

• 论著 • 二次研究 •

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与血浆甲壳质酶蛋白水平相关性的 Meta 分析



白敏, 杨雪, 童翔, 刘思彤, 王东光, 范红

四川大学华西医院呼吸与危重症医学科(成都 610041)

【摘要】 目的 系统评价甲壳质酶蛋白(YKL-40)在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者中的表达水平及与疾病的相关性。方法 计算机检索 PubMed、EMbase、MEDLINE、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库,同时辅以 Google 学术检索等,搜集血浆 YKL-40 水平与 OSAHS 相关性的病例-对照研究,检索时限均为建库至 2017 年 4 月。由 2 位研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后,采用 RevMan 5.3 进行 Meta 分析。结果 最终纳入 5 个研究,OSAHS 患者和对照人群共 755 例。Meta 分析结果显示:与对照组相比,OSAHS 患者的血浆 YKL-40 水平更高[SMD=1.20, 95%CI (0.33, 2.06), $P=0.007$];亚组分析结果显示,亚洲人群 OSAHS 患者的血浆 YKL-40 水平较对照组更高[SMD=1.79, 95%CI (0.83, 2.75), $P=0.000 2$]。轻-中症与重症组 OSAHS 患者血浆 YKL-40 水平比较结果显示,重症 OSAHS 患者的血浆 YKL-40 水平更高[SMD=-0.83, 95%CI (-1.46, -0.19), $P=0.01$]。结论 现有证据表明,YKL-40 水平与 OSAHS 的发病可能有关。受纳入研究数量和质量限制,上述结论尚需开展更多高质量研究予以验证。

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;甲壳质酶蛋白;病例-对照研究;Meta 分析

The association of plasma YKL-40 level in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a meta-analysis

BAI Min, YANG Xue, TONG Xiang, LIU Sitong, WANG Dongguang, FAN Hong

Department of Respiratory & Critical Care Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, P.R.China

Corresponding author: FAN Hong, Email: fanhongfan@qq.com

【Abstract】 Objective To systematically review the association between the level of plasma YKL-40 and obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods** We searched PubMed, EMbase, MEDLINE, CNKI, WanFang Data, VIP database and supplemented by Google academic retrieval to collect case-control studies about the association between the level of plasma YKL-40 and OSAHS from inception to April 2017. Two reviewers independently screened the literature, extracted data and evaluated the risk of bias of included studies. And then, meta-analysis was performed by RevMan 5.3 software. **Results** A total of 5 case-control studies were included, involving 755 OSAHS patients and control population. The results of meta-analysis showed that the level of plasma YKL-40 in OSAHS patients was higher than that in control group (SMD=1.20, 95%CI 0.33 to 2.06, $P=0.007$). The subgroup analysis showed that the level of plasma YKL-40 in OSAHS patients from Asia was significantly higher than that in control group (SMD=1.79, 95%CI 0.83 to 2.75, $P=0.000 2$). The comparison between different severity of disease showed that the severe group had higher plasma level of YKL-40 than the mild-medium group (SMD=-0.83, 95%CI -1.46 to -0.19, $P=0.01$). **Conclusion** YKL-40 may play an important role in the pathogenesis of OSAHS. Due to limited quantity and quality of the included studies, more high quality studies are needed to verify above conclusions.

【Key words】 Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; Chitinase-like protein (YKL-40); Case control study; Meta-analysis

DOI: 10.7507/1672-2531.201710056

基金项目:四川省人力资源与社会保障厅基金项目(编号:2015-100-13);国家重点研发计划项目(编号:2017YFC1309703)

