

OSAHS 患者血清 MIF 水平的变化及意义

张淑文 赵国锋 许玉静 李 明 刘亚辉 李林旭 张 蕊 王红阳

摘 要 **目的** 探讨阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 患者血清 MIF 浓度变化及与糖代谢的关系, 进一步探讨 OSAHS 患者发病机制。**方法** 选择经多导睡眠监测 (PSG) 确诊的 OSAHS 患者 [睡眠呼吸暂停低通气指数 (AHI) ≥ 5 次/小时] 66 例作为病例组, 25 例单纯打鼾患者 (AHI < 5 次/小时) 作为对照组, 测定并比较上述两组的血清 MIF 及糖代谢指标的差异, 并分析 OSAHS 患者血清 MIF 及糖代谢各指标的相关性。**结果** ① OSAHS 患者的血清 MIF 浓度水平高于正常对照组, 差异有统计学意义; ② OSAHS 患者的 FPG、FINS、MIF 与 AHI 呈正相关 (r 分别为 0.508、0.411、0.449, $P < 0.01$), 与 LSpO_2 呈负相关 (r 分别为 -0.380、-0.287、-0.405, $P < 0.01$)。OSAHS 患者的 ISI 与 AHI 呈负相关 ($r = -0.493$), 与 LSpO_2 呈正相关 ($r = 0.486$)。OSAHS 患者的 FPG 与 MIF 呈正相关 ($r = 0.255$, $P < 0.05$), MIF 与 BMI 无关 ($r = 0.198$, $P > 0.05$)。**结论** OSAHS 患者存在炎症反应, 并且存在糖代谢紊乱, 血清 MIF 可能参与了 OSAHS 患者糖代谢紊乱。

关键词 OSAHS MIF 代谢紊乱

中图分类号 R562.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.08.046

Changes and Significance of Serum MIF Levels in OSAHS of Patients. Zhang Shuwen, Zhao Guofeng, Xu Yujing, et al. *Respiration Department of Tangshan Xiehe Hospital, Hebei 063000, China*

Abstract **Objective** To explore the association of serum MIF and carbohydrate metabolism in patients with OSAHS, and to investigate the pathogenesis of OSAHS. **Methods** Patients were divided into two groups, 66 cases of patients with OSAHS diagnosed by polysomnography (PSG) (AHI ≥ 5 times/h) as the patient group, 25 cases of simple snoring patients (AHI < 5 times/h) as the control group. Determine and compare the differences between serum MIF and the indicators of carbohydrate metabolism in the two groups, and analyze the correlation between serum MIF and the indicators of carbohydrate metabolism. **Results** Compared with the levels of MIF between OSAHS group and the control group, the OSAHS group was higher than the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). FPG, FINS, MIF in OSAHS group have positive correlation with AHI ($r = 0.508, 0.411, 0.449, P < 0.01$), and negative correlation with LSpO_2 ($r = -0.380, -0.287, -0.405, P < 0.01$). ISI has negative correlation with AHI in OSAHS group ($r = -0.493$), and positive correlation with AHI ($r = 0.486$). MIF has positive correlation with FPG in OSAHS group, and is unrelated with BMI. **Conclusion** There is inflammation and abnormal carbohydrate metabolism in patients with OSAHS. Serum MIF may be involved in abnormal carbohydrate metabolism.

Key words OSAHS; MIF; Metabolic disorders

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 是一种常见的全身性炎症反应临床综合征, 主要表现为夜间睡眠片段缺失及间断发生的低氧血症、高碳酸血症。研究显示细胞因子在 OSAHS 及其并发症的发生、发展中起重要作用。目前研究亦证实糖尿病也是一种低度炎症性疾病。本研究旨在讨论 OSAHS 患者血清中 MIF 的变化, 并了解患者体内氧化应激及炎症反应之间的关系。进一步对 OSAHS 的病情严重程度及发生代谢性疾病概率进行

