

OSAHS 患者血清 HIF-1 α 的表达及其与糖代谢紊乱的关系

彭朝胜 李丽华 盛晓燕 曹悦鞍 杨璐 夏菁 田力

摘要 **目的** 观察阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 患者血清低氧诱导因子 (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 的水平及其与该病糖代谢紊乱的关系。**方法** 选取 2014 年 2 月~2016 年 12 月笔者所在科室经多导睡眠图 (PSG) 检测明确 OSAHS 诊断的患者 50 例作为实验组 (OSAHS 组), 同期健康体检者 38 例作为对照组 (N 组), 均行 72h 动态血糖监测获取血糖波动情况, 同时测定其血清 HIF-1 α 和空腹胰岛素水平, 并计算胰岛素抵抗指数 (insulin resistance index, IRI)。**结果** OSAHS 组夜间血糖波动幅度 (night mean amplitude glycemic excursions, NMAGE), HIF-1 α 及 IRI 较对照组明显升高 (2.02 ± 0.42 mmol/L vs 1.12 ± 0.34 mmol/L, 101.06 ± 17.64 ng/L vs 46.48 ± 8.50 ng/L 和 3.7 ± 0.7 vs 2.1 ± 0.4 , P 均 < 0.05); OSAHS 组 HIF-1 α 水平与呼吸暂停低通气指数 (apnea hypoventilation index, AHI)、IRI 及 NMAGE 呈正相关 (分别 $r = 0.314, 0.346$ 及 0.368 , P 均 < 0.05)。**结论** HIF-1 α 的高表达存在于 OSAHS 人群中, 其高表达可能直接参与了 OSAHS 糖代谢紊乱的病理机制。

关键词 阻塞性睡眠呼吸暂停 低通气综合征 低氧诱导因子 夜间血糖波动幅度 胰岛素抵抗 呼吸暂停低通气指数
中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.12.025

Relation between Hypoxia Inducible Factor-1 α and Glucose Metabolism in Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome.

Peng Chaosheng, Li Lihua, Sheng Xiaoyan, et al. Naval General Hospital of PLA, Special Care Medical Center, Beijing 100037, China

Abstract **Objective** To investigate the relation ship between hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) and glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods** The survey was conducted in 88 patients selected from in-patient and outpatient patients of our department from Feb 2014 to Dec 2016. The 72h continuous glucose monitoring (CGM) and polysomnography (PSG) were determined. According to the result of PSG test, 88 subjects were divided into two groups: obstructive sleep apnea hypopnea syndrome group ($n = 50$), normal control group ($n = 38$). The level of serum HIF-1 α and fasting insulin were detected. The insulin resistance index (IRI) was calculated. **Results** In patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, the night mean amplitude glycemic excursions (NMAGE), the level of serum HIF-1 α and IRI were significantly higher than normal control group (2.02 ± 0.42 mmol/L vs 1.12 ± 0.34 mmol/L, 101.06 ± 17.64 ng/L vs 46.48 ± 8.50 ng/L and 3.7 ± 0.7 vs 2.1 ± 0.4 , all $P < 0.05$). In the OSAHS group, the level of serum HIF-1 α was positively correlated with AHI, IRI and NMAGE ($r = 0.314, 0.346$ and 0.368 , all $P < 0.05$).

Conclusion There is high expression of HIF-1 α and it may be directly involved in the pathogenesis of the disorder of glucose metabolism in patients with OSAHS.

Key words Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; Hypoxia inducible factor-1 α ; Night mean amplitude glycemic excursions; Insulin resistance; Apnea hypoventilation index

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 作为众多心脑血管疾病的一个独立危险因素越来越被临床所重视^[1-3]。研究已证实该病早期即存在不同程度的糖代谢紊乱现象, 并贯穿于 OSAHS 的整个病程, 但至今

造成这种糖代谢紊乱的确切机制尚未明确^[4,5]。低氧诱导因子作为 1 个人体在缺氧环境下参与适应性调控的关键转录因子, 虽在 OSAHS 中已有一定研究, 但其与 OSAHS 糖代谢紊乱的关系及在其中所扮演的角色尚无相关文献报道, 本研究拟通过观察 OSAHS 患者糖代谢情况及 HIF-1 α 的水平来分析两者的关系, 并进一步探索 HIF-1 α 参与 OSAHS 糖代谢紊乱的病理机制, 以期将来研究及早期干预此类患者异常的糖代谢提供理论依据。

