

# 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者 IGF-1 水平和骨密度相关性研究

谷君 权玉玲 任卫东 张志英 董运成 许峥嵘 史丽

**【摘要】 目的** 观察不同程度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者骨密度变化及与胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的关系。**方法** 根据呼吸暂停低通气指数(AHI)将46例男性OSAHS患者分为3组:轻度OSAHS组( $5 \text{次/h} \leq \text{AHI} < 15 \text{次/h}$ )16例、中度OSAHS组( $15 \text{次/h} \leq \text{AHI} < 30 \text{次/h}$ )16例、重度OSAHS组( $\text{AHI} \geq 30 \text{次/h}$ )14例。选择健康男性体检者16名为正常对照组。用化学发光法测定IGF-1水平、双能X线骨密度仪测定骨密度,进行组间比较及与AHI的相关性分析。**结果** 与正常对照组相比,中、重度OSAHS患者腰椎及股骨颈骨密度降低( $F = 19.614, 22.337, P$ 均 $< 0.05$ );OSAHS患者IGF-1水平显著降低,且随着病情加重逐渐降低,差异均有统计学意义( $F = 39.615, P = 0.000$ )。对于OSAHS患者,IGF-1与AHI呈负相关( $r = -0.301, P < 0.01$ ),体重指数与AHI呈正相关( $r = 0.269, P < 0.05$ )。IGF-1与AHI呈负相关( $r = -0.301, P < 0.01$ )。**结论** OSAHS患者骨密度降低,IGF-1可能在其骨代谢变化中起重要作用。

**【关键词】** 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;骨密度;胰岛素样生长因子-1

**基金项目:**张家口市科技攻关项目(1321082D)

**Relationship between IGF-1 and bone mineral density in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome** Gu Jun\*, Quan Yuling, Ren Weidong, Zhang Zhiying, Dong Yuncheng, Xu Zhengrong, Shi Li. \* Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

Corresponding author: Gu Jun, Email: gujun330@126.com

**【Abstract】 Objective** To explore the changes of bone mineral density and its relationship between insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in patients with different degree of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods** A total of 46 male patients with OSAHS were divided into three groups based on the apnea hypopnea index (AHI): 16 patients in mild OSAHS group ( $5 \text{ times/h} \leq \text{AHI} < 15 \text{ times/h}$ ), 16 patients in moderate OSAHS group ( $15 \text{ times/h} \leq \text{AHI} < 30 \text{ times/h}$ ), 14 patients in severe OSAHS group ( $\text{AHI} \geq 30 \text{ times/h}$ ). Another 16 male health people undertaken medical examination were also recruited as normal control group. Serum IGF-1 was examined with chemiluminescence assay. Bone mineral density was examined with dual energy X ray absorptiometry. The results were compared among groups and their correlation with AHI was analyzed. **Results** Compared with normal control group, bone mineral density of lumbar spine and femoral neck in mild and severe OSAHS group were significantly lower ( $F = 19.614, 22.337, \text{all } P < 0.014$ ). The level of IGF-1 in different OSAHS groups was significantly decreased, which was gradually decreased with the aggravation of OSAHS ( $F = 39.615, P = 0.000$ ). The correlation between IGF-1 and AHI was negative ( $r = -0.301, P < 0.001$ ), correlation between body mass index and AHI was positive ( $r = 0.269, P < 0.05$ ), and IGF-1 was inversely associated with AHI ( $r = -0.301, P < 0.01$ ). **Conclusion** Bone mineral density of patients with OSAHS is decreased, and IGF-1 may play an important role in the changes of bone metabolism.

