

## ·临床研究·

## 氧化应激及炎症因子与睡眠呼吸暂停低通气综合征患者脑卒中发病的相关性

邱麟<sup>a</sup>, 高正伟<sup>a</sup>, 李中秋<sup>a</sup>, 罗志娟<sup>a</sup>, 赵婧<sup>a</sup>, 李盼<sup>a</sup>, 李雪清<sup>a</sup>, 李少波<sup>a</sup>, 熊敏芬<sup>b</sup>

## 作者单位

中国人民解放军第一六九医院 a.神经内科, b.骨科

湖南 衡阳 421002

## 基金项目

湖南省卫生计生委科研计划课题(No. C2016097)

## 收稿日期

2018-08-06

## 通讯作者

邱麟

Xiongmao1014@

sina.com

**摘要 目的:**研究氧化应激及炎症因子与睡眠呼吸暂停低通气综合征(SAHS)患者卒中发病的相关性。**方法:**纳入合并有缺血性卒中的SAHS患者40例(联合组)、单纯SAHS患者40例(SAHS组)及单纯缺血性卒中患者40例(卒中组),检测并比较3组患者的超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)及血清总抗氧化能力(TAOC)等氧化应激指标水平与血清基质金属蛋白-9(MMP-9)、细胞白介素-6(IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )及超敏C反应蛋白(Hs-CRP)等炎症因子水平。**结果:**联合组的SOD、TAOC水平均明显低于SAHS组、卒中组,MDA明显高于SAHS组、卒中组( $P<0.01$ ),且SAHS组的SOD、TAOC水平明显低于卒中组,MDA水平明显高于卒中组( $P<0.01$ );联合组的MMP-9、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 及Hs-CRP水平均明显高于SAHS组、卒中组( $P<0.01$ ),且SAHS组的MMP-9、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 及Hs-CRP水平均明显高于卒中组( $P<0.01$ )。**结论:**SAHS患者发生缺血性脑卒中与氧化应激、炎症因子可能有重要关联。

**关键词** 氧化应激;炎症因子;睡眠呼吸暂停低通气综合征;脑卒中;相关性

**中图分类号** R741;R741.02;R741.05;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.12.020  
邱麟, 高正伟, 李中秋, 等. 氧化应激及炎症因子与睡眠呼吸暂停低通气综合征患者脑卒中发病的相关性[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(12): 656-657.

睡眠呼吸暂停低通气综合征(sleep apnea hypopnea syndrome, SAHS)是指由于自主神经功能衰退或运动系统病变导致患者在睡眠状态下出现呼吸中断、睡眠中断、高碳酸血症等一系列的临床病症<sup>[1]</sup>。据流行病学统计,>82%的SAHS患者因脑卒中致残或死亡<sup>[2]</sup>。SAHS患者睡眠期间因呼吸暂停导致血氧饱和度低,可引起氧化应激反应与炎症因子水平升高<sup>[3]</sup>,最终破坏心脑血管正常组织结构<sup>[4]</sup>。本研究旨在分析氧化应激及炎症因子与SAHS患者缺血性卒中发病的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2015年2月至2017年4月我院收治的合并有缺血性卒中的SAHS患者40例(联合组)、单纯SAHS患者40例(SAHS组)及单纯缺血性卒中患者40例(卒中组)。纳入标准:均符合《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气诊治指南(基层版)》中关于SAHS的诊断标准<sup>[5]</sup>;均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》中关于缺血性卒中的诊断标准<sup>[6]</sup>;均未伴有心力衰竭、高血压及心律失常等心血管疾病;均自愿参加并签署知情同意书。排除标准:合并慢性肾炎、肾衰竭等肾脏类疾病;1月内经开放式手术;合并免疫系统、血液系统或内分泌系统严重疾病且1月内使用抗凝血药物;合并有重症感染;合并恶性肿瘤。①联合组,男20例,女20例;年龄40~67岁,平均(56.72 $\pm$ 2.15)岁;②SAHS组,男21例,女19例;年龄41~67岁,平均(57.04 $\pm$ 2.10)岁;③卒中组,男19例,女21例;年

龄40~67岁,平均(56.75 $\pm$ 2.17)岁。3组一般资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 1.2 方法