作者单位: 100048 北京, 中国人民解放军海军总医院特需医疗部 (彭朝胜、曹悦鞍、杨璐、夏菁、田力); 330024 南昌大学附属三三四医院内科 (李丽华、盛晓燕)

通讯作者: 田力, 电子信箱: pcsblb@sina.com

材料与方 法

1. 研究对象:选取 2014 年 2 月~2016 年 12 月就 诊于笔者所在科室门诊及住院的 OSAHS 患者 50 例, 其中男性 27 例,女性 23 例,患者年龄 28~68 岁,平 均年龄 54.2 ± 11.3 岁,均符合 OSAHS 诊治指南 (2011 年,修订版)的诊断标准^[6]。排除标准:糖尿 病、高血压病、严重心脑血管疾病、慢性阻塞性肺疾 病、慢性炎性疾病、肿瘤及正在服用镇静催眠药物者。 选取同期健康志愿者 38 例作为对照组(N 组),其中 男性 20 例,女性 18 例,年龄 26~69 岁,平均年龄 54.5 ± 11.8 岁。所有入组者均签署知情同意书,要 求受试期间禁止使用镇静剂、咖啡、酒及浓茶并遵守 多导睡眠图(PSG)检测及 72h 动态血糖监测的相关 要求。本研究通过笔者医院伦理委员会批准。

2. 研究方法:(1)一般临床资料:询问相关病史, 测量身高、体质量、血压;计算 BMI: BMI = 体重(kg)/ 身高(m)²。抽取空腹 12h 后的晨起静脉血,于 0.5h 内以 3000r/min 离心 15min,取上清液。采用全自动 生化分析仪(美国 Beckman Cx5)测定空腹血糖(fast- ing blood - glucose, FBG),总胆固醇、三酰甘油等指 标;测定空腹胰岛素(fasting insulin, FIns)(化学发光 法试,剂盒购自美国 Bayer 公司),采用稳态模型 HO- MA 计算胰岛素抵抗指数(insulin resistance index, IRI): IRI = (FBG × FIns)/22.5。剩余标本立即置于 -80℃ 冰箱冷冻保存,标本收集完全之后统一采用酶 联免疫吸附法测定血清 HIF-1α 水平(操作方法参 照人检测系统说明进行,试剂盒购自北京北方生物技 术研究所)。(2)动态血糖监测(continuous glucose monitoring, CGM)入组者在抽血后即佩戴雷兰动态血 糖监测系统(圣美迪诺公司),行连续 72h 的动态血

糖监测^[7]。由系统自带分析软件获取如下指标:① 血糖波动系数(blood glucose fluctuant coefficient, BG- FC):统计 72h 总体血糖浓度的标准偏差;②日平均 血糖值(daily average plasma glucose, DAPG):受试者 第 2 天 24h 血糖的平均值;③平均血糖波动幅度 (mean amplitude glycemic excursions, MAGE):统计第 2 天 24h 波动幅度 >1 个标准差的血糖波动,以波动 峰值到谷值的方向计算其波动幅度, MAGE 为所有血 糖波动幅度的平均值;④夜间平均血糖波动幅度 (night mean amplitude glycemic excursions, NMAGE): 统计第 2 天夜间(0:00am~6:00am)平均血糖波动幅 度。(3)多导睡眠呼吸监测:受试者在动态血糖监测 的第 2 天晚 10:00 时左右采用多导睡眠呼吸监测仪 (Embletta 9 导联,英国 Embla 公司)行睡眠呼吸监 测。要求受试者佩戴仪器≥7h,睡眠呼吸监测仪的佩 戴和摘除均由专人负责,所有相关数据由计算机专用 软件分析统计,最后结果经人工校正。依据监测结果 获取呼吸紊乱指数(apnea hypoventilation index, AHI):睡眠中平均每小时发生呼吸暂停和低通气的 次数之和。

3. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件进行 统计分析相关数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$) 表示,两组均数比较采用 *t* 检验,率的比较用 χ^2 检验。 相关变量进行 *Pearson* 相关性分析,以 *P* < 0.05 为差 异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床资料:两组数据年龄、性别构成、吸烟 和饮酒人数构成、BMI、FBG、血压、血脂差异无统计学 意义(*P* 均 > 0.05)。相比对照组:OSAHS 组 FIns、 IRI、AHI 明显升高(*P* 均 < 0.01,表 1)。

