

· 论著 · 阻塞性睡眠呼吸暂停专题研究 ·

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者脂肪因子 Metrnl 水平及其与炎症和胰岛素抵抗的关系研究



扫描二维码
查看原文

胡佳玉, 任丽珏, 靳欢欢, 孙婷婷, 靳美娜, 周雪利, 魏翠英*

【摘要】 背景 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)患者体内存在严重的多系统代谢紊乱, OSAS与多种代谢性疾病的共患病率高且预后差, 脂肪因子Metrnl是新发现的调节脂质、糖脂代谢的靶点, Metrnl与OSAS及其所致代谢紊乱的关系鲜见报道。目的 观察OSAS患者体内脂肪因子Metrnl差异, 探讨其与OSAS所致炎症和胰岛素抵抗的关系。方法 选取2021—2022年在内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院老年科住院和体检的研究对象119例, 依据标准多导睡眠监测结果分为轻度OSAS组31例, 中重度OSAS组26例, 对照组62例。收集3组研究对象的一般资料, 测定其空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、尿酸(UA)、Metrnl、核因子 κ B(NF- κ B)、白介素(IL)-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-10、IL-4水平, 采用稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)评估胰岛素抵抗。结果 中重度OSAS组BMI高于对照组、轻度OSAS组($P<0.05$); 中重度OSAS组FINS高于轻度OSAS组、对照组, 轻度OSAS组FINS高于对照组($P<0.05$); 中重度OSAS组Metrnl水平低于轻度OSAS组、对照组, 轻度OSAS组Metrnl水平低于对照组($P<0.01$); 轻度OSAS组和中重度OSAS组NF- κ B、TNF- α 、IL-6、HOMA-IR高于对照组, 中重度OSAS组TNF- α 、HOMA-IR高于轻度OSAS组、对照组, 轻度OSAS组TNF- α 、HOMA-IR高于对照组($P<0.01$)。轻度OSAS组和中重度OSAS组IL-10低于对照组($P<0.01$)。偏相关分析结果显示Metrnl水平与NF- κ B($r=-0.30$)、IL-6($r=-0.40$)、TNF- α ($r=-0.37$)、HOMA-IR($r=-0.36$)、FBG($r=-0.32$)、HbA_{1c}($r=-0.33$)、AHI($r=-0.51$)呈负相关, 与IL-10($r=0.27$)呈正相关($P<0.05$)。多元线性回归显示IL-6、TNF- α 、HOMA-IR是Metrnl水平的影响因素($P<0.05$)。结论 OSAS患者的Metrnl水平降低, 并与OSAS的严重程度呈负相关; HOMA-IR、IL-6、TNF- α 是OSAS患者Metrnl水平的独立影响因素。

【关键词】 睡眠呼吸暂停, 阻塞性; 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; 脂肪因子; Metrnl; 炎症; 胰岛素抵抗

【中图分类号】 R 563.8 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0214

【引用本文】 胡佳玉, 任丽珏, 靳欢欢, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者脂肪因子Metrnl水平及其与炎症和胰岛素抵抗的关系研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(30): 3748-3752. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0214. [www.chinagp.net]

HU J Y, REN L J, JIN H H, et al. The level of adipokine Metrnl and its relationship with inflammation and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. Chinese General Practice, 2023, 26(30): 3748-3752.

The Level of Adipokine Metrnl and Its Relationship with Inflammation and Insulin Resistance in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome HU Jiayu, REN Lijue, JIN Huanhuan, SUN Tingting, JIN Meina, ZHOU Xueli, WEI Cuiying*

First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, China

*Corresponding author: WEI Cuiying, Professor; E-mail: weicuiying9@163.com

【Abstract】 **Background** Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients have severe multisystem metabolic disorders in the body, with a high comorbidity rate with various metabolic diseases and poor prognosis. The adipokine Metrnl is a newly identified target for regulating lipid and glycolipid metabolism. The correlation of Metrnl with OSAS and OSAS-related metabolic disorders has been rarely reported. **Objective** To observe the differences of adipokine Metrnl in patients with OSAS, and explore its relationship with inflammation and insulin resistance caused by OSAS. **Methods** A total of 119

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81660020); 内蒙古自治区科技计划项目(2021GG0219)