**【Key words】** Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; Bone mineral density; Insulin-like growth factor-1

**Fund program:** The Scientific and Technological Project of Zhangjiakou City (1321082D)

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 以夜间低氧血症和睡眠结构紊乱为主要特征,可累及机体多个系统,常见于中老年人,但目前有年轻化趋势,且越来越为内分泌医师所重视。最新研究报告 OSAHS 可导致骨代谢异常,增加骨质疏松风险,但机制尚不明确<sup>[1]</sup>。既往研究证实,缺氧和睡眠结构紊乱也可影响人胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 的正常分泌<sup>[2]</sup>。而 IGF-1 在骨骼生长及骨重建中起重要作用,因此推测 OSAHS 患者夜间反复的睡眠中断和间歇性缺氧可能通过引起 IGF-1 的异常分泌影响骨密度,最终导致骨质疏松的发生。然而,此方面的研究目前在国内、外尚未见报道,本研究通过观察 OSAHS 患者血清 IGF-1 的变化以及其与骨密度变化的关系,阐述 IGF-1 在 OSAHS 患者骨密度改变中的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象 为排除女性雌激素对骨密度的影响,选择 2011 年—2013 年耳鼻喉科门诊就诊并行多导睡眠仪监测 (PSG) 确诊为 OSAHS 的男性患者 46 例,根据呼吸暂停低通气指数 (AHI) 分为:轻度 OSAHS 组 (5 次/h ≤ AHI < 15 次/h) 16 例,年龄 (48.6 ± 8.1) 岁;中度 OSAHS 组 (15 次/h ≤ AHI < 30 次/h) 16 例,年龄 (49.2 ± 5.9) 岁;重度 OSAHS 组 (AHI ≥ 30 次/h) 14 例,年龄 (48.7 ± 6.8) 岁。正常对照组为在河北北方学院附属第一医院体检的健康男性,共 16 名,年龄 (49.1 ± 7.7) 岁。OSAHS 的诊断标准参考《OSAHS 诊治指南》<sup>[3]</sup>。所有入选者均排除糖尿病、高血压、自身免疫性疾病、慢性阻塞性肺疾病、骨折及腰椎骨质增生等,未服用对骨代谢可能有影响的食物及药物,如钙剂、维生素 D、双膦酸盐及糖皮质激素等。用双能 X 线骨密度仪测定骨密度,同时测定骨代谢指标:血钙、磷、碱性磷酸酶 (ALP)、IGF-1,以及夜间最低氧饱和度 (SaO<sub>2min</sub>)。本研究获得河北北方学院附属第一医院伦理委员会的批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 检测指标及方法 所有研究对象接受整夜 PSG (中国北京众百合诚技术开发有限公司 S-2000 型),记录 AHI 和 SaO<sub>2min</sub>。次日清晨空腹采静脉血

3 ~ 5 ml,经离心分离血清,置 -80℃ 冰箱保存备用,用化学发光法测定血清钙、磷、ALP、IGF-1 的浓度。骨密度测定用美国 Hologic-2000 双能 X 线骨密度仪测定,以 g/cm<sup>2</sup> 表示。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 医学统计软件对所有数据进行统计学分析,正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示。各组数据经正态分布和方差齐性检验后,多组比较采用单因素方差分析,组间两两比较,比较采用 *LSD-t* 检验。各指标的相关性采用 *Spearson* 分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般情况比较 4 组受试者年龄比较,差异均无统计学意义 (*P* > 0.05); AHI 随着 OSAHS 严重程度的增加逐渐升高,而 SaO<sub>2min</sub> 逐渐降低 (*P* 均 < 0.01); 与正常对照组相比,轻度 OSAHS 组体重指数差异无统计学意义 (*P* > 0.05),中度 OSAHS 组体重指数较高 (*P* < 0.05); 与正常对照组及轻度 OSAHS 组相比,重度 OSAHS 组体重指数较高 (*P* < 0.01),见表 1。

2.2 各组生化指标比较 各组间血钙、磷、ALP 差异无统计学意义;轻、中、重度 OSAHS 组与正常对照组相比,随着病情程度的加重,血清 IGF-1 水平逐渐降低,组间比较差异均有统计学意义 (*P* < 0.01),见表 2。

2.3 各组骨密度比较 与正常对照组相比,轻度 OSAHS 组骨密度差异无统计学意义;与轻度 OSAHS 组及正常对照组相比,中、重度 OSAHS 组骨密度均明显降低 (*P* < 0.05),见表 2。

2.4 相关性分析 *Pearson* 相关性分析结果显示,血清 IGF-1 与 AHI 呈负相关 (*r* = -0.301, *P* < 0.01),体重指数与 AHI 呈正相关 (*r* = 0.269, *P* < 0.05),骨密度与 AHI 无显著相关性。

3 讨论

目前,OSAHS 已成为临床常见疾病,且大量研究已证实,其可引起心血管、脑血管、肾脏、神经及内分泌代谢紊乱,导致多器官损害。国外曾有研究表明,低氧与骨质疏松有密切关系,低氧通过多种途径影响骨代谢<sup>[4]</sup>。目前关于 OSAHS 是否因长期低氧状