通信作者:范红,Email:fanhongfan@qq.com

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)是一种临床常见的呼吸睡眠疾病。患者出现反复呼吸暂停,

导致间歇低氧,从而激活内皮细胞损伤,是心血管疾病发生和发展的关键步骤。目前证据表明,炎症过程、氧化应激和内皮功能障碍在 OSAHS 血管并发症的发生中起着重要作用^[1]。甲壳质酶蛋白(YKL-40)为 CHI3L1 基因编码的产物,又称人类软骨糖蛋白-39,是一种肝素与几丁质结合糖蛋白,相对分子质量为 40 kDa^[2]。既往研究表明,YKL-40 参与了血管的损伤及修复过程,与动脉粥样硬化等内皮功能障碍性疾病高度相关。另外 YKL-40 水平作为系统炎症指标,与哮喘及其他肺部炎症、组织损伤和气道重塑相关疾病等也密切相关^[3,4]。一些研究认为 YKL-40 可能也参与了 OSAHS 的发病过程^[5],但目前尚无统一结论。故本文采用 Meta 分析评价 YKL-40 在 OSAHS 患者中的表达水平及其相关性。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 病例-对照研究。

1.1.2 研究对象 年龄>18 岁,其种族、国籍、性别不限。

1.1.3 暴露因素 血浆 YKL-40 水平。病例组为 OSAHS 患者[睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)≥5 次/h],对照组为非 OSAHS 患者(AHI<5 次/h)及健康成人人群。根据 AHI 情况将病例组进一步分为:轻-中症组(5 次/h≤AHI<30 次/h)、重症组(AHI≥30 次/h)。所有研究对象都采用多导睡眠监测(PSG)检测。

1.1.4 结局指标 OSAHS 与血浆 YKL-40 水平的相关性。

1.1.5 排除标准 ①重复发表的文献;②缺乏病例组和对照组来源的研究;③无法获取全文、缺乏原始数据或缺失其他关键信息者。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、EMbase、MEDLINE、CNKI、WanFang Data 和 VIP 数据库,同时辅以 Google 学术检索等,搜集 OSAHS 与血浆 YKL-40 水平相关的病例-对照研究,检索时间均为建库至 2017 年 4 月。英文检索词包括:obstructive sleep apnea、obstructive sleep apnea hypopnea syndrome、OSA、OSAHS、YKL-40、CHI3L1、glycoprotein gp 39、chitinase-3-like-1;中文检索词包括:阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征、睡眠呼吸暂停、甲壳质酶蛋白、人类软骨糖蛋白-39、肝素结合蛋白、几丁质酶-3 样蛋白 1。以 PubMed 为例,其具体检索策略见框 1。

1.3 文献筛选和资料提取

由 2 位研究者独立筛选文献,用预先设计好的数据提取表提取数据并进行交叉核对,如果意见不一致,则征求第三人的意见后讨论解决。文献筛选时首先阅读标题和摘要,排除与研究对象无关的文献后,进一步阅读全文,以确定最终是否纳入。提取的信息及数据内容主要包括:①纳入研究的基本信息:第一作者、发表时间、国家(地区)、种族;②研究对象的基线特征:各组样本数、患者性别、年龄、AHI;③病例组与对照组的具体细节;④偏倚风险评价的关键要素;⑤所关注的结局指标和结果测量数据:血浆 YKL-40 水平(均数±标准差)和检测方法等。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 位研究者采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)评价病例-对照研究的偏倚风险。

1.5 统计分析

采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。因纳入研究采用的检测方法不同,计量资料采用标准均数差(standard mean difference, SMD)与 95%CI 表示。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析(检验水准设为 $\alpha=0.1$),同时结合 I^2 定量判断异质性的来源。若纳入研究结果间不存在统计学异质性,采用固定效应模型进行 Meta 分析,若纳入研究结果间存在统计学异质性,则进一步分析异质性来源,按不同人种和疾病严重程度进行亚组分析。如仍不能确定异质性来源时,谨慎采用随机效应模型进行 Meta 分析或采用描述性分析。Meta 分析的检验水准设为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

框 1 PubMed 检索策略

- #1 obstructive sleep apnea OR obstructive sleep apnea hypopnea syndrome
- #2 OSA OR OSAHS
- #3 #1 OR #2
- #4 glycoprotein gp 39
- #5 Chitinase-3-like-1
- #6 Chitinase 3-like 1cartilage glycoprotein-39
- #7 CHI3L1
- #8 YKL-40
- #9 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
- #10 #3 AND #9

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 108 篇, 经逐层筛选后, 最终纳入 5 个研究^[6-10]。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入研究的基本特征见表 1。

