

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.12.018

文章编号: 1005-8982(2018)12-0101-04

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清 HIF-1 α 和 VEGF 水平及其与血压的关系

曹悦鞍¹, 盛晓燕², 李丽华², 田力¹, 彭朝胜¹

(1. 中国人民解放军海军总医院 特需医疗部, 北京 100048;

2. 南昌三三四医院 内科, 江西 南昌 330024)

摘要: **目的** 探讨阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者血清低氧诱导因子1 α (HIF-1 α)和血管内皮生长因子(VEGF)水平及其与血压的关系。**方法** 选取2013年1月-2016年10月经多导睡眠图(PSG)检测诊断为OSAHS患者80例作为研究组,同期选取健康体检者50例作为对照组。均行24h动态血压(ABP)监测,分析日、夜间平均收缩压(dSBP、nSBP)和日、夜间平均舒张压(dDBP、nDBP)。采用酶联免疫吸附法试剂盒检测所有入选者血清HIF-1 α 、VEGF水平,并对OSAHS患者的睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)、血清HIF-1 α 、VEGF水平及血压间进行相关性分析。**结果** OSAHS组血清HIF-1 α 和VEGF水平均高于对照组($P < 0.05$),且升高水平与AHI程度呈正相关($P < 0.05$);OSAHS组的nSBP、nDBP也均高于对照组($P < 0.05$),而dSBP、dDBP的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。血清HIF-1 α 和VEGF水平分别与nSBP、nDBP均呈正相关($P < 0.05$)。**结论** OSAHS患者血清HIF-1 α 和VEGF水平的高表达可能是影响患者夜间血压升高的危险因素。

关键词: 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;低氧诱导因子1 α 血管内皮生长因子;血压

中图分类号: R562

文献标识码: A

Relationship between hypoxia inducible factor-1 α , vascular endothelial growth factor and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome

Yue-an Cao¹, Xiao-yan Sheng², Li-hua Li², Li Tian¹, Chao-sheng Peng¹

(1. Department of Special Care Medical Center, Naval General Hospital of PLA, Beijing, 100048, China;

2. Department of Internal Medicine, Nanchang 334 Hospital, Nanchang, Jiangxi 330024, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α), vascular endothelial growth factor (VEGF) and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods** The survey was conducted in 130 patients selected from the special care medical center of Naval General Hospital of PLA from January 2013 to October 2016. The ambulatory blood pressure monitoring (ABMP) and polysomnography (PSG) were determined. According to the result of PSG test, 130 subjects were divided into obstructive sleep apnea hypopnea syndrome group ($n = 80$) and normal control group ($n = 50$). The level of serum HIF-1 α and VEGF were detected by ELISA method. The parameters of the blood pressure were compared in the two groups and the relationship between HIF-1 α , VEGF, apnea hypoventilation index (AHI) and blood pressure were comparatively analyzed in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome group. **Results** For the patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, the levels of HIF-1 α and VEGF were significantly higher than those of

收稿日期: 2017-04-14

[通信作者] 彭朝胜, Tel: 18600310330

normal control group ($P < 0.05$), they were positively correlated with AHI ($P < 0.05$). The night mean systolic blood pressure (nSBP) and night mean diastolic blood pressure (nDBP) were significantly higher in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome group ($P < 0.05$). **Conclusion** HIF-1 α and VEGF may be risk factors which can influence night blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome.

Keyword: obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; hypoxia inducible factor-1 α ; vascular endothelial growth factor; blood pressure

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 是继发性高血压的独立危险因素, 其并发高血压的发病机制非常复杂。其中, 低氧状态下导致的氧化应激和炎症反应增强, 可能是引起高血压的原因之一^[1-2]。低氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α) 作为 1 种机体缺氧应答的调控因子, 可诱导血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 生成增多及其受体高表达。VEGF 能促进血管内皮细胞增殖及胶原酶表达, 具有促进新生血管生成和调整血管构成的作用^[3]。本研究旨在观察不同程度 OSAHS 患者血清 HIF-1 α 和 VEGF 水平及探讨其与血压的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 1 月 -2016 年 10 月海军总医院特需医疗部住院或门诊就诊, 经多导睡眠监测仪 (polysomnography, PGS) 诊断为 OSAHS 的患者 80 例, OSAHS 符合 OSAHS 诊治指南 (2011 年修订版) 的诊断标准。其中, 男性 62 例, 女性 18 例; 年龄 45 ~ 69 岁, 平均 (59.3 \pm 10.2) 岁。排除标准: 高血压病、糖尿病、严重心脑血管并发症、慢性阻塞性肺疾病、心力衰竭及肿瘤等疾病。另选取同期年龄相匹配的 50 例健康志愿者 [睡眠呼吸暂停低通气指数 (apnea hypoventilation index, AHI) $<$ 5 次/h] 作为对照组。其中, 男性 37 例, 女性 13 例; 年龄 45 ~ 67 岁, 平均 (58.1 \pm 10.5) 岁。所有入选者均行动态血压 (ambulatory blood pressure, ABP) 监测, 并记录病史, 根据所测的身高和体重, 计算体重指数 (body mass index, BMI), BMI = 体重 / 身高² (kg/m²)。本研究通过本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 24 h ABP 监测 ABP 采用 90207 型无创便携式 ABP 监测仪 (美国 Spacelabs Medical 公司) 连续监测 24 h, 日间 (6:00 ~ 21:59) 间隔 20 min、夜