表 1 临床资料比较

组别	<i>n</i> (男性/女性)	年龄(岁)	吸烟[<i>n</i> (%)]	饮酒[<i>n</i> (%)]	BMI(kg/m ²)	FBG(mmol/L)
对照组	38(20/18)	54.5 ± 11.8	12(31.6)	13(34.2)	23.9 ± 4.8	5.1 ± 0.9
OSAHS 组	50(27/23)	54.2 ± 11.3	18(36.0)	20(40.0)	24.1 ± 5.1	5.2 ± 1.1

组别	收缩压(mmHg ^Δ)	舒张压(mmHg)	三酰甘油(mmol/L)	总胆固醇(mmol/L)	Fins(mU/L)	IRI	AHI
对照组	123.9 ± 10.2	76.3 ± 8.3	1.8 ± 0.5	4.8 ± 0.4	11.3 ± 0.4	2.1 ± 0.4	2.6 ± 0.3
OSAHS 组	125.7 ± 11.3	77.6 ± 9.8	1.9 ± 0.6	5.0 ± 0.7	14.2 ± 0.5 *	3.7 ± 0.7 *	24.6 ± 7.8 *

与对照组比较,**P* < 0.01;^Δ1mmHg = 0.133kPa

2. 血糖波动指标及 HIF-1α 水平:与对照组比 较,OSAHS 组 DAPG、BGFC、HIF-1α 升高, MAGE、 NMAGE 升高,差异有统计学意义(*P* 均 < 0.05,表 2)。

3. OSAHS 组相关指标相关性分析:*Pearson* 相关 性分析结果显示,OSAHS 组 HIF-1α 水平与 AHI、 IRI、MAGE 及 NMAGE 呈正相关(*r* 分别为 0.314、 0.346、0.359 及 0.368, *P* 均 < 0.05);校正年龄、BMI、

表 2 2 组动态血糖监测结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	DAPG (mmol/L)	BGFC (mmol/L)	MAGE (mmol/L)	NMAGE (mmol/L)	HIF-1 α (ng/L)
对照组	5.07 $\pm$ 0.72	1.28 $\pm$ 0.42	2.12 $\pm$ 0.51	1.12 $\pm$ 0.34	46.48 $\pm$ 8.50
OSAHS 组	5.92 $\pm$ 1.31 ^{##}	1.62 $\pm$ 0.56 ^{##}	4.21 $\pm$ 0.63 [#]	2.02 $\pm$ 0.42 [#]	101.06 $\pm$ 17.64 ^{##}

与对照组比较, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$

FBG、Fins 后,上述相关性依然存在,偏相关系数(r 分别为 0.302、0.313、0.331 及 0.342, P 均 < 0.05 , 图 1)。

0.299、0.294、0.317, P 均 < 0.05),同样校正年龄、FBG、BMI、Fins 后,AHI 仅与 IRI、NMAGE 呈正相关(r 分别为 0.282、0.298, P 均 < 0.05 , 图 2)。