2.3 纳入研究的偏倚风险评价结果

纳入研究的偏倚风险评价结果见表 2。

2.4 Meta 分析结果

随机效应模型 Meta 分析结果显示, 血浆 YKL-40 在 OSAHS 患者中明显升高, 差异有统计学意义 [SMD=1.20, 95%CI (0.33, 2.06), $P=0.007$]。不同人种的亚组分析结果显示, 在亚洲人群中, OSAHS 患者血浆 YKL-40 水平与对照人群血浆 YKL-40 水平差异有统计学意义, OSAHS 患者表达更高 [SMD=1.79, 95%CI (0.83, 2.75), $P=0.0002$] (图 2)。

轻-中症与重症组 OSAHS 患者血浆 YKL-40 水平比较结果显示, 重症 OSAHS 患者的血浆 YKL-40 水平更高 [SMD=-0.83, 95%CI (-1.46, -0.19),

$P=0.01$]。(图 3)。

2.5 敏感性分析

逐一剔除单个研究后重新进行 Meta 分析, 结果仍显示血浆 YKL-40 在 OSAHS 患者中明显升高, 且重症组高于轻-中症组, Meta 分析结果较稳定。

3 讨论

OSAHS 是一种常见的睡眠呼吸紊乱疾病。反复的呼吸暂停可导致血管内皮功能障碍, 并引起大量的炎症因子释放。有研究表明, 在 OSAHS 患者中, 血浆 C-反应蛋白 (CRP)、interleukin-6 (IL-6) 等经典的细胞炎症因子较对照组明显升高^[10]。大量释放的炎症因子还可加重血管内皮功能障碍, 最终可导致动脉粥样硬化的发生^[11]。

甲壳质酶蛋白 YKL-40 是一种主要合成于中晚幼粒细胞中的糖蛋白, 储存在成熟的中性粒细胞中, 细胞受到刺激时被释放出来^[18]。血浆 YKL-40 在肺炎链球菌菌血症、哮喘、肺结节病、类风湿关

