

· 实验研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2016)24-02-0124-05

间歇性低氧对兔血浆 Lp-PLA₂、IL-6 和 VCAM-1 的影响

郝喜娃, 李月春, 王宝军, 庞江霞, 张晖

(包头市中心医院神经内科, 内蒙古包头市 014040)

[关键词] 间歇性低氧; 脂蛋白相关性磷脂酶 A₂; 白细胞介素 6; 血管细胞黏附分子 1; 动脉粥样硬化

[摘要] 目的 建立慢性间歇性低氧新西兰白兔模型, 观察和评价间歇性低氧(IH)后对血浆中脂蛋白相关性磷脂酶 A₂(Lp-PLA₂)、白细胞介素 6(IL-6)和血管细胞黏附分子 1(VCAM-1)的影响及动脉粥样硬化形成情况。方法 采用随机对照、前瞻性动物实验和方差分析等方法, 建立慢性间歇性低氧新西兰白兔模型。将 36 只 4 月龄新西兰大耳白兔随机分为两组: 对照组和间歇性低氧组, 按照低氧时间 4、8、12 周, 又将对照组和间歇性低氧组各分 3 组。对照 4、8、12 周组, 每组 6 只; 间歇性低氧 4、8、12 周组, 每组 6 只。间歇性低氧组置于缺氧舱中给予间歇低氧处理每天 8 h。分别于第 4 周、第 8 周和第 12 周给实验兔称重, 采静脉血, 用 ELISA 方法检测 Lp-PLA₂、IL-6 和 VCAM-1 含量, 同时取腹主动脉利用 HE 染色观察动脉粥样硬化形成。结果 (1) 间歇性低氧 4 周组、8 周组和 12 周组两两比较及与对照组比较, 血浆中 Lp-PLA₂、IL-6 和 VCAM-1 表达水平差异有统计学意义($P < 0.05$), 间歇性低氧组与对照组间的差异随时间增加而增大, 呈递增趋势, 在 12 周时最明显。(2) 对照 4 周组、8 周组和 12 周组的血浆 Lp-PLA₂、IL-6 和 VCAM-1 表达水平变化差异无统计学意义。(3) 间歇性低氧组的 Lp-PLA₂、VCAM-1 和 IL-6 血浆表达水平呈现明显正相关性。Lp-PLA₂ 与 VCAM-1 的相关系数为 0.75($P < 0.001$)。Lp-PLA₂ 与 IL-6 的相关系数为 0.55, ($P < 0.001$)。VCAM-1 与 IL-6 的相关系数为 0.76($P < 0.001$)。(4) 间歇性低氧干预下腹主动脉组织 HE 染色后可观察到动脉粥样硬化的形成。结论 慢性间歇性低氧可引起血浆 Lp-PLA₂、IL-6 和 VCAM-1 水平增高, 血浆中 IL-6、VCAM-1 及 Lp-PLA₂ 三者存在相关性, 可推测间歇性低氧介导了内皮下炎症因子的聚集导致血管内皮的损伤, 进而参与间歇性低氧后动脉粥样硬化的形成。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Effects of Intermittent Hypoxia on Lp-PLA₂, IL-6 and VCAM-1 of Rabbit Plasma

HAO Xi-Wa, LI Yue-Chun, WANG Bao-Jun, PANG Jiang-Xia, and ZHANG Hui

(Department of Neurology, Baotou Center Hospital, Baotou, Inner Mongolia 014040, China)

[KEY WORDS] Intermittent Hypoxia; Lipoprotein-associated Phospholipase A2; Interleukin-6; Vascular Endothelial Adhesion Molecule-1; Atherosclerosis

[ABSTRACT] Aim To observe and evaluate the effect of intermittent hypoxia (IH) on plasma lipoprotein-associated phospholipase A₂ (Lp-PLA₂), interleukin-6 (IL-6) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) by the rabbit model of chronic intermittent hypoxia and the atherosclerosis formation. Methods Using randomized controlled study, prospective animal, variance analysis and so on. 36 New Zealand White rabbits (4 months old) were divided into two groups randomly. According to intermittent hypoxia time at 4, 8, 12 weeks, intermittent hypoxic group and control group were divided into 3 groups separately. There were 3 groups in the control group (C1, C2, C3) and the intermittent hypoxia group (IH1, IH2, IH3). There were 6 rabbits in each groups. Intermittent hypoxia group were placed in hypoxic chamber to treat by intermittent hypoxia for 8 hours per day. Weighting is at the fourth week, eighth week and twelfth week separately. The content of Lp-PLA₂, IL-6 and VCAM-1 was tested by ELISA method. At the same time, the abdominal aorta was stained by HE staining to observe the formation of atherosclerosis. Results (1) The plasma levels of Lp-PLA₂, IL-6 and VCAM-1 increased as time among IH1, IH2, IH3 and all control groups ($P < 0.05$), which was the

