

CT-1 和 IL-6 在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者中的改变及临床意义

李黎¹, 张洁² (1. 上海中医药大学附属曙光医院检验科, 上海 200021; 2. 上海市仁济医院检验科, 310000)

【摘要】目的 检测阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者血清心肌营养素-1(CT-1)和白细胞介素-6(IL-6)的变化,探讨 CT-1 和 IL-6 与 OSAHS 患者病情的相关性。**方法** 设置 OSAHS 组($n=58$)和对照组($n=50$),测定并比较血清 CT-1 和 IL-6 的变化,分析其与 OSAHS 的相关性。**结果** OSAHS 组血清 CT-1 和 IL-6 水平均要高于对照组;OSAHS 患者血清 CT-1 与 AHI 呈正相关;IL-6 与最低血氧饱和度呈负相关;而血清 CT-1 和 IL-6 间无相关性;同时血清 CT-1 和 IL-6 在轻度、中度、重度 OSAHS 患者中差异有统计学意义($P<0.05$);血清 CT-1 和 IL-6 在年龄、性别、是否吸烟等分布上差异无统计学意义($P>0.05$),而在体质量超重、饮酒或高血压的 OSAHS 患者中相对较高。**结论** 血清 CT-1 和 IL-6 可用于反应 OSAHS 患者病情的严重程度。

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 心肌营养素-1; 白细胞介素-6

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.05.021 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)05-0630-03

Change and clinical significance of serum cardiotrophin-1 and IL-6 levels in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome LI Li¹, ZHANG Jie² (1. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Shanghai Renji Hospital, Shanghai 310000, China)

【Abstract】Objective To detect the change of serum CT-1 and IL-6 levels in the patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) and to investigate the relation between the CT-1 and IL-6 with the disease condition of OSAHS. **Methods** Serum CT-1 and IL-6 levels were detected and compared between 58 patients with OSAHS and 50 healthy controls. Their relation with OSAHS was analyzed. **Results** The serum CT-1 and IL-6 levels in the OSAHS group were higher than those in the control group; the serum CT-1 and IL-6 levels was positively correlated with AHI, and the IL-6 level was negatively correlated with LSaO₂; serum CT-1 had no correlation with IL-6; meanwhile serum CT-1 and IL-6 levels had statistical difference among mild, moderate and severe OSAHS ($P<0.05$), while had no statistical difference in the distributions of the age, sex and whether smoking ($P>0.05$), but which were relatively higher in the OSAHS patients with over body weight, drinking or hypertension. **Conclusion** The serum CT-1 and IL-6 levels can be used to reflect the severity of OSAHS.

【Key words】 obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; CT-1; IL-6

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)主要是指睡眠时上气道塌陷阻塞引起的呼吸暂停和通气不足,伴有打鼾、睡眠结构紊乱、血氧饱和度下降、白天嗜睡等现象,是睡眠呼吸暂停综合征中最常见的一种。OSAHS 在男性患者中的发病率达 4% 左右,女性约 2%^[1]。OSAHS 能够导致患者睡眠障碍、精神萎靡、困乏疲劳等,严重影响患者的正常生活和工作。值得注意的是,OSAHS 也被认为是心脑血管疾病的独立危险因素,能够诱发部分心血管类疾病、神经等多系统疾病的发生,是危害成年人尤其是中老年肥胖人群健康的慢性疾病之一^[2]。心肌营养素-1(CT-1)是白细胞介素-6(IL-6)家族成员之一,在心血管疾病的发展中具有重要作用。有报道 IL-6 在 OSAHS 患者血清中高表达,但有关血清 CT-1 是否在 OSAHS 患者血清中也升高的报道较少^[3]。本研究通过检测 OSAHS 患者血清 CT-1 和 IL-6 的变化,重点探讨 CT-1 和 IL-6 与 OSAHS 患者病情的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 10 月至 2015 年 5 月上海中医

药大学附属曙光医院收治的 OSAHS 患者 58 例,症状符合中华医学会制定的《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版)》诊断标准,即每夜 7 h 睡眠中,呼吸暂停反复发作 30 次以上或呼吸暂停低通气指数(AHI)≥5 次/小时以上^[4]。所有患者均为首次就诊,前期未经相关治疗,并排除患有内分泌代谢类疾病、长期或近期服用激素或镇静药物、肝肾功能受损的患者。另选取与 OSAHS 组年龄、性别分布相仿的健康体检者 50 例作为对照组。

