

2 型糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者炎性因子变化及其相关因素分析

余颖¹, 任跃忠², 何冬娟³, 魏建红⁴, 徐晓翌⁴

1. 常山县人民医院, 浙江 常山 324200; 2. 浙江大学附属第二医院; 3. 衢州市人民医院; 4. 衢州市中医院

摘要: **目的** 探讨 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 患者血清炎性因子及相关因素。 **方法** 选取常山县人民医院 2012 年 1 月-2014 年 12 月期间就诊的患者为研究对象, 根据 OSAS 和 T2DM 的诊断标准将研究对象分为 3 组: OSAS 合并 T2DM 组 (OD 组)、单纯 OSAS 组 (O 组)、单纯 T2DM 组 (D 组), 同时另选体检科参加体检的 78 例健康人群作为对照组 (N 组), 使用多导睡眠监测仪调查患者睡眠呼吸情况, 并对血糖、糖化血红蛋白 (HbA1c) 及血清中 IL-6、IL-8、hs-CRP、TNF- α 、ICAM-1 的水平进行检测, 并观察 T2DM 合并 OSAS 患者经 nCPAP 治疗后的各指标的变化, 以分析 OSAS 合并 T2DM 患者血清炎性因子的变化及相关因素。

结果 各组研究对象性别、年龄差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), OD 组患者 BMI、HbA1c、FPG、AHI、 $ISaO_2$ 、 $MSaO_2$ 与其他三组相比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); OD 组患者血清各炎性因子水平均明显高于 N 组、O 组、D 组 (均 $P < 0.05$); 经相关分析发现, IL-6、hs-CRP 均与 HbA1c、FPG、AHI 呈正相关 (均 $P < 0.05$); 经 nCPAP 治疗后, OD 组患者血清中各炎性因子水平明显降低, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。 **结论** T2DM 合并 OSAS 患者炎性因子水平较高, 且与 HbA1c、FPG、AHI 呈相关性, 因此这一炎症过程可能诱发和加重 T2DM 合并 OSAS 的重要调控机制之一。

关键词: 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; 2 型糖尿病; 炎性因子

中图分类号: R563.8 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2016)12-1482-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2016.12.021

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 是以睡眠中反复发作上呼吸道阻塞, 引起的睡眠中打鼾、频繁出现呼吸不畅和呼吸暂停等为特征, 同时引起睡眠结构紊乱的一种临床综合症。研究发现 OSAS 与机体的糖代谢有密切联系, 且与 2 型糖尿病并存患病较常见, OSAS 患者中 T2DM 患病率高达 40%, 而糖尿病患者中 OSAS 患病率达 23%^[1], 以上研究中两者的高并发率提示 OSAS 与 T2DM 具有一定相关性, 目前关于两者患病相关危险因素研究较多^[2-3], 但对 OSAS 和 T2DM 是否有共同的发病机制或炎性调控过程还未见报道。因此, 本研究通过测定血清多种炎性因子的水平, 以探讨各炎性因子与 OSAS 和 T2DM 的相关性, 为 OSAS 合并 T2DM 的早期检测及干预和防治提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取常山县人民医院 2012 年 1 月-2014 年 12 月期间就诊的患者为研究对象, 所有研究对象均进行多导睡眠图监测 (polysomnography), 并根据 OSAS 和 T2DM 的诊断标准将研究对象分为 3 组: OSAS 合并 T2DM 组 (OD 组); 经 PSG 监测后符合 OS

AS 诊断标准且明确诊断为 2 型糖尿病的患者 78 例, 其中男性 58 例、女性 20 例, 年龄 47~79 岁, 平均 (58.3 \pm 8.7) 岁, 且 OSAS 重度 28 例、中度 32 例、轻度 18 例; 单纯 OSAS 组 (O 组): PSG 监测后符合 OSAS 诊断标准且未被诊断为 2 型糖尿病的患者 78 例, 其中男性 62 例、女性 16 例, 年龄 48~79 岁, 平均 (60.5 \pm 7.8) 岁, 且 OSAS 重度 25 例、中度 34 例、轻度 19 例; 单纯 T2DM 组 (D 组): 已经明确诊断为 2 型糖尿病且无糖尿病相关并发症并经 PSG 监测后不符合 OSAS 诊断的患者 78 例, 其中男性 59 例、女性 19 例, 年龄 47~79 岁, 平均 (59.6 \pm 9.5) 岁; 同时另选体检科参加体检的 78 例健康人群作为对照组 (N 组), 其中男性 52 例、女性 26 例, 年龄 47~79 岁, 平均 (58.2 \pm 6.4) 岁。

