

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.34.017

OSAHS 合并 2 型糖尿病患者炎症因子与颈动脉粥样硬化关系*

黄澄澄¹,唐成佳²,龙晓莉¹,凌泽毅³,高红丽⁴

(重庆医科大学附属永川医院:1.老年病科;2.肝胆外科;3.耳鼻喉-头颈外科;4.超声科 402160)

[摘要] **目的** 探讨 2 型糖尿病(T2DM)合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者血清炎症因子水平与动脉粥样硬化的关系。**方法** 选取 T2DM 患者 103 例,根据多导睡眠检测结果分为 T2DM 合并 OSAHS 组(OSAHS 组)及单纯 T2DM 组(非 OSAHS 组),并选取 35 例健康者为对照组。收集临床资料,检测血清中总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平及颈动脉超声检测颈动脉内膜中层厚度(IMT)值,并进行相关分析。**结果** OSAHS 组患者的腰围、BMI、FPG、HbA1c、IMT 值、TNF- α 及 hs-CRP 的水平明显高于非 OSAHS 组,差异有统计学意义($P<0.05$);Logistic 回归分析表明,IMT 值与 TNF- α 、hs-CRP 独立相关($OR=1.20、2.21,P<0.05$)。**结论** T2DM 合并 OSAHS 老年患者的血糖控制更差,大血管病变风险更大,可能与 TNF- α 及 hs-CRP 等炎症因子的升高密切相关。

[关键词] 糖尿病,2 型;睡眠呼吸暂停综合征;肿瘤坏死因子 α ;C 反应蛋白质
[中图法分类号] R743.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)34-4807-03

Relationship between inflammatory factors and carotid atherosclerosis in OSAHS patients with type 2 diabetes mellitus*

Huang Chengcheng¹, Tang Chengjia², Long Xiaoli¹, Ling Zeyi³, Gao hongli⁴

(1. Department of Geriatrics; 2. Department of Hepatobiliary Surgery; 3. ENT-Head and Neck Surgery; 4. Department of Ultrasound, the Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between serum inflammatory cytokines and atherosclerosis in type 2 diabetic patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods** One hundred and three patients with type 2 diabetes were divided into OSAHS group (OSAHS group) and type 2 diabetes mellitus group (non-OAHS group) according to the results of polysomnography(PSG), and 35 healthy subjects were selected as control group. Serum levels of total cholesterol, tri-glyceride, fasting plasma glucose(FPG), glycosylated hemoglobin(HbA1c), tumor necrosis factor- α (TNF- α), high-sensitivity C-re-active protein (hs-CRP) and carotid intima-media thickness (IMT) were measured, and their relationship with OSAHS were analyzed. **Results** The waist circumference, BMI, FPG, HbA1c, IMT, TNF- α and CRP in OSAHS group were significantly higher than those in non-OAHS group ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that, IMT was independently associated with TNF- α and hs-CRP. **Conclusion** Patients of T2DM with OSAHS have poor blood glucose control and higher incidence of atherosclerosis. High levels of TNF- α and hs-CRP may be involved in the formation of atherosclerosis and plaque occurrence and development.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; sleep apnea syndromes; tumor necrosis factor-alpha; C-reactive protein

2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)是一种严重危害人类健康的慢性疾病,其大血管并发症是导致 T2DM 患者死亡和伤残的主要原因,阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstruc-tive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)与动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)有密切的关系。近年报道发现,OSAHS 及 T2DM 患者的血管病变均与炎症因子关系密切。OSAHS 合并 T2DM 患者中其大血管并发症患病率是否更高,与血清中炎症因子关系是否相关仍待研究。本研究以 OSAHS 合并 T2DM 患者为研究对象,探讨发生 AS 的危险因素,及颈动脉内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT)与血清炎症因子超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)与肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的关系。为 T2DM 合并 OSAHS 患者大血管病变提供预防及治疗依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取 2015 年 6 月至 2016 年 4 月本院老

