

# 经鼻持续正压通气治疗冠心病合并 OSAHS 病人血清 HIF-1 $\alpha$ 水平的变化



张瑞宁, 贾妍, 台立稳, 刘素云

**摘要:**目的 探讨运用经鼻持续正压通气(nCPAP)治疗冠心病合并中重度阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)病人的疗效与预后,并观察病人外周血中缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )的水平变化。**方法** 入选 32 例以冠心病合并中重度 OSAHS 病人为病例组,45 例冠心病无中重度 OSAHS 病人为单纯冠心病组,20 名无明显打鼾史体检正常者为正常对照组。应用 ELISA 法检测 nCPAP 治疗前后血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和 HIF-1 $\alpha$  的水平变化。**结果** 经检测治疗后病例组 HIF-1 $\alpha$  水平明显高于单纯冠心病组及正常对照组。病例组运用 nCPAP 治疗 12 个月后 HIF-1 $\alpha$  水平较治疗前明显下降。随访 1 年,病例组运用 nCPAP 治疗主要临床终点事件发生率降低。**结论** HIF-1 $\alpha$  可能参与了冠心病合并 OSAHS 病人的发生发展过程,nCPAP 治疗可降低 HIF-1 $\alpha$  的水平,有助于控制病情的进展。

**关键词:**阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;冠心病;经鼻持续正压通气;血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;缺氧诱导因子-1 $\alpha$ ;主要临床终点事件

**中图分类号:**R563.8 R255 **文献标识码:**B **doi:**10.12102/j.issn.1672-1349.2019.15.027

冠心病(coronary heart disease, CHD)病人常常合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)。OSAHS 病人长期的反复缺氧、复氧可引起冠状动脉中层平滑肌的增生、肥大,并向内膜移行,从而促使巨噬细胞吞噬氧化的低密度脂蛋白(LDH)形成的颗粒堆积成为动脉粥样硬化的病理基础<sup>[1]</sup>。本研究探讨合并 OSAHS 冠心病病人运用经鼻持续正压通气(nasal continuous positive airway pressure, nCPAP)治疗,是否能抑制缺氧过程,减少合并 OSAHS 冠心病病人主要临床终点事件的发生;同时通过检测血清缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平的变化,探讨 OSAHS 引起的反复缺氧是否促进冠心病的发生发展。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 入选 2014 年 4 月—2016 年 4 月在河北医科大学第二医院心内科住院的 32 例冠心病合并中重度 OSAHS 病人为病例组,男 25 例,女 7 例,年龄(56.36 $\pm$ 6.55)岁;45 例冠心病无中重度 OSAHS 病人为单纯冠心病组,男 36 例,女 9 例,年龄(54.34 $\pm$ 5.78)岁;我院体检中心就诊的 20 名无明显打鼾史体检正常者作为正常对照组,男 15 名,女 5 名,年龄(57.14 $\pm$ 7.04)岁。nCPAP 治疗 12 个月后病例组病人随机分为 A 组与 B 组,各 16 例。A 组接受常规药物治疗,B 组除常规药物治疗外,接受 nCPAP 治疗 12 个月。于

治疗 3 个月、12 个月后再检测 B 组 TNF- $\alpha$ 、HIF-1 $\alpha$  的表达水平及睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)值。

**1.2 入选标准** 年龄 45~75 岁;病例组和单纯冠心病组确定患有冠心病;均由心血管内科医生明确诊断,时间 $\geq$ 90 d。病例组存在中重度 OSAHS;使用 ApneaLink TM 仪器记录,仪器整夜检查发现 ODI 值 $\geq$ 12。

**1.3 排除标准** 未来 6 个月内任何有计划的冠状动脉介入治疗或者冠状动脉搭桥术;1 个月内的急性心肌梗死;纽约心脏协会(NYHA)心力衰竭分类 III~IV 级;合并继发感染、肿瘤、全身免疫性疾病、严重肝肾疾病和糖尿病;接受甾体激素类药物、免疫抑制剂或其他抗感染药物治疗等。