1.2 方法 收集研究对象的一般临床资料,包括年龄、性别、身高、体质量及血压等,根据身高和体质量计算患者的体质量指数(BMI),计算公式为: BMI=体质量(kg)/身高(m)²。采用多导睡眠仪(PSG)监测研究对象夜间睡眠过程中,受试者在行 PSG 监测前一天禁服用安眠药,禁烟,禁饮酒、茶和咖啡。待受试者在进入睡眠状态 30 min 后开始监测并连续记录数据,监测时间至少 7 h,主要监测指标包括 AHI、最低血氧饱和度(LSaO₂)。待受试者醒后抽取静脉血 5 mL,室温静置 15 min 后 3 000 r/min 离心 10 min,上清转移至干净 Eppendorf 管,储

存于 -80 °C 冰箱待测。血清 CT-1 和 IL-6 采用化学发光法, IL-6 化学发光试剂盒购自上海润达医疗科技股份有限公司, 操作步骤按照说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 对数据进行处理及统计学分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较选用 *t* 检验或单因素方差分析; 采用 Spearman 方法进行相关性分析。以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 OSAHS 组男性 36 例, 占 62%; 对照组男性 28 例, 占 56%。两组在年龄、性别上差异无统计学意义

($P > 0.05$); OSAHS 组 BMI、AHI、舒张压、收缩压、血清 CT-1 和 IL-6 等指标均要高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而 LSAO₂ 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。见表 1。

2.2 血清 CT-1 和 IL-6 与部分指标的相关性 通过 Spearman 相关性分析, OSAHS 组患者血清 CT-1 与 LSAO₂ 无相关性 ($r = -0.55, P = 0.372$), 与 AHI 呈正相关 ($r = 0.22, P = 0.027$); IL-6 与 LSAO₂ 呈负相关 ($r = -0.65, P = 0.025$), 与 AHI 呈正相关 ($r = 0.25, P = 0.011$); 血清 CT-1 和 IL-6 间无相关性 ($r = 0.53, P = 0.193$)。

表 1 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	舒张压 (mm Hg)	收缩压 (mm Hg)	LSAO ₂ (%)	AHI (次/小时)	CT-1 (ng/L)	IL-6 (ng/L)
OSAHS 组	58	46.72 ± 8.28	26.76 ± 5.32	86.82 ± 5.75	133.26 ± 12.52	71.15 ± 16.36	42.72 ± 24.50	13.85 ± 1.92	1.31 ± 0.37
对照组	50	45.30 ± 5.51	24.36 ± 4.65	83.41 ± 6.51	127.45 ± 10.77	89.37 ± 9.30	5.80 ± 2.38	13.03 ± 1.85	1.15 ± 0.26
<i>P</i>		0.323	0.018	0.005	0.021	<0.001	<0.001	0.026	0.018

2.3 OSAHS 轻度组、中度组和重度组间 CT-1 和 IL-6 的比较 根据 AHI 指标将 OSAHS 患者分为轻度组 (AHI > 5 ~ 15 次/小时, 10 例)、中度组 (AHI > 15 ~ 30 次/小时, 29 例) 和重度组 (AHI > 30 次/小时, 19 例), 比较三组间血清 CT-1 和 IL-6 的差异。血清 CT-1 和 IL-6 在三组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示 OSAHS 越严重, 其血清 CT-1 或 IL-6 水平越高。见表 2。

表 2 三组间血清 CT-1 和 IL-6 水平的比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	<i>n</i>	CT-1	IL-6
轻度组	10	11.23 ± 1.82	1.10 ± 0.34
中度组	29	13.35 ± 1.87	1.29 ± 0.36
重度组	19	15.50 ± 1.86	1.46 ± 0.37
<i>P</i>		0.047	0.026

2.4 OSAHS 患者血清 CT-1 和 IL-6 水平的影响因素 根据不同的临床资料对 OSAHS 患者进行分组, 比较血清 CT-1 和 IL-6 的差异。血清 CT-1 和 IL-6 水平在不同年龄、性别、是否吸烟等分布的 OSAHS 患者中差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而在体质量超重、饮酒或高血压的 OSAHS 患者中相对较高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 OSAHS 患者血清 CT-1 和 IL-6 水平的影响因素

临床特征	<i>n</i>	CT-1	<i>P</i>	IL-6	<i>P</i>	
年龄(岁)	≥46	32	14.12 ± 1.93	0.154	1.31 ± 0.35	0.875
	<46	26	13.32 ± 1.92		1.30 ± 0.37	
性别	男	36	14.26 ± 1.92	0.104	1.35 ± 0.37	0.394
	女	22	13.43 ± 1.92		1.27 ± 0.36	
BMI	≥24	41	14.13 ± 1.98	0.044	1.44 ± 0.37	0.009
	<24	17	12.95 ± 1.93		1.15 ± 0.37	
是否吸烟	是	21	14.07 ± 1.92	0.322	1.37 ± 0.37	0.132
	否	37	13.56 ± 1.91		1.22 ± 0.36	