评估, 为 OSAHS 患者的诊断及治疗提供新的依据。

资料与方法

1. 研究对象: 选 2013 年 1 月 ~ 2014 年 1 月在唐山市协和医院及河北联合大学睡眠中心经多导睡眠监测仪诊断为 OSAHS 患者 66 例。按照中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组制定的指南对 OSAHS 患者进行分组, 分为轻 - 中度组 (轻度 5 次/小时 $\leq$ AHI < 15 次/小时、中度 16 次/小时 $\leq$ AHI < 30 次/小时) 共 32 例, 男性 24 例, 女性 8 例, 患者年龄 26 ~ 65 岁, 平均年龄 42.31 ± 5.31 岁, 体重指数 (BMI) 为 $24.84 \pm 1.58 \text{ kg/m}^2$; 重度组 (AHI ≥ 30 次/小时) 34 例, 男性 25 例, 女性 9 例, 患者年龄 26 ~ 63 岁, 平均年龄 44.74 ± 9.02 岁, 体重指数 (BMI) 为 $25.04 \pm 2.52 \text{ kg/m}^2$ 。另选择年龄、性别及体质指数 (BMI) 与 OSAHS 相匹配的同期同院门诊健康体检者作为对照组 25 例。经详细询问病史, 体检及心电图和血生化

作者单位: 063000 河北省唐山市协和医院呼吸科 (张淑文、李明、李林旭), 耳鼻喉科 (赵国锋、许玉静), 检验科 (刘亚辉、张蕊); 063000 唐山, 河北联合大学附属医院呼吸科 (王红阳)

检查等,排除合并冠心病、糖尿病、近2周无感染、手术、未使用抗炎药物、无全身性疾病、无长期服用非甾体类药和口服抗凝药等病史。

2. 检测方法:(1)PSG进行监测:采用多导睡眠检测仪系统行PSG监测,结果根据中华医学会耳鼻喉科学分会在2002年制定的标准,判断患者睡眠呼吸暂停的类型及疾病程度。(2)血清MIF水平测定:PSG监测结束时采集空腹肘静脉血,离心分离血清后,−80℃冰箱保存,应用双抗体夹心法对各组血清MIF进行检测。空腹血糖(FPG)采用葡萄糖氧化酶法检测,空腹胰岛素(FINS)采用 γ -放射免疫法;胰岛素敏感度指数(ISI)的计算: $IAI = -\ln(FPG \times FINS)$ 。以上指标均采用Backman型全自动生化分析仪检测。

3. 统计学方法:应用SPSS 13.0统计软件进行统计分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间均数的比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA),组间比较方差齐时用LSD法,方差不齐用Tamhane's T^2 法。两因素间相关性分析采用Pearson相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

各组血清MIF及糖脂代谢指标水平比较如下。OSAHS患者MIF水平高于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),重度OSAHS组MIF水平高于轻-中度OSAHS组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。轻-中度OSAHS及重度OSAHS两组患者FPG、

FINS、ISI、TG和TC高于正常对照组,HDL-C低于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),且重度OSAHS组FPG、FINS、ISI高于轻-中度OSAHS组,差异有统计学意义($P < 0.01$),HDL-C低于轻-中度组,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组间TG、TC差异无统计学意义($P > 0.05$),3组间LDL-C差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。OSAHS患者的FPG、FINS、MIF与AHI呈正相关(r 分别为0.508、0.411、0.449, $P < 0.01$),与 $LSPO_2$ 呈负相关(r 分别为−0.380、−0.287、−0.405, $P < 0.01$)。OSAHS患者的ISI与AHI呈负相关($r = -0.493$),与 $LSPO_2$ 呈正相关($r = 0.486$)。OSAHS患者的FPG与MIF呈正相关(r 分别为0.255, $P < 0.05$),MIF与BMI无关($r = 0.198$, $P > 0.05$)。

讨 论

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome,OSAHS)是一种常见的睡眠呼吸障碍性疾病,属于全身炎症反应性疾病。OSAHS在成年人中发生率约为4%^[1]。研究显示OSAHS是冠心病、糖尿病、高血压发生、发展的独立危险因素。