年内科门诊及住院的 T2DM 患者进行多导睡眠检测(poly-somnography, PSG),确诊的 OSAHS 患者分入 OSAHS 组 61 例,其中男 33 例,女 28 例;不符合诊断标准的患者分入非 OSAHS 组 42 例,其中男 21 例,女 21 例;另选 35 例健康者作为对照组。分别记录患者性别、年龄、体质量、BMI、腰围、吸烟史、血压、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)及 IMT 值。T2DM 诊断所有入组患者均符合 2006 年糖尿病的诊断标准及分型标准:出现糖尿病症状加任意时间血糖水平大于或等于 11.1 mmol/L;或者 FPG $\geq$ 7.0 mmol/L;或者葡萄糖耐量试验(OGTT)中,餐后 2 h 血浆葡萄糖水平大于或等于 11.1 mmol/L。排除继发性糖尿病和 1 型糖尿病、糖尿病急性并发症、血液系统疾病、风湿免疫疾病、恶性肿瘤病史、近期重大手术外伤史、严重心肝肾功能障碍、妊娠及哺乳妇女。患者均通过饮食、运动或口服降糖药物

* 基金项目:重庆医科大学附属永川医院院级课题(yjlcx201541)。作者简介:黄澄澄(1986—),住院医师,硕士,主要从事消化系统疾病研究。

控制血糖,未接受过胰岛素治疗。高血压诊断标准:非同日 3 次测得收缩压(SBP)≥140 mm Hg 或(和)舒张压(DBP)≥90 mm Hg,除外继发性高血压、严重心脑血管并发症、外周血管病、慢性阻塞性肺疾病、心房颤动、心力衰竭及肿瘤患者;另患者既往有高血压病史,在使用降压药物,无论血压是否增高,均诊断为高血压。OSAHS 诊断标准:根据 2003 年中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组制订的 OSAHS 诊治指南(草案)的诊断标准^[1]:OSAHS 是指每晚 7 h 睡眠过程中阻塞性呼吸暂停和(或)低通气反复发作在 30 次以上,或睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index,AHI)≥5 次/h,AHI<5 次/h 为正常,5~14 次/h 为轻度异常,15~29 次/h 为中度异常,≥30 次/h 为重度异常。要求患者在监测当日未使用镇静剂、咖啡、酒及浓茶。

1.2 主要试剂与仪器 hs-CRP ELISA 试剂盒(美国贝克曼全自动生化分析仪),TNF-α ELISA 试剂盒(武汉博士德生物工程有 限 公 司),酶 标 仪 (Thermo Scientific 公 司)。

1.3 超声图像的观测 超声诊断仪器依次检查颈总动脉(common carotid artery,CCA)近心端、中部、远端、颈总动脉分叉处、颈内动脉、颈外动脉。尽可能检查至颈部最高点。采用矢状和横断面,观察动脉血管有无狭窄,两侧是否对称,测量 IMT,连续测定 3 个心动周期,取平均值,并记录。

1.4 标本采集 所有入选患者于第 2 天清晨空腹采静脉血 6 mL,3 000 r/min 离心(15 min)留取上层血清。送至检验科检测 FGP、HbA1c、TC、TG、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(HDL)。另取静脉血 1 管,存放于-80 ℃冰箱中,用于 ELISA 检测。

1.5 ELISA 检测 ELISA 方法检测参照试剂盒说明书进行。-80 ℃冰箱取出血清标本,室温下解冻,配置标准品,加样,37 ℃温育 30 min。洗涤 4~6 次,加酶,37 ℃温育 30 min,洗涤 4~6 次,加入显色剂 A 及 B 液各 50 μL,37 ℃避光显色 15 min,加终止液,空白孔调零,于酶标仪中 405 nm 波长测量各孔的吸收光(A)值,并绘制标准曲线,根据曲线方程计算各待测孔中样品浓度。

1.6 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验或方差分析(两两比较采用 LSD 法),组间计数资料比较采用 χ^2 检验,采用 Spearson 相关性分析及多因素 Logistic 回归进行相关性分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 OSAHS 组及非 OSAHS 组一般资料的比较 OSAHS 组患者的腰围、BMI、FGP、HbA1c、TNF-α、hs-CRP 水平及 IMT 值明显高于非 OSAHS 组,差异有统计学意义($P<0.05$);而两组患者的性别、年龄、TC、TG 水平、吸烟史、高血压比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 OSAHS 组及非 OSAHS 组人群一般资料比较

项目	OSAHS 组 (<i>n</i> =61)	非 OSAHS 组 (<i>n</i> =42)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
性别(男性,%)	54.10	50.00	0.17	0.68
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	72.46±7.16	71.21±7.40	0.86	0.39