表 1 4 组受试者一般情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄 (岁)	AHI (次/h)	SaO <sub>2min</sub> (%)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
正常对照组	16	49.1 ± 7.7	1.83 ± 1.16	91.82 ± 2.77	24.27 ± 1.83
轻度 OSAHS 组	16	48.6 ± 8.1	13.25 ± 3.72 <sup>b</sup>	89.03 ± 3.05 <sup>a</sup>	25.94 ± 2.17
中度 OSAHS 组	16	49.2 ± 5.9	25.50 ± 5.82 <sup>bd</sup>	82.22 ± 3.12 <sup>bd</sup>	26.31 ± 2.50 <sup>a</sup>
重度 OSAHS 组	14	48.7 ± 6.8	49.16 ± 9.98 <sup>bde</sup>	60.59 ± 4.81 <sup>bde</sup>	28.50 ± 3.05 <sup>bce</sup>
<i>F</i> 值		7.217	48.431	31.527	26.568
<i>P</i> 值		0.210	0.000	0.000	0.003

注:与正常对照组相比,<sup>a</sup>*P* < 0.05, <sup>b</sup>*P* < 0.01;与轻度 OSAHS 组相比,<sup>c</sup>*P* < 0.05, <sup>d</sup>*P* < 0.01;与中度 OSAHS 组相比,<sup>e</sup>*P* < 0.05;OSAHS:阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;AHI:呼吸暂停低通气指数;SaO<sub>2min</sub>:夜间最低氧饱和度;BMI:体重指数

表 2 4 组受试者生化指标及骨密度测定结果(  $\bar{x} \pm s$  )

组别	例数	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	ALP (U/L)	IGF-1 (mmol/L)	BMD L <sub>1-4</sub> (g/cm <sup>2</sup> )	BMD Neck (g/cm <sup>2</sup> )
正常对照组	16	2.35 ± 0.23	1.24 ± 0.17	71.3 ± 11.2	77.13 ± 21.37	0.98 ± 0.10	0.91 ± 0.11
轻度 OSAHS 组	16	2.33 ± 0.19	1.26 ± 0.16	68.5 ± 13.1	62.37 ± 17.55 <sup>a</sup>	0.95 ± 0.12	0.90 ± 0.08
中度 OSAHS 组	16	2.29 ± 0.27	1.28 ± 0.22	67.9 ± 16.7	49.01 ± 18.02 <sup>bc</sup>	0.86 ± 0.11 <sup>ac</sup>	0.84 ± 0.06 <sup>ac</sup>
重度 OSAHS 组	14	2.30 ± 0.35	1.27 ± 0.21	71.5 ± 11.2	34.69 ± 20.18 <sup>bde</sup>	0.79 ± 0.07 <sup>bce</sup>	0.78 ± 0.09 <sup>bce</sup>
F 值		2.981	2.173	4.012	39.615	19.614	22.337
P 值		0.062	0.075	0.085	0.000	0.048	0.014

注:与正常对照组相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与轻度OSAHS组相比,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,<sup>d</sup> $P < 0.01$ ;与中度OSAHS组相比,<sup>e</sup> $P < 0.05$ ;OSAHS:阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;Ca:钙;P:磷;ALP:碱性磷酸酶;IGF-1:胰岛素样生长因子-1;BMD L<sub>1-4</sub>:腰椎<sub>1-4</sub>骨密度;BMD Neck:股骨颈骨密度

态影响骨密度变化及其发生机制的研究甚少,且无定论。

本研究显示,与正常对照相比,轻度OSAHS组骨密度有所降低,但差异无统计学意义,而中、重度OSAHS组骨密度明显降低,说明OSAHS患者所存在的夜间间歇性低氧可能导致骨密度的改变,表明OSAHS患者将来发生骨质疏松的危险增加。

研究同时发现,OSAHS患者血清IGF-1水平较正常对照组明显降低,且随着OSAHS病情程度的加重逐渐降低,与AHI呈负相关。提示OSAHS患者血清IGF-1的合成与分泌受到抑制,且与其低氧程度有关。Yeh等<sup>[5]</sup>研究认为,OSAHS患者IGF-1水平降低的原因可能为低氧影响了IGF-1 mRNA的转录水平和转录后的翻译水平。另外,体重指数对IGF-1也存在影响,肥胖者存在的胰岛素抵抗可降低IGF-1水平,同时肥胖者常伴有生长激素/IGF-1轴异常,也会使IGF-1分泌减少<sup>[6-8]</sup>。本研究显示,OSAHS患者体重指数大于正常对照组,因而,OSAHS患者夜间低氧及肥胖状态可能共同导致了IGF-1水平的下降。