纳入标准: 患者符合 2 型糖尿病及阻塞性睡眠呼吸暂停综合征相关诊断标准; 健康对照组人群经 PSG 监测后不符合 OSAS 诊断标准且未被诊断为 2 型糖尿病患者。 **排除标准:** 合并神经、精神性疾病者; 住院期间发生呼吸道感染者; 有脑卒中病史者; 由耳鼻喉科医生会诊发现明显上呼吸道梗阻者; 中枢性睡眠呼吸暂停者; 合并心、肺、肾等重要脏器严重疾病者等; 甲状腺功能低下者。所有研究对象均对此次调查知情同意, 并签署知情同意书。

1.2 方法

作者简介: 余颖 (1974-), 女, 浙江衢州人, 本科学历, 副主任医师, 研究方向: 糖尿病及其合并证的预防及治疗、糖尿病管理。

1.2.1 睡眠监测 对所有研究对象进行睡眠呼吸监测,研究对象在检查前 24 h 内禁止服用各类镇静药物、酒、咖啡及茶等,采用多导睡眠监测仪连续进行不少于 7 h 的睡眠呼吸监测,监测研究对象呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)、最低动脉血氧饱和度(low arterial oxygen saturation, LSaO₂)、平均动脉血氧饱和度(mean arterial oxygen saturation, MSaO₂)。

1.2.2 研究对象一般资料采集 记录研究对象性别、年龄等;常规检查:对两组患者进行身高、体重、腰围、臀围等身体基本参数的检查及常规心电图检查;相关血生化检查:空腹抽取静脉血检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)水平;相关炎症因子的检测:采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测研究对象血清中白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)、白细胞介素-8(interleukin 8, IL-8)、高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、胞间粘附分子-1(intercellular adhesion molecular 1, ICAM-1)的水平。ELISA 试剂盒均购自南京凯基生物有限公司,测定步骤及含量计算均按照试剂盒说明书操作流程,采用酶标仪于 492 nm 处读取吸光度值并划标准曲线,通过标准曲线计算样品浓度。

1.2.3 鼻气道内持续正压通气(nasal continuous positive airway pressure, nCPAP)治疗 78 例 OSAS 合并 T2DM 患者经 PSG 确诊后采用 Auto-CPAP 呼吸机进行压力滴定,分析并记录数据,得出能够去除仰卧位各睡眠时相的呼吸暂停、低通气及打鼾的最低压力水平

即最适压力,随后进行连续 1 个月的 nCPAP 治疗(nCPAP 参数设定:将最初压力调至 4~5 cm H₂O,供气流量为 5~7 L/min,与 15 min 后测定研究对象血气,并调整 H₂O 使 PaO₂ 达到 50~80 mmHg),每夜治疗时间至少 4 h,并在最后一夜治疗的同时进行 PSG 监测,以监测治疗后 AHI、LSaO₂、MSaO₂。

1.3 诊断标准 2 型糖尿病诊断标准^[4]:根据《中国 2 型糖尿病防治指南(2007 版)》的诊断标准进行确诊;OSAS 诊断标准^[5]:依据 2012 年中华医学会呼吸病分会睡眠呼吸障碍学组制定的《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南》中的诊断标准,以每小时睡眠发生暂停和低通气次数(AHI)为主要观察指标:AHI<5 为正常,5~14 为轻度异常,15~29 为中度异常, ≥ 30 为重度异常。

1.4 统计分析 采用 Epidate3.2 建立数据库,并经双人录数据。采用 SPSS 20.0 软件进行数据统计分析,定量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,定性资料组间比较采用 χ^2 检验,定量资料组间比较采用 F 检验,经 F 检验有统计学意义的定量资料两两比较采用 q 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验,相关性分析采用直线相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象临床资料比较 经统计分析,4 组性别、年龄差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。OD 组 BMI、FPG、AHI,较其他三组升高(均 $P<0.05$),OD 组 LSaO₂、MSaO₂ 水平较其他三组明显降低(均 $P<0.05$),OD 组 HbA1c 较 O 组及 N 组升高,见表 1。

表 1 研究对象临床资料比较分析($\bar{x}\pm s$)