014010 内蒙古自治区包头市, 内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院

*通信作者: 魏翠英, 教授; E-mail: weicuiying9@163.com

本文数字出版日期: 2023-05-29

participants who were hospitalized and physically examined in the geriatric department of the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology from 2021 to 2022, were selected and divided into the mild OSAS group ($n=57$), moderate-to-severe OSAS group ($n=26$) and control group ($n=62$) according to the results of standard polysomnography monitoring. General data of the 3 groups was collected, including fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), glycosylated hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), uric acid (UA), Metrn1, nuclear factor- κ B (NF- κ B), IL-6, TNF- α , IL-10 and IL-4 levels. The homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) was used to assess insulin resistance. **Results** BMI in the moderate-to-severe OSAS group was higher than the control group and mild OSAS group ($P<0.05$); FINS level in the moderate-to-severe OSAS group was higher than the mild OSAS group and control group, and FINS level in the mild OSAS group was higher than the control group ($P<0.05$); Metrn1 level of the moderate-to-severe OSAS group was lower than the mild OSAS group and control group, and Metrn1 level in the mild OSAS group was lower than the control group ($P<0.01$); NF- κ B, TNF- α , IL-6, and HOMA-IR in the OSAS group were higher than the control group, TNF- α and HOMA-IR in the moderate-to-severe OSAS group were higher than the mild OSAS group and control group, TNF- α and HOMA-IR in the mild OSAS group were higher than the control group ($P<0.01$), IL-10 in the OSAS group was lower than the control group ($P<0.01$). Partial correlation analysis showed that Metrn1 level was negatively correlated with NF- κ B ($r=-0.30$), IL-6 ($r=-0.40$), TNF- α ($r=-0.37$), HOMA-IR ($r=-0.36$), FBG ($r=-0.32$), HbA_{1c} ($r=-0.33$) and AHI ($r=-0.51$), and positively correlated with IL-10 ($r=0.27$) ($P<0.05$). Multiple linear regression analysis showed that IL-6, TNF- α , HOMA-IR were independent influencing factors for Metrn1 level ($P<0.05$). **Conclusion** The expression level of Metrn1 is reduced in OSAS patients and negatively correlated with the severity of OSAS. HOMA-IR, IL-6, TNF- α are independent influencing factors for Metrn1 level in OSAS patients.

【Key words】 Sleep apnea, obstructive; Obstructive sleep apnea syndrome; Adipokines; Metrn1; Inflammation; Insulin resistance

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (OSAS) 是一种睡眠中反复打鼾、夜间间歇低氧、睡眠结构紊乱的慢性疾病, 以慢性间歇低氧为主要病理生理特征, 参与神经、呼吸、内分泌代谢等多系统疾病的发生发展, 进而损害肝脏、脑、心脏、肾脏等器官^[1]。临床上常见 OSAS 与代谢综合征并存现象, 共病患者发生心脑血管不良事件、猝死的风险显著提高^[2]。OSAS 与肥胖密切相关, 相关资料显示, 40% 的肥胖者患有 OSAS^[3-4]。脂肪组织除了可以储存热量外, 还可以释放具有生物活性的脂肪因子^[5]。Metrn1 是一种新型的脂肪因子, 可在寒冷条件下由脂肪组织产生^[6], 已有研究证实 Metrn1 可参与机体代谢疾病的调节, 脂肪因子 Metrn1 在 OSAS 患者的表达水平如何, 与炎症和胰岛素抵抗关系怎样均鲜有文献报道。本研究拟观察 OSAS 患者 Metrn1 水平, 探讨其与炎性标志物、胰岛素抵抗的关系, 以丰富相关机制, 为治疗及新药研发靶点的筛选提供思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2021—2022 年在内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院老年科住院及本院体检的研究对象 119 例, 依据标准多导睡眠监测结果分为对照组 62 例, 轻度 OSAS 组 31 例 [呼吸暂停通气指数 (apnea hypopnea index, AHI): 5~15 次/h], 中重度 OSAS 组 26 例 (AHI>15 次/h)。OSAS 诊断及分型依据《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南 (2011 年修