续表 3 OSAHS 患者血清 CT-1 和 IL-6 水平的影响因素

临床特征	<i>n</i>	CT-1	<i>P</i>	IL-6	<i>P</i>	
是否饮酒	是	43	14.24 ± 1.93	0.020	1.40 ± 0.37	0.036
	否	15	12.78 ± 1.90		1.17 ± 0.34	
高血压	是	26	14.85 ± 1.94	0.005	1.48 ± 0.37	0.037
	否	32	13.19 ± 1.92		1.25 ± 0.37	

3 讨论

IL-6 主要是由巨噬细胞、T 细胞、B 细胞等生成的一种淋巴因子, 具有调节免疫应答、免疫急性期反应及造血调节等多种生物学活性, 并在机体的抗感染免疫中起重要作用。在多种疾病发生时 IL-6 的表达有明显改变, 对患者 IL-6 水平的检测可反映患者的病情变化。本研究结果显示, OSAHS 患者的血清 IL-6 较健康人群高, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。通过相关性分析发现, OSAHS 患者中 IL-6 与 LSAO₂ 呈负相关, 与 AHI 呈正相关, LSAO₂ 和 AHI 可用于指示患者发病的严重程度, 提示 IL-6 可用于反映 OSAHS 患者的病情。根据 AHI 发病次数, 将 OSAHS 患者分为轻度、中度和重度三组, 结果显示三组间血清 IL-6 差异有统计学意义 ($P = 0.026$), 进一步确定 IL-6 能够反应 OSAHS 的病情严重程度, IL-6 表达越高, OSAHS 越严重。

IL-6 除了具有上述生物学效应外, 还可引起血管壁的损伤、促使血管内皮细胞和平滑肌细胞增生、刺激心肌细胞表达细胞间黏附分子-1 等机制, 进而诱发心血管疾病, 如有研究发现高 IL-6 的人群发生不稳定型心绞痛和心肌梗死的概率要明显高于健康人群^[5]。有研究认为, OSAHS 是心血管疾病的独立危险因素, OSAHS 病情越严重的患者, 发病风险越高^[6]。本研究发现, 高血压 OSAHS 患者血清 IL-6 水平要高于非高血压患者 ($P = 0.037$), 而高血压也是发生心脑血管疾病的危险因素之一。考虑到合并有高血压症的 OSAHS 患者心血管疾病发病风险高, 临床医生应提醒该部分患者做好预警。

CT-1 是近年来新发现的细胞因子, 属于 IL-6 家族, 其分子结构与其他家族成员具有高度的同源性。CT-1 主要在心脏

内表达,参与心脏的生理病理过程。CT-1 的作用具有双向性,在正常表达的情况下能够抑制心肌细胞凋亡,具有心肌保护作用。但在长期或慢性缺氧条件下,多种转录因子激活促进 CT-1 的高表达,高表达的 CT-1 主要通过 JAK/STAT3 途径激活心肌转录因子 GATA4,最终促进心肌细胞肥大^[7]。现已证实 CT-1 与心力衰竭、急性冠脉综合征及动脉粥样硬化等多种心血管疾病的发生发展有关^[8-9]。因此,CT-1 既参与心脏正常生理功能,也参与心血管疾病的发生发展过程,其异常升高常暗示某些疾病的发生,有研究认为其可作为慢性心力衰竭的生物学标志物^[10-11]。本研究结果显示 OSAHS 患者血清 CT-1 上升,在轻度、中度和重度 OSAHS 三组患者中差异也有统计学意义($P < 0.05$),OSAHS 病情越严重,血清 CT-1 水平更高,其趋势与 IL-6 一致,同样可用于反应 OSAHS 患者病情的严重程度。此外,在合并高血压的 OSAHS 患者中血清 CT-1 值明显高于非高血压患者($P = 0.005$),提示 OSAHS 患者血清 CT-1 的升高或能增加高血压的发病风险。OSAHS 能够通过多种机制导致高血压的发生^[12]。陈聆等^[13]研究认为,高 IL-6 水平可能是 OSAHS 合并高血压的危险因素之一,但 CT-1 是否也参与了 OSAHS 合并高血压发病机制需进一步研究。

综上所述,血清 CT-1 和 IL-6 可用于反映 OSAHS 患者病情的严重程度,血清 CT-1 和 IL-6 的表达上调或提示 OSAHS 患者的病情加重。此外,鉴于 CT-1 和 IL-6 在高血压 OSAHS 患者的高表达及 CT-1 和 IL-6 在心血管疾病发生发展中的生物学效应,或可用于某些心血管疾病的发病风险预测。

参考文献

[1] 李晓勇,冯学仁,崔恩海.重叠综合征与单纯 OSAHS 患者肺动脉压力情况的比较[J].临床肺科杂志,2006,11(4):512-513.