[收稿日期] 2015-03-18

[修回日期] 2015-06-01

[基金项目] 国家临床重点专科建设项目; 包头市科技计划项目(2014S2003-1-11)

[作者简介] 郝喜娃, 硕士, 主治医师, 研究方向为神经生化、神经介入和神经影像, E-mail 为 45369530@qq.com。李月春, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 擅长于神经内科各种疑难重症、脑血管病、癫痫、神经心理的诊治。王宝军, 博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 擅长于神经内科各种疑难重症、脑血管病、神经康复、头痛、头晕的诊治。

most obvious at 12th week. (2) At the 4th week, 8th week and 12th week, the plasma levels of Lp-PLA₂, IL-6 and VCAM-1 had no difference in control groups. (3) The plasma levels of Lp-PLA₂, IL-6 and VCAM-1 had a positive correlation with each other ($P < 0.05$). The correlation coefficient was 0.75, 0.55 and 0.76 among Lp-PLA₂, IL-6 and VCAM-1 ($P < 0.001$). (4) The formation of atherosclerosis in aortic tissue can be observed by HE staining after intermittent hypoxia intervention. **Conclusion** The plasma levels of Lp-PLA₂, IL-6 and VCAM-1 was increased by intermittent hypoxia and had a correlation. IH may mediate the aggregation of inflammatory cytokines to lead to vascular endothelial injury and participate the formation of atherosclerosis.

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)是一种发病率较高,具有一定潜在危险的全身性疾病,国外报道其发病率成年男性为4%,女性为2%^[1]。目前研究证实OSAS是冠心病、充血性心力衰竭和缺血性脑血管病的独立危险因素^[2-5],大多数认为OSAS导致心脑血管疾病的发生是由于OSAS独特的缺氧形式周期性缺氧-再合氧,即慢性间歇性低氧^[6]。大量研究学者认为慢性间歇性低氧激活炎症通路(NF-KB依赖的炎性通路)使得中性粒细胞、单核细胞和T淋巴细胞过高表达,同时黏附分子表达也增强,促使炎性改变的发生,从而增强对血管内皮的黏附和产生细胞毒作用,导致血管内皮细胞功能紊乱、血管硬度增加和内膜增厚^[6-8],进一步导致动脉粥样硬化(As)。脂蛋白相关性磷脂酶A₂(lipoprotein-associated phospholipase A₂, Lp-PLA₂)是一种新的炎性标志因子,也是迄今为止美国食品药品监督管理局批准的唯一用于缺血性心脑血管疾病的一个独立风险预测因子^[3,9-10]。Lp-PLA₂能水解氧化型低密度脂蛋白和氧化卵磷脂的sn-2键生成溶血磷脂酰胆碱和氧化不饱和脂肪酸,后二者均可参与As形成过程中动脉内皮细胞功能和结构损害、炎症细胞(单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞等)聚集、炎症因子分泌增加、巨噬细胞吞噬脂质形成泡沫细胞并聚集在内膜下,形成脂质核心,从而导致As形成及斑块不稳定^[9,11]。我们前期研究已经证实间歇性低氧(intermittent hypoxia, IH)和低氧均可通过上调Lp-PLA₂表达促进As形成^[12-13],但对炎性因子及与Lp-PLA₂的关系不明确,本文通过建立OSAS新西兰白兔模型,观察在间歇性低氧状态下不同时间点新西兰白兔模型血浆中的Lp-PLA₂、炎性因子白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)和血管细胞黏附分子1(vascular endothelial adhesion molecule-1, VCAM-1)表达水平及其相关性,以探讨OSAS导致As疾病的病理生理机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物及分组

36只健康新西兰大耳白兔饲养1周,适应环

境,将所有动物依照随机数字表分别分至以下两组:对照组和间歇性低氧组(IH组)。按照缺氧时间4、8、12周,又将对照组和间歇性低氧组各分3组,即对照4、8、12周组,每组6只;间歇性低氧4、8、12周组,每组6只。间歇性低氧组置于缺氧舱中给予间断缺氧处理,每日间歇低氧8 h(9:00-17:00)。所有兔均给予普通饲料单笼喂养,自由饮水。