表1 各组受试对象FPG、FINS、ISI、BMI及MIF水平的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	正常对照组($n=25$)	轻-中度OSAHS($n=32$)	重度OSAHS($n=34$)	F	P
FPG	4.85 $\pm$ 0.57	5.24 $\pm$ 0.55*	5.80 $\pm$ 0.84** $\Delta\Delta$	4.48	0.000
FINS	14.08 $\pm$ 3.06	16.91 $\pm$ 3.83*	20.32 $\pm$ 7.18** $\Delta\Delta$	7.85	0.001
ISI	−3.92 $\pm$ 0.22	−4.25 $\pm$ 0.50**	−4.76 $\pm$ 0.59** $\Delta\Delta$	22.64	0.000
BMI	23.92 $\pm$ 1.43	24.84 $\pm$ 1.58	25.04 $\pm$ 2.52	1.08	0.215
MIF	8.76 $\pm$ 1.29	11.47 $\pm$ 3.10*	14.31 $\pm$ 6.28** $\Delta\Delta$	11.60	0.000

与对照组相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与轻-中度OSAHS组相比, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

研究表明,OSAHS患者中糖尿病的发生率为>40%^[2]。目前研究认为,胰岛素抵抗和OSAHS独立相关。Meslier等^[3]在2003年进行了一项基于临床的男性横断面研究,得出的结论是呼吸睡眠障碍严重程度和糖耐量受损的关系独立于年龄和肥胖,与胰岛素抵抗呈正相关。Punjabi等^[4]对118名非糖尿病患者进行多导睡眠监测,和正常对照组相比,患有轻、中、重度睡眠呼吸障碍性疾病的患者其胰岛素敏感度下降,分别为26.7%、36.5%、43.7%。进一步表明睡眠呼吸障碍和胰岛素敏感度损害、葡萄糖效力减低和胰腺 β 细胞功能受损有关。本研究发现,OSAHS患者的空腹血糖(FPG)及空腹胰岛素(FINS)高于正常对照组($P < 0.01$),而轻-中、重度组间差异有统

计学意义($P < 0.01$)。FINS、ISI与AHI呈显著正相关($r = 0.411$ 、−0.493, $P < 0.01$),与睡眠中 $LSPO_2$ 最低值呈显著负相关($r = -0.287$ 、0.486, $P < 0.01$)。

OSAHS患者由于夜间间断缺氧-复氧导致全身应激反应并诱发全身炎症反应导致炎症因子升高,如IL-6及TNF- α 。本研究结果提示,在排除了性别、年龄及体重等的影响之后,在重度OSAHS患者的血清巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor,MIF)的水平显著高于轻-中度OSAHS者、非OSAHS者($P < 0.01$);轻-中度OSAHS患者血清MIF水平显著高于非OSAHS者($P < 0.05$)。进一步相关性分析得出,OSAHS患者的血清MIF水平与AHI呈正相关($r = 0.449$, $P < 0.01$),与

LSpO₂ 呈负相关($r = -0.405, P < 0.01$)。

研究表明,非特异性免疫和低度炎症通过多种途径参与 2 型糖尿病的发生及发展,其中就包括 MIF 途径^[5]。MIF 是集细胞因子、生长因子、激素和酶特性等一身的多效能蛋白分子,具有多种生物活性。现今发现 MIF 在稳定体内血糖中发挥着重要作用,脂肪和胰岛细胞均能分泌 MIF 并促进胰岛素释放,MIF 能作用于脂肪细胞、骨骼肌、心肌细胞等靶细胞来调节葡萄糖的摄取及胰岛素的敏感度^[6]。MIF 是处于炎症级联反应上游的关键性的调节因子,可刺激某些细胞因子的释放如 IL-6、IL-1 β 、PGE₂ 及 TNF- α 等。研究发现脂肪细胞中的 MIF 可促进 TNF- α 的释放,反过来,脂肪细胞中的 TNF- α 亦可促进 MIF 的释放。研究表明 TNF- α 可能是通过 MIF 来发挥胰岛素抵抗作用的^[7]。MIF 干扰胰岛素介导的内皮细胞 NO 的释放,导致内皮功能紊乱,从而参与内皮细胞介导的胰岛素抵抗的发生^[8]。研究报道同血糖正常相比在糖耐量受损或 2 型糖尿病患者,其血浆中的 MIF、IL-6、CRP 明显升高,MIF 与糖耐量受损和 2 型糖尿病具有强烈的相关性并且独立于其他的免疫介质,和 CRP 和 IL-6 相比,血浆 MIF 水平在 2 型糖尿病中更高,并且高于糖耐量受损者,这些均提示 MIF 先于 2 型糖尿病的发病出现,可能对糖尿病的发生、发展起促进作用^[6]。