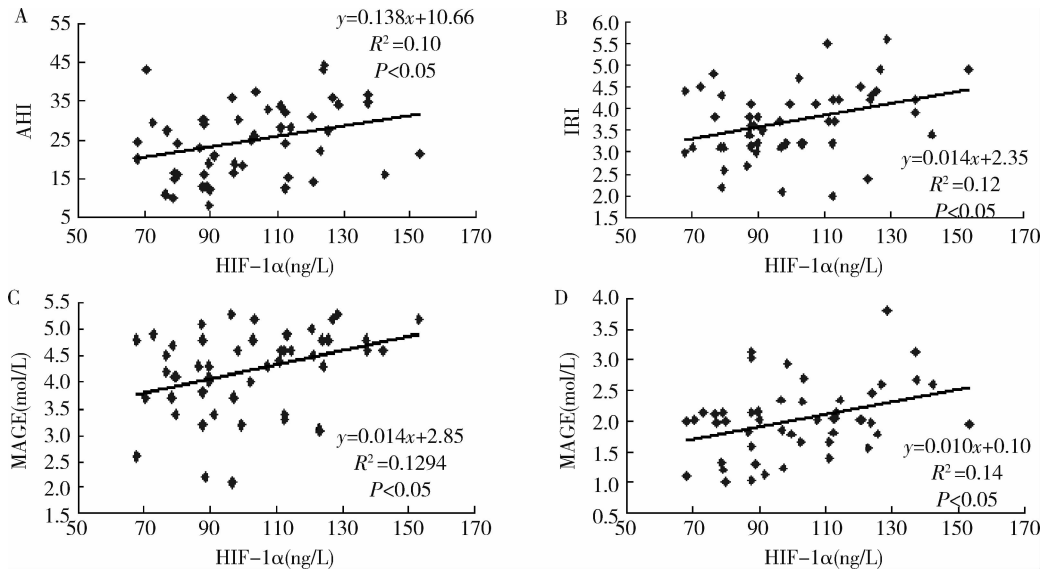


图 1 HIF-1 α 水平与相关指标相关性分析图谱

A. HIF-1 α 与 AHI 的相关性 ($n = 50$); B. HIF-1 α 与 IRI 的相关性 ($n = 50$);
C. HIF-1 α 与 MAGE 的相关性 ($n = 50$); D. HIF-1 α 与 NMAGE 的相关性 ($n = 50$)

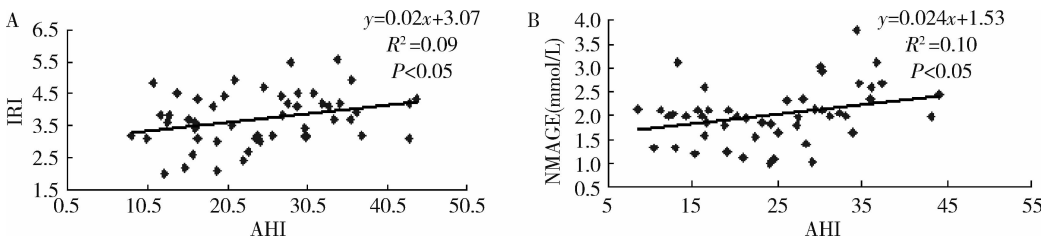


图 2 AHI 与相关指标相关性分析图谱

A. AHI 与 IRI 的相关性 ($n = 50$); B. AHI 与 NMAGE 的相关性 ($n = 50$)

讨 论

OSAHS 是一种以夜间睡眠时反复发作呼吸暂停或低通气为特征的临床综合征,已成为包括高血压、冠心病、脑卒中和认知功能障碍等众多慢性心脑血管疾病的独立危险因素及共同发病基础,并认为与夜间猝死及卒中后死亡密切相关^[8]。该病发病机制复杂,至今尚未完全阐明。有资料显示,OSAHS 患者体内存在糖代谢的严重紊乱及胰岛素抵抗,认为两者在该

病发生、发展中可能发挥着重要作用^[9]。本研究选取 MAGE 这一反映体内血糖波动的“金指标”来评估受试者体内血糖代谢情况。结果显示两组 MAGE,特别是 NMAGE 差异有统计学意义,OSAHS 组明显高于对照组;而且该两值与反映 OSAHS 疾病严重程度的指标 AHI 正相关,提示 OSAHS 患者体内不仅存在糖代谢的紊乱,而且糖代谢紊乱的程度与病情严重程度相平行。实验中笔者同步检测

了两组人群的胰岛素水平,通过计算 IRI,发现 OSAHS 组人群 IRI 较正常人群明显升高,存在不同程度的胰岛素抵抗,并且其程度与 AHI 也具有正相关性。以上的实验结果进一步补充及完善了既往类似的研究结论。

OSAHS 患者体内存在糖代谢紊乱和胰岛素抵抗,但造成这一现象的具体机制及有哪些上游调节因子参与其中目前仍未有答案。OSAHS 最核心的环节是缺氧,由于缺氧引发的体内一系列病理生理改变是造成该病靶器官损伤的主要因素。HIF-1 是机体调节细胞对缺氧产生适应性反应的一种重要转录因子,在缺氧诱导的基因表达中起关键作用。组织细胞在缺氧状态时,启动激活 HIF-1 的转录,相继激活其下游靶基因,从而引发一系列相互协同的生理病理反应,共同参与多种相关疾病的发生、发展。HIF-1 作为机体对缺氧反应的最重要调节器,笔者可以推测其在缺氧性疾患——OSAHS 中的糖代谢紊乱和胰岛素抵抗的发生机制中也一定发挥不可或缺的作用。

