

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.05.006

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.05.006>

血清 C 反应蛋白与白蛋白比值对睡眠呼吸暂停综合征 严重程度的预测价值

施玮, 王增香, 郭浪, 张靖, 梁悦, 任晨露

(南京大学医学院附属口腔医院耳鼻咽喉科, 南京 210000)

[摘要] 目的: 探索C反应蛋白/白蛋白比值(C-reactive protein/albumin ratio, CAR)与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)病情严重程度的相关性。方法: 收集2012年1月1日至2019年12月31日在南京大学医学院附属口腔医院耳鼻咽喉科完成多导睡眠监测的门诊与住院患者, 按照患者病情严重程度分级, 评估不同病情严重程度患者CAR分布情况, 与患者临床资料进行比较, 采用logistic回归模型进行多因素分析。结果: 最终纳入223例患者, 其中男159例, 女64例, 年龄24~69(49.80±12.83)岁。CAR在与轻度OSAS患者间比较, 差异无统计学意义($P=0.291$); 中度与重度OSAS患者CAR均高于对照组(均 $P<0.001$); 轻度OSAS患者CAR小于中度与重度患者(均 $P<0.001$); 中度与重度患者相比, 差异无统计学意义($P=0.496$)。受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线示CAR截断值为0.30, 曲线下面积为0.849, 敏感度为90.60%, 特异度76.49%。结论: CAR升高可能对中重度OSAS患者病情严重程度具有预测价值。

[关键词] C反应蛋白; 白蛋白; 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征

Predictive value of C-reactive protein to albumin ratio for severity of obstructive sleep apnea syndrome

SHI Wei, WANG Zengxiang, GUO Lang, ZHANG Jing, LIANG Yue, REN Chenlu

(Department of Otolaryngology, Nanjing Stomatological Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210000, China)

Abstract **Objective:** To investigate the association between the C-reactive protein/albumin ratio (CAR) and the severity of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). **Methods:** From January 1, 2012 to December 31, 2019, patients who completed polysomnography in the Department of Otorhinolaryngology, Affiliated Stomatological Hospital of Nanjing University School of Medicine, were collected as research subjects. The severity of OSAS were graded. The distribution of CAR in patients with different severity of disease was evaluated and compared with the clinical data of patients. The logistic regression model was used for multivariate analysis. **Results:** Two hundred

收稿日期 (Date of reception): 2021-05-12

通信作者 (Corresponding author): 王增香, Email: wangzengxiang100@163.com

基金项目 (Foundation item): 江苏省卫生健康委员会面上项目 (H2018043)。This work was supported by the General Project of Jiangsu Provincial Health Commission, China (H2018043).

and twenty-three patients were included in final analysis. Of them, 159 patients were male and 64 patients were female with mean age was 49.80 ± 12.83 years (range, 24–69 years). Statistical analysis showed that there was no significant difference in CAR between patients with mild OSAS ($P=0.291$). The ratio was higher in moderate and severe patients than control group (both $P<0.001$). The ratio was lower in mild patients than those with moderate and severe degree (both $P<0.001$). We failed to demonstrate the difference between moderate and severe patients ($P=0.496$). The receiver operating characteristic (ROC) curve indicated that the cutoff point of CAR was 0.30, and area under curve was 0.849 with a sensitivity of 90.60% and a specificity of 76.49%. **Conclusion:** Higher CAR may be predictive value for patients with moderate and severe OSAS.

Keywords C-reactive protein; albumin; obstructive sleep apnea syndrome

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 是最为常见的睡眠相关性疾病, 其特点是在睡眠期间反复出现睡眠暂停和低氧血症^[1]。由此引起的睡眠障碍在耳鼻喉科和神经科就诊患者占有一定的比例, 其中35%~45%的患者伴有肥胖等并发症^[1-2]。OSAS已成为心血管疾病(冠心病、心律失常等)、脑卒中等慢性疾病的重要的独立危险因素, 并增加患者猝死风险^[3]。OSAS患者频繁出现短暂性的低氧血症将引起全身炎症反应与细胞损伤, 继而引起其他免疫系统疾病^[3-4]。

目前已知, C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)作为急性期还原性物质与多种疾病的发生、发展和预后具有密切的关联性, 并对部分疾病的转归具有一定的预测价值^[2]。白蛋白(albumin, Alb)则是一种在疾病急性期和疾病危重时期降低的一种蛋白质, 这是由于慢性炎症反应和营养状况较差引起的^[5-6]。因此, 这种在疾病相同时期, 血清浓度变化相位相反的两种蛋白质的比值(CRP/Alb ratio, CAR)在部分疾病的预后中具有一定的价值^[7]。虽然对于OSAS病程中存在的炎症标志物已有不少研究, 但目前关于CAR与该疾病的严重程度的关联性尚缺乏较大样本的报道。

