

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.11.025

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190520.1013.002.html(2019-05-21)

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对 2 型糖尿病患者 动态血糖及肾功能的影响

白冰¹,赵文飞²,吴毓敏^{1△}

(郑州大学第五附属医院:1.内分泌科;2.呼吸内科,郑州 450000)

[摘要] **目的** 探讨阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)对 2 型糖尿病(T2DM)患者血糖、肾功能的影响。**方法** 将 2 型糖尿病患者分为 T2DM 组、轻度 OSAHS 组、中重度 OSAHS 组,测定尿微量清蛋白/尿肌酐(ACR)、24 h 尿蛋白定量(Upro)、24 h 尿微量清蛋白(mAlb)、空腹血糖(FPG)、胰岛素水平(FINS)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血肌酐(Cr)、胱抑素 C,计算胰岛素滤过率(HOMA-IR)及肾小球滤过率(eGFR)。记录 24 h 平均血糖(24 h MBG)、平均血糖标准差(SDBG)、最大血糖波动幅度(LAGE)、平均血糖波动幅度(MAGE)、日间血糖平均绝对差(MODD)。**结果** (1)血糖相关指标在中重度 OSAHS 组高于轻度 OSAHS 组,OSAHS 组高于 T2DM 组。(2)OSAHS 组 mAlb、尿 ACR、胱抑素 C 水平高于 T2DM 组,中重度 OSAHS 组 Upro、mAlb、尿 ACR、胱抑素 C、Cr 水平高于轻度 OSAHS 组,OSAHS 组 eGFR 低于 T2DM 组。(3)OSAHS 组 24 h MBG、SDBG、MAGE、MODD、mAlb、尿 ACR、胱抑素 C、Cr 与睡眠呼吸低通气指数(AHI)呈正相关($P<0.05$);中重度 OSAHS 组 eGFR 与 AHI 呈负相关($P<0.05$)。(4)轻度 OSAHS 组 24 h MBG、MAGE、尿 ACR 与 AHI 独立相关($P<0.05$),中重度 OSAHS 组 24 h MBG、MAGE、MODD、mAlb、尿 ACR、胱抑素 C、eGFR 与 AHI 独立相关($P<0.05$)。**结论** 2 型糖尿病合并 OSAHS 患者更易发生血糖波动及肾功能损害,且随着 OSAHS 的病情进展逐渐加重。

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;2 型糖尿病;动态血糖;肾功能**[中图分类号]** R563;R587.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)11-1897-05

Influence of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on dynamic blood glucose and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus

BAI Bing¹, ZHAO Wenfei², WU Yumin^{1△}

(1. Department of Endocrinology; 2. Department of Respiration, Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the influence of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome(OSAHS) on blood glucose and renal function in the patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** The patients with T2DM were divided into the T2DM group, mild OSAHS group, moderate and severe OSAHS group. Urinary ACR, 24 h urinary protein(Upro), 24 h urinary microalbumin (Malb), fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin(FINs), glycosylated hemoglobin(HbA1C), creatinine (Cr) and cystatin C were measured. The insulin filtration rate (HOMA-IR) and glomerular filtration rate (eGFR) were calculated. 24 h mean blood glucose (24hMBG), standard deviation of blood glucose (SDBG), largest amplitude of glycemic excursion (LAGE), mean amplitude of glycemic excursion (MAGE), mean of daily difference (MODD) were recorded. **Results** (1)The levels of blood glucose-related indicators in the mild and moderate OSAHS group were higher than those in the mild OSAHS group, the OSAHS group was higher than the T2DM group. (2) The levels of Malb, urinary ACR and cystatin C in the OSAHS group were higher than those in the T2DM group, while the levels of eGFR in the OSAHS group was lower than that in the T2DM group. The levels of uPRO, Malb, urinary ACR, cystatin C and Cr in the moderate and severe group were higher than those in the mild group. (3) 24 h MBG, SDBG, MAGE, MODD, Malb, urinary ACR, cystatin C and Cr in the OSAHS group were