续表 1 OSAHS 组及非 OSAHS 组人群一般资料比较

项目	OSAHS 组 (<i>n</i> =61)	非 OSAHS 组 (<i>n</i> =42)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
吸烟史(%)	41.0	38.1	0.09	0.77
高血压(%)	62.3	45.2	2.93	0.09
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	24.63±2.17	22.97±2.61	3.51	0.00
腰围($\bar{x} \pm s$,cm)	83.10±7.85	79.60±6.33	2.40	0.02
TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	4.85±1.09	4.77±0.91	0.08	0.70
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.12±0.49	0.99±0.34	1.53	0.13
HbA1c($\bar{x} \pm s$,%)	8.73±1.08	8.07±1.28	2.81	0.00
FGP($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	10.23±3.55	8.98±2.42	7.89	0.00
TNF-α($\bar{x} \pm s$,ng/mL)	27.30±4.73	20.85±3.02	7.80	0.00
hs-CRP($\bar{x} \pm s$,mg/L)	4.09±0.97	3.06±0.80	5.68	0.00
IMT($\bar{x} \pm s$,mm)	0.93±0.16	0.82±0.15	3.51	0.00

2.2 颈动脉 IMT 值与相关危险因素的相关性分析 将 IMT 值分别与患者的相关危险因素进行 Spearson 相关性分析看出,IMT 值与腰围、BMI、HbA1c、吸烟史、高血压、TNF-α 及 hs-CRP 的水平呈正相关,相关系数 *r* 分别为 0.25、0.24、0.21、0.28、0.20、0.38、0.40,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 颈动脉 IMT 值与相关危险因素的 Logistic 回归分析 以 IMT 值为因变量,性别、年龄、TC、TG、腰围、BMI、FGP、HbA1c、吸烟史、高血压、TNF-α 及 hs-CRP 为自变量,进行多元线性 Logistic 回归分析,并校正年龄、性别、吸烟及高血压等因素后发现。IMT 与 TNF-α 及 hs-CRP 独立相关,OR 值分别为 1.20、2.21,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 IMT 与各个指标的 Logistic 回归分析

项目	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
性别	0.20	0.53	1.22	0.43~3.41	0.70
BMI	0.04	0.13	1.04	0.82~1.33	0.75
FGP	0.07	0.09	0.93	0.78~1.11	0.43
HbA1c	0.12	0.24	0.89	0.56~1.41	0.61
吸烟史	0.85	0.57	2.34	0.77~7.14	0.14
高血压	1.07	0.60	2.93	0.90~9.55	0.08
hs-CRP	0.79	0.31	2.21	1.20~4.06	0.00
TNF-α	0.18	0.06	1.20	1.06~1.36	0.00

3 讨 论

OSAHS 是以在睡眠中反复发生的上气道狭窄或阻塞为特征的疾病,上气道完全关闭则导致阻塞性呼吸暂停,不完全关闭则导致低通气。多项研究表明,T2DM 患者的 OSAHS 患病率明显高于正常人群的患病率^[2],可能与糖尿病周围神经病变对呼吸相关神经肌肉造成不良影响有关^[3]。本研究也得到类似结果,提示应对 T2DM 患者的 OSAS 引起足够重视。Hui 等^[4]发现,T2DM 合并 OSAHS 患者存在 IGL 高峰延迟伴随着夜间最低脉搏血氧饱和度(LSpO₂),夜间低血氧可导致 T2DM 合并 OSAHS 患者夜间高血糖发生。本研究发现,OSAHS 组腰围、BMI、FGP 及 HbA1c 明显高于非 OSAHS 组,说明合并

有 OSAHS 的 T2DM 患者的血糖情况明显高于未合并有 OSAHS 的 T2DM 患者,其原因可能是 OSAHS 通过增强交感神经活性、氧化应激和炎性反应、脂肪细胞因子水平异常及睡眠剥夺,对糖脂代谢产生影响^[5-8]。

OSAHS 是我国睡眠障碍中最常见的疾病,是多种心血管疾病的独立危险因素^[9],国内外研究表明 OSAHS 患者大血管病变风险明显增高,且与血清中炎症因子密切相关;T2DM 是一种慢性、低度、亚临床性的炎症疾病。炎症在糖尿病大血管动脉粥样硬化的发生、发展及其并发症中起着重要作用。TNF- α 作为一种多功能炎性因子,可诱导趋化因子表达,趋化单核细胞移行,形成吞噬细胞,吞噬胆固醇,形成泡沫细胞及脂质核心;另可减弱一氧化氮(NO)活性,损伤血管内皮功能,促进动脉粥样硬化的发生。hs-CRP 是反映炎症变化过程的敏感指标,能准确判断炎症反应的严重程度。近年来发现 hs-CRP 参与了 AS 的发生与发展过程,是 AS 主要的危险因素。有学者认为长期暴露于高血糖状态,糖基化终产物增多激活巨噬细胞,诱导体内氧化应激增加,并上调 IL-1、IL-6 和 TNF- α 的合成,从而增加 hs-CRP,促进 AS 的发生^[10]。