项目	OD 组	O 组	D 组	N 组	F/χ^2 值	P 值
性别(男/女)	58/20	62/16	59/19	52/26	3.518	>0.05
年龄(岁)	58.3 \pm 8.7	60.5 \pm 7.8	59.6 \pm 9.5	58.2 \pm 6.4	1.584	>0.05
BMI(kg/m ²)	27.14 \pm 2.01* Δ #	25.32 \pm 1.48*	25.89 \pm 2.33*	23.45 \pm 1.61	3.167	<0.05
HbA1c(%)	9.72 \pm 0.67*#	5.03 \pm 0.42 Δ	8.33 \pm 0.72*	4.92 \pm 0.37	2.531	<0.05
FPG(mmol/L)	9.18 \pm 2.52* Δ #	5.22 \pm 1.07 Δ	8.03 \pm 1.74*	4.93 \pm 1.12	7.789	<0.05
AHI(次/h)	37.64 \pm 6.63* Δ #	28.53 \pm 8.07* Δ	2.74 \pm 1.28*	1.48 \pm 1.05	13.514	<0.05
LSaO ₂ (%)	60.32 \pm 19.03* Δ #	67.54 \pm 12.08* Δ	89.78 \pm 3.14*	93.24 \pm 1.52	7.826	<0.05
MSaO ₂ (%)	82.23 \pm 9.07* Δ #	88.45 \pm 8.70* Δ	92.51 \pm 2.13*	94.46 \pm 1.71	6.845	<0.05

注:与 N 组相比较,* $P<0.05$;与 D 组相比较, $\Delta P<0.05$;与 O 组相比较,# $P<0.05$ 。

2.2 研究对象血清炎症因子水平比较 经统计分析,与 N 组相比较,OD 组、O 组、D 组患者血清各炎症因子水平均明显升高(均 $P<0.05$),且 OD 患者血清各

炎症因子水平明显高于 O 组、D 组患者(均 $P<0.05$);O 组、D 组患者血清各炎症因子水平较 N 组相比较均明显升高(均 $P<0.05$),除 IL-8,两组患者其余炎症因

子水平差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 2。

表 2 研究对象血清炎性因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	OD 组	O 组	D 组	N 组	F 值	P 值
IL-6(pg/ml)	33.08±4.55*△#	18.13±2.92*	17.42±3.05*	14.33±2.10	13.53	<0.05
IL-8(pg/ml)	32.37±7.54*△#	16.03±4.52*△	21.51±5.08*	3.53±1.27	8.859	<0.05
hs-CRP(μg/ml)	13.09±4.67*△#	8.37±2.18*	9.42±3.04*	3.34±1.31	4.419	<0.05
TNF-α(pg/ml)	41.82±6.30*△#	33.33±6.57*	31.25±7.48*	23.26±5.41	7.764	<0.05
ICAM-1(ng/ml)	1021.38±237.05*△#	821.27±118.90*	872.34±145.76*	243.16±53.75	11.552	<0.05

注:与 N 组相比较,* $P < 0.05$;与 D 组相比较,△ $P < 0.05$;与 O 组相比较,# $P < 0.05$ 。

2.3 研究对象血清炎性因子水平与 BMI、HbA1c、AHI、LSaO₂、MSaO₂ 的相关性分析 经统计分析,IL-6、hs-CRP 均与 HbA1c、FPG、AHI 呈正相关(均 $P < 0.05$),与 LSaO₂、MSaO₂ 呈负相关(均 $P < 0.05$);IL-8 与 AHI 呈正相关($P < 0.05$),与 LSaO₂、MSaO₂ 呈负相关(均 $P < 0.05$);TNF-α 与 FPG、AHI 呈正相关(均 $P < 0.05$),与 LSaO₂、MSaO₂ 呈负相关(均 $P < 0.05$);ICAM-1 与 AHI 呈正相关($P < 0.05$),与 LSaO₂ 呈负相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 血清炎性因子水平与 BMI、HbA1c、AHI、LSaO₂、MSaO₂ 的相关性分析($\bar{x} \pm s$)

项目	BMI	HbA1c	FPG	AHI	LSaO ₂	MSaO ₂
IL-6	0.074	0.543*	0.461*	0.824*	-0.726*	-0.327
IL-8	0.096	0.217	0.327	0.673*	-0.548*	-0.203*
hs-CRP	0.201	0.433*	0.617*	0.463*	-0.512*	-0.383*
TNF-α	0.075	0.223	0.458*	0.437*	-0.384*	-0.683*
ICAM-1	0.089	0.182	0.229	0.412*	-0.391*	-0.125