## 1.4 方法

**1.4.1 Apnealink TM 仪器监测** Apnealink TM 仪器相当于便携式的多导睡眠记录仪器,用以确定病人是否存在睡眠呼吸暂停/低通气及其程度。OSAHS 诊断采用国际标准<sup>[2]</sup>,根据 AHI 对 OSAHS 进行分度。AHI5~<15 次/h 为轻度 OSAHS;AHI15~<30 次/h 为中度 OSAHS;AHI $\geq$ 30 次/h 为重度 OSAHS。

**1.4.2 外周血 TNF- $\alpha$  和 HIF-1 $\alpha$  的检测** 所有病人均于入选的次日或 Apnealink TM 监测的前 1 d,治疗后 3 个月、治疗后 12 个月时抽取清晨空腹静脉血 3 mL。抽取的所有血清样本置于含有促凝剂的真空采血管里,轻轻摇匀,3 000 r/min,离心 10 min。分离血清标本置于 2 mL 的 EP 管中,编号标记后将其保存于-20 $^{\circ}$ C 冰箱备用。然后统一经 ELISA 法检测 TNF- $\alpha$  和 HIF-1 $\alpha$  的水平,严格按照说明书步骤操作。

冠心病合并中重度 OSAHS 病人首先给予假 CAPA (Remstar Pro 系统的面罩呼气阀经过了拓宽改良,可以使面罩内的压力减小至接近 0)仪器进行导入(7 $\pm$

**基金项目** 2017 年河北省卫生和计划生育委员会医学科学研究指令性课题(No.20170552)

**作者单位** 河北医科大学第二医院(石家庄 050000)

**通讯作者** 刘素云, E-mail: liusuyun\_hb@163.com

**引用信息** 张瑞宁,贾妍,台立稳,等.经鼻持续正压通气治疗冠心病合并 OSAHS 病人血清 HIF-1 $\alpha$  水平的变化[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(15):2345-2347.

2) d,以 Encore Pro 软件读取数据,使病人每天假 CAPA 的依从性>3 h 后给予 nCPAP 治疗 12 个月。于治疗 3 个月、12 个月时以 Encore Pro 软件对治疗情况进行分析。

1.5 统计学处理 所有数据应用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析。计量资料运用 t 检验,以均数±标准

差( $\bar{x} \pm s$ )表示,治疗前后对照则运用配对设计的 t 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组临床资料比较 正常对照组、单纯冠心病组与病例组在年龄、性别构成及体质指数(BMI)方面差异无统计学意义。详见表 1。

表 1 3 组临床资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )
		男	女		
正常对照组	20	15	5	56.14±7.04	26.05±1.71
单纯冠心病组	45	36	9	54.34±5.78	25.31±2.89
病例组	32	25	7	56.36±6.55	26.52±2.34

注:3 组各项比较,  $P$  均>0.05

2.2 3 组炎症因子水平比较 所有入组病人均于入选的次日或 Apnealink TM 监测的前 1 d,抽取清晨空腹静脉血 3 mL,然后检测 TNF- $\alpha$  和 HIF-1 $\alpha$  的表达水平。结果显示单纯冠心病组 TNF- $\alpha$  和 HIF-1 $\alpha$  的表达水平均高于正常对照组。病例组 TNF- $\alpha$  和 HIF-1 $\alpha$  的表达水平均高于单纯冠心病组与正常对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。详见表 2。

2.3 病例组 nCPAP 治疗后炎症因子水平比较 B 组接受 nCPAP 治疗者 TNF- $\alpha$ 、HIF-1 $\alpha$  的表达水平均较 A 组降低。B 组治疗前后做自身对照,nCPAP 治疗 12 个月后 TNF- $\alpha$  表达水平较治疗前降低,差异有统计学

