

血清缺氧诱导因子-1 α 和高敏心肌肌钙蛋白 I 对慢性阻塞性肺疾病-阻塞性睡眠呼吸暂停重叠综合征患者发生心血管事件的预测价值

郑辉才 邢崇浩 王远明

【摘要】 目的 探讨血清缺氧诱导因子(HIF)-1 α 和高敏心肌肌钙蛋白 I(hs-cTnI)对慢性阻塞性肺疾病-阻塞性睡眠呼吸暂停重叠综合征(OS)患者发生心血管事件(CVE)的预测价值。**方法** 对 100 例 OS 患者进行随访,依据随访结果,将其分为 CVE 组 19 例和非 CVE 组 81 例。比较 CVE 组患者确诊发生 CVE 和非 CVE 组患者随访结束前最后 1 次复诊(前 3 个月内)血清 HIF-1 α 和 hs-cTnI 水平。采用多因素 *logistic* 回归分析评估 OS 患者发生 CVE 的危险因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HIF-1 α 和 hs-cTnI 对 OS 患者发生 CVE 的预测价值。**结果** CVE 组患者血清 hs-cTnI 及 HIF-1 α 水平均明显高于非 CVE 组($P < 0.05$)。多因素 *logistic* 回归分析结果显示, HIF-1 α 升高和 hs-cTnI 升高均为 OS 患者发生 CVE 的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 HIF-1 α 和 hs-cTnI 单独或联合预测 OS 患者 3 个月内发生 CVE 的 ROC 曲线下面积分别为 0.698(95% CI 0.564 ~ 0.832)、0.686(95% CI 0.570 ~ 0.801)、0.822(95% CI 0.742 ~ 0.902)。**结论** 血清 HIF-1 α 和 hs-cTnI 水平升高是 OS 患者发生 CVE 的独立危险因素,其在预测 OS 患者近 3 个月内发生 CVE 的风险方面显示出良好的效能。

【关键词】 缺氧诱导因子-1 α ; 高敏心肌肌钙蛋白 I; 重叠综合征; 心血管事件

Predictive value of serum hypoxia-inducible factor-1 α and high-sensitivity cardiac troponin I for cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease-obstructive sleep apnea overlap syndrome Zheng Huicai, Xing Chonghao, Wang Yuanming. Department of Respiratory Medicine, Hainan Third People's Hospital, Hainan 572000, China

【Abstract】 Objective To explore the predictive value of serum hypoxia-inducible factor(HIF)-1 α and high-sensitivity cardiac troponin I(hs-cTnI) for cardiovascular events(CVE) in patients with chronic obstructive pulmonary disease-obstructive sleep apnea overlap syndrome(OS). **Methods** A total of 100 patients with OS were follow up. According to the results of follow-up, they were divided into CVE group (19 cases) and non-CVE group (81 cases). Serum levels of HIF-1 α and hs-cTnI of the last follow-up (within 3 months) when patients were diagnosed with CVE in CVE group and before the end of follow-up in non-CVE group were compared. Multivariate *logistic* regression analysis was used to evaluate risk factors of CVE in OS patients. Receiver operating characteristic(ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum HIF-1 α and hs-cTnI on CVE in OS patients. **Results** Serum levels of hs-cTnI and HIF-1 α in CVE group were significantly higher than those in non-CVE group($P < 0.05$). Multivariate *logistic* regression analysis showed that increased HIF-1 α and hs-cTnI were independent risk factors for CVE in OS patients($P < 0.05$). Results of ROC curve analysis showed that area under ROC curve of serum HIF-1 α and hs-cTnI alone or combined predicting CVE within 3 months in OS patients were 0.698 (95% CI 0.564 ~ 0.832), 0.686(95% CI 0.570 ~ 0.801), 0.822(95% CI 0.742 ~ 0.902) respectively. **Conclusion** Increased serum HIF-1 α and hs-cTnI levels are independent risk factors for CVE in OS patients, and they have shown good efficacy in predicting the risk of CVE in OS patients within 3 months.

