

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.05.013
文章编号: 1005-8982 (2022) 05-0075-05

临床研究·论著

唾液酸、C反应蛋白对阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征合并2型糖尿病的影响

李影¹, 郑玉龙¹, 万玉峰¹, 辜冲²

(1. 徐州医科大学附属淮安医院 呼吸与危重症医学科, 江苏 淮安 223001;
2. 淮安市第一人民医院 呼吸内科, 江苏 淮安 223300)

摘要: 目的 探讨唾液酸(SA)、C反应蛋白(CRP)对阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)合并2型糖尿病(T2DM)患者的影响。**方法** 选取2019年1月—2019年8月在徐州医科大学附属淮安医院呼吸与危重症医学科住院患者75例, 其中, OSAHS组45例, OSAHS合并T2DM组30例。选取同期在该院体检中心健康体检者30例为健康对照组。收集研究对象的一般资料, 检测CRP、SA、纤维蛋白原(FIB)水平, 采用便携式多导睡眠记录仪记录患者的呼吸暂停低通气指数(AHI)、平均血氧饱和度(MSaO₂)、低通气指数(HI), 并进行数据分析。影响因素的分析采用多元逐步线性回归或Logistic逐步回归分析。相关性分析用Spearman法。**结果** OSAHS组和OSAHS合并T2DM组患者CRP、SA水平高于健康对照组($P < 0.05$); OSAHS合并T2DM组患者CRP、SA水平高于OSAHS组($P < 0.05$)。OSAHS合并T2DM组和OSAHS组患者的AHI、MSaO₂、HI与健康对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), OSAHS合并T2DM组AHI、HI和MSaO₂与OSAHS组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。BMI、SA和FBG为低通气的危险因素($P < 0.05$)。Logistic逐步回归分析显示, CRP [$\hat{OR}=1.258$ (95% CI: 1.014, 1.561)], SA [$\hat{OR}=4.232$ (95% CI: 1.026, 17.460)] 和HI [$\hat{OR}=1.264$ (95% CI: 1.003, 1.594)] 是OSAHS患者合并T2DM的独立危险因素($P < 0.05$)。相关性分析发现, 血清SA、CRP与AHI呈正相关($P < 0.05$), 与FBG呈正相关($P < 0.05$), 与MSaO₂呈负相关($P < 0.05$)。**结论** SA水平与OSAHS患者疾病严重程度相关, SA、CRP和HI是OSAHS患者合并2型糖尿病的危险因素, 检测OSAHS患者的血清SA水平或许可评估患者体内的炎症状态及合并T2DM的可能风险。

关键词: 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 2型糖尿病; 唾液酸; C反应蛋白

中图分类号: R563.8

文献标识码: A

Effect of serum sialic acid and C-reactive protein on patients with obstructive sleep apnea syndrome and type 2 diabetes mellitus

Ying Li¹, Yu-long Zheng¹, Yu-feng Wan¹, Chong Gu²

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Huai'an Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Huai'an, Jiangsu 223001, China; 2. Department of Respiratory Medicine, Huai'an First People's Hospital, Huai'an, Jiangsu 223300, China)

Abstract: Objective To investigate the changes of serum sialic acid (SA) and C-reactive protein (CRP) in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 105 subjects were included in the study. 30 health controls were set as health controls group, 45 OSAHS patients were set as OSAHS group, and 30 OSAHS patients complicated with type 2 diabetes were set as OSAHS patients complicated with type 2 diabetes group. All patient were inquired general information of patients. CRP, SA,

收稿日期: 2021-08-09

[通信作者] 郑玉龙, E-mail: zhengyulong@haey.onaliyun.com

FIB, and other indicators were collected through laboratory tests, and respiratory parameters was monitored by portable sleep apnea detector. All data are analyzed finally. **Results** The levels of CRP and SA in OSAHS group and OSAHS combined with T2DM group were higher than those in healthy control group ($P < 0.05$); The levels of CRP and SA in OSAHS combined with T2DM group were higher than those in OSAHS group ($P < 0.05$). There was significant difference in AHI, $MSaO_2$ and hi between OSAHS combined with T2DM group and OSAHS group and healthy control group ($P < 0.05$). There was significant difference in AHI, hi and $MSaO_2$ between OSAHS combined with T2DM group and OSAHS group ($P < 0.05$). BMI, SA and FBG were the risk factors of hypoventilation ($P < 0.05$). Logistic stepwise regression analysis showed that CRP [$\hat{OR} = 1.258$ (95% CI: 1.014, 1.561)], SA [$\hat{OR} = 4.232$ (95% CI: 1.026, 17.460)], and HI [$\hat{OR} = 1.264$ (95% CI: 1.003, 1.594)] were independent risk factors for OSAHS patients with T2DM ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that serum SA and CRP were positively correlated with AHI ($P < 0.05$), positively correlated with FBG ($P < 0.05$), and negatively correlated with $MSaO_2$ ($P < 0.05$). **Conclusions** There is a correlation between the level of SA and sleep disorders in OSAHS patients. High levels of SA and CRP are risk factors for type 2 diabetes in OSAHS patients, which should be paid attention to.