[2] 解思涛,杨军,许蕾,等.阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与高血压关系的研究进展[J].中国老年学杂志,2013,12(24):6337-6338.

[3] 赵鹏展,胡克,崔忠惠,等.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者呼出气冷凝液中 TNF- α 、IL-6 的研究[J].临床肺科杂志,2011,16(4):620-622.

[4] 中华医学会呼吸病学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 年修订版)[J].柳州医学,2012,35(3):162-165.

[5] Cavieres V,Valdes K,Moreno B,et al. Vascular hypercontractility and endothelial dysfunction before development of atherosclerosis in moderate dyslipidemia:role for nitric oxide and interleukin-6[J]. Am J Cardiovasc Dis, 2014,4(3):114-122.

[6] Nieto FJ,Young TB,Lind BK,et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study[J]. JAMA, 2000,283(14):1829-1836.

[7] Robador PA,San José G,Rodríguez C,et al. HIF-1-mediated up-regulation of cardiotrophin-1 is involved in the survival response of cardiomyocytes to hypoxia[J]. Cardiovasc Res, 2011,92(2):247-255.

[8] Calabro P,Limongelli G,Riegler L,et al. Novel insights into the role of cardiotrophin-1 in cardiovascular diseases[J]. J Mol Cell Cardiol, 2009,46(2):142-148.

[9] Song KX,Wang SX,Huang BH,et al. Plasma cardiotrophin-1 levels are associated with hypertensive heart disease;a meta-analysis[J]. J Clin Hypertens, 2014,16(9):686-692.

[10] 罗秀英,张松.心肌营养素-1 在心血管疾病中的作用及进展[J].心血管病学进展,2009,30(S1):59-62.

[11] 刘玉峰,牛丽丽,胡保奎.心肌营养素 1 血浆水平对慢性心力衰竭诊断的临床价值研究[J].医学综述,2013,19(1):165-167.

[12] 李南方,汪迎春.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征导致高血压的机制[J].医学与哲学,2013,34(5):10-11.

[13] 陈聆,叶亮,马冠华,等.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并高血压患者血清白介素-6 及危险因素研究[J].诊断学理论与实践,2009,8(6):605-608.

(收稿日期:2015-07-25 修回日期:2015-09-20)

(上接第 629 页)

原菌分布及耐药性分析[J].检验医学与临床,2013,10(24):3265-3267.

[6] Nagy Z,Horváth O,Kádas J,et al. D-dimer as a potential prognostic marker[J]. Pathol Oncol Res, 2012,18(3):669-674.

[7] Wannamethee SG,Whincup PH,Lennon L,et al. Associations between fibrin D-dimer, markers of inflammation, incident self-reported mobility limitation, and all-cause mortality in older men[J]. J AM Geriatr Soc, 2014,62(12):2357-2362.

[8] Fukuoka H,Takeuchi T,Matsumoto R,et al. D-dimer as a significant marker of deep vein thrombosis in patients with subclinical or overt Cushing's syndrome[J]. Endocr J, 2014,61(10):1003-1010.

[9] 王书侠,陈芳芳,李晓军. B 细胞免疫调控在 SLE 中的作用[J].细胞与分子免疫学杂志,2008,24(11):1121-1122.

[10] Jain S,Sinha S,Sharma SK,et al. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis;a prospective observational study[J]. BMC Res Notes, 2014,7(1):458.

[11] 张伟,林兆奋,瞿金龙,等.急诊感染患者凝血障碍与脓毒症严重程度的关系[J].中华急诊医学杂志,2012,21(2):123-127.

[12] Wannamethee SG,Whincup PH,Lennon L,et al. Associations between fibrin D-dimer, markers of inflammation, incident self-reported mobility limitation, and all-cause mortality in older men[J]. J AM Geriatr Soc, 2014,62(12):2357-2362.

(收稿日期:2015-06-25 修回日期:2015-09-15)