1.2 慢性间歇性缺氧模型制备

根据我们前期成功制作的间歇性低氧动物模型经验及参考其他文献^[12,14-15],将间歇性低氧组实验兔置入低氧舱内,每天8 h(9:00-17:00)。向缺氧舱内交替充入氮气和氧气,自动控制系统使每个循环的时间控制在5 min左右,通过氧气传感器监测间歇性低氧舱内的氧浓度来调控输气和排气系统,通过调节氮气瓶电压阀使每一交替循环的缺氧舱内最低氧浓度达到8%左右,持续30 s后通过排气阀排出舱内高浓度氮气,接着开始充入氧气,使舱内氧分压逐渐恢复到21%左右,同样持续30 s后接着再向缺氧舱内充入氮气,如此反复交替循环,每天持续8 h,然后通过预实验查动脉血气分析验证。

1.3 血Lp-PLA₂、IL-6和VCAM-1检测

实验结束次日上午8时,处死动物后立即采取静脉血,采用ELISA法按照说明书步骤进行检测,试剂由北京方程生物科技公司提供。

1.4 HE染色观察腹主动脉斑块

将深麻醉状态下的新西兰白兔仰卧位固定于解剖台上,取腹主动脉用PBS缓冲液冲洗后放入4%甲醛溶液中固定(时间>24 h)。取出标本经脱水、透明、浸蜡、石蜡包埋。包埋的石蜡块常规4 μm连续切片、摊片、干燥、脱蜡至水、水洗、苏木精染色、1%氨水返蓝、1%伊红染液染色浸染、上行梯度酒精脱水、二甲苯透明后中性树胶封固,光学显微镜下观察。

1.5 统计学处理

血浆中Lp-PLA₂、VCAM-1及IL-6的表达水平采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。符合正态分布且方差齐的数据采用t检验,符合正态分布而方差不齐的数据采用t'检

验,不满足正态性的数据采用秩和检验。采用 Pearson 相关性分析血浆中 Lp-PLA₂、VCAM-1 及 IL-6 的相关性。所有统计数据应用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析。

2 结 果

2.1 两组不同时间点 Lp-PLA₂、IL-6 及 VCAM-1 的比较

在 4 周、8 周和 12 周时, 血浆 Lp-PLA₂、IL-6 及 VCAM-1 的表达水平增高。总体水平上看, 间歇性

低氧组 Lp-PLA₂、VCAM-1 及 IL-6 的变化分别较对照组增高, 其中 Lp-PLA₂ 的变化更加明显(表 1)。

2.2 Lp-PLA₂、VCAM-1 及 IL-6 的相关性分析

对间歇性低氧组 Lp-PLA₂、VCAM-1 及 IL-6 血浆水平进行相关性分析, 发现随着缺氧周数时间延长, Lp-PLA₂、VCAM-1 及 IL-6 血浆水平呈现明显的相关性, 相关性分析结果均有统计学意义 ($P < 0.001$)。Lp-PLA₂ 与 VCAM-1 的相关系数 0.75 ($P < 0.001$); Lp-PLA₂ 与 IL-6 的相关系数 0.55 ($P < 0.001$); VCAM-1 与 IL-6 的相关系数 0.76 ($P < 0.001$)。

表 1. 间歇性低氧组和对照组在不同时间点 Lp-PLA₂、IL-6 及 VCAM-1 的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of Lp-PLA₂, IL-6 and VCAM-1 content in each group and at different time point($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组			间歇性低氧组		
	4 周	8 周	12 周	4 周	8 周	12 周
Lp-PLA ₂ ($\mu\text{g/L}$)	11.12 \pm 1.59	13.90 \pm 3.14	12.00 \pm 2.04	14.10 \pm 0.47 ^a	15.90 \pm 1.12 ^a	23.93 \pm 1.70 ^{ab}
IL-6 ($\mu\text{g/L}$)	7.40 \pm 1.72	9.31 \pm 2.48	9.57 \pm 1.50	10.22 \pm 1.05 ^a	13.85 \pm 0.93 ^a	16.90 \pm 1.66 ^{ab}
VCAM-1 ($\mu\text{g/L}$)	45.38 \pm 3.39	44.17 \pm 3.57	46.31 \pm 4.38	60.60 \pm 6.71 ^a	64.52 \pm 3.01 ^a	79.57 \pm 6.34 ^{ab}