本研究采用回顾性观察方法, 探讨OSAS病程中CAR对OSAS严重程度的相关性, 初步评估该比值对病情严重程度的预测价值。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究为回顾性队列研究, 连续性纳入2012年1月1日至2019年12月31日在南京大学医学院附属口腔医院耳鼻喉科就诊诊断为OSAS、并行多导睡眠监测的患者为研究对象。纳入标准: 1)患者已明确诊断为OSAS; 2)患者状态良好, 未

合并重要脏器损伤及意识障碍; 3)患者未合并恶性肿瘤、自身免疫疾病及精神神经疾病; 4)患者临床资料完整, 依从性好。排除标准: 1)既往明确诊断为免疫系统疾病; 2)慢性炎症性疾病、恶性疾病或其他营养相关疾病; 3)影响血液检查结果的其他情况: 妊娠、急性创伤。本研究经南京大学医学院附属口腔医院医学伦理委员会批准(审批号: NJSH-2021NL-006)。

1.2 数据采集

通过对患者或家属进行基线数据采集、获取数据。对OSAS患者采集的数据包括: 是否打鼾、目击的呼吸暂停、日间睡眠、嗜睡、周期性腿动。对照组为无睡眠呼吸暂停症状因其他原因完成多导睡眠监测患者, 且该部分患者多导睡眠监测结果无睡眠呼吸暂停证据。本研究采用呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)作为疾病严重程度判断依据, OSAS具体标准判断: <5 为无, $5\sim 14$ 为轻度, $15\sim 30$ 为中度, >30 为重度。

1.3 实验室检查

患者入组后次日清晨采集所有患者空腹血样采用全自动血液生化检测仪(深圳库贝尔生物科技有限公司)检测患者全血细胞计数(白细胞、中性粒细胞、血小板、红细胞、血红蛋白等)、血液生化检测(白蛋白、肝酶、CRP)和凝血功能检测。根据患者检测结果计算CAR, 计算公式为血清CRP水平/血白蛋白水平。

1.4 统计学处理

对于连续性变量, 首先进行正态分布检验。符合正态分布的数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 偏态分布的数据以中位数与四分位数间距(median, IQR)表示。正态分布连续性变量组间比较采用

方差分析, 偏态分布采Wilcoxon秩和检验。计数资料以频数(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。应用logistic回归模型进行进一步对OSAS严重程度危险因素多因素分析纳入标准为单因素分析 $P < 0.1$ 。并以CAR为参考变量, OSAS严重程度为分组变量绘制受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC), 以曲线下面积(area under the curve, AUC)作为该指标的诊断能力比较。本研究采用Stata 12.0统计软件进行数据分析, 均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

本研究共纳入223例患者, 其中男159例, 女64例, 年龄24~69(49.80 ± 12.83)岁。其中, 对照组42例, 年龄(49.80 ± 12.83)岁; 病例组181例, 年龄(49.91 ± 13.08)岁, 其中轻度OSAS组48例, 中度57例, 重度76例。

2.1 患者一般资料比较

患者性别比例、体重指数(body mass index,

BMI)、合并高血压、合并糖尿病、吸烟、血小板计数及CRP分布的差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中, 中、重度OSAS患者血清白蛋白水平低于对照组与轻度OSAS患者($P < 0.05$), 其他资料的差异无统计学意义($P > 0.05$, 表1)。

2.2 OSAS发生的危险因素分析

首先, 对影响OSAS严重程度的单因素进行分析, 结果显示: 男性、BMI、高血压、糖尿病、吸烟、CAR值增加均为影响OSAS疾病严重程度的潜在因素(表1)。因CRP及白蛋白与CAR存在共线性与内生性, 故仅将CAR作为CRP与白蛋白的复合变量纳入多元回归分析中。同时将OSAS患者的BMI、CAR、白蛋白、CRP等指标按照平均数进行区分, 分别为 28.95 kg/m^2 、 0.39 、 49.56 g/L 、 19.09 mg/L , 采用logistic回归模型进行多因素校正分析, 结果表明: 男性、 $\text{BMI} \geq 28.95 \text{ kg/m}^2$ 、合并高血压、吸烟、 $\text{CAR} \geq 0.39$ 及白蛋白 $< 49.56 \text{ g/L}$ 均为OSAS严重度增加的独立危险因素(表2)。

表1 对照组与不同程度OSAS患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general clinical features of control group and patients with different severity of OSAS