意义( $P < 0.05$ );nCPAP 治疗 3 个月、12 个月 HIF-1 $\alpha$  的表达水平较 nCPAP 治疗前均降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。详见表 3、表 4。

表 2 3 组病人入组时 TNF- $\alpha$  和 HIF-1 $\alpha$  水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	HIF-1 $\alpha$ (pg/mL)
正常对照组	20	10.32±5.14	39.21±3.62
单纯冠心病组	45	14.87±3.86 <sup>1)</sup>	17.43±4.03 <sup>1)2)</sup>
病例组	32	60.14±4.05 <sup>1)2)</sup>	132.06±2.98 <sup>1)2)</sup>

与正常对照组比较,1)  $P < 0.05$ ;与单纯冠心病组比较,2)  $P < 0.05$

表 3 接受与未接受 nCPAP 治疗的病例组病人炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	HIF-1 $\alpha$ (pg/mL)	AHI(次/h)
A 组	16	16.97±3.05	124.27±3.98	40.73±5.07
B 组	16	15.01±2.81 <sup>1)</sup>	83.25±4.61 <sup>1)</sup>	5.56±3.12 <sup>1)</sup>

与 A 组比较,1)  $P < 0.05$

表 4 B 组病人治疗前后炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

时间	例数	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	HIF-1 $\alpha$ (pg/mL)	AHI(次/h)
治疗前	16	17.32±3.05	131.67±3.61	41.56±4.17
治疗后 3 个月	16	16.74±3.51	112.31±4.28 <sup>1)</sup>	21.31±6.41 <sup>1)</sup>
治疗后 12 个月	16	15.01±2.81 <sup>1)</sup>	83.25±4.61 <sup>1)</sup>	5.56±3.12 <sup>1)</sup>

与治疗前比较,1)  $P < 0.05$

2.4 病例组治疗 12 个月后主要临床终点事件情况(见表 5)

表 5 病例组治疗 12 个月后主要临床终点

组别	例数	事件发生情况		
		急性心肌梗死	再住院	死亡
A 组	16	2	5	0
B 组	16	1	3	0

## 3 讨论

OSAHS 是指每夜 7 h 睡眠过程中呼吸暂停与低通气反复发作在 30 次以上,或 AHI 大于 5 次/h。阻塞性睡眠呼吸暂停是一个反复缺氧/再通气的过程,其发病机制是夜间睡眠过程中呼吸暂停时,频繁的气道阻塞导致低氧血症、高碳酸血症、胸腔负压及反复的觉醒,从而引起交感神经系统激活、血流动力学、凝血系统异常及血管损伤。

近年来研究发现一种在氧平衡调节中起关键作用的转录因子——HIF-1,可以通过调节多种缺氧应激蛋白的基因表达来介导细胞对缺氧或/和缺血的适应性反应。HIF-1 是一个包含有 HIF-1 $\alpha$  和 HIF-1 $\beta$  两个亚基的异源二聚体,其中 HIF-1 $\alpha$  的蛋白稳定性和转录活性均受细胞内氧浓度的调节,而 HIF-1 $\beta$  呈构成性表达,不受细胞氧浓度的调节,因此 HIF-1 的生理活性主要取决于其  $\alpha$  亚基的表达和活性。研究发现:OSAHS 在呼吸暂停时能够增加活性蛋白-1(activator protein-1, AP-1)和 HIF-1 转录活性,引起血管内皮生长因子(vessel endothelium growth factor, VEGF)的表达,导致新生血管再生。