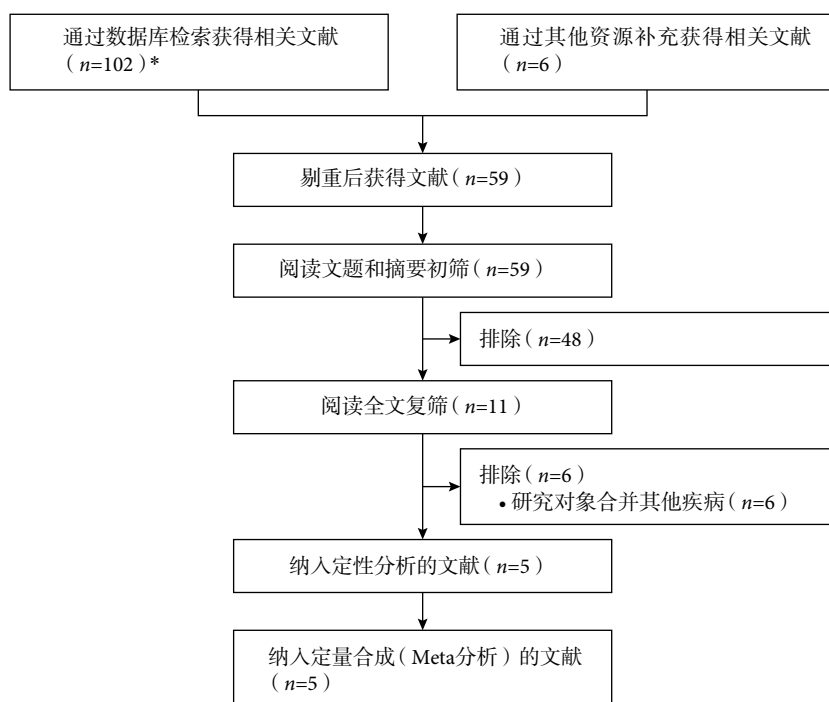


图 1 文献筛选流程及结果

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	国家	例数 (T/C, 例)	男/女 (例)	平均年龄 (T/C, 岁)	平均 AHI(T/C, 次/小时)	YKL-40 检测方法
Li 2014 ^[6]	中国	156/110	266/0	48.30±9.94/49.01±8.11	23.72±8.27/2.00±1.50	ELISA
Wang 2014 ^[7]	中国	159/104	162/101	52.62±11.96/53.46±13.18	-	ELISA
Bakirci 2015 ^[8]	土耳其	40/40	63/17	50.20±7.60/51.70±8.30	-	ELISA
Duru 2015 ^[9]	土耳其	68/25	53/40	42.78±11.66/38.6±10.43	26.68±15.98/3.60±1.53	ELISA
杭燕萍 2011 ^[10]	中国	38/15	-	45.92±10.80/44.70±13.40	40.77±23.94/2.69±1.50	ELISA

T: 病例组; C: 对照组; -: 未描述。

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

纳入研究	对象选择				可比性		暴露		总分 (分)
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	
Li 2014 ^[6]	1	1	1	1	1	1	是	是	8
Wang 2014 ^[7]	1	1	1	0	1	1	1	1	7
Bakirci 2015 ^[8]	1	1	0	1	1	1	1	1	7
Duru 2015 ^[9]	1	1	1	1	1	1	1	1	8
杭燕萍2011 ^[10]	1	1	1	0	1	1	1	1	7

① 病例确定是否恰当；② 病例的代表性；③ 对照的选择；④ 对照的确定；⑤ 设计和统计分析时考虑病例和对照的可比性；⑥ 暴露因素确定；⑦ 采用相同方法确定病例和对照组的暴露因素；⑧ 无应答率。