3组均于入院后抽取空腹静脉血5 mL,离心取血清。检测3组的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malonaldehyde, MDA)及血清总抗氧化能力(total anti-oxidative capacity, TAOC)等氧化应激指标水平;血清基质金属蛋白-9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)、白介素-6(interleukin 6, IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )及超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, Hs-CRP)等炎症因子水平。所有检测项目均严格按照说明书要求进行<sup>[7]</sup>。分别采用邻苯三酚比色法检测SOD、竞争性酶联免疫吸附分析法检测MDA、Hs-CRP、TAOC、IL-6、IL-8与TNF- $\alpha$ 、2-酶谱法检测MMP-9,检测试剂盒均由南京森贝伽生物科技有限公司提供。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析数据,符合正态分布以及方差齐性的计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,方差分析;计数资料以率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3组血清SOD、MDA及TAOC水平比较

联合组的SOD、TAOC水平均明显低于SAHS组、卒中组,MDA明显高于SAHS组、卒中组( $P<0.01$ ),且SAHS组的SOD、TAOC水平明显低于卒

中组,MDA水平明显高于卒中组( $P<0.01$ ),见表1。

表1 3组的血清SOD、MDA及TAOC水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	SOD/(U/L)	MDA/(ng/mL)	TAOC/(nmol/ $\mu$ L)
卒中组	40	152.07 $\pm$ 22.35 <sup>①②</sup>	2.47 $\pm$ 1.14 <sup>①②</sup>	53.24 $\pm$ 0.43 <sup>①②</sup>
SAHS组	40	115.38 $\pm$ 18.42 <sup>①</sup>	5.47 $\pm$ 2.32 <sup>①</sup>	24.14 $\pm$ 0.12 <sup>①</sup>
联合组	40	103.62 $\pm$ 19.63	7.21 $\pm$ 2.18	5.32 $\pm$ 0.14

注:与联合组比较,<sup>①</sup> $P<0.05$ ;与SAHS组比较,<sup>②</sup> $P<0.05$

### 2.2 3组血清MMP-9、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 及Hs-CRP水平比较

联合组的MMP-9、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 及Hs-CRP水平均明显高于SAHS组、卒中组( $P<0.01$ ),且SAHS组的MMP-9、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 及Hs-CRP水平均明显高于卒中组( $P<0.01$ ),见表2。

表2 3组的血清MMP-9、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 及Hs-CRP水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	MMP-9/(pg/L)	IL-6/(ng/L)
卒中组	40	432.17 $\pm$ 32.35 <sup>①②</sup>	108.47 $\pm$ 41.43 <sup>①②</sup>
SAHS组	40	705.24 $\pm$ 70.12 <sup>①</sup>	167.17 $\pm$ 81.25 <sup>①</sup>
联合组	40	802.84 $\pm$ 72.30	261.14 $\pm$ 82.47

组别	IL-8/(ng/L)	TNF- $\alpha$ /(nmol/L)	Hs-CRP/(mg/L)
卒中组	53.32 $\pm$ 21.03 <sup>①②</sup>	62.34 $\pm$ 10.37 <sup>①②</sup>	6.82 $\pm$ 1.23 <sup>①②</sup>
SAHS组	101.72 $\pm$ 43.74 <sup>①</sup>	123.14 $\pm$ 16.23 <sup>①</sup>	12.01 $\pm$ 10.14 <sup>①</sup>
联合组	202.16 $\pm$ 45.53	175.24 $\pm$ 16.58	17.06 $\pm$ 16.17

注:与联合组比较,<sup>①</sup> $P<0.05$ ;与SAHS组比较,<sup>②</sup> $P<0.05$

### 3 讨论

我国成年人中SAHS的每年发病率约为4%<sup>[8]</sup>,老年群体、心脑血管疾病群体的发病率较高。由于SAHS患者在睡眠过程中呼吸反馈调节异常,极易导致脑供血不足与颅内压增高,增加脑卒中发生的风险<sup>[9]</sup>。过度的氧化应激反应可破坏正常细胞组织结构,引发炎症介质增加与蓄积,从而损伤心脑血管组织,导致缺血性脑卒中的发生<sup>[10]</sup>。

