC) and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). **Methods** The clinical data of 85 NSCLC patients admitted from October 2020 to October 2022 were analyzed, and the patients were divided into lung cancer group and combined OSAS group according to whether the patients had OSAS: 45 cases and 40 cases, respectively. In addition, 50 cases of OSAS patients treated in the Seventh People's Hospital of Zhengzhou during the same period were set as the reference group, and 50 cases of health examination were set as the reference group. The serological indexes of the study subjects were tested and compared, and the relationship between the serological indicators of lung cancer patients, apnea ventilation index (AHI), sleep apnea clinical score (SACS) score, and cell-cell adhesion factor-1 (ICAM-1) were analyzed by correlation software. **Results** Compared with the patients in the reference group one, reference group two, and lung cancer group, the serum levels of NLRP3 inflammasome, hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α), and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with OSAS showed a significant upward trend (all $P<0.05$); The levels of NLRP3, HIF-1 α , and VEG markers in lung cancer patients showed a positive correlation with AHI, SACS scores, and ICAM-1 markers (all $P<0.05$). **Conclusion** The occurrence of OSAS and NSCLC has an inseparable relationship between the occurrence and the occurrence and development of the disease, in which hypoxia, inflammation, and stress response are the main pathogenic causes, and the clinical incidence of NSCLC can be reduced through the way to reduce the inflammation and stress response of OSAS patients.

Keywords: Obstructive Sleep Apnea Syndrome; Non-small Cell Lung Cancer; Onset; Disease Progression; Relationship

在恶性肿瘤患者中,肺癌的发病率和病死率均较高,且肺癌患者中有80%以上为非小细胞肺癌^[1]。有报道显示,肺癌患者出现睡眠呼吸暂停和夜间低氧血症的概率较高^[2]。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)指的是成人在睡眠期间,发作次数达30次以上,且发作时口、鼻暂停流通,且合并血氧饱和度下降的一种睡眠呼吸障碍疾病。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的主要病理生理特征在于低氧血症和高碳酸血症。部分患者白天机体即处在持续低氧状态,夜间低氧的后果更为严重。有学者的研究指出,相较于健康人群,OSAS并发肿瘤的概率较高,且合并OSAS的肿瘤患者其病死率较高^[3]。临床研究指出,OSAS患者发生肺癌的风险较高,且病情严重的OSAS患者使晚期肺癌患者的病死率上升^[4]。大量研究已经证实,OSAS是哮喘、慢性阻塞性肺疾病、特发性肺间质纤维化等疾病的高危因素^[5-6],但目前关于OSAS引发呼吸系统疾病的机制尚不明确,故本研究中共纳入85例非小细胞肺癌(NSCLC)患者,均来源于郑州市第七人民医院,选取时间为2020年10月至2022年10月,进行回顾性分析,根据患者是否合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)将患者分为肺癌组(45例)和合并OSAS组(40例),另选择了OSAS患者和健康体检者进行参照,重点探讨了阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与非小细胞肺癌发病及病情

进展的关系,现将研究结果作如下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究中共纳入85例非小细胞肺癌(NSCLC)患者,均来源于郑州市第七人民医院,选取时间为2020年10月至2022年10月,进行回顾性分析,根据患者是否合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)将患者分为肺癌组(45例)和合并OSAS组(40例)。另对同期在本院进行诊治的50例OSAS患者和50例健康体检者的临床资料进行回顾性分析,将其分别作为参照一组和参照二组。4组研究对象基线资料比较,无明显差异(均 $P>0.05$),可比。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: 明确诊断为NSCLC者;呼吸暂停通气指数(AHI)在5次/h以上;符合《成人阻塞性睡眠呼吸暂停多学科诊疗指南》^[7]中的诊断标准者;生存期在2个月以上者等。**排除标准:** 同时患有呼吸系统疾病、心脑血管疾病、免疫性疾病者;存在精神障碍无法完成研究者;临床资料不全者等。

1.3 检测方法 血清学指标、免疫组化指标检测:对患者进行血样采集,常规离心后将血清分离,采用酶联免疫吸附实验法将血清NLRP3炎症小体、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子

【第一作者】原改兰,女,主管护师,主要研究方向:慢性阻塞性肺炎。E-mail: guohong96niu@126.com

【通讯作者】原改兰

(VEGF)、细胞间黏附因子-1(ICAM-1)指标进行检测。

1.4 观察指标 ①将4组研究对象ODI、TSat90、LSpO₂指标水平进行对比。②比较4组研究对象血清NLRP3炎症小体、HIF-1α、VEGF水平进行对比。③采用Pearson相关性软件分析肺癌血清学指标水平和AHI、SACS评分、ICAM-1指标之间的关系。

1.5 统计学方法 采用SPSS 24.0统计软件处理数据, 4组患者性别等以[例(%)]表示, 采用 χ^2 检验; NLRP3炎症小体、HIF-1α、VEGF表达水平等以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用t检验, 采用Pearson相关性软件分析肺癌血清学指标水平和AHI、SACS评分、ICAM-1指标之间的关系。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4组研究对象一般资料比较 将4组研究上述基线资料进行对比, 均无明显差异(均 $P>0.05$), 见表1。

