

· 论 著 ·

睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清 HIF-1 α 、VEGF、sVCAM-1 水平的变化及意义*

陈忠余¹, 赵世巧¹, 李 蔚², 江程澄^{2 Δ}

(重庆市中医院: 1. 检验科; 2. 呼吸科 400021)

摘要:目的 探讨睡眠呼吸暂停低通气综合征(SAHS)患者血清缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子(VEGF)、可溶性血管内皮细胞黏附因子-1(sVCAM-1)水平的变化及意义。方法 79 例 SAHS 患者按呼吸暂停低通气指数(AHI)分为轻、中、重度组,以 35 例健康体检者为对照组,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 HIF-1 α 、VEGF、sVCAM-1 的水平。对 58 例中、重度患者采用持续气道正压通气(CPAP)治疗,并对治疗前后炎症指标进行分析对比。结果 轻、中、重度组 SAHS 患者 HIF-1 α 、VEGF、sVCAM-1 表达水平明显高于对照组($P < 0.05$),对照组分别为(18.7 \pm 8.2)pg/mL、(35.5 \pm 45.1)pg/mL、(463.1 \pm 121.1)ng/mL。HIF-1 α 水平中度组(33.9 \pm 9.0)pg/mL 明显高于轻度组(26.5 \pm 6.4)pg/mL($P < 0.05$),轻、中度组间 VEGF、sVCAM-1 表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。重度组 HIF-1 α 、VEGF、sVCAM-1 表达水平分别为(51.8 \pm 17.1)pg/mL、(192.2 \pm 77.8)pg/mL、(824.8 \pm 201.3)ng/mL 明显高于轻、中度组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。中、重度组经 CPAP 治疗后 HIF-1 α 、VEGF、sVCAM-1 表达水平均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 SAHS 可导致患者血清 HIF-1 α 、VEGF、sVCAM-1 水平升高,且病情越重,血清 HIF-1 α 、VEGF、sVCAM-1 浓度越高。经 CPAP 治疗后,可明显降低 HIF-1 α 、VEGF、sVCAM-1 的水平,改善心血管炎症病变。

关键词:缺氧诱导因子 1, α 亚基;血管内皮生长因子类;睡眠呼吸暂停低通气综合征;可溶性血管内皮细胞黏附因子-1
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.05.002 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2013)05-0484-03

The change and significance of hypoxia induction factor-1 α , vascular endothelia growth factor and soluble vascular cell adhesion molecule 1 in serum of sleep apnea hypopnea syndrome patients*

Chen Zhongyu¹, Zhao Shiqiao¹, Li Wei², Jiang Chengcheng^{2 Δ}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Respiratory Medicine, Hospital of Traditional Chinese Medicine of Chongqing, Chongqing 400021, China)

Abstract: Objective To investigate the change and clinical significance of hypoxia induction factor-1 α (HIF-1 α), vascular endothelia growth factor(VEGF) and soluble vascular cell adhesion molecule 1(sVCAM-1) in serum of patients with sleep apnea hypopnea syndrome (SAHS). **Methods** Totally 79 patients with SAHS were divided into mild group, moderate group and severe group according to AHI, 35 health people from medical examination center as the controls. Serum levels of HIF-1 α , VEGF and sVCAM-1 were determined by enzyme-linked immunoassay technique. Moderate and severe patients were treated with continuous positive airway pressure (CPAP). The serum inflammation indexes of pre-treatment and post-treatment were analyzed and compared. **Results** Compared with normal control group, the expression of HIF-1 α , VEGF, and sVCAM-1 in mild group, moderate group and severe group were significantly increased($P < 0.05$). HIF-1 α level was much higher in patients of moderate group[(33.9 \pm 9.0)pg/mL] than that of mild group[(26.5 \pm 6.4)pg/mL]($P < 0.05$). Serum levels of VEGF and sVCAM-1 were not significantly different in mild group and moderate group. The serum levels of HIF-1 α , VEGF, and sVCAM-1 of severe group were (51.8 \pm 17.1)pg/mL, (192.2 \pm 77.8)pg/mL, and (824.8 \pm 201.3)ng/mL, respectively. HIF-1 α , VEGF, and sVCAM-1 levels were significantly higher in patients of severe group than that of mild group and moderate group($P < 0.05$). Serum levels of HIF-1 α , VEGF, and sVCAM-1 in SAHS patients treated with CPAP were obviously decreased($P < 0.05$). **Conclusion** SAHS induces high serum levels of HIF-1 α , VEGF, and sVCAM-1. Serum levels of HIF-1 α , VEGF, and sVCAM-1 of SAHS patients treated with CPAP were decreased. CPAP can improve inflammation pathological changes of cardiovascular.