对于冠心病病人来讲,调节氧供需的平衡对心功能的维持及心肌细胞的存活至关重要。大量的基础和临床研究表明,HIF-1 $\alpha$  表达增加可能是心肌缺血/再灌注过程中最早期的分子水平上的适应性反应;机体在慢性缺氧时可以通过上调 HIF-1 $\alpha$  的表达使体内一些血管活性物质,如诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达增加,从而使机体适应缺氧环境。由此可见,HIF-1 $\alpha$  表达增加对于心肌组织适应缺氧环境具有重要意义。现代集成医学从分子水平观察 TNF- $\alpha$  在 OSAHS 并发心脑血管等疾病的发生、发展中起着重要作用。本研究观察正常对照组、单纯冠心病组与冠心病合并 OSAHS 组病人炎症因子 TNF- $\alpha$  和 HIF-1 $\alpha$  的表达水平变化,结果显示冠心病合并 OSAHS 组病人 TNF- $\alpha$  和 HIF-1 $\alpha$  的表达水平较单纯冠心病组与正常对照组升高。

OSAHS 病人以超重者居多,夜间反复的呼吸暂停和低通气发作导致机体血氧饱和度随之循环变化。这种低氧-再氧合的现象通过诱导氧自由基的过度表达影响机体的氧化平衡,激活某些核转录因子(NF- $\kappa$ B)等,同样刺激白介素-6(IL-6)的分泌增多。nCPAP 通过纠正缺氧、改善睡眠结构、降低炎症因子水平、改善内皮功能,从而降低猝死、卒中等临床恶性事件的发生率<sup>[3]</sup>。OSAHS 病人血浆脑 IL-6 水平高于非 OSAHS 肥胖者,并与病情严重度相关,应用 nCPAP 治疗后 IL-6 的水平显著降低,对 OSAHS 病人 nCPAP 治疗能降低血浆中 TNF- $\alpha$  的水平<sup>[4]</sup>。OSAHS 病人心力衰竭的风

险也会增加<sup>[5]</sup>,已有研究证实,持续无创正压通气可改善冠心病合并重度 OSAHS 病人的心脏结构和功能<sup>[6]</sup>。本研究结果显示,冠心病合并中重度 OSAHS 病人运用 nCPAP 治疗 12 个月后,TNF- $\alpha$  与 HIF-1 $\alpha$  水平较治疗前均明显下降。随访 1 年,nCPAP 治疗的冠心病合并中重度 OSAHS 病人主要临床终点事件的发生率降低。

综上所述,HIF-1 $\alpha$  可能参与了 OSAHS 合并冠心病的发生发展过程,通过 nCPAP 的治疗可降低 HIF-1 $\alpha$  的水平,有助于控制冠心病病情的进展。OSAHS 是心血管病的独立危险因素,OSAHS 病人发生心血管病的风险明显高于无 OSAHS 者。但仍需要更多的临床研究进一步明确 OSAHS 与冠心病病人血中炎症因子浓度的关系,揭示炎症因子在 OSAHS 合并冠心病的发生发展中如何发挥作用。

#### 参考文献:

- [1] BIELICKI P,MACLEOD A K,DOUGLAS N J, *et al* .Cytokine gene polymorphisms in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome[J].*Sleep Med*,2015,16(6):792-795.
- [2] American Academy of Sleep Medicine Task Force.Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research[J].*Sleep*,1999,22 (5): 667-689.
- [3] MARCELLA R,ATUL R,KENNETH N.Obstructive sleep apnea and its effects on cardiovascular diseases: a narrative review[J].*Anatol J Cardiol*,2016,15(11): 944-950.
- [4] MINOGUCHI K,TAZAKI T,YOKOE T, *et al* .Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome [J].*Chest*,2004, 126 (5): 1473-1479.
- [5] GOTTLIEB D J,YENOKYAN G,NEWMAN A B.Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study[J].*Circulation*, 2010,122:352-360.
- [6] LIU X,FENG L,CAO G, *et al* .Noninvasive positive pressure ventilation therapy can improve cardiac structure and function in patients with coronary artery disease combined with severe obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome[J].*Cardiol J*,2014,25 (6):516-520.

(收稿日期:2018-03-25)

(本文编辑 王雅洁)