

# 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并 2 型糖尿病患者外周血清白介素 6 水平变化和临床意义\*

惠培林<sup>1</sup> 贾双保<sup>2</sup> 马薇<sup>1</sup> 赵丽君<sup>1</sup> 王金凤<sup>1</sup> 魏晓泉<sup>1</sup>  
周丽雅<sup>1</sup> 戴满科<sup>2</sup> 张文娟<sup>2</sup> 谢宇平<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)合并 2 型糖尿病(T2DM)患者外周血清中白介素 6(IL-6)水平变化特点和意义。方法:对 35 例 OSAHS 患者(OSAHS 组)、48 例 OSAHS 合并 T2DM 的患者(OSAHS+T2DM 组)和健康对照者 20 例(对照组)采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测并比较 3 组的血清 IL-6 水平。结果:OSAHS+T2DM 组血清 IL-6 水平高于 OSAHS 组和健康对照组( $P<0.05$ );OSAHS 组血清 IL-6 水平高于健康对照组。结论:IL-6 等炎性因子可能参与了 OSAHS 患者引起糖代谢异常的病理生理过程;且与 OSAHS 相关 2 型糖尿病的发生发展可能存在密切关系。

**[关键词]** 睡眠呼吸暂停低通气综合征,阻塞性;2 型糖尿病;白介素 6

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2015.19.016

**[中图分类号]** R587.1 **[文献标志码]** A

## The changes and significance of IL-6 levels in patients with OSAHS associated Type 2 diabetes Mellites

HUI Peilin<sup>1</sup> JIA Shuangbao<sup>2</sup> MA Wei<sup>1</sup> ZHAO Lijun<sup>1</sup> WANG Jinfeng<sup>1</sup> WEI Xiaquan<sup>1</sup>  
ZHOU Liya<sup>1</sup> DAI Manke<sup>2</sup> ZHANG Wenjuan<sup>2</sup> XIE Yuping<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Gansu Provincial People's Hospital, Sleep Medical Center of Gansu Provincial, Lanzhou, 730000, China; <sup>2</sup>Wushan Country People's Hospital, Tianshui)

Corresponding author: XIE Yuping, E-mail: xyp5894@163.com

**Abstract Objective:** To explore the changes of serum interleukin-6 (IL-6) level in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) and OSAHS associated type 2 diabetes mellitus (T2DM) and their significance. **Method:** All observed subjects were divided into 3 groups: 20 cases of normal subjects, 35 cases of

\* 基金项目:天水市科技局项目【天财建(2014)389 号】

<sup>1</sup> 甘肃省睡眠医学中心(兰州,730000)

<sup>2</sup> 甘肃省武山县人民医院

通信作者:谢宇平,E-mail:xyp5894@163.com

[3] 钮燕,白忠,杨晓红,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气患者上气道极速 CT 测量[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2014,28(3):143-147.

[4] 韩德民,王军,叶京英,等. 腭咽成形术中保留悬雍垂的意义[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2010,35(3):215-218.

[5] 罗金梅,肖毅. 一种简便易行的筛查阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的问卷:STOP-Bang 问卷[J]. 中华结核和呼吸杂志,2013,36(11):868-870.

[6] 张文伟,邱杰,张忻宇. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者上气道 CT 测量及临床意义[J]. 临床放射学杂志,2013,32(4):499-511.

[7] 刘茗,王选锭. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的发病机制和治疗[J]. 国际呼吸杂志,2007,27(17):278-281.

[8] 王志文,许凌云,张晓馨,等. 探讨气道双源 CT 和测压检查对 OSAHS 的联合应用价值[J]. 医学影像学杂志,2013,23(1):48-51.

[9] PAULSEN F P, DTEVEN P, TSOKOS M, et al. Upper airway epithelial structural change in obstructive sleep-disordered breathing[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166: 501-508.

[10] 钱备,汤光宇,刘勇,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者软腭的动态磁共振研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2010,24(24):1108-1111.

[11] HOCHBAN W, BRANDENBRUG U. Morphology of the viscerocranium in obstructive sleep apnoea syndrome—cephalometric evaluation of 400 patients[J]. J Craniomaxillofac Surg, 1994, 22:205-213.

[12] 白晓东,张韶峰,杨传铎,等. 颈椎曲度异常的测量及其病因[J]. 中国临床康复,2005,9(30):10-13.

[13] 张乐,徐昕,楼文蓉,等. 硬腭截断-悬雍垂腭咽成形术口腔矫治器治疗 OSAHS 疗效分析[J]. 中外医疗,2012,31(8):69-71.

(收稿日期:2015-06-23)

simple OSAHS patients, 48 cases of OSAHS associated T2DM patients, IL-6 concentrations of serum were measured by the enzyme-linked immunosorbent. **Result:** IL-6 level was higher in the group of OSAHS with T2DM than the group of OSAHS and the healthy control group ( $P < 0.05$ ); IL-6 level was higher in the simple OSAHS group than the healthy controls. **Conclusion:** IL-6 and other inflammatory factors may involved pathological physiological process in OSAHS patients sugar metabolic abnormalities; and is associated with the development of OSAHS associated with type 2 diabetes.