2.2 4组研究对象血清指标比较 合并OSAS组患者血清NLRP3炎症小体、HIF-1α、VEGF水平均比参照一组、参照二组、肺癌组高(均 $P<0.05$), 见表1。

2.3 肺癌血清学指标水平和AHI、SACS评分、ICAM-1的相关性 肺癌患者病灶NLRP3、HIF-1α、VEGF指标水平随着与AHI、SACS评分、ICAM-1的上升而逐渐升高(均 $P<0.05$), 见表3。

表1 4组研究对象一般资料比较					
组别	例数	性别(例)		年龄(岁)	BMI(kg/m ²)
		男	女		
参照一组	50	35	15	58.44±4.68	24.66±1.40
参照二组	50	34	16	58.50±4.71	24.71±1.39
肺癌组	45	31	14	58.62±5.41	24.69±1.42
合并OSAS组	40	30	10	58.50±5.11	24.66±1.35
χ^2 /F值		0.595		0.007	0.010
P值		0.898		0.999	0.999

表2 4组研究对象血清指标比较				
组别	例数	NLRP3炎症小体	HIF-1α(pg/mL)	VEGF(pg/mL)
参照一组	50	249.05±40.06	40.87±5.33	107.23±20.56
参照二组	50	44.67±5.46 [*]	7.11±1.19 [*]	39.44±6.23 [*]
肺癌组	45	237.14±26.55 [#]	31.02±5.41 [#]	76.35±12.23 [#]
合并OSAS组	40	311.98±50.03 ^{#△}	48.12±6.85 ^{#△}	133.74±24.65 ^{#△}
F值		515.306	594.611	257.842
P值		0.000	0.000	0.000

注: 与参照一组比, $*P<0.05$; 与参照二组比, $#P<0.05$; 与肺癌组比, $\triangle P<0.05$ 。HIF-1α: 缺氧诱导因子-1α; VEGF: 血管内皮生长因子。

表3 肺癌血清学指标和AHI、SACS评分、ICAM-1的相关性						
指标	AHI		SACS评分		ICAM-1	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
NLRP3表达	0.691	0.001	0.603	0.036	0.711	0.000
HIF-1α表达	0.715	0.032	0.668	0.010	0.622	<0.001
VEGF表达	0.668	0.048	0.635	0.038	0.680	0.014

注: HIF-1α: 缺氧诱导因子-1α; VEGF: 血管内皮生长因子。

3 讨论

作为临床常见的恶性肿瘤, 肺癌已成为我国恶性肿瘤患者死亡的重要原因。NSCLC包括鳞状细胞癌、腺癌等, 多数患者早期未见明显症状, 而确诊时已处于中晚期, 患者预后较差。因此, 及早对NSCLC进行诊断并采取相应的治疗措施, 对于患者预后的改善具有重要的临床意义。OSAS指的是每晚睡眠中发作呼吸暂停30次以上, 或者AHI在5次/h以上。OSAS在睡眠过程中反复发生上气道塌陷、阻塞, 会引发呼吸道气流受限, 从而引发慢性间歇性缺氧和高碳酸血症, 出现白天嗜睡症状。OSAS的发病机制目前尚不明确, 已被证实与夜间缺氧、炎症机制等相关^[8], 该疾病的发生可使心脑血管疾病、肿瘤的发生风险增加。