Keywords: obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; diabetes mellitus, type 2; sialic acid; c-reactive protein

阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 是由上气道狭窄或阻塞引起的慢性间歇性低氧性疾病。有研究^[1]报道, OSAHS 是发生糖尿病的独立危险因素, 与 2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM) 有相关性, 两种疾病常合并存在。文献^[2]报道, OSAHS 患者中 T2DM 患病率约为 14%, T2DM 患者中, OSAHS 的患病率可达 23%^[3]。两种疾病有相似的发病因素, 如肥胖、炎症等, 既往研究^[4-5]表明, 不同炎症因子在 OSAHS 及 T2DM 中均有不同程度升高。唾液酸 (sialic acid, SA) 是 9-碳单糖的衍生物, 研究^[6]表明, 其与机体的炎症状态密切相关。C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是由肝细胞产生的非特异炎症反应蛋白, 作为敏感的炎症指标之一, 在临床上广泛应用^[7]。CRP 与 OSAHS 及 T2DM 相关, 但关于 SA 与 T2DM 之间的研究较少, 并且尚无 SA 和 OSAHS 关系的研究。本研究探讨 OSAHS 及 OSAHS 合并 T2DM 患者 SA、CRP 水平的变化, 以期对 OSAHS 的诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月—2019 年 8 月在徐州医科大学附属淮安医院呼吸与危重症医学科住院患者 75 例, 根据 2010 年阻塞型呼吸暂停及糖尿病专家共识^[8]筛选 OSAHS 组 45 例和 OSAHS 合并 T2DM 组 30 例。排除标准: 1 个月内严重急性感染病史; 急性或慢性

心血管疾病; 严重肝、肾疾病, 妊娠, 肿瘤和活动性结缔组织病; 中枢型睡眠呼吸暂停; 曾接受呼吸机治疗或手术治疗; 严重上呼吸道梗阻; 糖尿病急性并发症; 无法配合者。选取同期该院体检中心健康体检者 30 例为健康对照组。

1.2 方法

1.2.1 收集一般资料 包括研究对象的年龄、体质指数 (BMI)、吸烟史、饮酒史、高血压史、空腹血糖 (FBG)。在研究对象安静状态下, 采用鱼跃牌水银血压计 (GB 3053-93) (江苏鱼跃医疗设备股份有限公司) 测量坐位时右上臂收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP), 于不同时间测 3 次, 取平均值。

1.2.2 呼吸睡眠监测 研究对象采用便携式多导睡眠记录仪 (上海涵飞医疗器械有限公司, 国械注进: 20182072232) 进行夜间多参数检测, 将结果进行人工校正。收集呼吸暂停低通气指数 (AHI)、阻塞型呼吸暂停指数 (OAI)、低通气指数 (HI)、最低血氧饱和度 ($LSaO_2$) 及平均血氧饱和度 ($MSaO_2$)。

1.2.3 实验室检查 所有研究对象空腹至少 8 h, 检测 FBG、血常规、血凝, 另抽取空腹静脉血 5 mL, 4℃ 下 3 000 r/min 离心 15 min, 取上清液, -80℃ 冰箱冷冻保存待测。分别采用免疫比浊法、5-甲基苯二酚法、全自动血液流变仪检测 CRP、SA、纤维蛋白原 (FIB) 水平。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 19.0统计软件。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用方差分析,进一步两两比较,采用LSD-*t*检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[M(QR)]表示,比较采用Kruskal-Wallis H检验或协方差分析,进一步两两比较,采用 χ^2 检验;计数资料采用率(%)表示,比较用 χ^2 检验;相关性分析用Spearman法;影响因素的分析采用多元逐步线性回归或Logistic逐步回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统

计学意义。

2 结果

2.1 3组一般资料的比较

3组研究对象的年龄、BMI、高血压史、FBG、SBP、DBP比较,差异有统计学意义($P<0.05$);3组的吸烟史、饮酒史比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。进一步两两比较,OSAHS组和OSAHS合并T2DM组的BMI、高血压史、FBG、SBP、DBP高于健康对照组($P<0.05$);OSAHS合并T2DM组的BMI、FBG高于OSAHS组($P<0.05$)。见表1。