【Key words】 Hypoxia inducible factor-1 α ; High-sensitivity cardiac troponin I; Overlap syndrome; Cardiovascular event

慢性阻塞性肺疾病(COPD)和阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)均属于呼吸系统常见的气道阻塞性疾病,两

者合并发生率较高。2003 年睡眠心脏健康研究将同时存在 COPD 和 OSA 定义为重叠综合征(OS)^[1]。虽然二者的诊断标准、发病机制、临床特点等不同,但在炎症反应方面存在一定重叠,这也解释了二者并存并非巧合,而是存在共同的病理生理机制。炎症反应不仅是气道炎症反应,炎症细胞、促炎因子及 OSA 引起

的间歇性低氧等还会引发全身炎症反应和氧化应激,从而导致心血管疾病的发生^[2]。与单纯 COPD 或 OSA 比较,OS 继发心血管事件(CVE)的风险更高。OS 导致机体因缺氧而发生氧化应激反应,从而诱导缺氧诱导因子(HIF)-1 α 在巨噬细胞中高表达,HIF-1 α 作为维持氧稳态平衡的核转录因子,在血管内皮损伤和动脉粥样病变过程中发挥重要作用^[3]。心肌肌钙蛋白(cTn)是早期识别心肌细胞损伤最敏感的指标之一。我们通过探讨血清 HIF-1 α 和高敏 cTnI(hs-cTnI)对 OS 患者发生 CVE 的预测价值,旨在为其临床治疗提供指导。

对象与方法

1. 对象:2016 年 9 月~2017 年 9 月于我院就诊的 OS 患者 100 例,其中男 67 例,女 33 例,年龄 22~79 岁,平均年龄(56.05 \pm 15.12)岁。纳入标准:同时满足 COPD 和 OSA 的诊断标准,吸入支气管舒张剂后第 1 秒用力呼气容积(FEV₁)/用力肺活量(FVC)<0.7 且支气管舒张试验结果阴性,呼吸暂停低通气指数(AHI) \geq 5 次/小时。排除标准:(1)合并冠心病、心力衰竭、心律失常、高血压;(2)有明确心血管疾病(CVD)病史;(3)单纯鼾症及中枢性、混合型睡眠呼吸暂停;(4)长期卧床、精神疾病、高脂血症、代谢综合征、恶性肿瘤、严重肾功能衰竭;(5)长期大量吸烟、饮酒及滥用药物。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)随访及分组:安排患者每隔 3 个月返院复诊。随访至 2019 年 6 月,中位随访时间为 29 个月。根据随访结果,将 OS 患者分为发生 CVE 组和非 CVE 组,CVE 包括各型冠心病、主动脉夹层、急性心力衰竭、心律失常、心源性晕厥、高血压危象等。复诊时行生化指标、血清 HIF-1 α 、hs-cTnI、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、多导睡眠监测、肺功能检查。

(2)生化指标检测:采集患者(8:00~11:00)空腹肘静脉血 5 ml,静置 30 min,3 000 r/min 离心 10 min(离心半径 8 cm),取上清液,2 h 内送检。采用 DXC800 全自动生化分析仪(美国 Beckman 公司)检测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、

低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等水平。

(3)血清 HIF-1 α 和 hs-cTnI 水平检测:采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 HIF-1 α 水平;采用电化学发光免疫分析法检测血清 hs-cTnI 水平。

(4)多导睡眠监测:采用 Alice5 多导睡眠监测仪(美国飞利浦伟康公司)监测患者 20:00~次日 6:00 的睡眠情况,记录 AHI、最长呼吸暂停时间(LAT)、最低血氧饱和度(LSaO₂)及平均血氧饱和度(MSaO₂)。