positively correlated with AHI ($P < 0.05$); GFR in the moderate to severe group was negatively correlated with and AHI ($P < 0.05$). (4) 24 h MBG, MAGE and urinary ACR in the mild group was independently correlated with AHI ($P < 0.05$). There was independent correlation between 24 h MBG, MAGE, MODD, Malb, urinary ACR, cystatin C and eGFR with AHI in the mild group ($P < 0.05$). **Conclusion** The patients with T2DM complicating OSAHS are more prone to blood glucose fluctuations and renal function impairment, moreover gradually worsen with the progression of OSAHS.

[Key words] obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; type 2 diabetes; dynamic blood sugar; renal function

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 可由各种原因引起, 患者临床症状表现为睡眠时发生呼吸暂停或低通气, 反复发作夜间低氧和高碳酸血症, 并产生一系列并发症如糖尿病、高血压、心脑血管疾病等^[1]。OSAHS 和 2 型糖尿病 (T2DM) 常常并存, T2DM 患者 OSAHS 的发病率为 18%~36%, 而 OSAHS 患者 T2DM 的发病率高达 40%^[2]。OSAHS 患者的夜间睡眠紊乱、低氧、交感神经活性增加及下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的功能改变等, 均是导致机体应激并出现胰岛素抵抗、血糖紊乱和炎症反应等的因素^[3]。同时, 也有研究^[4]认为, OSAHS 对于 T2DM 患者造成的不良影响之中, 还包括促进糖尿病肾病的发生、发展。目前国内外关于 OSAHS 合并 T2DM 患者动态血糖及肾功能的研究较少。本研究旨在探讨 OSAHS 对 T2DM 肾功能及动态血糖的影响, 以期从改善睡眠、纠正夜间低氧等方面指导糖尿病及其并发症的防控。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 10 月至 2018 年 8 月在郑州大学第五附属医院内分泌科及呼吸内科住院的 T2DM 患者共 75 例, 其中合并 OSAHS 者 50 例。纳入标准 (1) T2DM: 根据世界卫生组织 1999 年糖尿病诊断标准^[5], 空腹血糖 (FPG) ≥ 7.0 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 (OGTT 2 h PG) ≥ 11.1 mmol/L; (2) OSAHS: 每晚 7 h 睡眠过程中呼吸暂停及低通气反复发作超过 30 次以上, 或者呼吸暂停低通气指数 (AHI) 每小时大于或等于 5 次。排除标准: (1) 各种原因引起上气道解剖异常, 如鼻息肉、鼻中隔偏曲、腺样体肥大、扁桃体肥大及有上气道手术史等; (2) 合并甲状腺疾病、肾上腺疾病、脑梗死或脑出血、心功能不全 (NYHA 分级大于或等于 3 级)、感染、慢性阻塞性肺疾病、肿瘤等。本研究获得本院伦理委员会批准, 且取得所有受试患者及家属的知情同意。

1.2 方法

1.2.1 一般资料及临床检验 收集受试者的一般资料: 性别、年龄、身高、体质量, 并计算体质量指数

(body mass index, BMI), $BMI = \text{体质量 (kg)} / \text{身高}^2 (\text{m}^2)$ 。空腹抽取肘静脉血测定 FPG、胰岛素水平 (FINS)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、肌酐 (Cr)、胱抑素 C, 留取晨尿检测尿微量清蛋白/尿肌酐 (ACR), 留取入院后第 3 天 8:00 时至第 4 天 8:00 时的全部尿液, 行 24 h 尿蛋白定量 (Upro) 及 24 h 尿微量清蛋白 (mAlb) 测定。

计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) = $\text{FBG} \times \text{FINS} / 22.5$ 。估算肾小球滤过率, eGFR [$\text{mL} / (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] = $(140 - \text{年龄}) \times \text{体质量 (kg)} / 72 \times \text{Cr (mg/dL)}$; 上述所有临床检验项目均由郑州大学第五附属医院检验科进行测定。