Key words: hypoxia induction factor1, alpha subunit; vascular endothelia growth factors; sleep apnea hypopnea syndrome; soluble vascular cell adhesion molecule 1

睡眠呼吸暂停低通气综合征(sleep apnea hypopnea syndrome, SAHS)是一种常见的威胁人类健康的疾病。SAHS 患者因长期夜间反复呼吸暂停、睡眠中断、缺氧或二氧化碳潴留

等导致嗜睡、注意力集中困难、记忆力严重受损、导致严重的交通事故等引起了全世界高度重视^[1]。流行病学调查表明 SAHS 可导致全身各系统及脏器病变,特别是心脑血管疾

* 基金项目:重庆市科委自然科学基金计划资助项目(CSTC, 2010BB5348)。作者简介:陈忠余(1970~),副主任技师,本科,主要从事临床生物化学检验及实验室管理工作。 Δ 通讯作者, Tel:(023)67063908; E-mail:jiangelizabeth@yahoo.com.cn。

病^[2]。但 SAHS 并发心脑血管疾病的发病机制至今尚未完全阐明。本文针对 SAHS 的反复睡眠中断、缺氧/复氧,刺激氧化应激,炎症病变等病理生理改变,在排除相关干扰因素外,探讨 SAHS 与炎症标志物:缺氧诱导因子-1 α (hypoxia induction factor-1 α , HIF-1 α)、血管内皮生长因子(vascular endothelia growth factor, VEGF)、可溶性血管内皮细胞黏附因子-1(soluble vascular adhesion molecule 1, sVCAM-1)的相关性。从而建立早期预测 SAHS 患者的心脑血管疾病发生与预后的机制。作者还拟探明 SAHS 患者经持续气道正压通气干预治疗后,呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)的改善能否降低外周血炎症标志物水平,从而获得早期预防心脑血管事件发生的资料,达到早期预防及减少心脑血管事件发生的目的。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 1~12 月就诊于本院呼吸内科和第三军医大学西南医院老年科的打鼾或白天嗜睡患者 79 例,均经多导睡眠仪(polysomnography, PSG)诊断为 SAHS,诊断标准参照中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组制定的《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南》^[3]。排除饮酒、吸烟、支气管哮喘、慢性感染、糖尿病、孕妇、肾功能不全、高血脂、免疫疾病、1 周内饮咖啡和安眠药史。根据 AHI 分为轻度组(5~15 次/h)、中度组(>15~30 次/h)、重度组(>30 次/h),其中轻度组 21 例,中度组 21 例,重度组 37 例,男 68 例,女 11 例,年龄(45.1 \pm 8.5)岁,病程平均为(5.1 \pm 1.9)年。对照组 35 例,为年龄、性别、体质指数与 SAHS 相匹配的健康体检者,经询问病史、查体或睡眠初筛仪监测排除 SAHS。

1.2 治疗方法 对 AHI>15 次/h 的 58 例中、重度患者作持续气道正压通气(continue positive airway pressure, CPAP)治疗 3 个月,压力选定足以消除 50%~75%或以上的夜间睡眠暂停或低通气数。第 1 个月,每周随访 1 次,电话或面见患者,确保患者对 CPAP 的正确运用和依从性,待患者每晚至少能用 CPAP 治疗 4 h 以上开始计算 CPAP 治疗时间。58 例患者治疗中均具有较好的依从性,无失访病例。

1.3 标本采集及测定 SAHS 患者经多导睡眠仪监测后次日清晨抽取空腹静脉血 4 mL,离心、取血清,-70 $^{\circ}$ C 冰箱保存备用。中、重度患者经 CPAP 治疗 3 个月后 1 周内同样经 PSG 监测后次日清晨抽取空腹静脉血 4 mL,离心、取血清,-70 $^{\circ}$ C 冰箱保存备用。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 HIF-1 α 、VEGF、sVCAM-1 浓度。HIF-1 α 试剂盒购自武汉基因为美生物有限公司,VEGF、sVCAM-1 试剂盒购自武汉博士德生物有限公司,浓度检测严格按试剂说明书进行操作,用自带标准品绘制标准曲线,然后根据吸光度(A)值计算出相应被测物浓度。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据处理,结果采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间采用两样本均数比较的 *t* 检验,治疗前后采用配对 *t* 检验,*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组炎症因子比较 轻、中、重度组 SAHS 患者 HIF-1 α 、VEGF、sVCAM-1 表达水平明显高于对照组(*P*<0.05)。中度组 HIF-1 α 明显高于轻度组(*P*<0.05),两组间 VEGF、sVCAM-1 表达水平差异无统计学意义(*P*>0.05)。重度组 HIF-1 α 、VEGF、sVCAM-1 表达水平明显高于轻度组和中度组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 各组炎症因子检测结果($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	HIF-1 α (pg/mL)	VEGF(pg/mL)	sVCAM-1(ng/mL)
轻度组	21	26.5 \pm 6.4 Δ	127.2 \pm 65.3 Δ	581.6 \pm 101.9 Δ
中度组	21	33.9 \pm 9.0 Δ^*	141.7 \pm 42.5 Δ	642.8 \pm 121.9 Δ
重度组	37	51.8 \pm 17.1 $\Delta^* \#$	192.2 \pm 77.8 $\Delta^* \#$	824.8 \pm 201.3 $\Delta^* \#$
对照组	35	18.7 \pm 8.2	35.5 \pm 45.1	463.1 \pm 121.1