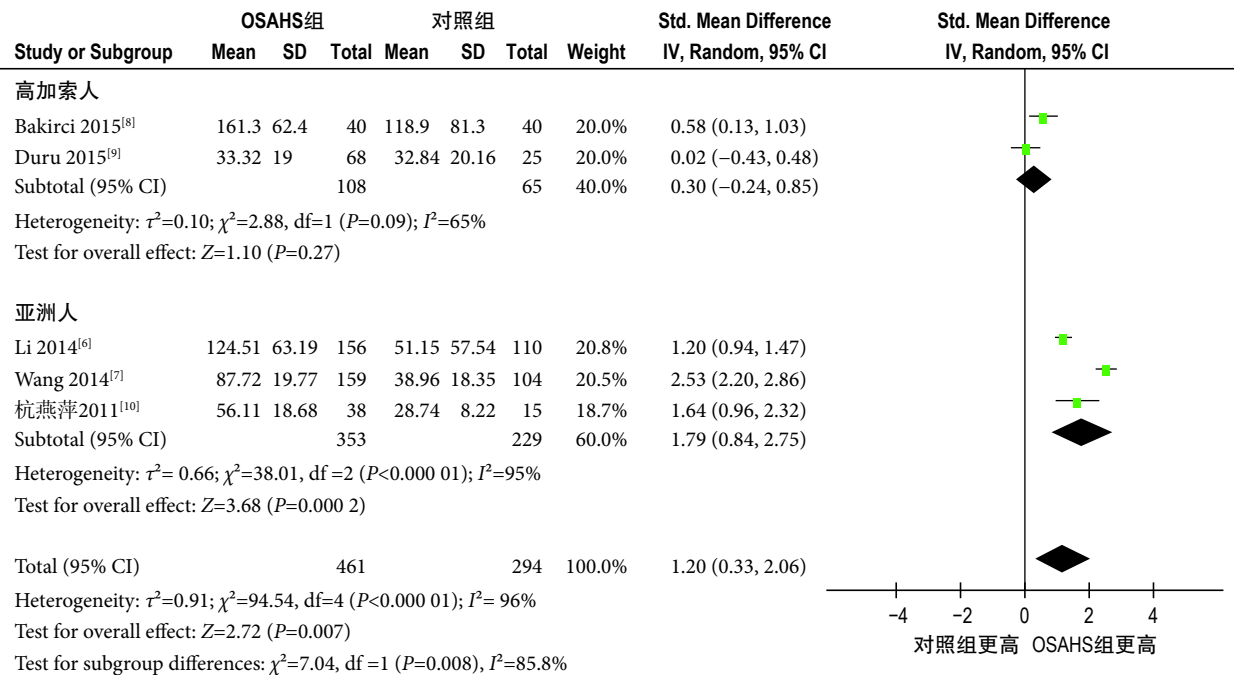


图 2 OSAHS 组与对照组血浆 YKL-40 水平比较的 Meta 分析

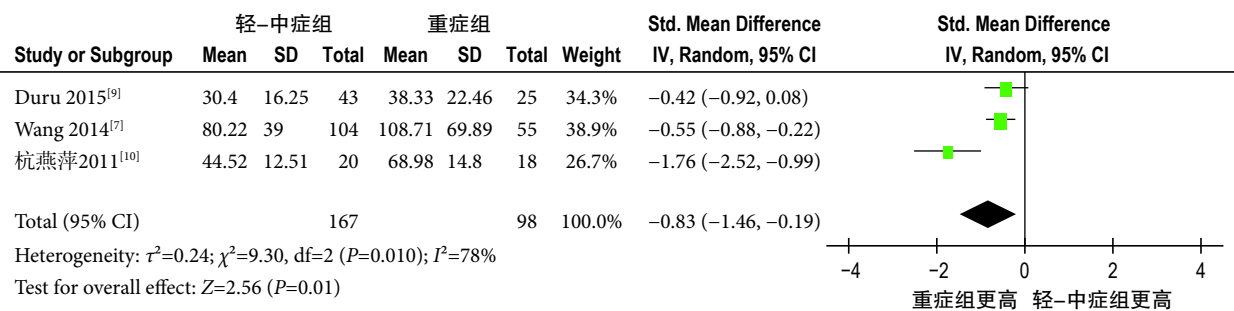


图 3 轻-中症与重症组 OSAHS 患者血浆 YKL-40 水平比较的 Meta 分析

节炎 (RA) 等自身免疫性疾病患者中均有升高^[10]。它不仅是哮喘 (或气道高反应性) 和肺功能下降的生物标志物之一, 参与了肺组织的炎症损伤和重塑^[19, 20], 还与动脉粥样硬化性疾病发生相关^[5]。缺血性卒中、心肌梗死、冠心病、充血性心力衰竭等疾病的高发风险均与血浆 YKL-40 水平有关^[12-15]。

本研究共纳入 5 个病例-对照研究, 共 755 例。

Meta 分析结果显示 OSAHS 患者中的血浆 YKL-40 水平较非 OSAHS 患者及健康成人明显升高, 并且重症组高于轻-中症组, 提示血浆 YKL-40 水平和疾病严重程度相关。但在不同人种亚组分析中, 结果显示高加索人种的 YKL-40 水平在 OSAHS 患者和非患者中差异无统计学意义; 而在亚洲人种 OSAHS 患者中 YKL-40 水平明显升高, 提示 YKL-40 水平与

基因多态性相关。但限于在高加索人群中研究数量较少,其是否与基因多态性相关,尚待进一步的研究证实。本次 Meta 分析纳入研究间的异质性稍大,我们认为异质性可能来源于:① Bakirci 等^[8]研究中血浆 YKL-40 水平的测量单位采用 pg/mL,而其余 4 个研究^[6,7,9,10]均采用 ng/mL 表示;② 各中心 YKL-40 检测仪器不一,采用来自不同厂家和型号的机器;③ 杭燕萍等^[10]研究中对重症 OSAS 患者划分标准为 AHI ≥ 40 次/h,有别于其他 4 项研究^[6-9];④ 不同纳入研究的样本量存在差异。

本研究的局限性:① 由于检索条件限制,可能存在漏检,检索到的文章可能存在一定的发表偏倚,且纳入研究数量较少,无法进行发表偏倚检测;② 纳入研究的对照组包含有健康成人及其他非 OSAHS 患病者,未能很好地控制混杂因素,可能存在一定的选择性偏倚;③ 纳入研究的分组标准不同、YKL-40 测量仪器及测量结果不一,可能对结果造成偏倚。