进一步分析骨密度改变、IGF-1水平与AHI的关系发现,与正常对照组相比,轻度OSAHS组骨密度轻度下降( $P > 0.05$ ),而血清IGF-1明显降低( $P < 0.05$ ),且血清IGF-1与AHI呈负相关,表明轻度OSAHS患者骨密度未发生改变时,IGF-1已明显降低,且随着OSAHS病情的加重而加重,逐渐出现骨密度的改变甚至骨质疏松。与此同时,骨密度与AHI没有相关性。其原因可能为骨骼主要以胶原蛋白、钙等为原料,在成骨、破骨细胞的参与下,不断进行骨吸收和骨重建,从而进行骨骼的不断更新。骨的一个代谢周期一般需要3~4个月,而OSAHS存在缺氧时即影响IGF-1 mRNA的转录、翻译使其水平下降,故推测对于OSAHS患者骨密度变化晚于IGF-1水平改变。因此,IGF-1在OSAHS患者低氧导致骨密度改变的机制中发挥着必不可少的作用。其作用机制可能为:IGF-1是骨骼中重要的生长因子之一,可同时作用于成骨及破骨细胞。IGF-1一方面刺激破骨细胞的活性和增加其数目,加快骨吸收;另一方面刺激前成骨细胞增殖及向成骨细胞的分化,增强成骨

细胞的活性,促进ALP、I型胶原、骨钙素等成骨标志物的表达,加快骨形成。但其对破骨细胞的作用远小于对成骨细胞作用<sup>[9]</sup>。故IGF-1降低可直接影响骨代谢,成为OSAHS患者发生骨质疏松的始动环节<sup>[10]</sup>。

综上所述,本研究提示OSAHS患者血清IGF-1水平明显降低,可能是导致OSAHS患者骨密度改变及骨质疏松发生的机制之一。在临床使用骨密度仪对OSAHS患者进行检测及病情观察,有利于患者的治疗、疗效评估,也可以考虑通过积极提高IGF-1水平来干预OSAHS患者骨质疏松的发生及发展,提高患者的生活质量。

参 考 文 献

[1] Yen CM, Kuo CL, Lin MC, et al. Sleep disorders increase the risk of osteoporosis: a nationwide population-based cohort study [J]. Sleep Med, 2014, 15 (11): 1339-1344. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.07.005.

[2] Dündar B, Akçoral A, Saylam G, et al. Chronic hypoxemia leads to reduced serum IGF-I levels in cyanotic congenital heart disease [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2000, 13 (4): 431-436.

[3] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组. 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]. 中国结核和呼吸杂志, 2012, 35 (1): 9-12. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.01.006.

[4] Park JH, Park BH, Kim HK, et al. Hypoxia decreases Runx2/Cbfa1 expression in human osteoblast-like cells [J]. Mol Cell Endocrinol, 2002, 192 (1-2): 197-203.

[5] Yeh LC, Ma X, Matheny RW, et al. Protein kinase D mediates the synergistic effects of BMP-7 and IGF-1 on osteoblastic cell differentiation [J]. Growth Factors, 2010, 28 (5): 318-328. DOI: 10.3109/08977191003766874.

[6] 阮玉婷, 孙嘉, 蔡德鸿. 肥胖与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2012, 32 (4): 234-238. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2012.04.005.

[7] Thomas GA, Kraemer WJ, Comstock BA, et al. Obesity, growth hormone and exercise [J]. Sports Med, 2013, 43 (9): 839-849. DOI: 10.1007/s40279-013-0064-7.

[8] Fidan Yaylali G, Akin F, Turgut S, et al. IGF-1 gene polymorphism in obese patients with insulin resistance [J]. Mol Biol Rep, 2010, 37 (1): 529-533. DOI: 10.1007/s11033-009-9729-6.

[9] Al-Kharobi H, El-Gendy R, Devine DA, et al. The role of the insulin-like growth factor (IGF) axis in osteogenic and odontogenic differentiation [J]. Cell Mol Life Sci, 2014, 71 (8): 1469-1476. DOI: 10.1007/s00018-013-1508-9.

[10] 郭应龙. 老年男性骨质疏松患者血清胰岛素样生长因子、内皮素与骨钙素及骨转换生化指标的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015 (2): 132-134. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2015.02.002.