**Key words** sleep apnea hypopnea syndrome, obstructive; type 2 diabetes mellites; interleukin-6

近年来研究发现,阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)与2型糖尿病(type 2 diabetes mellites, T2DM)存在密切的联系,OSAHS患者中糖尿病的患病率约40%<sup>[1-2]</sup>,而炎症反应被认为是引起糖代谢异常或T2DM的途径之一。研究发现:OSAHS患者中炎症因子白介素6(interleukin-6, IL-6)表达明显增多<sup>[3]</sup>。本研究通过观察OSAHS、OSAHS合并T2DM血清IL-6水平变化,探讨IL-6在OSAHS患者糖代谢异常发生发展过程中的意义,现报告如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

观察甘肃省睡眠医学中心2014-12-2015-05接诊的有明显睡眠打鼾或白天嗜睡症状的患者,经PSG确诊83例,进一步行糖耐量及72h动态血糖监测明确T2DM诊断,其中OSAHS+T2DM组48例,OSAHS组35例,选取20例正常人作为对照组。所有研究对象均无明显心脏病变,同时不伴有感染性疾病、风湿免疫性疾病、肿瘤、周围血管病、凝血功能障碍及肝肾疾病。

### 1.2 诊断标准

OSAHS诊断依据按照OSAHS诊断和外科治疗指南(2009)<sup>[4]</sup>,2型糖尿病的诊断依据《中国2型糖尿病防治指南》提出的诊断标准(2013年版)<sup>[5]</sup>。

### 1.3 IL-6检测方法

在对全部103例研究对象完成PSG监测后,次日晨起空腹抽取静脉血5ml,室温静置30min后1500r/min离心10min分离血清,取血清-20℃保存用于检测IL-6。采用人IL-6酶联免疫检测试剂盒测定IL-6血清浓度。该试剂盒采用的是双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定样品中人IL-6的水平。向预先包被了人IL-6单克隆抗体的酶标孔中加入IL-6,温育;洗涤后,加入HRP标记过的IL-6抗体。再经过温育和洗涤,去除未

结合的酶,然后加入底物A、B,产生蓝色,并在酸的作用下转化成最终的黄色。颜色的深浅与样品中人IL-6的浓度呈正相关,最后通过比对确定IL-6浓度数值。

### 1.4 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用SPSS 17.0软件进行统计分析。2组间均数比较用独立t检验,多组间均数比较用方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

各组间年龄、性别、BMI差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。

OSAHS组IL-6结果为 $9.23 \pm 4.20$ ,OSAHS+T2DM组为 $16.17 \pm 8.36$ ,分别与对照组( $5.20 \pm 2.03$ )相比,血清IL-6水平均有明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且OSAHS+T2DM组较OSAHS组血清IL-6水平有明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

OSAHS发生发展的病理基础是睡眠时出现反复低氧血症和高碳酸血症引起的一系列病理生理过程,而反复出现的低氧可引起机体炎症因子升高<sup>[6]</sup>,其机制与OSAHS患者睡眠时反复出现间歇的缺氧/再通气有关。缺氧通过增加炎症细胞因子数目、改变其与抗炎细胞因子的平衡激活炎症细胞,如T淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞,而活化的T淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞又促使细胞因子的产生而诱导炎症状态进而促进平滑肌细胞和内皮细胞的活化,这些活化的平滑肌细胞和内皮细胞则进一步释放炎症细胞因子损伤内皮细胞。IL-6是一种由单个核淋巴细胞、T细胞、B细胞、纤维母细胞以及内皮细胞等分泌的炎症反应的敏感标记物,与疾病的严重程度及预后有着重要的预测价值<sup>[7]</sup>。近年来有研究发现OSAHS患者血清中有较正常人高的IL-6水平,并且与夜间低氧的水平

表1 3组研究对象一般资料比较

| 组别          | 例数 | 男  | 女  | 年龄/岁     | 体重/kg     | 身高/cm      | BMI      |
|-------------|----|----|----|----------|-----------|------------|----------|
| OSAHS组      | 35 | 20 | 15 | 47.6±6.6 | 72.8±20.3 | 165.5±12.6 | 27.3±4.4 |
| OSAHS+T2DM组 | 48 | 20 | 28 | 44.5±8.4 | 78.3±18.9 | 170.8±18.3 | 26.9±5.8 |
| 对照组         | 20 | 13 | 7  | 40.5±4.9 | 62.9±17.8 | 170.1±15.4 | 25.1±5.3 |