(5)肺功能检测:采用 FGC-A⁺型全自动肺功能测试仪检测患者 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC 及 FEV₁占预计值的百分比(FEV₁% pred)。

3. 统计学处理:应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用非参数检验;计数资料以例数和百分比表示,两组间比较采用 χ^2 检验。将 HIF-1 α 和 hs-cTnI 分别进行四分位分组,采用单因素和多因素 logistic 回归分析评估各组患者发生 CVE 的风险。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 HIF-1 α 和 hs-cTnI 对 OS 患者发生 CVE 的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般资料比较:CVE 组患者年龄和 BMI 均高于非 CVE 组($P < 0.05$),而两组患者其余指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. CVE 组患者确诊发生 CVE 和非 CVE 组患者随访结束前最后 1 次复诊(前 3 个月内)的临床资料比较:CVE 组患者血清 TG、LDL-C、AHI、LAT、血清 hs-cTnI、HIF-1 α 及 hs-CRP 水平均明显高于非 CVE 组,LSaO₂、MSaO₂、FEV₁/FVC 及 FEV₁% pred 均低于非 CVE 组($P < 0.05$);而两组患者其余指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

3. 多因素 logistic 回归分析评估 OS 患者发生 CVE 的危险因素:以发生 CVE 作为因变量,将两组间比较差异有统计学意义的变量作为自变量,行多因素 logistic 回归分析,结果显示,高龄、BMI 升高、血清 LDL-C 升高、HIF-1 α 升高及 hs-cTnI 升高均是 OS 患者发生 CVE 的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	性别(男/女)	BMI(kg/m ²)	吸烟史[例,(%)]	病程(年)
CVE 组	19	62.95 \pm 10.18	13/6	26.43 \pm 3.22	6(31.58)	7.11 \pm 3.05
非 CVE 组	81	54.43 \pm 15.60	54/27	24.21 \pm 3.05	20(24.69)	6.98 \pm 2.84
t/χ^2 值		2.265	0.021	2.826	0.380	0.177
<i>P</i> 值		0.026	0.884	0.006	0.538	0.860

4. 血清 HIF-1 α 预测 OS 患者 3 个月后发现 CVE 的风险分析: 依据 CVE 组患者确诊发生 CVE 和非 CVE 组患者随访结束前最后 1 次复诊(前 3 个月内)的血清 HIF-1 α 行四分位分组。单因素 *logistic* 回归分析结果显示, Q4 组患者 3 个月后发现 CVE 的风险是 Q1 组的 2.11 倍($P < 0.001$); 校正年龄和 BMI 后, Q4 组患者 3 个月后发现 CVE 的风险是 Q1 组的 1.98 倍($P < 0.001$); 进一步校正 TG、LDL-C、AHI、LAT、LSaO₂、MSaO₂、FEV₁/FVC、FEV₁% pred、hs-cTnI、hs-CRP 后, Q4 组患者 3 个月后发现 CVE 的风险是 Q1 组患者的 1.80 倍($P < 0.001$)。见表 4。

5. 血清 hs-cTnI 预测 OS 患者 3 个月后发现 CVE 的风险分析: 依据 CVE 组患者确诊发生 CVE 和非 CVE 组患者随访结束前最后 1 次复诊(前 3 个月内)

的血清 hs-cTnI 行四分位分组。单因素 *logistic* 回归分析结果显示, Q4 组患者 3 个月后发现 CVE 的风险是 Q1 组的 3.57 倍($P < 0.001$); 校正年龄和 BMI 后, Q4 组患者 3 个月后发现 CVE 的风险是 Q1 组的 3.32 倍($P < 0.001$); 进一步校正 TG、LDL-C、AHI、LAT、LSaO₂、MSaO₂、FEV₁/FVC、FEV₁% pred、HIF-1 α 、hs-CRP 后, Q4 组患者 3 个月后发现 CVE 的风险是 Q1 组患者的 2.95 倍($P < 0.001$)。见表 5。