订版)》^[7]。排除标准: (1) 合并有严重的心、肺、肝、肾等脏器功能不全及各系统急危重症者; (2) 存在感染、手术、出血、疼痛等应激状态者; (3) 患有风湿免疫性疾病、恶性肿瘤、神经、精神疾病者。研究对象均知情同意, 研究方案经内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院伦理委员会审核批准 (伦理号: 2023007)。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料和生化指标的收集与检测 收集所有研究对象的年龄、性别、身高、体质量等, 计算 BMI。睡眠呼吸监测采用 SLEEP FAIRY 多导睡眠监测仪 SF-A30 监测, 监测至少连续 7 h, 同时记录所有研究对象的 AHI。生化指标检测: 空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、尿酸 (uric acid, UA) 使用 BECKMAN COULTER.AU5800 全自动生化分析仪测定; 糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin A_{1c} , HbA_{1c}) 采用爱科来糖化检测仪 HA-8180 检测。

1.2.2 血清脂肪因子 Metrn1、炎症因子的检测 清晨空腹采集肘部静脉血 5 mL, 以 3 000 r/min 离心 10 min (离心半径 8 cm), 使用 ELISA 法检测血清 Metrn1、核因子 κ B (NF- κ B)、白介素 (IL)-6、肿瘤坏死因子

α (TNF- α)、IL-10、IL-4 水平, 检测试剂盒均由泉州市九邦生物科技有限公司提供, 操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.3 胰岛素抵抗的评估 采用稳态模型评估法 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) 评估胰岛素抵抗, $HOMA-IR = (FINS \times FBG) / 22.5$ 。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析, 符合正态分布的计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用方差分析, 组间两两比较采用 LSD-*t* 检验, 不符合正态分布的资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间两两比较采用秩和检验; 采用偏相关分析探讨 Metrn1 水平与其他指标的相关性; 采用多元线性回归分析探讨 OSAS 患者 Metrn1 水平的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组一般资料和生化指标的比较 3组 BMI、FINS 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。中重度 OSAS 组 BMI 高于对照组、轻度 OSAS 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 轻度 OSAS 组和对照组 BMI 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。中重度 OSAS 组 FINS 高于轻度 OSAS 组、对照组, 轻度 OSAS 组 FINS 高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。3组性别、年龄、TC、TG、LDL-C、HDL-C、UA、FBG、HbA_{1c} 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 3组 Metrn1 水平、炎症因子、HOMA-IR 比较

3组 Metrn1、NF- κ B、TNF- α 、IL-6、HOMA-IR、IL-10 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。中重度 OSAS 组 Metrn1 水平低于轻度 OSAS 组、对照组, 轻度 OSAS 组 Metrn1 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 轻度 OSAS 组和中重度 OSAS 组 NF- κ B、TNF- α 、IL-6、HOMA-IR 高于对照组, 中重度 OSAS 组 TNF- α 、HOMA-IR 高于轻度 OSAS 组、对照组, 轻度 OSAS 组 TNF- α 、HOMA-IR 高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。轻度 OSAS 组和中重度 OSAS 组 IL-10 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。3组 IL-4 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.3 Metrn1 水平与炎症因子、HOMA-IR 的相关性分析

控制 BMI、炎症因子、HOMA-IR 后, Metrn1 水平与 AHI 呈负相关 ($P < 0.05$), 控制年龄、BMI、HOMA-IR 后, Metrn1 水平与促炎因子 NF- κ B、IL-6、TNF- α 呈负相关, 与抑炎因子 IL-10 呈正相关 ($P < 0.05$); 控制年龄、NF- κ B、炎症因子、BMI 后, Metrn1 水平与 HOMA-IR、FBG、HbA_{1c} 呈负相关 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 影响 Metrn1 水平的多元线性回归分析 以 Metrn1 水平为因变量 (赋值: 实测值), 年龄、BMI、FBG、TC、TG、LDL-C、HDL-C、UA、FINS、Metrn1、NF- κ B、IL-6、TNF- α 、IL-10、IL-4、HOMA-IR (赋值: 均为实测值) 和性别 (赋值: 男 = 1, 女 = 2) 为自变量进行单因素分析, 将其中 $P < 0.01$ 的指标纳入多元线性回归分析; 以 Metrn1 水平为因变量 (赋值: 实测值), 以 BMI、HbA_{1c}、NF- κ B、IL-6、TNF- α 、IL-