a 为 $P < 0.01$, 与对照组同时间点比较; b 为 $P < 0.01$, 与本组 4 周比较。

2.3 间歇性缺氧后实验兔动脉血气分析

间歇性低氧组实验兔在间歇性低氧舱低氧最低点动脉血氧分压为 19.6 ~ 31.5 mmHg, 最低血氧饱和度范围为 30.8% ~ 58.1%, 恢复舱内氧浓度至 21% 后, 测得动脉血氧分压为 72.5 ~ 105.8 mmHg, 动脉血氧饱和度为 94.2% ~ 98.9%, 符合人类 OSAS 的血氧饱和度诊断标准($\text{SaO}_2 < 80\%$)。

2.4 HE 染色病理形态学结果分析

各组实验兔腹主动脉 HE 染色结果显示, 对照组和间歇性低氧 4 周组的主动脉壁内膜连续光滑,

内膜完整, 中膜和外膜清晰可见, 无内膜增厚, 各层结构正常, 无脂质沉积, 为正常动脉组织镜下表现; 间歇性低氧 8 周组血管内膜内可见连续性中断, 结构紊乱, 内皮细胞脱落缺失, 平滑肌细胞减少, 在内皮下可见少量泡沫细胞; 间歇性低氧 12 周组主动脉光镜下可见内皮细胞脱落缺失, 平滑肌细胞减少, 多层泡沫细胞紧贴内弹力板堆积, 部分填充于中层, 内皮下有较多泡沫细胞聚集, 脂质类似物游离于细胞外, 不同程度的动脉粥样硬化形成(图 1)。

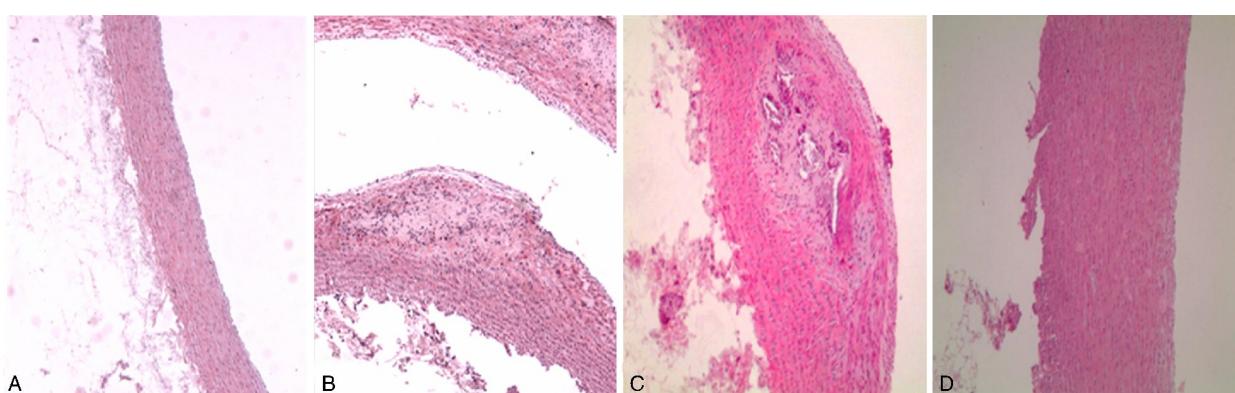


图 1. 各组实验兔腹主动脉病理切片 HE 染色结果($\times 100$)
A 为间歇性缺氧 4 周组,B 为间歇性缺氧 8 周组,C 为间歇性缺氧 12 周组,D 为对照组。

Figure 1. The pathological sections of the abdominal aorta in each group by HE staining ($\times 100$)

3 讨 论

OSAS 与严重心脑血管发病率和死亡率密切相关,并且是 As、动脉血栓形成和代谢综合征的独立危险因素,最近研究表明与肿瘤和死亡增加密切相关,间歇性缺氧是其核心病理生理机制,导致交感神经兴奋性增加,并与炎症、氧化应急和促凝血功能关系密切^[16]。Guo 等^[17]研究表明慢性间歇性缺氧小鼠通过氧化应激和炎症反应导致内皮细胞中淋巴细胞的凋亡,并可导致内皮细胞激活炎症通路,促使炎症因子的增加(如肿瘤坏死因子、IL-6、IL-8、C 反应蛋白和细胞间黏附分子 1 等),血管内皮的黏附增强和细胞毒作用增大,导致血管内皮细胞功能紊乱,最终导致 As。

