

• 研究报告 •

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血浆胰岛素和 C 肽水平的变化及临床意义

张新龙 魏永罡

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征； 胰岛素； C 肽； 胰岛 B 细胞

睡眠呼吸疾病是很常见的睡眠障碍,主要包括上气道阻力综合征、单纯鼾症、睡眠呼吸暂停低通气综合征和肥胖低通气综合征等。睡眠呼吸暂停低通气综合征又分为中枢性、阻塞性和混合性 3 型,临床上最常见阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)。OSAHS 是具有潜在危险性的疾病,可以累及全身各个器官,与多系统疾病密切相关,并在多种疾病中起到了源头作用^[1]。大量临床资料已证实,OSAHS 与原发高血压、冠心病、心力衰竭、脑卒中等心脑血管疾病的发病密切相关^[2],但目前对 OSAHS 导致胰岛 B 细胞损害研究和功能监测敏感指标的报道较少。血浆胰岛素及 C 肽是评价胰岛 B 细胞功能是否受损的灵敏标记物^[3],其血浆水平更能反映早期胰岛 B 细胞功能的损害^[4]。临床上常采用测定二者的水平来了解 B 细胞功能(包括储备功能)和指导糖尿病的治疗。本研究中通过监测血浆胰岛素和 C 肽水平,观察 OSAHS 患者是否存在胰岛 B 细胞功能损害,探讨这两项指标对监测 OSAHS 患者胰岛 B 细胞功能的重要意义。

1 资料与方法

1.1 对象:选择 2007 年 7 月至 2009 年 6 月本院就诊,主因夜间睡眠时打鼾、憋气或呼吸暂停、白天嗜睡等症状,经 Polywin 多导睡眠检测仪(PSG,美国伟康公司)监测确诊的 46 例 OSAHS 患者。其中男 41 例,女 5 例;平均年龄(53.5±9.3)岁;平均体质指数(28.2±2.9) kg/m²。诊断依据中华医学会呼吸病学分会诊断标准^[5],根据呼吸暂停低通气指数(AHI)将 OSAHS 患者分为轻度组(5 次/h≤AHI<20 次/h)9 例、中度组(20 次/h≤AHI<40 次/h)18 例、

表 1 OSAHS 组和健康对照组睡眠监测指标及血浆胰岛素、C 肽水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	AHI(次/h)	LSaO ₂	MSaO ₂	胰岛素(pmol/L)	C 肽(pmol/L)
OSAHS 组	46	28.45±4.43 ^a	0.72±0.10 ^a	0.90±0.04 ^a	21.6±0.4 ^a	79.5±2.6 ^a
健康对照组	40	2.89±1.45	0.91±0.02	0.94±0.05	132.1±4.2	402.4±2.9

注:OSAHS:阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征,AHI:呼吸暂停低通气指数,LSaO₂:最低动脉血氧饱和度,MSaO₂:平均动脉血氧饱和度;与健康对照组比较,^aP<0.01

重度组(AHI≥40 次/h)19 例。另随机选取同期在本院体检中心体检的健康成人 40 例(健康对照组),其中男 26 例,女 14 例;平均年龄(51.5±10.2)岁;平均体质指数(27.2±2.6) kg/m²;并用 PSG 进行监测,排除 OSAHS;同时经询问病史、进行相关检查,排除糖尿病。OSAHS 组和健康对照组性别、年龄、体质指数比较差异均无统计学意义(均 P>0.05),有可比性。

1.2 观察指标及方法:采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血浆胰岛素水平,试剂盒购自德国 BioVendor 公司,操作按照说明书,正常人空腹基础血浆胰岛素水平为 35~145 pmol/L。用化学发光免疫分析法测定血浆 C 肽水平,正常人空腹基础血浆 C 肽水平为 400 pmol/L。PSG 监测睡眠指标包括:AHI、最低动脉血氧饱和度(LSaO₂)、平均动脉血氧饱和度(MSaO₂)。

1.3 统计学处理:使用 SPSS 10.0 统计软件,计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用方差分析,t 检验,多组均数两两比较的 Bonferroni 检验和 Pearson 相关分析,计数资料采用 χ^2 检验,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组睡眠监测指标比较(表 1):与健康对照组比较,OSAHS 组 AHI 升高,LSaO₂、MSaO₂ 降低(均 P<0.01)。