表 1 3组一般资料、生化指标比较
Table 1 Comparison of general data and biochemical indexes among the three groups

分组	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	FBG [$M (P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	UA (mmol/L)	FINS (μ U/mL)	HbA _{1c} [$M (P_{25}, P_{75})$, %]
对照组	62	41/21	59.3 ± 12.2	24.6 ± 3.6	6.4 (5.3, 9.7)	4.25 ± 1.42	1.82 ± 1.51	2.68 ± 1.28	1.13 ± 0.38	369.73 ± 110.53	4.74 ± 2.66	6.9 (5.9, 8.9)
轻度 OSAS 组	31	24/7	54.7 ± 11.8	26.0 ± 3.6	8.0 (5.3, 11.5)	4.54 ± 1.09	2.17 ± 1.29	2.98 ± 0.99	1.09 ± 0.28	377.13 ± 96.27	6.36 ± 2.42 ^a	8.3 (5.6, 9.7)
中重度 OSAS 组	26	20/6	56.3 ± 9.0	29.0 ± 3.8 ^{ab}	6.0 (4.9, 7.3)	4.37 ± 0.96	2.38 ± 1.99	2.76 ± 0.88	1.03 ± 0.32	398.04 ± 87.42	10.50 ± 3.15 ^{ab}	6.4 (5.5, 8.3)
检验统计量值		4.66 ^d	1.76	13.19	3.46 ^c	0.58	1.28	0.74	0.82	0.70	41.27	1.68 ^c
<i>P</i> 值		0.10	0.18	<0.01	1.77	0.56	0.28	0.48	0.44	0.50	<0.01	0.43

注: FBG=空腹血糖, FINS=空腹胰岛素, TC=总胆固醇, TG=三酰甘油, LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇, HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇, UA=尿酸, HbA_{1c}=糖化血红蛋白; ^a表示与对照组比较 $P < 0.05$, ^b表示与轻度 OSAS 组比较 $P < 0.05$; ^c为 *Z* 值, ^d为 χ^2 值, 余检验统计量值为 *F* 值。

表 2 3组脂肪因子 Metrn1、炎症因子、HOMA-IR 比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of adipokine Metrn1, inflammatory factor and HOMA-IR among the three groups

分组	例数	Metrn1 (ng/L)	NF- κ B (ng/L)	IL-6 (ng/L)	TNF- α (ng/L)	IL-10 (ng/L)	IL-4 (ng/L)	HOMA-IR
对照组	62	69.95 ± 9.29	860.85 ± 113.42	32.28 ± 5.10	51.51 ± 7.63	610.22 ± 71.55	26.26 ± 5.86	1.46 ± 0.76
轻度 OSAS 组	31	56.59 ± 6.65 ^a	1 003.52 ± 106.53 ^a	36.91 ± 5.07 ^b	58.11 ± 8.37 ^b	558.15 ± 97.96 ^a	26.26 ± 6.90	2.12 ± 0.49 ^a
中重度 OSAS 组	26	53.29 ± 6.43 ^{ab}	1 020.72 ± 133.85 ^a	39.23 ± 6.36 ^a	66.09 ± 9.48 ^{ab}	565.73 ± 99.01 ^a	25.18 ± 5.85	2.99 ± 1.17 ^{ab}
<i>F</i> 值		51.02	24.96	19.95	29.29	5.97	0.36	33.74
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.70	<0.01

注: NF- κ B=核因子 κ B, IL=白介素, TNF- α =肿瘤坏死因子 α , HOMA-IR=稳态模型评估法; ^a表示和对照组比较 $P < 0.01$, ^b表示与轻度组相比较 $P < 0.01$ 。

表3 Metrn1 与其他指标的相关性分析

Table 3 Correlation analysis between Metrn1 and other indicators

指标	控制因素	r 值	P 值
AHI	炎症因子、BMI、HOMA-IR	-0.51	<0.01
NF-κ B	年龄、BMI、HOMA-IR	-0.30	0.01
IL-6	年龄、BMI、HOMA-IR	-0.40	<0.01
TNF-α	年龄、BMI、HOMA-IR	-0.37	<0.01
IL-10	年龄、BMI、HOMA-IR	0.27	<0.01
HOMA-IR	炎症因子、BMI	-0.36	<0.01
FBG	炎症因子、BMI	-0.32	<0.01
HbA _{1c}	炎症因子、BMI	-0.33	<0.05