注:* $P < 0.05$ 。

2.4 OD 患者经 nCPAP 治疗后各指标的变化 经统计分析,经 nCPAP 治疗后患者 HbA1c、FPG、AHI 明显降低(均 $P < 0.05$),LSaO₂、MSaO₂ 水平明显升高(均 $P < 0.05$);OD 组患者血清中各类炎性因子水平明显降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 4。

表 4 OD 组患者经 nCPAP 治疗后各指标的变化($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗前	治疗后	t 值	P 值
HbA1c(%)	9.72±0.67	7.34±0.47	14.053	<0.001
FPG(mmol/L)	9.18±2.52	7.94±1.42	3.786	<0.001
AHI(次/h)	37.64±6.63	5.57±3.24	38.382	<0.001
LSaO ₂ (%)	60.32±19.03	89.12±7.25	12.490	<0.001

续表 4

项目	治疗前	治疗后	t 值	P 值
MSaO ₂ (%)	82.23±9.07	92.17±3.12	9.153	<0.001
IL-6(pg/ml)	33.08±4.55	17.12±4.15	22.889	<0.001
IL-8(pg/ml)	32.37±7.54	15.34±5.07	16.553	<0.001
hs-CRP(μg/ml)	13.09±4.67	7.83±3.41	8.034	<0.001
TNF-α(pg/ml)	41.82±6.30	27.54±4.47	16.327	<0.001
ICAM-1(ng/ml)	1021.38±237.05	432.54±112.51	19.819	<0.001

3 讨论

有许多文献表明,T2DM、OSAS 是慢性低度炎性疾病,与炎性因子密切相关,其患者血清炎性因子水平明显升高。OSAS 是临床上较常见、多发的疾病,由于在睡眠过程中反复出现气流受限导致了反复的低氧血症和高碳酸血症,引起了机体氧化应激和炎症反应;糖尿病作为一种代谢性疾病,以长期慢性高血糖为主要特征,在高糖状态下也诱发氧化应激,使患者存在明显氧化应激状态,并引发炎症反应。而且,诸多研究表明^[6-7],睡眠呼吸紊乱加重胰岛素抵抗和糖耐量异常,所以 OSAS 合并 T2DM 患病较常见,同时 OSAS 在糖尿病病人中发病严重程度也明显高于非糖尿病患者,除了两者患病相关危险因素交叉外,目前炎症反应在 T2DM 合并 OSAS 发生和发展中的作用机制研究甚少。本研究通过对 OSAS 合并 T2DM 患者、单纯 OSAS 患者、单纯 T2DM 患者的研究发现,OSAS 合并 T2DM 患者血糖控制情况及 OSAS 严重程度均较单纯 OSAS 患者、单纯 T2DM 患者差。

对糖尿病和 OSAS 的炎性因子的研究主要集中在 IL-6、IL-8、hs-CRP、TNF-α、ICAM-1 等炎性因子,它们是诸多研究中常用研究糖尿病和 OSAS 的炎症反应的常见的炎性因子^[8-9]。IL-6 是一种由单核细胞、内