表1 3组一般资料的比较

组别	<i>n</i>	年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	BMI/[kg/m ² , M(QR)]	吸烟史/ 例(%)	饮酒史/ 例(%)	高血压史/ 例(%)	FBG/[mmol/L, M(QR)]	SBP/(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	DBP/(mmHg, $\bar{x}\pm s$)
健康对照组	30	45.37 \pm 11.72	25.7(26.6)	6(20.0)	17(56.7)	4(13.3)	4.3(5.2)	126.63 \pm 9.28	77.43 \pm 12.52
OSAHS组	45	48.84 \pm 14.96	26.9(29.3) ^①	11(24.4)	25(55.6)	22(48.9) ^①	5.2(5.56) ^①	142.22 \pm 21 ^①	86.29 \pm 12.95 ^①
OSAHS合并T2DM组	30	54.9 \pm 11.89 ^①	29.4(32.7) ^{①②}	8(26.7)	14(46.7)	19(63.3) ^①	7.7(8.66) ^{①②}	148.07 \pm 17.58 ^①	89.8 \pm 14.25 ^①
<i>F/H</i> 值		3.998	15.908	3.876	0.759	16.482	60.7	12.397	7.093
<i>P</i> 值		0.021	0.000	0.114	0.684	0.000	0.000	0.000	0.001

注:①与健康对照组比较, $P<0.05$;②与OSAHS组比较, $P<0.05$ 。

2.2 3组呼吸睡眠指标的比较

3组研究对象的AHI、OAI、HI、LSaO₂、MSaO₂比较,差异有统计学意义($P<0.05$);进一步两两比较,OSAHS组与健康对照组的AHI、OAI、HI、LSaO₂、MSaO₂比较,差异有统计学意义

($P<0.05$);OSAHS合并T2DM组与健康对照组的AHI、OAI、HI、LSaO₂、MSaO₂比较差异有统计学意义($P<0.05$);OSAHS合并T2DM组与OSAHS组的AHI、HI、MSaO₂比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 3组呼吸睡眠指标的比较

组别	<i>n</i>	AHI/[次/h, M(QR)]	OAI/(次/h, $\bar{x}\pm s$)	HI/[次/h, M(QR)]	LSaO ₂ [% , M(QR)]	MSaO ₂ [% , M(QR)]
健康对照组	30	2.6(3.8)	1.28 \pm 1.13	0.9(1.5)	90(91)	96(98)
OSAHS组	45	26.2(37.8) ^①	14.13 \pm 9.4 ^①	2.2(4.0) ^①	54(77) ^①	95(96) ^①
OSAHS合并T2DM组	30	37.6(59.4) ^{①②}	16.73 \pm 12.54 ^①	4.4(6.8) ^{①②}	54(70) ^①	94(95) ^{①②}
<i>H/F</i> 值		67.384	25.57	45.473	46.37	23.468
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:①与健康对照组比较, $P<0.05$;②与OSAHS组比较, $P<0.05$ 。

2.3 3组CRP、SA和FIB水平比较

3组研究对象的CRP、SA及FIB比较,差异有统计学意义($P<0.05$);进一步两两比较,OSAHS组及OSAHS合并T2DM组的CRP、SA和FIB水平均高于健康对照组($P<0.05$);与OSAHS组比较,OSAHS合并T2DM组的CRP和SA水平升高($P<0.05$),见表3。引入协方差分析,发现血清SA是引起OSAHS

组、OSAHS合并T2DM组间的AHI差异的显著因素($F=6.427, P=0.013$),当考虑血清SA的影响,两组患者的AHI比较,差异仍有统计学意义($F=4.143, P=0.045$)。

2.4 低通气影响因素的多元逐步线性回归分析

以低通气为因变量(是=1,否=0),BMI、FBG和SBP、DBP、CRP、FIB、SA为自变量进行多元逐步线

表 3 3组CRP、SA及FIB水平比较 M(QR)

组别	n	CRP/(mg/L)	SA/(g/L)	FIB/(g/L)
健康对照组	30	2.6(3.2)	1.52(1.88)	2.1(2.51)
OSAHS组	45	2.7(4.6) ^①	1.92(2.04) ^①	2.49(3.34) ^①
OSAHS合并T2DM组	30	4.6(7.3) ^{①②}	2.2(2.47) ^{①②}	2.6(3.18) ^①
H值		22.522	28.507	14.653
P值		0.000	0.000	0.001