注: AHI= 呼吸暂停通气指数。

10、HOMA-IR 为自变量(赋值:均为实测值)进行多元线性回归分析显示, HOMA-IR、IL-6、TNF-α 进入了方程($Metrn1=102.534^{-3.735} \times HOMA-IR^{-0.51} \times IL-6^{-0.253} \times TNF-\alpha$), 是 OSAS 患者 Metrn1 水平的影响因素($P<0.05$, $R^2=0.407$)。

3 讨论

OSAS 的主要病理生理特征是间歇性低氧导致的睡眠碎片化。睡眠不足可导致食欲增加及肥胖^[8], 进而增加机体交感神经兴奋、氧化应激、全身炎症^[9]等反应引发机体代谢紊乱, 亦是代谢综合征共同的发病机制^[10]。因此改善 OSAS 病情及减轻 OSAS 引起的代谢紊乱十分重要。近年来, 有学者发现脂肪因子在调节代谢疾病中起重要作用, 脂肪因子促进脂肪细胞的分化、脂解^[11], 影响糖脂代谢^[12], 参与炎症反应、免疫应答^[13], 与 OSAHS、肥胖的发生有密切联系^[14], 是近年的学术热点问题。有研究证实, 脂肪因子 Metrn1 通过加强体内白色脂肪棕色化的基因表达, 调节免疫-脂肪相互作用来促进米色脂肪产热, 诱导白色脂肪棕色化, 参与机体的脂质调节^[15]; Metrn1 在拮抗肥胖诱导的胰岛素抵抗等方面发挥重要作用; Metrn1 参与 2 型糖尿病和肥胖等代谢性疾病及炎症性肠病、脓毒症、关节炎、慢性阻塞性肺疾病和冠心病等炎症相关疾病发病过程^[16]。因此推测 Metrn1 可能与 OSAS 的发生、发展相关, 或许可减轻 OSAS 体内代谢紊乱。

本研究发现, OSAS 组 Metrn1 水平显著低于对照组, 且 Metrn1 水平与 AHI 水平呈负相关, 随着 OSAS 病情加重 Metrn1 进一步降低, 提示 OSAS 抑制了 Metrn1 的表达。OSAS 组促炎因子 NF-κ B、TNF-α、IL-6 均显著高于对照组^[17-18], 且 Metrn1 水平与促炎因子 NF-κ B、TNF-α、IL-6 均呈负相关, 与抑炎因子 IL-10 呈正相关, 与 IL-4 无相关性。李燕等^[19]报道, Metrn1 可以通过诱导 M2 型巨噬细胞活化, 促进抑炎因子如 IL-10、IL-4 的表达, 同时 M2 型巨噬细胞活化可以促进 Metrn1

的表达增加, 且与 IL-10 平行, 但这种反应会被诱导 M1 型促炎巨噬细胞分化的细胞因子干扰素 γ 抑制^[20]。JUNG 等^[21]报道, 给高脂喂养的小鼠注射重组 Metrn1 能够通过过氧化物酶增值剂激活受体 δ (peroxisome proliferators-activated receptor δ, PPAR δ) 途径抑制 NF-κ B 及促炎细胞因子的表达抑制炎症反应, 减少炎症因子 IL-6、TNF-α、单核细胞趋化因子 1 的分泌, 并以嗜酸粒细胞依赖的方式增加抗炎因子 IL-4 的水平, 提升脂肪组织中产热基因的表达。提示 Metrn1 参与了 OSAS 所致炎症的调控, 可能具有抑制作用。

本研究发现 OSAS 组 HOMA-IR 显著高于对照组, 同时发现 Metrn1 与 HOMA-IR 呈负相关, 与文献报道一致, LI 等^[20]报道高脂饮食喂养的小鼠, 在 Metrn1 基因敲除后, 胰岛素抵抗显著增加, 而 Metrn1 过表达则使高脂饮食或瘦素缺失引起的胰岛素抵抗显著降低, 提示 Metrn1 具有胰岛素增敏作用。提示 Metrn1 参与了 OSAS 所致胰岛素抵抗的调控, 可能具有抑制作用。