6. 血清 HIF-1 α 和 hs-cTnI 对 OS 患者 3 个月内发生 CVE 的预测价值: *ROC* 曲线分析结果显示, 血清 HIF-1 α 和 hs-cTnI 单独或联合预测 OS 患者 3 个月内发生 CVE 的 *ROC* 曲线下面积 (*AUC*) 分别为 0.698 (95% *CI* 0.564 ~ 0.832)、0.686 (95% *CI* 0.570 ~ 0.801)、0.822 (95% *CI* 0.742 ~ 0.902)。见图 1。

表 2 CVE 组患者确诊发生 CVE 和非 CVE 组患者随访结束前最后 1 次复诊(前 3 个月内)的临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	AHI (次/小时)	LAT (s)
CVE 组	19	126.64 \pm 11.71	85.74 \pm 7.30	1.98 \pm 0.72	4.76 \pm 0.93	1.18 \pm 0.21	2.92 \pm 0.73	44.25 \pm 15.23	53.64 \pm 18.73
非 CVE 组	81	121.93 \pm 10.45	84.28 \pm 6.73	1.53 \pm 0.65	4.51 \pm 1.02	1.22 \pm 0.19	2.52 \pm 0.67	31.37 \pm 14.14	42.48 \pm 15.61
χ^2/u 值		1.728	0.838	2.661	0.977	0.810	2.303	3.522	2.698
<i>P</i> 值		0.087	0.404	0.009	0.331	0.420	0.023	<0.001	0.008

组别	例数	LSaO ₂ (%)	MSaO ₂ (%)	FEV ₁ /FVC	FEV ₁ % pred (%)	hs-cTnI [$\mu\text{g/L}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	HIF-1 α (pg/ml)	hs-CRP [mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]
CVE 组	19	60.18 \pm 8.43	82.19 \pm 3.56	55.38 \pm 10.19	58.40 \pm 11.35	0.060 (0.019, 0.321)	98.03 \pm 30.28	27.26 (10.42, 67.63)
非 CVE 组	81	74.75 \pm 10.45	89.42 \pm 4.15	67.26 \pm 9.85	68.87 \pm 10.42	0.027 (0.010, 0.134)	73.97 \pm 20.86	17.56 (7.19, 31.42)
χ^2/u 值		5.654	7.007	4.701	3.876	49.335	4.125	27.618
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 多因素 *logistic* 回归分析结果

影响因素	β 值	<i>S. E.</i>	Walds χ^2 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
年龄	0.049	0.011	5.189	1.237	1.018 ~ 1.540	0.001
BMI	0.151	0.036	4.085	1.074	1.013 ~ 1.239	0.022
TG	0.407	0.152	1.648	1.079	0.916 ~ 1.287	0.437
LDL-C	0.769	0.184	4.963	1.115	1.020 ~ 1.893	0.015
AHI	0.387	0.253	2.107	1.394	0.846 ~ 2.451	0.268
LAT	0.294	0.117	1.785	1.002	0.753 ~ 2.029	0.407
LSaO ₂	-1.183	0.502	2.164	0.929	0.895 ~ 1.375	0.241
MSaO ₂	-0.079	0.143	1.420	0.986	0.777 ~ 1.694	0.523
FEV ₁ /FVC	-1.042	0.264	0.998	0.977	0.705 ~ 2.581	0.896
FEV ₁ % pred	-0.098	0.116	2.230	0.910	0.829 ~ 1.002	0.082
HIF-1 α	1.317	0.229	6.427	1.645	1.245 ~ 3.536	0.000
hs-cTnI	0.544	0.186	12.450	2.763	1.815 ~ 5.902	0.000
hs-CRP	1.445	0.368	2.145	1.372	0.832 ~ 1.980	0.279