Δ : *P*<0.05,与对照组比较;* : *P*<0.05,与轻度组比较;# : *P*<0.05,与中度组比较。

2.2 中、重度组经 CPAP 治疗前后炎症因子的变化 治疗后 HIF-1 α 、VEGF、sVCAM-1 表达水平明显降低,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 中、重度组经 CPAP 治疗前后炎症因子检测结果($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	HIF-1 α (pg/mL)		VEGF(pg/mL)		sVCAM-1(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
中度组	21	33.9 \pm 9.0	19.3 \pm 5.3*	141.7 \pm 42.5	50.2 \pm 25.7*	642.8 \pm 121.9	481.3 \pm 85.2*
重度组	37	51.8 \pm 17.1	23.9 \pm 7.7*	192.2 \pm 77.8	61.6 \pm 48.1*	824.8 \pm 201.3	502.6 \pm 49.9*

* : *P*<0.05,与治疗前比较。

3 讨论

SAHS 对机体的损害主要表现为呼吸暂停和低通气造成的低氧血症和高碳酸血症对多器官、多系统的损害。大量的流行病学调查和研究发现 SAHS 是独立于年龄、体质量、饮食、遗传等因素的心脑血管疾病的原因之一^[4]。SAHS 还增加了心脑血管疾病的致残率、住院率和死亡率,是导致心脑血管发生、发展的重要危险因素^[5-6]。近年研究表明,SAHS 患者夜间反复呼吸暂停和低通气引起的间断低氧血症、交感神经过度兴奋、缺氧/复氧损伤、刺激氧化应激,引起黏附分子和促炎因子表达增加,炎症因子直接或间接介导患者的系统性炎症反应,

损伤内皮功能,影响糖、脂肪代谢,导致动脉粥样硬化、斑块而引起心脑血管疾病^[7-8]。同时红细胞增加、血液黏度增大、血流缓慢,血小板易于在受损的内膜表面聚集产生血栓而引起血管狭窄和闭塞,可能是 SAHS 导致动脉粥样硬化、斑块形成的又一原因^[9-10]。而动脉粥样硬化及斑块的形成是心脑血管疾病发病的基础。

缺氧可使多种转录激活因子聚集和活化,HIF-1 是细胞对缺氧发生反应的重要转录因子,其活性主要取决于 HIF-1 α ^[11]。本研究显示:SAHS 患者 HIF-1 α 表达水平明显高于对照组,轻、中、重度组各组间 HIF-1 α 的表达水平均有显著差

异,且随病情严重程度和 AHI 的增加而增高。AHI 是反应机体的缺氧状态指标。缺氧条件下, HIF-1 α 降解减少,稳定性增加,在细胞核内聚集,促进下游基因表达。在低氧条件下 HIF-1 α 可参与多种疾病的病理生理过程。HIF-1 α 的主要目的基因为 VEGF。机体受低氧刺激后转录因子 HIF-1 α 和 HIF-2 α 通过信号转导发生核转位,在细胞核内 HIF-1 α 和 HIF-2 α , HIF-1 α 和 HIF-1 β 共同作用,通过特异性基因序列低氧反应元件激活 VEGF 基因,使 VEGF 表达增加^[12]。实验表明 SAHS 的 HIF-1 α 表达水平与缺氧指数呈正相关,HIF-1 α 是维持细胞内氧平衡的重要调控因子。