本研究提示甲壳质酶蛋白 YKL-40 可能在 OSAHS 的发病机制中发挥重要作用,且其可能是一个对评价疾病严重程度有潜在价值的临床指标。受纳入研究的数量和质量限制,上述结论尚需更多研究进一步验证。

参考文献

- Atkeson A, Yeh SY, Malhotra A, *et al.* Endothelial function in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis*, 2009, 51(5): 351-362.
- Shackelton LM, Mann DM, Millis AJ. Identification of a 38-kDa heparin-binding glycoprotein (gp38k) in differentiating vascular smooth muscle cells as a member of a group of proteins associated with tissue remodeling. *J Biol Chem*, 1995, 270(22): 13076-13083.
- Lee CG, Da SC, Dela CC, *et al.* Role of chitin and chitinase/chitinase-like proteins in inflammation, tissue remodeling, and injury. *Annu Rev Physiol*, 2011, 73: 479-501.
- Rathcke CN, Vestergaard H. YKL-40-an emerging biomarker in cardiovascular disease and diabetes. *Cardiovasc Diabetol*, 2009, 8: 61.
- Jafari B, Mohsenin V. Chitinase-3-like protein-1 (YKL-40) as a marker of endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Sleep Med*, 2016, 25: 87-92.
- Li W, Yu Z, Jiang C. Association of serum YKL-40 with the presence and severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Lab Med*, 2014, 45(3): 220-225.
- Wang X, Xing GH. Serum YKL-40 concentrations are elevated and correlated with disease severity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Scand J Clin Lab Invest*, 2014, 74(1): 74-78.
- Bakirci EM, Unver E, Degirmenci H, *et al.* Serum YKL-40/chitinase 3-like protein 1 level is an independent predictor of atherosclerosis development in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2015, 43(4): 333-339.
- Duru S, Yuce G, Firat H, *et al.* YKL-40: may be used as a new inflammatory biomarker in obstructive sleep apnea syndrome? *Tuberk Toraks*, 2015, 63(3): 158-164.
- 杭燕萍,肖永龙,张德平,等.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清 YKL-40 变化及其临床意义. *临床肺科杂志*, 2011, 16(6): 857-859.
- Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*, 2004, 109(23 Suppl 1): I27-I32.
- Kjaergaard A D, Bojesen SE, Johansen J S, *et al.* Elevated plasma YKL-40 levels and ischemic stroke in the general population. *Ann Neurol*, 2010, 68(5): 672-680.
- Ridker PM, Chasman DI, Rose L, *et al.* Plasma levels of the proinflammatory chitin-binding glycoprotein YKL-40, variation in the chitinase 3-like 1 gene (CHI3L1), and incident cardiovascular events. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(3): e897.
- Harutyunyan M, Gotze JP, Winkel P, *et al.* Serum YKL-40 predicts long-term mortality in patients with stable coronary disease: a prognostic study within the CLARICOR trial. *Immunobiology*, 2013, 218(7): 945-951.
- Harutyunyan M, Christiansen M, Johansen JS, *et al.* The inflammatory biomarker YKL-40 as a new prognostic marker for all-cause mortality in patients with heart failure. *Immunobiology*, 2012, 217(6): 652-656.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, *et al.* Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*, 2005, 365(9464): 1046-1053.
- Punjabi NM, Beamer BA, Jain A, *et al.* Elevated levels of neopterin in sleep-disordered breathing. *Chest*, 2007, 132(4): 1124-1130.
- Lee CG, Elias JA. Role of breast regression protein-39/YKL-40 in asthma and allergic responses. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2010, 2(1): 20-27.
- Ober C, Tan Z, Sun Y, *et al.* Effect of variation in CHI3L1 on serum YKL-40 level, risk of asthma, and lung function. *N Engl J Med*, 2008, 358(16): 1682-1691.
- Gomez JL, Crisafi GM, Holm CT, *et al.* Genetic variation in chitinase 3-like 1 (CHI3L1) contributes to asthma severity and airway expression of YKL-40. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(1): 51-58.

收稿日期: 2017-10-18 修回日期: 2018-03-22
 本文编辑: 樊斯斯