注：①与健康对照组比较， $P < 0.05$ ；②与OSAHS组比较， $P < 0.05$ 。

性回归， $\alpha_{\lambda} = 0.05$ ， $\alpha_{\text{出}} = 0.10$ ，结果显示，BMI、SA和FBG均为低通气的危险因素（ $P < 0.05$ ），见表4。

2.5 OSAHS患者合并T2DM相关因素的多元Logistic回归分析

以OSAHS是否合并T2DM为因变量（是=1，否=0），OSAHS合并T2DM组患者与OSAHS组患者比较有统计学意义的指标作为自变量（FBG除外），进行Logistic逐步回归分析， $\alpha_{\lambda} = 0.05$ ， $\alpha_{\text{出}} = 0.10$ ，结果显示，CRP[OR=1.258（95% CI：1.014，1.561）]、SA

表 4 OSAHS影响因素的多元逐步线性回归分析参数

自变量	b	S_b	t值	P值
BMI	0.965	0.252	2.346	0.022
FBG	2.297	0.239	2.177	0.033
SBP	-	-	1.961	0.053
DBP	-	-	2.007	0.051
CRP	-	-	1.406	0.163
FIB	-	-	1.542	0.126
SA	10.225	0.260	2.354	0.021

[OR=4.232（95% CI：1.026，17.460）]和HI[OR=1.264（95% CI：1.003，1.594）]是OSAHS患者合并T2DM的危险因素（ $P < 0.05$ ）。见表5。

2.6 SA、CRP与AHI、FBG、MSaO₂的相关性

血清SA、CRP与AHI呈正相关（ $P < 0.05$ ），血清SA与AHI相关性更强；血清SA、CRP与FBG呈正相关（ $P < 0.05$ ），血清SA与FBG相关性更强；血清SA、CRP与MSaO₂呈负相关（ $P < 0.05$ ），CRP与MSaO₂相关性更强。见表6。

表 5 OSAHS患者合并T2DM的Logistic逐步回归分析参数

自变量	b	S_b	Wald χ^2	P值	OR	95% CI	
						下限	上限
BMI	0.105	0.077	1.299	0.193	1.105	0.951	1.281
CRP	0.234	0.110	2.091	0.037	1.258	1.014	1.561
SA	1.448	0.723	1.996	0.046	4.232	1.026	17.460
AHI	0.244	0.021	0.000	0.995	1.000	0.959	1.043
HI	-0.011	0.118	1.991	0.047	1.264	1.003	1.594
MSaO ₂	-0.136	0.123	-1.122	0.263	0.871	0.684	1.109

表 6 SA、CRP与AHI、FBG、MSaO₂的相关性

指标	AHI		FBG		MSaO ₂	
	r_s 值	P值	r_s 值	P值	r_s 值	P值
SA	0.508	0.000	0.431	0.000	-0.255	0.003
CRP	0.309	0.000	0.344	0.000	-0.324	0.001

3 讨论

OSAHS是一种全球普遍存在的疾病，其特征是在睡眠时反复发作的上气道阻塞或狭窄，导致间歇性呼吸暂停和低通气，血红蛋白氧饱和度（动脉血氧饱和度）严重降低和睡眠片段化^[9]。在OSAHS患

者中，糖尿病的发病率逐年升高，越来越引起人们的重视，有研究显示，睡眠呼吸紊乱引起的胰岛素抵抗（insulin resistance, IR）在其中起核心作用。研究表明，OSAHS患者夜间睡眠片段化、反复间歇性低氧使机体发生IR^[10]。在夜间睡眠过程中OSAHS患者反复发生呼吸暂停、间歇低氧，机体的长期慢性缺氧导致体内的慢性低活度炎症状态，这可能是OSAHS形成IR的主要因素^[11]。另外，炎症因子可介导机体内炎症反应传导信号，使胰岛素信号传导受阻，从而诱发IR使血糖升高，进而引起糖尿病的发生^[12]。而SA和CRP与机体炎症状态密切相关。本研究结果显示，OSAHS患者与OSAHS合并T2DM患