VEGF 属于生长因子中血小板衍生生长因子家族,它能特异性地作用于血管内皮细胞,具有促进内皮增殖分化、新生血管形成、增加微血管通透性等功能,导致动脉粥样硬化、斑块形成。实验显示:VEGF 在健康对照组表达量低,在如缺氧等病理条件下可出现过量表达,VEGF 受多因素、多水平的调节,而低氧是 VEGF 表达的强烈诱导因素^[13]。本研究显示:随着 SAHS 的缺氧程度加重,HIF-1 α 表达增加,增加的 HIF-1 α 能促进下游基因 VEGF 表达量增加,过量的 VEGF 可导致内皮增生、单核细胞聚集、异常血管形成、微血管通透性增加,引发炎症反应,导致动脉粥样硬化,促进心脑血管疾病的发生、发展。

VCAM-1 属于免疫球蛋白超家族,sVCAM-1 是其可溶形式。缺氧、氧化损伤均可导致内皮细胞 sVCAM-1 表达的显著增强,sVCAM-1 主要介导淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和单核细胞黏附于血管壁,并介导这些细胞穿越内皮,从而发挥炎症损伤作用,导致动脉粥样硬化形成^[14]。本研究表明:SAHS 患者 sVCAM-1 表达水平明显高于对照组,且随着病情的严重程度,sVCAM-1 浓度增高,过多表达的黏附分子、促炎因子可以介导增强炎症反应而进一步加重内皮细胞损伤,成为 SAHS 心、脑血管疾病发生、发展的基础。

实验证实中、重度 SAHS 患者经 CPAP 治疗后,睡眠质量明显改善,AHI 明显下降,夜间低氧显著改善,血清 HIF-1 α 、VEGF、sVCAM-1 明显下降。未经治疗的 SAHS 患者炎症标志物增加,经 CPAP 治疗后炎症标志物下降,可能是 CPAP 治疗改善了缺氧状态,减少了炎症病变,逆转了动脉粥样改变,从而达到减少心脑血管事件发生^[15-16]。对于中、重度患者进行经 CPAP 治疗是安全有效的,可逆转血管活性物质失衡,早期干预可改善预后。

临床上认为及早治疗可以逆转动脉粥样硬化早期改变,而不能逆转动脉粥样硬化重塑形成的斑块。因此对 SAHS 的早期诊断和治疗显得尤为迫切和重要。尽早对 SAHS 干预治疗,可预防心脑血管疾病发生、发展。检测 SAHS 患者血清 HIF-1 α 、VEGF、sVCAM-1 水平对于评价 SAHS 患者病情的严重程度、治疗效果,以及心血管危险因素的预测都具有重要意义。

参考文献:

[1] Lavie P, Lavie L. Cardiovascular morbidity and mortality in obstructive sleep apnea[J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14 (32):3466-3473.

- [2] Mc Nicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities[J]. *Eur Respir J*, 2007, 29(1):156-178.
- [3] 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.
- [4] 李涛平. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与多器官疾病的关系[J]. *中华肺部疾病杂志*, 2011, 4(4):259-264.
- [5] Williams A, Schaf SM. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and inflammation-is the key [J]. *Sleep Breath*, 2007, 11(2):69-76.
- [6] Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 160(4):1101-1106.
- [7] Foster GE, Poulin MJ, Hanly PJ. Intermittent hypoxia and vascular function: implications for obstructive sleep apnea [J]. *Exp Physiol*, 2007, 92(1):51-65.
- [8] Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(2):483-495.
- [9] Drager LF, Bortolotto LA, Krieger EM, et al. Additive effects of obstructive sleep apnea and hypertension on early markers of carotid atherosclerosis [J]. *Hypertension*, 2009, 53(1):64-69.
- [10] Turmel J, Series F, Boulet LP, et al. Relationship between atherosclerosis and the sleep apnea syndrome: an intravascular ultrasound study[J]. *Int J Cardiol*, 2009, 132(2):203-209.
- [11] Semenza GL, Shimoda LA. Regulation of gene expression by HIF-1[J]. *Novartis Found Symp*, 2006, 272(4):2-8.
- [12] 郭雪玲, 刘辉国. 慢性间隙低氧血管内皮功能障碍与氧化应激的关系研究进展[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(3):203-205.
- [13] Gozal D, Lipton AJ, Jones KL. Circulating vascular endothelial growth factor levels in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Sleep*, 2002, 25(1):59-65.
- [14] 何龙, 曹雪涛. VCAM-1 研究进展[J]. *国外医学:免疫学分册*, 1997, 20(3):117-121.
- [15] Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, et al. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(7):706-712.
- [16] Chowdhury M, Adams S, Whellan DJ. Sleep-disordered breathing and heart failure: focus on obstructive sleep apnea and treatment with continuous positive airway pressure[J]. *Card Fail*, 2010, 16(2):164-174.