间 (22:00 ~ 5:59) 间隔 30 min 测量血压 1 次, 所得有效数据 $>$ 85%, 否则重测。分析日、夜平均收缩压 [(day mean systolic blood pressure, dSBP)、(night mean systolic blood pressure, nSBP)] 和日、夜平均舒张压 [(day mean diastolic blood pressure, dDBP)、(night mean diastolic blood pressure, nDBP)]。

1.2.2 睡眠呼吸监测 PSG 采用多导睡眠呼吸监测分析系统 Embletta 9 记录仪 (英国 Embla 公司)。检查当天不饮酒、不饮浓茶及咖啡等兴奋性饮料, 不服用对睡眠有影响的药物。仪器由专人佩戴和全程监控, 于每晚 10 时起进行 \geq 7 h 的 PSG 监测, 记录心率、动脉氧饱和度、体位及胸壁运动等情况以及呼吸暂停和低通气次数。所有记录数据均由计算机自动分析、统计最后结果经人工校正, 并统计 AHI。

1.2.3 OSAHS 诊断标准^[4] 主要根据病史、体征及 PSG 监测结果进行诊断。临床有典型夜间睡眠时打鼾和呼吸不规律、白天过度嗜睡者。PSG 监测提示每夜 7 h 睡眠中呼吸暂停及低通气反复发作 \geq 30 次或 AHI \geq 5 即可诊断 OSAHS。其中, 呼吸暂停是指睡眠过程中口鼻呼吸气流完全停止 $>$ 10 s; 低通气是指呼吸气流强度较基础水平降低 $>$ 50%, 并伴有血氧饱和度较基础水平下降 \geq 4%。根据 AHI 水平将 OSAHS 分为轻、中、重度: 5 ~ 15 次/h 为轻度、16 ~ 30 次/h 为中度; $>$ 30 次/h 为重度。

1.3 实验室检测

所有入选者均空腹 12 h 后, 取早晨静脉血, 于 30 min 内以 3 000 r/min 离心 15 min, 取上层血清置于 -80°C 冰箱冷冻保存。采用酶联免疫吸附法测定血清 HIF-1 α 和 VEGF 含量, 操作方法参照人检测系统说明书进行, 试剂盒由北京北方生物技术研究所生产。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 13.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验或方差分析; 相关性分析用 Pearson 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

两组 BMI 和日间血压比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); OSAHS 组的夜间血压 (nSBP、nDBP)、血清 HIF-1 α 及 VEGF 水平均高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 OSAHS 患者不同程度 HIF-1 α 、VEGF 水平比较

各组日间血压比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。随着 AHI 增加, OSAHS 组患者夜间血压逐步升高, 重度组 nSBP、nDBP 高于轻度组和中度组 ($P < 0.05$); 中度组 nDBP 高于轻度组 ($P < 0.05$); 血清

HIF-1 α 、VEGF 水平随着 OSAHS 程度加重依次升高。见表 2。

2.3 OSAHS 组 AHI 与血清 HIF-1 α 、VEGF、nSBP、nDBP 相关性分析

AHI 与 HIF-1 α 和 VEGF 水平呈正相关 ($r = 0.704$ 和 0.696 , $P = 0.004$ 和 0.007); 与 nSBP 和 nDBP 水平呈正相关 ($r = 0.671$ 和 0.606 , $P = 0.004$ 和 0.008)。

2.4 OSAHS 组血清 HIF-1 α 、VEGF 水平与 nSBP、nDBP 相关性分析

血清 HIF-1 α 水平与 nSBP 和 nDBP 水平呈正相关 ($r = 0.742$ 和 0.761 , $P = 0.009$ 和 0.005); 血清 VEGF 水平与 nSBP 和 nDBP 水平呈正相关 ($r = 0.702$ 和 0.711 , $P = 0.002$ 和 0.009)。

表 1 两组临床资料比较

组别	男/女/例	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	ABP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)				HIF-1 α /(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	VEGF/(ng/L, $\bar{x} \pm s$)
			dSBP	dDBP	nSBP	nDBP		
OSAHS 组	80 (62/18)	27.2 \pm 1.9	130.1 \pm 6.4	86.8 \pm 5.9	131.2 \pm 9.6	88.9 \pm 8.7	99.2 \pm 13.6	132.0 \pm 17.4
对照组	50 (37/13)	26.3 \pm 1.7	128.8 \pm 6.9	86.2 \pm 6.6	117.8 \pm 8.1 [†]	73.4 \pm 5.9 [†]	45.4 \pm 8.5 [†]	42.0 \pm 11.6 [†]
χ^2/t 值	1.740	0.632	0.712	0.541	2.032	2.374	2.658	2.713
P 值	0.151	0.523	0.451	0.612	0.032	0.020	0.008	0.007