1.2.2 分组 根据中华医学会呼吸学分会睡眠呼吸障碍学组诊断标准 (2011 年修订)^[6], 以睡眠呼吸低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI) 和夜间血氧饱和度 (lowest arterial oxygen saturation, LSaO₂) 对 T2DM 合并 OSAHS 患者进行分组, 其中 AHI 为主要判断标准, LSaO₂ 作为参考。

睡眠呼吸障碍评价标准: 轻度为 $5 \leq \text{AHI} < 15$ 或 $85\% \leq \text{LSaO}_2 < 90\%$, 中度为 $15 \leq \text{AHI} < 30$ 或 $80\% \leq \text{LSaO}_2 < 85\%$, 重度为 $\text{AHI} \geq 30$ 或 $\text{LSaO}_2 < 80\%$ 。

根据上述标准, 将受试对象分为 3 组, 分别为单纯 T2DM 组 (T2DM 组)、T2DM 合并轻度 OSAHS 组 (轻度 OSAHS 组)、T2DM 合并中重度 OSAHS 组 (中重度 OSAHS 组)。

1.2.3 多导睡眠图 (polysomnography, PSG) 监测 受试者于入院后均佩戴便携式睡眠呼吸监测仪, 夜间连续检测不小于 7 h, 记录 AHI 和 LSaO₂。患者受检日均未引用咖啡、浓茶及酒等。

1.2.4 动态血糖检测 动态血糖监测采用 MMT-7102W 型实时动态血糖监测系统 (CGMS, 美国 Mini Med 公司), 所有入组患者均进行 72 h 实时监测。记录每位受试者的 24 h 平均血糖 (24 h MBG), 即监测期间共 288 个测定值的平均水平; 平均血糖标准差 (SDBG) 即监测期间测定值的标准差; 最大血糖波动幅度 (LAGE) 即监测期间最大与最小血糖值之差; 平均血糖波动幅度 (MAGE) 即去除所有未超过一定阈

值(1 个 SDBG)的血糖波动后,根据第一个有效波动方向计算血糖波动幅度而得到的平均值;日间血糖平均绝对差(MODD)即连续 2 d 内相对应测定值之差的绝对值的平均水平。

1.3 统计学处理 所得数据用 SPSS23.0 统计软件分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组定量资料比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA)。两组定量资料的相关性用 Pearson 相关分析。影响因素采用多因素 Logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况 根据分组标准,T2DM 组、轻度 OSAHS 组、中重度 OSAHS 组纳入患者人数分别为 25、23、27 例。各组间 HOMA-IR 的差异有统计学意义($P < 0.05$)。轻度 OSAHS 组、中重度 OSAHS 组 HOMA-IR 均高于 T2DM 组,中重度 OSAHS 组 HOMA-IR 水平高于轻度 OSAHS 组,见表 1。

表 1 各组一般情况($\bar{x} \pm s$)

项目	T2DM 组	轻度 OSAHS 组	中重度 OSAHS 组
年龄(岁)	54.48±4.58	55.52±4.22	55.96±4.16
病程(年)	6.70±1.15	7.02±1.10	7.24±1.05
BMI(kg/m ²)	25.35±1.69	25.80±2.52	26.23±2.18
HbA1c	7.02±0.58	7.26±0.31	7.85±0.68
HOMA-IR	4.08±0.34	5.02±0.59*	6.11±1.10*#

*: $P < 0.05$,与 T2DM 组比较;#: $P < 0.05$,与轻度 OSAHS 组比较

表 2 各组间动态血糖波动水平($\bar{x} \pm s$)