特征	对照组($n=42$)	OSAS患者($n=181$)			P
		轻度($n=48$)	中度($n=57$)	重度($n=76$)	
年龄/岁	49.80 ± 12.83	50.31 ± 12.49	50.63 ± 13.34	49.63 ± 13.71	0.841
男性/[例(%)]	32 (76.19)	36 (75.00)	36 (63.16)	70 (92.11)	0.001
BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	26.77 ± 3.44	28.70 ± 3.23	28.59 ± 3.54	29.93 ± 3.40	< 0.001
高血压/[例(%)]	4 (9.52)	16 (33.33)	19 (33.33)	39 (51.32)	< 0.001
糖尿病/[例(%)]	4 (9.52)	7 (14.58)	17 (29.82)	29 (38.16)	0.001
高脂血症/[例(%)]	3 (7.14)	7 (14.58)	10 (17.54)	13 (17.11)	0.455
吸烟/[例(%)]	8 (19.05)	18 (37.50)	37 (64.91)	45 (60.53)	< 0.001
饮酒/[例(%)]	12 (28.57)	20 (33.33)	17 (26.56)	25 (29.41)	0.871
白细胞/($\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$)	8.00 ± 2.20	7.92 ± 3.81	7.00 ± 3.45	7.51 ± 4.12	0.474
血红蛋白/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	137.14 ± 20.18	133.70 ± 34.35	140.97 ± 33.32	147.81 ± 29.90	0.066
血小板/($\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$)	172.62 ± 48.54	208.46 ± 65.21	235.33 ± 47.60	229.36 ± 55.93	< 0.001
中性粒细胞/%	4.42 ± 1.93	4.17 ± 2.53	4.13 ± 2.74	3.97 ± 2.68	0.831
CRP/($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)	14.66 ± 4.22	16.31 ± 4.84	20.73 ± 4.70	21.78 ± 5.13	< 0.001
白蛋白/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	54.85 ± 6.19	51.64 ± 4.35	47.54 ± 6.21	46.99 ± 2.73	< 0.001
CAR	0.27 ± 0.08	0.32 ± 0.10	0.44 ± 0.12	0.46 ± 0.12	< 0.001

表2 OSAS严重程度增加的危险因素logistic分析

Table 2 Logistic analysis on risk factors for increased severity of OSAS

危险因素	OR	95%CI	P
男性	3.85	1.33~11.11	0.013
BMI \geq 28.95 kg/m ²	3.17	1.20~8.36	0.020
合并高血压	8.04	2.12~30.44	0.002
合并糖尿病	3.26	0.87~12.28	0.081
吸烟	4.43	1.61~12.22	0.004
CRP \geq 19.09 mg/L	4.86	0.87~27.01	0.071
白蛋白 $<$ 49.56 g/L	4.19	1.14~8.96	0.027
CAR \geq 0.39	12.09	1.05~139.32	0.046

2.3 实验室检查结果比较

单因素方差分析(ANOVA)结果提示:白细胞、中性粒细胞、血红蛋白在各组间分布的差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组患者与OSAS患者血小板计数两两比较结果提示各组(轻、中、重)OSAS患者血小板计数均高于对照组($P=0.024$, $P<0.001$, $P<0.001$),而不同程度OSAS患者之间血小板计数的差异无统计学意义(轻度vs中度, $P=0.013$; 轻度vs重度, $P=0.236$; 中度vs重度, $P=0.943$; 表1)。

组间比较结果提示:CRP水平在各组间分布的差异有统计学意义。进一步两两分析结果提示:对照组与轻度、中度OSAS组患者之间的差异无统计学意义($P=0.053$, $P=0.041$),而重度OSAS患者CRP水平均高于对照组($P<0.001$);轻中度患者与中重度患者相比,差异均无统计学意义($P=0.555$, $P=0.388$)。而重度OSAS组患者CRP水平高于轻度组患者($P=0.019$)。

组间比较结果提示血清白蛋白水平在各组间分布的差异有统计学意义。两两分析结果提示:对照组患者血清白蛋白水平高于不同程度OSAS患者;轻度OSAS患者血清白蛋白水平高于中度与重度患者(均 $P<0.001$);但中度与重度OSAS患者间比较,差异无统计学意义。

组间比较结果提示:CAR值在各组间分布的差异有统计学意义。两两分析结果提示对照组与轻度OSAS患者比较,差异无统计学意义($P=0.182$);而中度与重度OSAS患者CAR值均高于对照组(均 $P<0.001$);轻度OSAS患者CAR值小于中度与重度患者(均 $P<0.001$);中度与重度患者相比,差异无统计学意义($P=0.496$)。