皮细胞、心肌细胞等多种细胞分泌产生的具有广泛生物学活性的细胞因子,已被认为是糖尿病发病的独立的危险因素,同时活化炎性细胞,参与 OSAS 的炎症反应过程。有研究表明 IL-6 与 OSAS 患者 SaO₂ 低于 90% 的时间占睡眠期的百分比有密切关系^[10]。IL-8 主要是由单核-巨噬细胞产生的一种细胞因子,能够促进中性粒细胞与内皮细胞的黏附,水平升高时能够趋化并激活中性粒细胞,诱导中性粒细胞弹性蛋白酶释放,继而又诱导上皮细胞 IL-8 基因表达,增强炎症反应。CRP 是重要的非特异性的炎症标志物,参与机体各种炎症和免疫反应,而且受 IL-6、IL-8、TNF- α 等炎性因子的调控,是在应激状态下由肝脏产生的急性时相蛋白,其浓度基本反映了机体炎症反应的程度。TNF- α 也是具有广泛生物学活性的细胞因子,既能引起炎症损害,又能刺激机体免疫应答,对免疫和炎症具有重要的调节作用;它从不同环节、不同层次干扰胰岛素的生物学作用,在糖尿病的发病过程中起了重要作用^[11];同时通过 TNF- α 对呼吸肌和收缩功能影响,在 OSAS 的发病过程中起作用,有研究表明 TNF- α 升高可导致呼吸肌张力减弱和收缩功能异常进而加重 OSAS^[12]。ICAM-1 是细胞表面的单链糖蛋白,属于免疫球蛋白超家族一员,在许多疾病的炎症反应中起着重要作用,有研究发现 ICAM-1 是在 OSAS 引起的低氧血症刺激下血管内皮细胞受到损伤产生的主要炎症介质^[13]。本研究通过对研究对象血清炎性因子进行检测发现,与健康人群相比较,单纯 OSAS 患者及单纯 T2DM 患者各炎性因子的水平明显升高,说明糖尿病和 OSAS 是炎症性疾病;研究还发现,OSAS 合并 T2DM 患者血清炎性因子水平均明显高于单纯 OSAS 患者及单纯 T2DM 患者。临床上主要采用 PFG、HbA1c 来评价糖尿病的血糖控制情况,采用 AHI、LSaO₂、MSaO₂ 评价 OASA 严重程度,研究发现,研究对象炎性因子水平与研究对象血糖控制情况和 OSAS 严重程度的一致。且经相关分析发现,炎性因子水平与 HbA1c、FPG、AHI 呈正相关,与 LSaO₂、MSaO₂ 呈负相关,由此说明炎症过程可能诱发和加重 T2DM 合并 OSAS 的病情。而且,OSAS 合并 T2DM 患者经 nCPAP 治疗后,炎性因子水平较治疗前明显降低,HbA1c、FPG、AHI 较治疗前明显降低,LSaO₂、MSaO₂ 水平明显升高,可能由于 nCPAP 治疗通过纠正缺氧,改善患者氧化应激状态,减少缺血/再灌注损伤从而降低相关炎性细胞因子水平;此结果也进一步证实了炎性因子与糖尿病和 OSAS 疾病指标的相关性。

综上所述,T2DM 合并 OSAS 患者血清炎性因子水平明显升高,且炎性因子水平与 HbA1c、FPG、AHI 呈正相关,与 LSaO₂、MSaO₂ 呈负相关,这一炎症过程可能诱发和加重 T2DM 合并 OSAS;经 nCPAP 治疗后,炎性因子水平明显降低,且 HbA1c、FPG、AHI 也明显降低,LSaO₂、MSaO₂ 水平明显升高,T2DM 及 OSAS 病情得到有效控制。因此,在 IL-6、IL-8、hs-CRP、TNF- α 、ICAM-1 等炎性因子能够较为全面、真实反映 T2DM 合并 OSAS 患者机体的状况,对相关炎性因子在 T2DM 合并 OSAS 发病机制中的作用和变化规律有着重要意义。

参考文献

- [1] Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing in collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health) [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(8): 686-717.
- [2] 刘然, 陆菊明, 刘剑峰, 等. 2 型糖尿病患者阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患病情况及相关因素分析 [J]. 中华老年心血管病杂志, 2013, 15(1): 29-31.
- [3] 朱虹霞, 梁新华, 王敏哲. 2 型糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征相关危险因素分析 [J]. 实用预防医学, 2015, 22(12): 1457-1459.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2007 年版) [J]. 中华医学杂志, 2008, 88(18): 1227-1245.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组. 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.
- [6] Foster GD, Sanders MH, Millman R, et al. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2009, 32: 1017-1019.
- [7] Lam DC, Lui MM, Lam JC, et al. Prevalence and recognition of obstructive sleep apnea in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Chest, 2010, 138: 1101-1107.
- [8] 苏有玲. 解毒降糖剂对 2 型糖尿病患者炎性因子影响的观察 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(1): 7-9.
- [9] 李胜利. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清 C 反应蛋白和白细胞介素水平的变化及意义 [J]. 当代医学, 2013, 19(1): 7-9.
- [10] 王东, 刘颖, 宋艳红, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者嗜睡程度与细胞因子水平的关系 [J]. 国际呼吸杂志, 2007, 27(18): 1375-1376.
- [11] 黄旭东, 郑晓鹏, 刘少漫, 等. 炎性因子 TNF- α IL-6 脂联素与 2 型糖尿病相关性的研究 [J]. 河北医学, 2013, 19(3): 327-329.
- [12] 袁冰. nCPAP 治疗合并中重度 OSAS 的脑血管病患者血清炎性因子水平的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2013.
- [13] 朱会分, 张东会, 李江力, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清中炎性因子的变化 [J]. 中国民族民间医药杂志, 2010, 19(1): 62-63.