项目	T2DM 组	轻度 OSAHS 组	中重度 OSAHS 组
24 h MBG	6.06±0.47	7.22±0.46*	8.45±0.60*#
SDBG	1.34±0.16	1.79±0.25*	2.36±0.48*#
LAGE	5.76±0.32	5.93±0.28	7.02±0.65*#
MAGE	3.60±0.25	4.15±0.29*	4.67±0.28*#
MODD	1.38±0.16	1.73±0.19*	2.40±0.29*#

*: $P < 0.05$,与 T2DM 组比较;#: $P < 0.05$,与轻度 OSAHS 组比较

2.2 各组动态血糖波动水平 轻度 OSAHS 组、中重

度 OSAHS 组的 24 h MBG、SDBG、MAGE、MODD 水平均大于 T2DM 组;中重度 OSAHS 组的 24 h MBG、SDBG、MAGE、MODD 水平大于轻度 OSAHS 组。

2.3 各组肾功能指标检测水平 轻度 OSAHS 组、中重度 OSAHS 组的 mAlb、尿 ACR、胱抑素 C 水平均大于 T2DM 组;中重度 OSAHS 组的 Upro、mAlb、尿 ACR、胱抑素 C、Cr 水平大于轻度 OSAHS 组;OSAHS 组间 eGFR 水平无差异,但均小于 T2DM 组,见表 3。

2.4 OSAHS 组动态血糖、肾功能与 OSAHS 病程进展之间的相关性分析 轻度 OSAHS 组 24 h MBG、SDBG、MAGE、MODD、mAlb、尿 ACR、胱抑素 C、Cr 与 AHI 呈正相关($P < 0.05$),与 L_{SA}O₂ 无相关性($P > 0.05$);中重度组 24 h MBG、SDBG、MAGE、MODD、mAlb、尿 ACR、胱抑素 C、Cr 与 AHI 呈正相关($P < 0.05$),与 L_{SA}O₂ 无相关性($P > 0.05$),eGFR 与 AHI 呈负相关($P < 0.05$),与 L_{SA}O₂ 无相关性($P > 0.05$),见表 4、5。

表 3 各组肾功能指标检测水平($\bar{x} \pm s$)

项目	T2DM 组	轻度 OSAHS 组	中重度 OSAHS 组
Upro(mg/24 h)	55.87±12.21	58.07±12.03	127.67±24.12*#
Malb(mg/24 h)	17.15±5.89	45.32±10.00*	74.35±10.89*#
尿 ACR(mg/g)	19.40±6.26	51.27±9.58*	79.64±10.05*#
胱抑素 C(mg/L)	0.94±0.21	1.54±0.06*	2.18±0.13*#
Cr(μmol/L)	70.09±2.73	71.58±3.07	79.40±2.13*#
eGFR	102.68±7.37	86.36±7.61*	85.18±7.99*#

[mL/(min·1.73 m²)]

*: $P < 0.05$,与 T2DM 组比较;#: $P < 0.05$,与轻度组比较

表 4 OSAHS 组间动态血糖指标与 AHI 的相关性分析

组别	24 h MBG	SDBG	MAGE	MODD
轻度 OSAHS 组	0.84*	0.57*	0.67*	0.77*
中重度 OSAHS 组	0.58*	0.68*	0.53*	0.59*

*: $P < 0.05$

表 5 OSAHS 组间肾功能指标与 AHI 的相关性分析

组别	mAlb(mg/24 h)	尿 ACR(mg/g)	胱抑素 C(mg/L)	Cr(μmol/L)	eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]
轻度 OSAHS 组	0.43*	0.71*	0.54*	0.64*	0.13
中重度 OSAHS 组	0.51*	0.66*	0.42*	0.78*	-0.42

*: $P < 0.05$

2.5 OSAHS 组的多因素 Logistic 回归分析 将表 2、表 3 中有统计学差异的各项指标作为自变量,AHI 作为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析。动态血糖指标中,轻度 OSAHS 组中 24 h MBG、MAGE 与