者血清CRP、SA水平均高于健康对照组,其中合并T2DM的患者血清CRP、SA水平高于OSAHS患者,这提示炎症水平的升高与糖尿病的发生存在关联。

CRP被认为是五聚体蛋白家族的重要成员,是一种重要的炎症标志物,由肝脏合成,主要受IL-6的调节^[7]。SA又称N-乙酰神经氨酸(NANA),酸性糖复合物末端的九碳单糖,存在于人体各种组织,主要存在于细胞膜内,是真核细胞膜上糖蛋白、糖脂的重要组成部分,可参与机体的多种生理功能^[13]。研究表明,SA与机体的炎症状态密切相关。BROWNING等^[14]在肥胖妇女中比较不同炎症因子对炎症状态的预测能力时发现,血清SA与CRP及其他炎症指标呈正相关,且相比于其他炎症指标,组内变异小,更能准确地评估炎症与疾病的关系。本研究在进一步行SA、CRP与AHI、FBG、MSaO₂的相关性分析时发现,相比于CRP,血清SA与AHI和FBG的相关性更强,提示SA与OSAHS及T2DM具有密切联系,且可更好地评估患者体内炎症状态。

本研究结果提示BMI、SA和FPG均为OSAHS的危险因素,提示BMI、SA和FPG与OSAHS患者疾病严重程度相关。本研究通过分析OSAHS合并T2DM患者的危险因素发现,CRP、SA和HI是OSAHS患者合并T2DM的独立危险因素。

本研究通过检测血清炎症因子在OSAHS合并T2DM患者中的水平,发现OSAHS患者低通气障碍和体内较高水平的SA、CRP可能增加该类患者T2DM的发生率。但本研究样本量偏小,并且没有评估治疗后SA、CRP的变化,还需要进一步深入研究。

综上所述,SA水平与OSAHS患者疾病严重程度相关,SA、CRP和HI是OSAHS患者合并2型糖尿病的危险因素,检测OSAHS患者的血清SA水平或许可评估患者体内炎症状态及合并T2DM的可能风险,而且检测手段较方便,可能给临床医师提供一定的参考意义。

参 考 文 献 :

- [1] WANG X, BI Y, ZHANG Q. Obstructive sleep apnoea and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Respirology*, 2013, 18: 140-146.
- [2] PATAKA A, KALAMARAS G, DASKALOPOULOU E. Sleep questionnaires for the screening of obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes mellitus compared with non-diabetic

patients[J]. *J Diabetes*, 2019, 11: 214-222.

- [3] STORGAARD H, MORTENSEN B, ALMDAL T, et al. At least one in three people with type 2 diabetes mellitus referred to a diabetes centre has symptomatic obstructive sleep apnoea[J]. *Diabet Med*, 2014, 31: 1460-1467.
- [4] WANG J, YU W, GAO M, et al. Impact of obstructive sleep apnea syndrome on endothelial function, arterial stiffening, and serum inflammatory markers: an updated meta-analysis and meta regression of 18 studies[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(11): e002454.
- [5] BRAHIMAJ A, LIGTHART S, GHANBARI M, et al. Novel inflammatory markers for incident pre-diabetes and type 2 diabetes: the Rotterdam Study[J]. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32: 217-226.
- [6] HUANG Y L, CHASSARD C, HAUSMANN M, et al. Sialic acid catabolism drives intestinal inflammation and microbial dysbiosis in mice[J]. *Nature Communications*, 2015, 6(25): 8141.
- [7] LI K, WEI P, QIN Y. Is C-reactive protein a marker of obstructive sleep apnea: a meta-analysis[J]. *Medicine*, 2017, 96: e6850.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会睡眠学组, 中华医学会糖尿病学分会. 阻塞性睡眠呼吸暂停与糖尿病专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2010, 33(5): 326-330.
- [9] 杜剑霞, 王彦, 曹洁, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征觉醒机制的研究进展[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(8): 604-608.
- [10] STAMATAKIS K A. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects[J]. *Chest*, 2010, 137: 95-101.
- [11] MURPHY A M, THOMAS A, CRINION S J, et al. Intermittent hypoxia in obstructive sleep apnoea mediates insulin resistance through adipose tissue inflammation[J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(4): 1601731.
- [12] TASALI E. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation[J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2008, 5: 207-217.
- [13] JULIEN S, DELANNOY P. Sialic Acid and Cancer[M]// TANIGUCHI N, ENDO T, SEEBERGER P H, et al. *Glycoscience: Biology and Medicine*. Tokyo: Springer Japan, 2015: 1419-1424.
- [14] BROWNING L M, KREBS J D. Discrimination ratio analysis of inflammatory markers: implications for the study of inflammation in chronic disease[J]. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 2004, 53(7): 899-903.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 李影, 郑玉龙, 万玉峰, 等. 唾液酸、C反应蛋白对阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征合并2型糖尿病的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(5): 75-79.

Cite this article as: LI Y, ZHENG Y L, WAN Y F, et al. Effect of serum sialic acid and C-reactive protein on patients with obstructive sleep apnea syndrome and type 2 diabetes mellitus[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(5): 75-79.