表 4 血清 HIF-1 α 预测 OS 患者 3 个月后发现 CVE 的风险分析

组别	模型 1		模型 2		模型 3	
	<i>RR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值	<i>RR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值	<i>RR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值
Q1 组	1.00	-	1.00	-	1.00	-
Q2 组	1.07 (0.94 ~ 1.11)	0.945	1.02 (0.96 ~ 1.10)	0.990	1.01 (0.99 ~ 1.03)	0.998
Q3 组	1.53 (1.28 ~ 1.97)	<0.001	1.36 (1.14 ~ 2.02)	0.005	1.16 (1.04 ~ 2.38)	0.019
Q4 组	2.11 (1.53 ~ 3.16)	<0.001	1.98 (1.49 ~ 3.26)	<0.001	1.80 (1.38 ~ 3.37)	<0.001

注: 模型 1: 单因素 *logistic* 回归分析; 模型 2: 校正年龄和 BMI 后的多因素 *logistic* 回归分析; 模型 3: 校正 TG、LDL-C、AHI、LAT、LSaO₂、MSaO₂、FEV₁/FVC、FEV₁% pred、hs-cTnI、hs-CRP 后的多因素 *logistic* 回归分析

表 5 血清 hs-cTnI 预测 OS 患者 3 个月后发现 CVE 的风险分析

组别	模型 1		模型 2		模型 3	
	RR(95% CI)	P 值	RR(95% CI)	P 值	RR(95% CI)	P 值
Q1 组	1.00	-	1.00	-	1.00	-
Q2 组	1.00(0.99 ~ 1.01)	0.998	1.00(0.99 ~ 1.01)	0.999	1.00(0.99 ~ 1.00)	1.000
Q3 组	1.89(1.54 ~ 2.13)	<0.001	1.72(1.30 ~ 2.19)	<0.001	1.27(1.11 ~ 2.45)	0.007
Q4 组	3.57(2.46 ~ 4.57)	<0.001	3.32(2.19 ~ 5.17)	<0.001	2.95(1.80 ~ 5.65)	<0.001

注:模型 1:单因素 logistic 回归分析;模型 2:校正年龄和 BMI 后的多因素 logistic 回归分析;模型 3:校正 TG、LDL-C、AHI、LAT、LSaO₂、MSaO₂、FEV₁/FVC、FEV₁% pred、HIF-1 α 、hs-CRP 后的多因素 logistic 回归分析

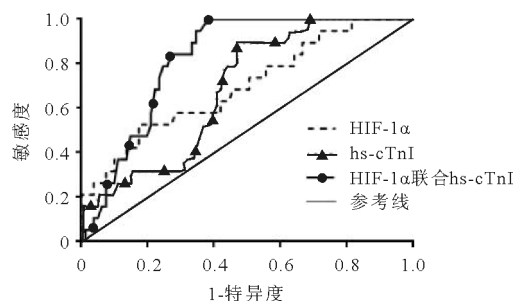


图 1 血清 HIF-1 α 和 hs-cTnI 预测 OS 患者 3 个月内发生 CVE 的 ROC 曲线

讨 论

有研究显示,我国成年人 OS 的发病率约为 1%^[4]。COPD 以气流持续性受限为特征而表现为持续性缺氧,OSA 则因为夜间反复发生呼吸暂停而导致慢性间歇性低氧,因此,低氧状态是 OS 的主要病理基础。有研究证实,缺氧条件下可诱导气道上皮细胞分泌大量促炎因子,一方面直接损伤血管内皮功能,另一方面可引发全身炎症反应,这些均是导致 CVD 发生的重要病理基础。文慧兰等^[5]指出,单纯 COPD 和单纯 OSA 均是 CVD 的独立危险因素。而 OS 可引起更严重的低氧状态,从而大大增加 CVE 的发生风险。