AHI 独立相关($r^2 = 0.74$);见表 6,中重度 OSAHS 组中 24 h MBG、MAGE、MODD 与 AHI 独立相关($r^2 = 0.67$),见表 7;肾功能指标中,轻度 OSAHS 组中尿 ACR 与 AHI 独立相关($r^2 = 0.49$),见表 6;中重度

OSAHS 组中 mAlb、尿 ACR、胱抑素 C、eGFR 与 AHI 独立相关($r^2=0.63$),见表 7。

表 6 轻度 OSAHS 组各指标与 AHI 的 Logistic 回归分析

项目	β	95%CI	P
24 h MBG	4.12	(2.45~5.79)	<0.05
MAGE	2.83	(0.25~5.41)	<0.05
尿 ACR(mg/g)	0.20	(0.11~0.29)	<0.05

表 7 中重度 OSAHS 组各指标与 AHI 的 logistic 回归分析

项目	β	95%CI	P
24 h MBG	4.35	(1.98~6.72)	<0.05
MAGE	9.04	(4.03~14.06)	<0.05
MODD	7.54	(2.69~12.38)	<0.05
mAlb(mg/24 h)	0.85	(0.48~1.22)	<0.05
尿 ACR(mg/g)	0.97	(0.53~1.56)	<0.05
胱抑素 C(mg/L)	0.60	(0.39~1.08)	<0.05
eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	-0.152	(0.15~0.39)	<0.05

3 讨论

T2DM 是一种慢性代谢性疾病,可通过不同机制导致机体出现各种急慢性并发症,其中,糖尿病肾病是引起成人终末期肾病的主要原因。流行病学研究发现,T2DM 与 OSAHS 的共患率较高。且有研究认为,OSAHS 患者不仅存在不同程度的胰岛素抵抗和糖耐量异常,还可能引肾脏损害^[7-8]。那么早期识其高危因素就显得至关重要,本研究就 T2DM 伴不同程度的 OSAHS 患者的血糖及肾功能相关因素进行探讨。

本研究观察到合并 OSAHS 的两组患者动态血糖波动指标(24 h BMG、SDBG、MAGE、MODD)及肾功能指标(mAlb、尿 ACR、胱抑素 C)均高于 T2DM 组,而肾小球滤过率在 OSAHS 组是下降的。在轻、中重度 OSAHS 组相关性分析中,上述指标均与 AHI 具有相关性。进一步对两组进行回归分析,综合得出,动态血糖指标中,轻度 OSAHS 组中 24 h MBG、MAGE 与 AHI 独立相关,中重度 OSAHS 组中 24 h MBG、MAGE、MODD 与 AHI 独立相关;肾功能指标中,轻度 OSAHS 组中尿 ACR 与 AHI 独立相关;中重度 OSAHS 组中 mAlb、尿 ACR、胱抑素 C、eGFR 与 AHI 独立相关。因此可以认为,OSAHS 有可能促进并加重 T2DM 患者血糖紊乱及肾功能的损害,且随着 OSAHS 的病程进展,这种影响更为显著。众国内外研究与本研究结果一致:FENDRI 等^[9]认为,OSAHS 患者的夜间血糖水平升高,且独立于 BMI;吴阳等^[10]的研究显示,OSAHS 可引起 T2DM 患者肾功能损害,且这种损害与 OSAHS 的严重程度有关。

T2DM 和 OSAHS 在病理生理改变方面有相似之处,即二者均存在低氧、氧化应激及炎症反应^[3,11]。合并有 OSAHS 的 T2DM 患者,其存在糖耐量异常、胰岛素抵抗的机制可能有以下几个方面:(1)OSAHS 患者夜间睡眠紊乱、交感神经活动增加,导致某些升糖激素如儿茶酚胺、皮质醇失去其固有的正常节律,释放明显增多,从而导致血糖升高。(2)OSAHS 患者因睡眠紊乱、呼吸暂停、低氧等情况,可出现糖的无氧酵解增多,部分丙酮酸还原成乳酸后进入肝脏转化为糖,同样可使血糖升高。(3)OSAHS 患者反复发生低氧血症,细胞组织处于低氧及氧化应激状态,导致血管内皮功能障碍,使血管内皮上胰岛素受体功能受损,干扰胰岛素信号转导通路,最终可导致胰岛素抵抗,同时胰岛素抵抗加重血管内皮功能障碍,形成恶性循环^[12]。(4)间歇性低氧可通过多个途径导致炎症因子如白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)等的释放增多,这些炎症因子之间的平衡失调也可诱发胰岛素抵抗及加重糖尿病并发症的发生发展^[13]。