本研究发现:与正常对照组对比,年龄相仿,IBM、血压、血脂相似的单纯 OSAHS 患者 HIF-1 α 的表达明显升高,对数据进一步分析还发现其水平与 AHI、IRI、MAGE 及 NMAGE 呈正相关(P 均 <0.05)。这种相关性在校正年龄、FBG、血脂、BMI、Fins 后仍存在,以上结果充分说明 HIF-1 α 不仅参与了 OSAHS 的病程,而且对该病糖代谢紊乱和胰岛素抵抗的发生发挥着一定作用。

复习文献考虑出现上述结果的可能机制是 OSAHS 引起的缺氧,活性氧(ROS)增加,一方面启动激活 HIF-1 α mRNA 表达;同时抑制 HIF-1 α 降解酶——脯氨酰羟化酶和天冬酰胺羟化酶的活性,阻碍了 HIF-1 α 的泛素化蛋白酶体降解途径,两者共同导致了 HIF-1 α 水平迅速增加和转录活性增强^[10]。HIF-1 α 进一步转录激活下游相关靶基因及信号转导

途径(如活化糖酵解酶、葡萄糖转运蛋白 1 和 3 基因^[11];诱导激活 ET-1、iNOS、VEGF、Bcl-2 等因子表达;上调炎症因子;启动凋亡途径等),产生一系列错综复杂的网络样效应,共同发挥对血糖及胰岛素的调节。

综上所述,单纯 OSAHS 人群体内存在着较严重的糖代谢紊乱和 HIF-1 α 的高表达,且两者与 OSAHS 的病情严重程度平行,HIF-1 α 可能在 OSAHS 的糖代谢紊乱的发生中起着关键作用。

参考文献

- 1 Mohsenin V. Obstructive sleep apnea and hypertension: a critical review[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2014, 16(10): 1-6
- 2 Rajan P, Greenberg H. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Sci Sleep*, 2015, 3(7): 113-125
- 3 Ali SS, Oni ET, Warraich HJ, *et al.* Systematic review on noninvasive assessment of subclinical cardiovascular disease in obstructive sleep apnea: new kid on the block! [J]. *Sleep Med Rev*, 2014, 18(5): 379-391
- 4 Blechner M, Williamson AA. Consequences of obstructive sleep apnea in children [J]. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*, 2016, 46(1): 19-26
- 5 Cass AR, Alonso WJ, Islam J, *et al.* Risk of Obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Fam Med*, 2013, 45: 492-500
- 6 中华医学会呼吸分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(1): 9-12
- 7 彭朝胜, 曹悦鞍, 田宇红, 等. 原发性高血压伴肥胖患者血糖波动的特点 [J]. *中华高血压杂志*, 2013, 21(10): 944-948
- 8 Benjamin JA, Lewis KE. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease [J]. *Postgrad Med J*, 2008, 84(987): 15-22
- 9 李梅, 李南方, 孔剑琼. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征发生胰岛素抵抗的可能机制 [J]. *中华高血压杂志*, 2015, 23(9): 828-831
- 10 Liu Q, Berchner-pfannschmidt U, Moller U, *et al.* A Fenton reaction at the endoplasmic reticulum is involved in redox control of hypoxia-inducible gene expression [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 4302-4307
- 11 Zhu T, Zhan L, Liang D, *et al.* Hypoxia-inducible factor 1 α mediates neuroprotection of hypoxic postconditioning against global cerebral ischemia [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2014, 73(10): 975-986

(收稿日期: 2017-03-10)

(修回日期: 2017-03-12)

《医学研究杂志》诚聘审稿专家启事

为进一步提升杂志质量,充分发挥《医学研究杂志》在我国医学领域中的前沿与导向作用,本刊诚邀相关领域专家担任本刊审稿人。真诚地希望各位专家在百忙之中抽出时间登陆《医学研究杂志》网站: www.yxyjzz.cn,并通过主页左侧工具栏“专家审稿”版块进行注册。届时,我们会将相关领域的稿件让审稿专家审阅,并定期支付审稿费。审稿专家可以按照邮件提示,登录采编平台对稿件进行处理、审阅。如有疑问请拨打咨询电话: 010-52328679(单政)。

《医学研究杂志》编辑部