综上, OSAS 在促进炎症和胰岛素抵抗的同时抑制 Metrn1, Metrn1 与 AHI、炎症、胰岛素抵抗均呈独立负相关。推测高水平的 Metrn1 或许可以改善 OSAS 患者的炎症及胰岛素抵抗, 并降低 OSAS 的严重程度。

本研究同步检测了 OSAS 患者 Metrn1、炎症、胰岛素抵抗水平, 首次报道了 OSAS 与 Metrn1、炎症及胰岛素抵抗的关系, 未来可深入 Metrn1 功能的研究。本研究样本量较小, 为单中心横断面研究, 故 Metrn1 与 OSAS、炎症、胰岛素抵抗之间的因果关系尚不能明确, 后期还需要进一步的动物或细胞模型研究来阐明 Metrn1 在 OSAS 病理过程中的作用和机制。

作者贡献: 胡佳玉提出主要研究目标, 负责研究的构思与设计, 研究的实施, 撰写论文; 任丽珏进行论文修订; 靳欢欢、孙婷婷负责统计学指导; 靳美娜、周雪利进行数据收集, 以及图、表的绘制; 魏翠英负责文章质量控制与审查, 对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] DAULATZAI M A. Role of sensory stimulation in amelioration of obstructive sleep apnea [J]. Sleep Disord, 2011, 2011: 596879. DOI: 10.1155/2011/596879.
- [2] BENJAFIELD A V, AYAS N T, EASTWOOD P R, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis [J]. Lancet Respir Med, 2019, 7 (8): 687-698. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5.
- [3] KUVAT N, TANRIVERDI H, ARMUTCU F. The relationship between obstructive sleep apnea syndrome and obesity: a new perspective on the pathogenesis in terms of organ crosstalk [J]. Clin Respir J, 2020, 14 (7): 595-604. DOI: 10.1111/crj.13175.
- [4] 林俏丽, 李际强, 白晓辉, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综

- 合症患者外周血自噬相关分子和趋化因子的表达及临床意义 [J]. 西部医学, 2022, 34 (1): 79-83.
- [5] UNAMUNO X, GÓMEZ-AMBROSI J, RODRÍGUEZ A, et al. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity [J]. Eur J Clin Investig, 2018, 48 (9): e12997. DOI: 10.1111/eci.12997.
- [6] RUPÉREZ C, FERRER-CURRIU G, CERVERA-BAREA A, et al. Meteorin-like/Meteorin- β protects heart against cardiac dysfunction [J]. J Exp Med, 2021, 218 (5): e20201206. DOI: 10.1084/jem.20201206.
- [7] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011年修订版) // 第四届东北地区呼吸疾病学术会议暨吉林省第十一届呼吸病学年会论文集 [C]. 2012: 67-70.
- [8] GREER S M, GOLDSTEIN A N, WALKER M P. The impact of sleep deprivation on food desire in the human brain [J]. Nat Commun, 2013, 4: 2259. DOI: 10.1038/ncomms3259.
- [9] LI M, LI X Y, LU Y. Obstructive sleep apnea syndrome and metabolic diseases [J]. Endocrinology, 2018, 159 (7): 2670-2675. DOI: 10.1210/en.2018-00248.
- [10] BOVOLINI A, GARCIA J, ANDRADE M A, et al. Metabolic syndrome pathophysiology and predisposing factors [J]. Int J Sports Med, 2021, 42 (3): 199-214. DOI: 10.1055/a-1263-0898.
- [11] FU Y Y, HU B H, CHEN K L, et al. Chemerin induces lipolysis through ERK1/2 pathway in intramuscular mature adipocytes of dairy bull calves [J]. J Cell Biochem, 2019, 120 (2): 1122-1132. DOI: 10.1002/jcb.27506.
- [12] JIANG Z W, ZHAO M, VOILQUIN L, et al. Isthmin-1 is an adipokine that promotes glucose uptake and improves glucose tolerance and hepatic steatosis [J]. Cell Metab, 2021, 33 (9): 1836-1852.e11. DOI: 10.1016/j.cmet.2021.07.010.
- [13] KAWAI T, AUTIERI M V, SCALIA R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2021, 320 (3): C375-391. DOI: 10.1152/ajpcell.00379.2020.
- [14] CELIKHISAR H, ILKHAN G D. Alterations in serum adiponin, adiponectin, and proinflammatory cytokine levels in OSAS [J]. Can Respir J, 2020, 2020: 2571283. DOI: 10.1155/2020/2571283.
- [15] WANG W S, SEALE P. Control of brown and beige fat development [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2016, 17 (11): 691-702. DOI: 10.1038/nrm.2016.96.
- [16] RAO R R, LONG J Z, WHITE J P, et al. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis [J]. Cell, 2014, 157 (6): 1279-1291. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.065.
- [17] LU D, LI N, YAO X, et al. Potential inflammatory markers in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome [J]. Bosn J Basic Med Sci, 2017, 17 (1): 47-53.
- [18] NOWAKOWSKI S, MATTHEWS K A, VON KÄNEL R, et al. Sleep characteristics and inflammatory biomarkers among midlife women [J]. Sleep, 2018, 41 (5): zsy049. DOI: 10.1093/sleep/zsy049.
- [19] 李燕, 薛灏, 陈丝丝, 等. IL-41/Metrl 的生物学特性及在代谢与炎症相关疾病中的作用 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2020, 47 (12): 1285-1293. DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0145.
- [20] LI Z Y, SONG J, ZHENG S L, et al. Adipocyte metrl antagonizes insulin resistance through PPAR γ signaling [J]. Diabetes, 2015, 64 (12): 4011-4022. DOI: 10.2337/db15-0274.
- [21] JUNG T W, PYUN D H, KIM T J, et al. Meteorin-like protein (METRNL)/IL-41 improves LPS-induced inflammatory responses via AMPK or PPAR δ -mediated signaling pathways [J]. Adv Med Sci, 2021, 66 (1): 155-161. DOI: 10.1016/j.advms.2021.01.007.
- (收稿日期: 2023-02-12; 修回日期: 2023-05-10)
(本文编辑: 崔莎)