本研究还发现,OSAHS 可加重 T2DM 患者肾功能的损害,推测原因可能如下:(1)OSAHS 交感神经活性增加,可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,导致缩血管效应,使肾小球出球小动脉阻力增加,肾小球高负荷,导致肾功能损伤。(2)OSAHS 反复发生低氧,抑制血管内皮细胞 NO 合成酶的活性,进一步产生氧自由基,导致细胞损伤甚至细胞凋亡。同时,低氧可激活多种炎症因子导致血管内膜损伤,诱导肾脏结构功能损害^[14]。(3)低氧及高碳酸血症反复发生,右心房压力、肺动脉压力、肾静脉压等增高,导致肾小球基底膜结构发生改变,致使蛋白滤出增加^[15]。

在轻度 OSAHS 组与中重度 OSAHS 组中动态血糖指标与 AHI 的回归分析中,轻度 OSAHS 组 24 h MBG、MAGE,中重度 OSAHS 组 24 h MBG、MAGE、MODD 与 AHI 独立相关,MAGE、MODD 可较精确地评估日内、日间的血糖波动幅度^[16],且 MAGE 更敏感,在轻度 OSAHS 中即可采用。肾功能指标分析中,轻度 OSAHS 组中尿 ACR、与 AHI 独立相关;中重度 OSAHS 组中 mAlb、尿 ACR、胱抑素 C、eGFR 与 AHI 独立相关。尿 ACR 及 eGFR 作为糖尿病肾病诊断及分期的指标,同样可反映轻度 OSAHS 合并 T2DM 患者的肾损伤程度。而随着 OSAHS 的病情进展,胱抑素 C、24 h 尿微量清蛋白亦可反映肾功能 mAlb 损伤程度。

本研究样本量较小,具有一定局限性,需进一步扩大样本量及进行大规模的前瞻性研究,以明确 OSAHS 对 T2DM 血糖波动及肾功能的影响,进一步探

讨其作用机制,从而对糖尿病及其并发症的预防、治疗措施等起到积极作用。

参考文献

- [1] BERG S. Obstructive sleep apnoea syndrome: current status[J]. *Clin Respir J*, 2008, 2(4): 197-201.
- [2] STIKANT N, KANNAN R, SALIM S, et al. Effect of obstructive sleep apnea on type 2 diabetes mellitus: A comprehensive literature review[J]. *World J Diabetes*, 2013, 4(6): 238-244.
- [3] RAJAN P, GREENBREG H. Obstructive sleep apnoea as a risk factor for type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Sci Sleep*, 2015(7): 113-125.
- [4] 李红梅, 陈英华, 晏群, 等. 2 型糖尿病患者阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与肾功能之间的关系[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(7): 552-555.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344.
- [6] 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]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(1): 9-12.
- [7] KECKEIS M, LATTOVA Z, MAUROVICHHORVAT E, et al. Impaired glucose tolerance in sleep disorders[J]. *PLoS One*, 2010, 5(3): e9444.
- [8] 詹冰洁, 钦光跃, 郑艳文, 等. OSAHS 患者早期肾功能变化及临床意义[J]. *医学研究杂志*, 2013, 4(9): 76-79.
- [9] FENDRI S, ROSE D, MYAMBU S, et al. Nocturnal hy-

perglycaemia in type 2 diabetes with sleep apnoea syndrome[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 91(1): E21-E23.