Dandona 等^[9]报道血清 MIF 浓度和体重指数具有相关性,与健康对照组($22.6 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$)相比平均体重指数达($37.5 \pm 4.9 \text{ kg/m}^2$)的肥胖患者具有明显的空腹血清 MIF 浓度。在肥胖者中 MIF mRNA 在单核细胞中的表达也显著增加 60%,并且和游离脂肪酸及体重指数明显相关,但和血中 MIF 浓度和胰岛素抵抗无关。笔者发现,经过 6 周的二甲双胍治疗后(仅在肥胖患者)在没有影响患者的血糖、胰岛素及游离脂肪酸浓度的情况下患者的血浆 MIF 浓度有下降,停药后 MIF 浓度恢复。

本研究结果提示,OSAHS 患者体内升高的 MIF 与 FPG 呈正相关($r = 0.255, P < 0.01$),这与既往研究结果相一致,而与 ISI、FINS、BMI 无关,考虑可能因本研究样本量较小,研究人群遗传异质性有关,并且本研究没有对性别进行单独分析,因此需进一步加大样本量进行多方面研究。目前的研究发现 MIF 可能是从以下几个方面参与糖代谢:①胰腺 β 细胞、肌细胞、心肌细胞和脂肪细胞等释放大量的 MIF;②MIF

促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素;③MIF 促进肌肉组织和心肌细胞中葡萄糖的摄取及分解代谢;④MIF 降低胰岛素信号转导作用。葡萄糖诱导 MIF 从胰岛 β 细胞中的产生呈时间和浓度依赖关系,且遵循昼夜节律性,其在 β 细胞中的表达及血中浓度在白天较高。MIF 一旦释放,因其正性自分泌作用,又刺激胰岛素的释放,直至最终导致较低水平的血糖和血 MIF 浓度。

因此,OSAHS 患者的血清 MIF 水平升高,可间接反映胰岛素的抵抗程度,进一步对 OSAHS 的病情严重程度及发生代谢性疾病概率进行评估,为早期抑制炎症反应药物的开发提供依据,并对容易发生糖代谢紊乱的 OSAHS 患者起预警作用。为 OSAHS 患者的诊断及治疗提供新的依据,同时也为相关学科的研究提供新的证据。

参考文献

- 何权瀛,陈宝元. 睡眠呼吸病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009: 94-95
- Bloom BR, Bennett B. Mechanism of reaction in vitro associated with delayed type hypersensitivity [J]. Science, 1996, 153(731): 80-83
- Meslier N, Gagnadou F, Giraud P, *et al.* Impaired glucose-insulin metabolism in patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. Eur Respir J, 2003, 22(1): 156-160
- Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in glucose disposal in sleep-disordered breathing [J]. Respir Crit Care Med, 2009, 179(3): 235-240
- Herder C, Klopp N, Baumert J, *et al.* Effect of macrophage migration inhibitory factor(MIF) gene variants and MIF serum concentrations on the risk of type diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg Case-Cohort Study [J]. Diabetologia, 2008, 5(1): 276-284
- Toso C, Emamipour JA, Merani S, *et al.* The role of macrophage migration inhibitory factor on glucose metabolism and diabetes [J]. Diabetologia, 2008, 5(1): 1937-1946
- Verhehuren L, Kooistra T, Bernhagen J, *et al.* MIF deficiency reduces chronic inflammation in white adipose tissue and impairs the development of insulin resistance, glucose intolerance, and associated atherosclerotic disease [J]. Circ Res, 2009, 15(2): 99-107
- 孙瑜. 巨噬细胞移动抑制因子负向调节糖皮质激素抗炎作用及参与内皮细胞胰岛素抵抗的机制研究[D]. 上海:第二军医大学, 2009, 30(1): 52-53
- Dandona P, Aljada A, Ghanim H, *et al.* Increased plasma concentration of macrophage migration inhibitory factor (MIF) and MIF mRNA in mononuclear cells in the obese and the suppressive action of metformin [J]. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2004, 89(10): 5043-5047

(收稿日期:2015-01-06)

(修回日期:2015-01-14)