动脉超声检测 IMT 值作为预测 AS 最简单、快捷、有用的方法^[11],已被应用于反映颈动脉粥样硬化情况,从而预测全身大血管病变情况,本研究发现,OSAHS 组 IMT 明显高于非 OSAHS 组,表明合并有 OSAHS 的 T2DM 患者的颈动脉粥样硬化程度明显高于单纯 T2DM 患者。另外本研究还发现,T2DM 合并 OSAHS 患者的血清中 TNF- α 及 hs-CRP 的水平较单纯 T2DM 患者更高,与 Hui 等^[12] 研究结果一致。本研究将 IMT 与患者的相关危险因素进行相关性分析发现,IMT 值与腰围、BMI、HbA1c、TNF- α 及 hs-CRP 的水平呈正相关,再进一步行多因素 Logistic 回归分析发现,IMT 值的独立危险因素是 TNF- α 及 hs-CRP,TNF- α 及 hs-CRP 等血清炎症因子异常表达可能是加速 T2DM 合并 OSAHS 患者 AS 进展。

综上所述,T2DM 合并 OSAHS 患者的血糖控制更差,大血管病变风险更大,可能与 TNF- α 及 hs-CRP 等炎症因子的升高密切相关,但本研究为单中心小样本研究,尚需进行多中心、大样本研究。

参考文献

[1] 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(草案)[J]. 中华内科杂志,2003,51(8):69-72.

[2] 林其昌,黄建钗,丁海波,等. 福州市 20 岁以上人群阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征流行病学调查[J]. 中华结核和呼吸杂志,2009,32(3):193-197.

[3] Kabitz HJ, Sonntag F, Walker D, et al. Diabetic polyneuropathy is associated with respiratory muscle impairment in type 2 diabetes[J]. Diabetologia,2008,51(1):191-197.

[4] Hui P, Zhao L, Xie Y, et al. Nocturnal hypoxemia causes hyperglycemia in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus[J]. Am J Med Sci,2016,351(2):160-168.

[5] Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E, et al. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes[J]. Am J Respir Crit Care Med,2010,181(5):507-513.

[6] West SD, Groves DC, Lipinski HJ, et al. The prevalence of retinopathy in men with Type 2 diabetes and obstructive sleep apnoea[J]. Diabet Med,2010,27(4):423-430.

[7] Yim-Yeh S, Rahangdale S, Nguyen AT, et al. Vascular dysfunction in obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus[J]. Obesity (Silver Spring),2011,19(1):17-22.

[8] Fendri S, Rose D, Myambu S, et al. Nocturnal hyperglycaemia in type 2 diabetes with sleep apnoea syndrome[J]. Diabetes Res Clin Pract,2011,91(1):e21-23.

[9] Baltzis D, Bakker JP, Patel SR, et al. Obstructive sleep apnea and vascular diseases[J]. Compr Physiol,2016,6(3):1519-1528.

[10] Aronson D. Hyperglycemia and the pathobiology of diabetic complications[J]. Adv Cardiol,2008,45:1-16.

[11] Cao JJ, Thach C, Manolio TA, et al. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study [J]. Circulation,2003,108(2):166-170.

[12] Hui P, Jia S, Ma W, et al. The clinical significance and changes of serum tumor necrosis factor and plasma endothelium in patients with OSAHS associated type 2 diabetes mellites[J]. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi,2016,30(3):217-219.

(收稿日期:2017-08-02 修回日期:2017-09-07)

(上接第 4806 页)

Gea A, et al. Bseline consumption and changes insugar-sweetened beverage cnsumption and the incidence of hypertension;The SUN project[J]. Clin Nutr,2015(34):1133-1140.

[11] 王晓庆,韦怡芸,贺京军,等. 高血压患者远程健康监测管理的探讨[J]. 标准科学,2013,50(11):75-77.

[12] Evangelista LS,Ghasemzadeh H, Lee JA, et al. Predicting adherence to use of remote health monitoring systems in a cohort of patients with chronic heart failure. [J]. Tech Health Care,2016,25(3):1-9.

(收稿日期:2017-08-05 修回日期:2017-09-09)