呈正相关<sup>[8]</sup>。马建国<sup>[9]</sup>通过治疗 OSAHS 降低了患者血浆中 IL-6 的水平。李艳玲等<sup>[3]</sup>报道无论是中重度 OSAHS 患者还是轻度 OSAHS 患者的血清 IL-6 水平及 IL-6 mRNA 的表达均比正常对照组明显升高;并且发现 OSAHS 患者血清 IL-6 水平与 AHI、氧减指数呈正相关,表明缺氧与 IL-6 的升高相关,且 OSAHS 严重程度与炎症反应程度有良好正相关性,推测炎症因子 IL-6 参与了 OSAHS 患者病理生理过程。在本研究中,OSAHS 组与对照组比较,IL-6 水平明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

近年研究表明,炎症反应与 T2DM 的发生发展也存在密切联系。目前认为可能是细胞因子介导的炎症反应,是一种免疫性疾病,炎症在 T2DM 的发病机制起媒介作用。T2DM 患者中炎症相关因子增高的可能机制:①慢性炎症可能是胰岛素抵抗的启动因子<sup>[10]</sup>;②高血糖状态下,胰岛细胞分泌 IL-6 增加;IL-6 参与机体的炎症反应过程和能量代谢调节。Hrnciar 等在一组肥胖、胰岛素抵抗伴高瘦素的患者中发现 IL-6 水平升高,是发展为 T2DM 的独立危险因素<sup>[10]</sup>。在本研究中,OSAHS+T2DM 组与 OSAHS 组比较,IL-6 水平具有统计学差异( $P < 0.05$ )。而与对照组相比,IL-6 水平差异性更大( $P < 0.01$ ),表明在 OSAHS 合并 T2DM 患者体内,IL-6 分泌异常活跃。

OSAHS 患者可发生糖代谢紊乱,糖耐量降低,使 T2DM 的发生率增加,这主要与 IL-6 导致的胰岛素抵抗有关。当低氧时糖的无氧酵解增加使部分丙酮酸未经氧化而还原成乳酸,经肝脏转化成糖,使血糖升高。睡眠呼吸暂停导致长期缺氧也可以引起交感神经活性增加,儿茶酚胺分泌增加,引起糖原分解,血糖升高,导致 T2DM 的发生,这些激素可能分别或共同参与了 IL-6 介导的胰岛素抵抗。IL-6 在诱导胰岛素抵抗中起到中心介质的作用,从不同层次、不同环节干扰了胰岛素的生理功能,形成胰岛素抵抗,与糖尿病的发生有密切关系。

关于 OSAHS 患者发生发展至 T2DM 的具体机制,至今尚未完全明确,因此无法有效预测和预防哪些患者可能在将来出现糖耐量异常或者 T2DM。通过本研究,我们初步证明了 IL-6 与 OS-

AHS 并发 T2DM 之间存在相关性,IL-6 是否单独或合并其他炎症因子共同参与了 OSAHS 患者引起糖代谢异常的病理生理过程,并与 OSAHS 相关 2 型糖尿病的发生发展有关,对于具体的联系机制还需要更加深入细致的研究。但是,在临床诊疗过程中,我们认为就目前研究结果,在确诊的 OSAHS 患者中可以进行 IL-6 水平动态监测,将 IL-6 异常增高的 OSAHS 患者作为重点对象采取措施进行积极有效的治疗,以防止其发展为糖耐量异常或者 T2DM,对于有效降低 OSAHS 合并 T2DM 的发生发展仍具有一定的临床价值。

#### 参考文献

- [1] 袁慧娟,刘凯坤,袁倩,等. 2 型糖尿病患者中阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与糖尿病微血管病变相关性的初步分析[J]. 中国糖尿病杂志,2014,6(11):
- [2] 王天,张涛. OSAHS 合并 T2DM 与血浆 U II 及 Ghrelin 的相关性[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版),2014,35(4):391-396.
- [3] 李艳玲,陈晓辉,刘世明,等. OSAHS 患者外周血中白介素 6 水平及其 mRNA 表达的变化和意义[J]. 广州医学院学报,2007,35(2):5-8.
- [4] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会咽喉学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊断和外科治疗指南[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2009,44(2):95-96.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2014,6(7):447-498.
- [6] 刘志宏,任寿安. CPAP 治疗 OSAHS 及其合并高血压患者 CRP 和 IL-6 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2011,8(11):1287-1289.
- [7] 黄海涛,张华. IL-6、CRP 和 TNF- $\alpha$  水平与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的相关性研究[J]. 国际呼吸杂志,2015,35(5):347-350.
- [8] 李继红,吴秀明. 阻塞性呼吸睡眠暂停低通气综合征与肥胖及内脏脂肪素的相关性研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2011,10(5):454-456.
- [9] 马建国. 经鼻持续正压通气对 OSAHS 患者血清 CRP、IL-6 水平的影响[J]. 山东医药,2011,51(43):82-83.
- [10] 尤巧英,李成江,李红,等. 炎症因子与胰岛素抵抗和 2 型糖尿病大血管病变的相关性研究[J]. 中华流行病学杂志,2015,26(1):804-807.

(收稿日期:2015-06-28)