在本研究中,100 例 OS 患者中有 19 例发生 CVE,高于大型流行病学数据,可能因为本研究纳入的病例以老年患者为主,病程较长,同时也反映了呼吸内科、睡眠中心和心血管内科之间协作需要加强,对于 OS 患者 CVE 筛查和诊断的重视程度需提高。年龄和 BMI 是 CVD 的独立危险因素已得到认可。既往研究显示,与 60 岁以下人群比较,老年人群 OSA 的发病率增加,且老年 OSA 患者 CVD 的发生率也相应增加^[6]。而肥胖同样也是 OS 和 CVD 发生的独立危险因素。注重对肥胖老年 OS 患者 CVD 的筛查可改善其预后。

在常氧条件下,血清中 HIF-1 α 水平极低;而在低氧或缺氧条件下,脯氨酰羟化酶活性被抑制,HIF-1 α 开始稳定表达并从细胞质迁移至细胞核内,从而介导上下游低氧信号通路调控细胞生物学行为。有研究结果显示,慢性间歇性低氧大鼠血清 HIF-1 α 水平明显增

加,且与血管内皮生长因子的表达相关,进而损伤血管内皮功能,从而导致 CVD 的发生^[7]。本研究中,HIF-1 α 水平升高是 OS 患者发生 CVE 的独立危险因素;校正多种因素后,HIF-1 α 水平 Q4 组患者 3 个月后发现 CVE 的风险是 Q1 组患者的 1.80 倍,提示 HIF-1 α 水平升高可预测 OS 患者发生 CVE 的风险增加。

hs-cTnI 是早期识别心肌细胞损伤高度敏感和特异的指标之一。在缺氧患者中,肌钙蛋白水平随缺氧程度加重而升高^[8]。既往肌钙蛋白主要用于心血管疾病的诊断。最近研究发现,在某些未确诊发生心血管疾病的人群中,hs-cTnI 也可被检测到^[9]。本研究中,hs-cTnI 升高是 OS 患者发生 CVE 的独立危险因素;校正多种因素后,hs-cTnI 水平 Q4 组患者 3 个月后发现 CVE 的风险为 Q1 组的 2.95 倍,提示 hs-cTnI 水平升高在预测 OS 患者发生 CVE 风险方面具有重要价值。

综上所述,血清 HIF-1 α 和 hs-cTnI 水平升高是 OS 患者发生 CVE 的独立危险因素,其在预测 OS 患者近 3 个月内发生 CVE 的风险方面显示出良好的效能。

参 考 文 献

- [1] Sanders MH, Newman AB, Haggerty CI, et al. Sleep and sleep disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167(1): 7-14.
- [2] McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea-the overlap syndrome [J]. J Thorac Dis, 2016, 8(2): 236-242.
- [3] Fu X, Zhang FL. Role of the HIF-1 signaling pathway in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Exp Ther Med, 2018, 16(6): 4553-4561.
- [4] 叶晓芳, 朱光发. 慢性阻塞性肺疾病合并阻塞性睡眠呼吸暂停的研究进展 [J]. 心肺血管病杂志, 2018, 37(10): 947-951.
- [5] 文慧兰, 况九龙. 重叠综合征与炎症、心血管疾病关系的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(8): 2033-2035.
- [6] Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an american academy of sleep medicine clinical practice guideline [J]. J Clin Sleep Med, 2017, 13(3): 479-504.
- [7] Wiesner D, Merdian I, Lewerenz J, et al. Fumaric acid esters stimulate astrocytic VEGF expression through HIF-1 α and Nr2f [J]. PLoS One, 2013, 8(10): e76670.
- [8] Soetkamp D, Raedschelders K, Mastali M, et al. The continuing evolution of cardiac troponin I biomarker analysis: from protein to proteoform [J]. Expert Rev Proteomics, 2017, 14(11): 973-986.
- [9] Li SJ, Zuo Y, Huang WF. Establishment of a reference interval for high-sensitivity cardiac troponin I in healthy adults from the Sichuan area [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(14): e6252.

(收稿日期:2019-07-23)

(本文编辑:周三凤)