2.2 两组血浆胰岛素及 C 肽水平比较(表 1):OSAHS 组血浆胰岛素及 C 肽水平显著低于健康对照组(均 P<0.01)。

2.3 不同病情程度 OSAHS 患者血浆

胰岛素及 C 肽水平比较(表 2):OSAHS 患者重度组血浆胰岛素及 C 肽水平均较轻、中度组显著降低(P<0.05 或 P<0.01),而轻、中度组比较差异无统计学意义(均 P>0.05)。

表 2 不同病情程度 OSAHS 患者血浆胰岛素及 C 肽水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	血浆胰岛素(pmol/L)	血浆 C 肽(pmol/L)
轻度组	9	36.36±0.19	113.43±1.68
中度组	18	32.46±0.39	104.76±1.48
重度组	19	11.13±0.44 ^{ab}	56.21±2.25 ^{ab}
F 值		61.24	240.30
P 值		<0.01	<0.01

注:OSAHS:阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;与轻度组比较,^aP<0.01;与中度组比较,^bP<0.05

2.4 OSAHS 患者血浆胰岛素及 C 肽水平与各睡眠指标相关性分析(表 3):OSAHS 患者血浆胰岛素及 C 肽水平与 AHI 呈负相关,与 LSaO₂、MSaO₂ 均呈正相关(均 P<0.01)。

3 讨论

OSAHS 是由于上气道解剖狭窄和呼吸控制功能失调,引发反复低氧血症和高碳酸血症,进而引起全身各器官功能改变的一组疾病^[6]。随着对 OSAHS 的深入研究,OSAHS 已不再被单纯看作是以睡眠呼吸紊乱为特征的综合征,OSAHS 在导致原发性高血压、心脑血管疾病及糖尿病方面已引起医学界的广泛关注^[7]。关于 OSAHS 所致胰岛素功能受损国外已有文献报道^[7],但 OSAHS 所致的胰岛 B 细胞功能受损早期较为

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.08.013
作者单位:843000 新疆阿克苏地区第一人民医院呼吸科

表 3 46 例 OSAHS 患者血浆胰岛素及 C 肽水平与各睡眠指标相关性分析

统计值	血浆胰岛素			血浆 C 肽		
	AHI	LSaO ₂	MSaO ₂	AHI	LSaO ₂	MSaO ₂
r 值	-0.472	0.468	0.473	-0.562	0.523	0.409
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: OSAHS: 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征, AHI: 呼吸暂停低通气指数, LSaO₂: 最低动脉血氧饱和度, MSaO₂: 平均动脉血氧饱和度

隐匿, 不易被发现^[8]。血浆胰岛素及 C 肽是判断胰岛 B 细胞功能的一个灵敏标记物, 但二者在 OSAHS 所致的胰岛 B 细胞功能损害检测方面尚未见报道。本研究中通过检测 OSASH 患者血浆胰岛素及 C 肽水平, 以此判断 OSAHS 患者胰岛 B 细胞功能受损情况, 从而评估 OSAHS 患者并发糖尿病的危险性^[9]。

本研究结果显示: OSAHS 患者血浆胰岛素及 C 肽水平显著低于健康对照组, OSAHS 重度组显著低于轻、中度组; 血浆胰岛素及 C 肽水平与 AHI 呈负相关, 与 LSaO₂ 呈正相关。提示 OSAHS 可以导致血浆胰岛素及 C 肽水平活性降低, 并且血浆胰岛素及 C 肽水平与 OSAHS 严重程度密切相关, 随 OSAHS 病情的加重而降低。

OSAHS 患者血浆胰岛素及 C 肽水平降低, 其原因可能与呼吸暂停引起胰岛 B 细胞功能损害的机制有关: ①低氧血症可引起交感神经系统活性增加^[10], 可通过释放去甲肾上腺素, 作用于 B 细胞的 α₂ 肾上腺素能受体, 抑制胰岛素分泌^[10]。②OSAHS 患者睡眠时反复发生呼吸暂停及低通气, 血氧饱和度降低, 呼吸恢复正常后, 血氧饱和度又升高, 这种缺氧/再供氧类似于缺血/再灌注所引起的损伤, 产生大量自由基, 可引起胰岛 B 细胞结构损伤^[11]。③反复低氧、高碳

酸血症, 导致肾上腺素、胰腺细胞释放抑制因子、甘丙肽、瘦素、神经肽 Y 的分泌增加^[12], 从而抑制胰岛素分泌。但是, 目前对 OSAHS 导致胰岛 B 细胞功能损害的相关研究还比较少。