注: † 与对照组比较, $P < 0.05$

表 2 OSAHS 患者不同程度 HIF-1 α 、VEGF 水平比较

AHI	男/女/例	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	ABP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)				HIF-1 α /(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	VEGF/(ng/L, $\bar{x} \pm s$)
			dSBP	dDBP	nSBP	nDBP		
轻度组	22 (13/9)	26.3 \pm 1.4	128.1 \pm 5.8	86.5 \pm 4.6	124.6 \pm 7.5	79.5 \pm 6.4	85.5 \pm 10.4	96.0 \pm 15.0
中度组	31 (26/5)	26.6 \pm 1.7	130.3 \pm 6.3	86.8 \pm 5.1	128.3 \pm 7.4	86.2 \pm 7.2 ¹⁾	101.3 \pm 11.8 ¹⁾	129.0 \pm 16.1 ¹⁾
重度组	27 (23/4)	27.7 \pm 2.2	131.9 \pm 7.3	88.2 \pm 5.7	135.7 \pm 9.2 ¹⁾²⁾	94.7 \pm 8.2 ¹⁾²⁾	127.6 \pm 15.4 ¹⁾²⁾	162.0 \pm 27.7 ¹⁾²⁾
χ^2/t 值	0.152	0.598	0.754	0.456	5.232	4.981	5.692	6.879
P 值	0.432	0.562	0.512	0.653	0.021	0.032	0.014	0.009

注: 1) 与轻度组比较, $P < 0.05$; 2) 与中度组比较, $P < 0.05$

3 讨论

大量临床研究结果证实, OSAHS 患者体内的炎症因子水平高于健康人群。相关系统评价结果也证实, 与对照组比较, OSAHS 患者的多项炎症因子水平均有不同程度增高^[5-6]。此外, 大规模前瞻性队列研究结果提示, 炎症贯穿高血压发生、发展的整个过程, 炎症因子可作为高血压的独立预测因素^[7]。

有研究显示, OSAHS 患者夜间反复发作的低氧状态可导致持续性氧化应激及炎症激活, 细胞合成的

HIF-1 α 持续增加, 并进一步诱导 VEGF 生成增多及其受体的高表达, 继而导致异常新生血管形成, 促进动脉粥样硬化的进展和高血压的发生、发展^[8-9]。表明 OSAHS 患者夜间血压升高可能与 HIF-1 α 、VEGF 增加有关。

中国阻塞性睡眠呼吸暂停相关性高血压临床诊断和治疗专家共识指出^[10], 呼吸暂停相关性高血压发生机制复杂, 血压表现呈多样性。可表现为血压持续升高, 清晨高血压或夜间高血压, 睡眠时血压的水平与

低氧程度有相关性。本研究显示,即使 OSAHS 患者在临床未被诊断为高血压病,也显示其存在 24 h ABP 节律异常,并以夜间血压升高为主,表现为非杓型或反杓型的 ABP 节律。

综上所述,对 OSAHS 患者应积极行 24 h ABP 检测,并对 OSAHS 相关高血压的发病机制进行深入的基础研究。而纠正引起 OSAHS 的基础疾病和针对 OSAHS 的病因治疗能取得良好的临床效果。

参 考 文 献:

- [1] SANCHEZ-ARMENGOL A, VILLALOBOS-LÓPEZ P, CABALLERO-ERASO C, et al. Gamma glutamyl transferase and oxidative stress in obstructive sleep apnea: a study in 1744 patients[J]. *Sleep & Breathing*, 2015, 19(3): 1-8.
- [2] 宋海峰,李南方. 炎性因子与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的睡眠结构紊乱[J]. *医学综述*, 2009, 15(9): 1301-1303.
- [3] LICHT T, KESHET E. Delineating multiple functions of VEGF-A in the adult brain[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(10): 1727-1737.
- [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]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(1): 9-12.
- [5] 高爱武,高淑磊,田玉静,等. 血清 ox-LDL、PON 和 CuZnSOD 在 OSAHS 患者体内变化的意义[J]. *临床军医杂志*, 2012, 40(5): 1222-1224.
- [6] 魏建军,张希龙,李翀. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者炎症因子与高血压的相关性[J]. *内科理论与实践*, 2009, 4(5): 404-407.
- [7] NADEEM R, MOLNAR J, MADBOULY E M, et al. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis[J]. *J Clin Sleep Med*, 2013, 9(10): 1003-1012.
- [8] WILLIAMS A, SCHARF S M. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease and inflammation-is NF-κB the key[J]. *Sleep Breath*, 2007, 11(2): 69-76.
- [9] ZHAO Q, EGASHIRA K, INOUE S, et al. Vascular endothelial growth factor is necessary in the development of arteriosclerosis by recruiting/activating monocytes in a rat model of long-term inhibition of nitric oxide synthesis[J]. *Circulation*, 2002, 105(9): 1110-1115.
- [10] 中国医师协会高血压专业委员会,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相关性高血压临床诊断和治疗专家共识[J]. *中国实用内科杂志*, 2013, 33(10): 785-789.

(唐勇 编辑)