根据CAR组间及两两比较结果,绘制ROC曲线(图1)。CAR截断值为0.30, AUC为0.849, 敏感度为90.60%, 特异度76.49%, 阳性预测值PV+为2.05, 阴性预测值PV-为0.17。

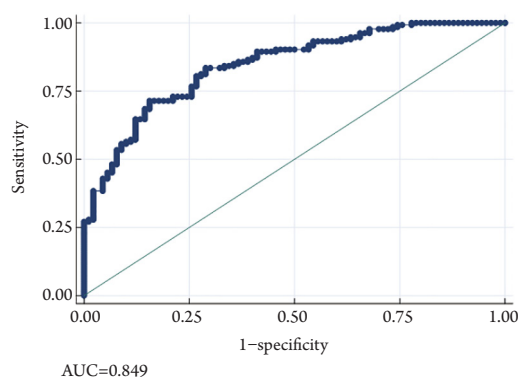


图1 CAR与OSAS病情严重程度的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of CAR and OSAS severity

3 讨论

CAR作为两种重要的炎症标志物的复合指标在部分疾病中已表现出了重要的临床价值。目前部分研究结果提示CAR可能是OSAS患者病情严重程度的具有临床应用价值的生物标志物^[2,4,7]。本研究结果表明:CAR是评估中重度OSAS患者病情严重程度的一项可靠指标。

OSAS是一种在睡眠中由于上气道阻塞出现呼吸暂停,但中枢神经系统呼吸驱动功能正常而表现出的一种低通气状态^[8]。患者表现出反复呼吸暂停和觉醒,自觉憋气,晨起伴有明显的疲倦感

和嗜睡症状。该疾病的病理生理过程中产生的低氧血症可能是激活系统性炎症反应的主要原因。该炎症反应持续时间与滴度与心/脑血管疾病呈正相关,同时低氧血症与炎症反应能够增加交感神经张力,激活一系列激素、神经、代谢和凝血因子活性改变,引起动脉硬化和血栓事件^[8-9]。此前部分研究评估了白细胞(white blood cell, WBC)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophils/lymphocyte ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet/lymphocyte ratio, PLR)等炎症指标在OSAS患者严重程度中的应用价值,结果提示全血细胞计数中的炎性细胞与OSAS严重程度具有相关性^[2,10]。同时,有研究^[11]提示部分炎症标志物(如NLR或WBC等)并未表现出良好的区别能力。本研究结果也未能发现白细胞、中性粒细胞分布在对照组与OSAS组间的差异有统计学意义。因此,单纯炎性细胞计数(WBC、中性粒细胞)尚不足以作为OSAS病情严重程度的可靠预测指标。

CRP是疾病急性期肝脏合成的对炎性细胞因子具有还原能力的炎症标志物,在炎性疾病病程中和严重度评估中具有重要的应用价值。研究^[12]显示CRP水平与炎症反应程度具有明显的正相关关系。而血清白蛋白则是一种在疾病急性期合成水平下降的重要标志物,与多种疾病的预后和病情严重程度具有相关性。虽然既往少量研究^[13]分析了CAR值在OSAS病情严重程度的应用价值研究,但样本量普遍较小。本研究综合分析2种标志物,将2种标志物复合计算为CAR值,在相对更大样本量人群中进行分析,结果提示:CAR值对于鉴别OSAS严重程度具有可靠的应用价值,且对预测中重度OSAS表现出了良好的性能。在中重度患者中,CAR值高于对照组与轻度患者,且差异有统计学意义。基于本研究结果,推测CAR值可能有助于预测中重度OSAS患者炎症反应滴度和合并症的重要指标。近年来研究发现除CAR外的一些指标在OSAS的诊断及疾病严重程度评估中也发挥重要作用,吴华蔓等^[14]研究发现NLR在OSAS患者中水平明显上升,可作为OSAS预后的评价指标发挥临床作用;唐燕等^[15]研究发现PLR也能够作为OSAS诊断和预后的相关指标,在OSAS的临床诊断和治疗中发挥作用。

本研究通过绘制ROC曲线评估了CAR预测病情严重程度的能力,AUC为0.734,灵敏度与特异性均显示出良好的稳定性,提示CAR值与病情严重程度呈正相关,可作为可靠的病情相关指标。需要注意的是,虽然CAR在病情严重程度评估中

表现出良好的性能,但不能替代多导睡眠图监测,因为PSG为诊断OSAS及评估病情严重程度的金标准;但可以在缺乏PSG时或完善PSG前作为医师初步评估病情严重度的重要参考变量。