综上所述, OSAHS 患者血浆胰岛素及 C 肽水平显著低于健康对照组, 提示患者存在胰岛 B 细胞功能损害; 同时患者的胰岛 B 细胞功能损害与 OSAHS 的严重程度呈正相关, 即随 OSAHS 病情进展而加重; 血浆胰岛素及 C 肽水平可望作为较早反映 OSAHS 患者胰岛 B 细胞功能损害的灵敏检测指标。

参考文献

- [1] Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension*, 2003, 42: 1067-1074.
- [2] Kinebuchi S, Kazama JJ, Satoh M, et al. Short-term use of continuous positive airway pressure ameliorates glomerular hyperfiltration in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Sci (Lond)*, 2004, 107: 317-322.
- [3] Matthews DR. Insulin resistance and beta-cell function—a clinical perspective. *Diabetes Obes Metab*, 2001, 3 Suppl 1: S28-33.
- [4] Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165: 934-939.
- [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(草案). *中华内科杂志*, 2003, 42: 594-597.
- [6] Hsu KL, Chiang FT, Lo HM, et al. Cardiac contractility in noninsulin dependent diabetes mellitus evaluated using the relation between endsystolic wall stress and velocity of circumferential fiber shortening. *Jpn Heart J*, 1997, 38: 463-471.
- [7] Ip MS, Lam B, Ng MM, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165: 670-676.
- [8] O'donnell CP, Schaub CD, Haines AS, et al. Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 159: 1477-1484.
- [9] Strohl KP. Diabetes and sleep apnea. *Sleep*, 1996, 19: S225-228.
- [10] Tassone F, Lanfranco F, Gianotti L, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome impairs insulin sensitivity independently of anthropometric variables. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003, 59: 374-379.
- [11] Resnick HE, Redline S, Shahar E, et al. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care*, 2003, 26: 702-709.
- [12] 童茂荣, 夏锡荣, 曹鄂洪, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停为高胰岛素血症及糖代谢异常的独立致病因子. *解放军医学杂志*, 1998, 23: 428-431.

(收稿日期: 2010-07-02)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

骨髓源性单核细胞对肺及肺外急性损伤具有治疗作用

近来, 拉丁美洲巴西学者对骨髓源性单核细胞(BMDMC)疗法在肺及肺外急性损伤中的应用进行了一系列研究, 研究者假设 BMDMC 疗法可以不同程度地作用于肺脏及肺小叶模型或类似肺外的机械性急性肺损伤(ALI)。ALI 的病理生理学机制因原发损伤类型不同而不同。根据这个假设, 首先给对照组动物气管内注射 0.05 ml 的无菌生理盐水或腹腔注射 0.5 ml 的无菌生理盐水。ALI 动物气管注射 40 ng 的大肠杆菌内毒素(ALIP 组)或腹腔注射 400 ng 的大肠杆菌内毒素(ALIlexp 组)。注射内毒素 6 h 后, 将 ALIP 组和 ALIlexp 组动物随机分组, 再分别静脉注射 0.05 ml 生理盐水或 BMDMC($2 \times 10^9/L$)。当第 7 日时, BMDMC 导致了如下结果: ①成活率提高; ②静态肺顺应性、肺泡塌陷和支气管肺泡灌洗液(BALF)中细胞密度(ALIlexp 组比 ALIP 组高)均有一定程度的恢复; ③无论 ALI 的病因是什么, 胶原纤维含量、肺组织细胞凋亡, 以及肾和肝组织中的白细胞介素-6(IL-6), KC 基因(小鼠 IL-8 同源基因)、BALF 中 IL-10 降低, 胰岛素生长因子的 mRNA 表达、血小板衍生生长因子、转化生长因子-β、基底膜以及上皮和内皮细胞均得到不同程度的修复; ④BALF 中血管内皮生长因子水平和肺组织中 mRNA 表达都有所增加; ⑤ALIlexp 组肺、肾以及肝脏中的绿色荧光蛋白数量增加。这个实验说明: BMDMC 通过作用于旁分泌调节蛋白、抗炎因子和生长因子, 有调节炎症及抑制组织纤维化的疗效, 并对改善动物存活率有明显效果。

李娟, 编译自《Crit Care Med》, 2010-06-24(电子版); 胡森, 审核