氧化应激反应是指在体内氧化平衡失调的情况下自由基增加导致的各类蛋白酶水平增高、中性粒细胞炎性浸润等一系列负面反应。氧化应激是血管内皮功能不全与动脉粥样硬化过程中的重要病理反应机制<sup>[11]</sup>,脑部对氧化与抗氧化反应更为敏感。SOD是氧自由基清除因子,能通过催化作用将自由基转化为过氧化氢。MDA是膜脂过氧化的主要终产物,MDA水平过高会导致细胞膜损伤。TAOC、SOD及MDA这三项指标能较为全面地反映氧化应激反应综合水平。研究表明,炎症因子IL-8与TNF- $\alpha$ 在脑卒中发展期间可诱导一系列炎症反应<sup>[12]</sup>,导致急性期蛋白、水解酶、蛋白酶水平急速升高,致使血栓纤维帽破裂,引发血栓。在炎症反应早期,Hs-CRP水平急速升高,是反映人

体炎症级联反应较为敏感的指标之一。MMP-9作用于脑血管壁细胞时,能加快细胞内物质代谢,引发炎症物质增多并穿透侵蚀血管壁细胞,加之IL-6具有诱导、活化MMP生成的作用,两者相互作用,进一步加重脑部血管损伤<sup>[13]</sup>。氧化应激反应可诱导炎性反应的发生,炎性反应可进一步加重氧化应激,两者形成恶性循环加速血管壁细胞损伤,增加脑卒中的发病风险。本研究结果显示,联合组的SOD、TAOC水平均明显低于SAHS组、卒中组,MDA明显高于SAHS组、卒中组,且联合组的MMP-9、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 及Hs-CRP水平均明显高于SAHS组、卒中组,这表明SAHS伴缺血性卒中患者体内抗氧化能力较低,氧化应激与炎症水平较高,存在严重的内皮功能不全。而其中SAHS组的SOD、TAOC水平明显低于卒中组,MDA水平明显高于卒中组,且SAHS组的MMP-9、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 及Hs-CRP水平均明显高于卒中组,表明SAHS患者体内氧化应激与炎症水平均较高,可能与其长期慢性间歇性缺氧有关。

综上所述,SAHS患者发生缺血性脑卒中与氧化应激、炎症因子具有重要关联,当慢性间歇性缺氧程度越严重时,患者体内氧化应激与炎症水平就越高,发生脑卒中的风险也越高。

### 参考文献

- [1] 何菊芳,李婷婷,孙晓运,等.氧化应激及炎症反应与缺血性脑卒中的关系[J].武警医学,2016,27:1234-1236.
- [2] 王莉,畅涛,吕桦,等.缺血性脑卒中患者MMP-2基因多态性与病情复发及炎症介质、氧化应激分子的相关性分析[J].海南医学院学报,2017,2:1855-1858.
- [3] Li M, Zhu C, Huang S, et al. Serum levels of oxidative stress in stroke patients and its clinical significance[J]. Lab Med, 2016, 31: 38-41.
- [4] 孔祥溢,关键,王任直.氧化应激在急性脑缺血病程中的分子生物学作用[J].中国医学科学院学报,2016,38:222-227.
- [5] 中华医学会神经病学分会.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J].中华神经科杂志,2015,48:246-257.
- [6] Santos M, Hofmann RJ. Ocular Manifestations of Obstructive Sleep Apnea[J]. J Clin Pulm Dis, 2015, 12: 332-334.
- [7] 曹毅,唐海红,何疆春,等.老年阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与脑卒中的相关性研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17:834-836.
- [8] Li Y, Yue Y. Study on inflammatory markers and endothelial function in patients with sleep apnea syndrome complicated with stroke[J]. Guang Xi Yi Xue, 2016, 38: 1152-1153.
- [9] 支攀攀,胡洁,张杰.睡眠呼吸暂停低通气综合征与脑卒中[J].国际呼吸杂志,2015,7:702-705.
- [10] Otto-Yáñez M, Torres-Castro R, Nieto-Pino J, et al. Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and stroke[J]. Medicina (B Aires), 2018, 78: 427-435.
- [11] 庾建英,张恩伟,孙雪芹,等.急性脑卒中合并不同程度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者伴发脑心综合征的临床分析[J].中国临床保健杂志,2016,19,12:582-585.
- [12] Liu J. Serum levels of inflammatory cytokines in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and the relationship between TCM syndromes[J]. Sichuan, 2017, 16: 43-45.
- [13] 尚丽霞,梁振湖,张红蕾.急性缺血性脑卒中(中经络)辨证分型与血清炎症因子的关系[J].中国中医急症,2015,24:329-331.

(本文编辑:唐颖馨)