既往有学者的研究指出, OSAS与呼吸系统疾病的发生之间存在着密不可分的关系, 且通过不同的机制对呼吸系统疾病的发

生和发展产生影响^[9-10]。

本研究中对4组研究对象血清指标进行对比发现, 合并OSAS组患者血清NLRP3炎症小体、HIF-1α、VEGF水平均相较于参照一组、参照二组、肺癌组上升, 这一研究结果表明合并OSAS的NSCLC患者疾病的发生主要与机体炎症、新生血管增生等之间联系密切, 这一研究结果与薛明月等^[11]的基本相符。慢性间歇对肿瘤增殖、侵袭等的影响主要经由肿瘤相关巨噬细胞的改变来介导。在慢性间歇低氧的情况下, HIF-1α过表达、VEGF表达水平上升, 同时, 新生成的血管结构异常, 从而可对肿瘤组织的坏死起到促进作用^[12]。炎症小体在炎症反应中占有重要位置, 且在免疫系统的组成中也有重要的作用, 其中NLRP3炎症小体属于炎症小体亚型, 机体表达较为广泛, 其具有促进肿瘤细胞增殖和侵袭转移的作用。首先, 炎症小体导致的慢性炎症可对正常组织基因的稳定性形成破坏, 从而对肿瘤免疫过程进行进行抑制, 对肿瘤的发展有促进作用; 肺癌具有诱导其微环境产生炎症反应的作用, 对癌细胞的增殖、转移起到帮助作用, 其中NLRP3具有引发肿瘤炎症反应的作用^[13]。有学者的研究证实, NLRP3炎症小体在肺腺癌的发生中起重要作用, 可直接反映患者病情的严重程度^[14]。同时也有相关报道指出, 在癌组织中, HIF-1α、VEGF均呈过表达^[15]。本文中采用Pearson相关性软件分析了肺癌血清学指标水平和AHI、SACS评分、ICAM-1指标之间的关系, 结果得出, 肺癌患者病灶NLRP3、HIF-1α、VEGF指标水平随着与AHI、SACS评分、ICAM-1的上升而逐渐升高, 证实了OSAS与NSCLC发病及病情进展之间密切相关。ICAM-1可对炎症反应进行调价, 并对白细胞活化、黏附进行诱导, 在肺部疾病与心血管疾病者占有重要位置。柳芳美等^[16]的研究显示, NSCLC合并OSAS患者的外周血NLR水平显著上升, 且患者的NLR水平与AHI、LSpO₂之间均具有相关性, 临床重点关注NSCLC患者是否伴有OSAS, 并尽早对睡眠呼吸暂停症状进行干预, 从而对病情的进展进行抑制, 以改善患者预后。

综上所述, OSAS与NSCLC的发生与病情进展之间有着密不可分的关系, 其中主要的致病原因在于低氧、炎症反应, 以及应激反应, 临床可通过降低OSAS患者的炎症、应激反应来减少NSCLC的发生, 本研究也存在一定的临床限制, 其中选取的例数较少, 结果可能存在偏倚, 后续可进行大样本量、多中心的深入研究。

参考文献

[1]Remark R,Becker C,Gomez JE,et al.The non-small cell lung cancer immune contexture.A major determinant of tumor characteristics and patient outcome[J].Am J Respir Crit Care Med,2015,191(4):377-390.

[2]屈丰雪,曾荣,于静,等.男性原发性高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者低氧血症与钠摄入量相关性研究[J].中国医药,2022,17(7):979-983.

[3]李凤茹,余春晓.慢性阻塞性肺病合并睡眠呼吸暂停综合征的研究进展[J].世界睡眠医学杂志,2018,5(5):616-619.

[4]冯静,顾晨鹏,李敏.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征和慢性阻塞性肺疾病重叠综合征的研究进展[J].内科理论与实践,2016,11(2):121-124.

[5]赵守炎.慢性阻塞性肺疾病稳定期患者合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与1年内急性加重次数的相关性[J].河北医药,2021,43(23):3611-3613,3617.

[6]陈芳漫,王永利,孙婉璐,等.合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对慢性阻塞性肺病患者心功能的影响[J].中华结核和呼吸杂志,2022,45(2):151-157.

[7]中国医师协会睡眠医学专业委员会.成人阻塞性睡眠呼吸暂停多学科诊疗指南[J].中华医学杂志,2018,98(24):1902-1914.

[8]Huynh NT,Desplats E,Almeida FR.Orthodontics treatments for managing obstructive sleep apnea syndrome in children:a systematic review and meta-analysis[J].Sleep Med Rev,2016,25(43):84-94.

[9]黄笑,杨倩,吕冬晨,等.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与射血分数保留型心力衰竭的关系研究进展[J].新乡医学院学报,2022,39(7):683-687.

[10]刘寒,郭亚净,赵亚硕,等.亚麻酚素通过抑制TXNIP和激活NLRP3炎症小体减轻慢性间歇性低氧小鼠肾脏炎症损伤[J].中国病理生理杂志,2020,36(9):1631-1638.

[11]薛明月,王艳丽,吴霞.阻塞性睡眠呼吸暂停综合征慢性间歇缺氧和炎症反应与非小细胞肺癌的相关性研究[J].标记免疫分析与临床,2022,29(8):1348-1353.

[12]史玉卿,刘海建,张耀敏.P16、HIF-1α及VEGF在肺腺癌胸腔积液中的表达及其临床意义[J].医学临床研究,2019,36(3):529-531.

[13]袁彦丽,周晓蕾,卞红萍,等.肺癌发病常见危险因素及炎症小体NLRP3及NLRP12的相关性[J].中国卫生工程学,2021,20(1):141-143.

[14]何岱昆,鄧义如,申捷,等.NLRP3炎症小体参与光气致急性肺损伤的炎症反应[J].中华劳动卫生职业病杂志,2017,35(7):491-496.

[15]陈兰羽,马继征,刘咏梅,等.基于HIF-1α介导的VEGF mRNA表达探讨膈下逐渐抗肝纤维化血管新生的机制[J].中草药,2019,50(2):449-456.

[16]柳芳美,凡国华,徐金静,等.中性粒细胞与淋巴细胞比值在非小细胞肺癌合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者中的临床意义[J].实用临床医药杂志,2022,26(15):45-49.

(收稿日期: 2024-04-25)
(校对编辑: 韩敏求)