- [10] 吴阳, 蒋晓红, 华飞, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对 2 型糖尿病早期肾损害的影响[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32(3): 217-219.
- [11] HOTAMISLIGIL G S. Inflammation and metabolic disorders[J]. *Nature*, 2006, 444(7121): 860-867.
- [12] KUBOTA T, KUBOTA N, KUMAGAI H, et al. Impaired insulin signaling in endothelial cells reduces insulin-induced glucose uptake by skeletal muscle[J]. *Cell Metab*, 2011, 13(3): 294-307.
- [13] CRUZ M, MALDONADO-BERNAL C, MONDRAG, et al. Glycine treatment decreases proinflammatory cytokines and increases interferon-gamma in patients with type 2 diabetes[J]. *J Endocrinol Invest*, 2008, 31(8): 694-699.
- [14] AGRAWAL V, VANHECKE TE, RAI B, et al. Albuminuria and renal function in obese adults evaluated for obstructive sleep apnea[J]. *Nephron Clin Pract*, 2009, 113(3): 140-147.
- [15] 钟旭, 肖毅. 睡眠呼吸紊乱与肾脏病变[J]. *中国临床医生*, 2005, 33(4): 19-20.
- [16] GUERCI B. Asymptomatic glycemic instability: how to measure it and which clinical applications? [J]. *Diabetes Metab*, 2003, 29(2): 179-188.

(收稿日期: 2018-11-16 修回日期: 2019-01-28)

(上接第 1896 页)

参考文献

- [1] 戎旻, 叶朝阳, 陈静, 等. 尿激酶溶栓治疗血液透析患者动静脉内瘘血栓形成[J]. *中国血液净化*, 2003, 2(9): 476-478.
- [2] SCHILLING J J, EISER A R, SLIFKIN R F, et al. The role of thrombolysis in hemodialysis access occlusion[J]. *Am J Kidney Dis*, 1987, 10(2): 92-97.
- [3] ZEIT R M, COPE C, FAILED H S. One year of experience with aggressive treatment[J]. *Radiology*, 1985, 154(2): 353-356.
- [4] MANGIAROTTI G, CANAVESE C, THEA A, et al. Urokinase treatment for arteriovenous fistulae declotting in dialyzed patients[J]. *Nephron*, 1984, 36(1): 60-64.
- [5] 王质刚. 血液净化学[M]. 4 版. 北京: 北京科学技术出版社, 2016: 181.
- [6] 林惠凤. 实用血液净化护理[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2005: 108-111.
- [7] 宋岩, 李冀军, 张壹言, 等. 局部尿激酶溶栓治疗血液透析

患者动静脉内瘘血栓疗效及治疗方案探讨[J]. *中国血液净化*, 2007, 11(11): 597-600.

- [8] GRUBER A, HARKER L A, HANSON S R, et al. Antithrombotic effects of combining activated protein C and urokinase in nonhuman primates[J]. *Circulation*, 1991, 84(6): 2454-2462.
- [9] RUAN J, LIU F Y, CHEN X H, et al. Inhibition of glypican-3 expression via RNA interference influences the growth and invasive ability of the MHCC97-H human hepatocellular carcinoma cell line[J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28(4): 497-503.
- [10] 温国贤, 朱震平, 黄军成. 血液透析患者动静脉内瘘血栓形成的治疗方法探讨[J]. *广东医学院学报*, 2013, 31(4): 372-374.
- [11] 罗燕萍. 尿激酶局部溶栓治疗动静脉内瘘血栓形成[J]. *中国医学创新*, 2008, 5(33): 1-2.
- [12] 张桂艳, 孙璇玉. 局部尿激酶溶栓治疗动静脉内瘘血栓[J]. *中国现代药物应用*, 2012, 6(16): 76-87.

(收稿日期: 2018-11-18 修回日期: 2019-01-30)