(上接第 3724 页)

- [17] MCKINLAY B J, THEOCHARIDIS A, ADEBERO T, et al. Effects of post-exercise whey protein consumption on recovery indices in adolescent swimmers [J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17 (21): 7761. DOI: 10.3390/ijerph17217761.
- [18] BURKE L M, WHITFIELD J, HEIKURA I A, et al. Adaptation to a low carbohydrate high fat diet is rapid but impairs endurance exercise metabolism and performance despite enhanced glycogen availability [J]. J Physiol, 2021, 599 (3): 771-790. DOI: 10.1113/JP280221.
- [19] MORRISON D, ZAHARIEVA D P, LEE M H, et al. Comparable glucose control with fast-acting insulin aspart versus insulin aspart using a second-generation hybrid closed-loop system during exercise [J]. Diabetes Technol Ther, 2022, 24 (2): 93-101. DOI: 10.1089/dia.2021.0221.
- [20] ALEMZADEH R, PARTON E A, HOLZUM M K. Feasibility of continuous subcutaneous insulin infusion and daily supplemental insulin glargine injection in children with type 1 diabetes [J]. Diabetes Technol Ther, 2009, 11 (8): 481-486. DOI: 10.1089/dia.2008.0124.
- [21] BERGER M, CÜPPERS H J, HEGNER H, et al. Absorption kinetics and biologic effects of subcutaneously injected insulin preparations [J]. Diabetes Care, 1982, 5 (2): 77-91. DOI: 10.2337/diacare.5.2.77.
- [22] MOHAJERI S, PERKINS B A, BRUBAKER P L, et al. Diabetes, trekking and high altitude: recognizing and preparing for the risks [J]. Diabet Med, 2015, 32 (11): 1425-1437. DOI: 10.1111/dme.12795.
- [23] DEAR G D E L, POLLOCK N W, UGUCCIONI D M, et al. Plasma glucose responses in recreational divers with insulin-requiring diabetes [J]. Undersea Hyperb Med, 2004, 31 (3): 291-301.
- (收稿日期: 2023-05-04; 修回日期: 2023-06-10)
(本文编辑: 贾萌萌)