虽然本研究尽可能全面地分析了研究对象的临床和实验室变量,为利用血液常规检查评估患者病情提供了便利工具。但本研究仍存在以下局限性:首先,研究对象临床资料不全面,这可能限制了发现其他潜在标志物的可能,且不具有多因素分析的条件。虽然本研究尽可能收集了研究对象的实验室检查结果,但由于目前该类患者多数为门诊单次就诊患者,并不能提供更多的血液检查结果,因此,对本研究结果进行深入的病理生理学机制研究形成了一定程度的限制。其次,本研究为回顾性研究,炎症标志物与疾病严重程度的因果关联性尚不能完全确定,这种因果关系需更大样本量的前瞻性研究进一步探索。本研究发现的CAR在临床中的应用价值也需要在更大范围的人群中验证。

参考文献

1. 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.
Sleep and Respiratory Research Group, Respiratory Medicine Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (revised 2011)[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiration Diseases, 2012, 35(1): 9-12.
2. Chen VG, Fonseca V, Amaral JB, et al. Inflammatory markers in palatine tonsils of children with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2020, 86(1): 23-29.
3. Yang JJ, Kim YJ, Youk T, et al. Hemoglobin concentration reference interval revisited: a nationwide study from Korea[J]. Clin Lab, 2019, 65(6).
4. Walia HK. Beyond heart health: consequences of obstructive sleep apnea[J]. Cleve Clin J Med, 2019, 86(9 Suppl 1): 19-25.
5. Weiner DE, Park M, Tighiouart H, et al. Albuminuria and allograft failure, cardiovascular disease events, and all-cause death in stable kidney transplant recipients: a cohort analysis of the FAVORIT trial[J]. Am J Kidney Dis, 2019, 73(1): 51-61.
6. Watanabe I, Tatebe J, Fujii T, et al. Prognostic significance of serum indoxyl sulfate and albumin for patients with cardiovascular disease[J]. Int Heart J, 2019, 60(1): 129-135.

7. Ray B, Ross SR, Danala G, et al. Systemic response of coated-platelet and peripheral blood inflammatory cell indices after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and long-term clinical outcome[J]. *J Crit Care*, 2019, 52: 1-9.
8. Randerath W, Bonsignore MR, Herkenrath S. Obstructive sleep apnoea in acute coronary syndrome[J]. *Eur Respir Rev*, 2019, 28(153): 180114.
9. Ryan S, Arnaud C, Fitzpatrick SF, et al. Adipose tissue as a key player in obstructive sleep apnoea[J]. *Eur Respir Rev*, 2019, 28(152): 190006.
10. Perger E, Pengo MF, Lombardi C. Hypertension and atrial fibrillation in obstructive sleep apnea: Is it a menopause issue?[J]. *Maturitas*, 2019, 124: 32-34.
11. Ifergane G, Ovanyan A, Toledano R, et al. Obstructive sleep apnea in acute stroke: a role for systemic inflammation[J]. *Stroke*, 2016, 47(5): 1207-1212.
12. Shin HC, Jang JS, Jin HY, et al. Combined use of neutrophil to lymphocyte ratio and C-reactive protein level to predict clinical outcomes in acute myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Korean Circ J*, 2017, 47(3): 383-391.
13. Lee JH, Kwon KY, Yoon SY, et al. Characteristics of platelet indices, neutrophil-to-lymphocyte ratio and erythrocyte sedimentation rate compared with C reactive protein in patients with cerebral infarction: a retrospective analysis of comparing haematological parameters and C reactive protein[J]. *BMJ Open*, 2014, 4(11): e006275.
14. 吴华蔓, 宋国强, 李洁, 等. 急性缺血性脑卒中合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的临床特征[J]. *中华健康管理学杂志*, 2021, 15(2): 122-128.
WU Huaman, SONG Guoqiang, LI Jie, et al. Clinical characteristics of patients with acute ischemic stroke complicated with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome[J]. *Chinese Journal of Health Management*, 2021, 15(2): 122-128.
15. 唐燕, 高晓玲, 李建强. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征相关血清学标志物研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(12): 954-957.
TANG Yan, GAO Xiaoling, LI Jianqiang. Research progress on serum markers of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome[J]. *National Medical Journal of China*, 2017, 97(12): 954-957.

本文引用: 施玮, 王增香, 郭浪, 张靖, 梁悦, 任晨露. 血清C反应蛋白与白蛋白比值对睡眠呼吸暂停综合征严重程度的预测价值[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(5): 1055-1060. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.05.006

Cite this article as: SHI Wei, WANG Zengxiang, GUO Lang, ZHANG Jing, LIANG Yue, REN Chenlu. Predictive value of C-reactive protein to albumin ratio for severity of obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(5): 1055-1060. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.05.006