IL-6 是由单核巨噬细胞、血管内皮细胞、T 淋巴细胞等产生的参与炎症反应的多基因多效应的细胞因子,同样也是导致 As 的重要前炎症介质。Tau-man 等^[18]的前瞻性研究在排除了体重的因素后表明,IL-6 水平的增高与呼吸暂停低通气指数(AHI)及夜间最低血氧饱和度相关,而与肥胖不相关,夜间缺氧程度越高,IL-6 水平越高,且病情越严重;CPAP 治疗后 IL-6 水平则有所下降。本研究结果表明,间歇性低氧 4 周组、8 周组和 12 周组血浆中 IL-6 表达水平差异有统计学意义($P < 0.05$),随时间呈递增趋势;与对照组相比,间歇性低氧组 IL-6 的含量均增高($P < 0.05$),间歇性低氧组与对照组间的差异随时间增加而增大,在 12 周时最明显;分析间歇性低氧所致 IL-6 水平升高的原因,可能与长期反复间歇性低氧刺激导致免疫细胞活化、炎症通路的激活、交感神经的兴奋及儿茶酚胺分泌增多有关。IL-6 能促进细胞黏附分子表达和中性粒细胞氧自由基的释放;作用于血管壁引起血管内皮损伤,促进内皮细胞和平滑肌细胞增殖,进而参与 As 的形成发展。

黏附分子是一类位于细胞膜表面或在体液中发挥黏附作用的糖蛋白,黏附分子是以配体-受体的形式发挥作用,介导细胞与细胞之间、细胞与细胞外基质之间的相互识别,也是重要的促炎症介质,血清中可溶性黏附分子水平可作为反应疾病过程中血管内皮细胞功能紊乱的敏感指标。Ohga 和 Chin 等^[19-21]学者研究发现 OSAS 患者中血清中可溶性细胞黏附分子升高,并可经 CPAP 治疗后下降^[15]。本实验结果显示间歇性低氧组血浆中 VCAM-1 表达水平随缺氧时间延长呈递增趋势,在 12 周时最明显。认为黏附分子是 As 发病的一个启动因素,间歇性低氧后所

致炎症通路的激活导致血浆中 VCAM-1 升高,血浆中 VCAM-1 的含量在一定程度反应了血管内皮损伤程度,同时可诱导单核细胞黏附于血管内皮细胞表面并进入内皮下,在血管平滑肌增生中起重要作用,参与 As 的形成发展。本研究还发现间歇性低氧组血浆 VCAM-1 与 IL-6 呈正相关,进一步说明两者的共同作用加速了血管内皮功能的损害,参与 As 的发生和发展。

Lp-PLA₂ 是一种新的炎性标志因子,是缺血性心脑血管疾病的独立风险预测因子。人们发现 Lp-PLA₂ 能水解 Lyso-PC 和 ox-NEFA,参与 As 形成过程中动脉内皮细胞功能和结构损害、炎症细胞聚集,引起炎症因子分泌增加、巨噬细胞吞噬脂质形成泡沫细胞并聚集在内膜下,形成脂质核心,从而导致 As 形成,所以 Lp-PLA₂ 在 As 形成过程中起着重要的作用。Bekci 等^[22]研究显示,OSAS 患者血浆 Lp-PLA₂ 的表达水平较对照组增高,我们前期研究显示间歇性低氧可引起实验动物血浆 Lp-PLA₂ 表达增加,高脂饮食具有叠加效应。本研究再次证明间歇性低氧可促进血浆中 Lp-PLA₂ 表达水平随缺氧时间延长呈递增趋势;同时证实间歇性低氧组的 Lp-PLA₂、VCAM-1 及 IL-6 血浆水平呈现明显正相关性。推测间歇性低氧后启动炎症通路而导致大量炎症介质的释放和炎性细胞的活化,而 Lp-PLA₂ 其生物学活性不依赖于 Ca²⁺,主要由巨噬细胞、淋巴细胞、单核细胞、肥大细胞等炎性细胞产生和分泌,所以间歇性低氧可能会导致 Lp-PLA₂ 的表达水平升高,同时,Lp-PLA₂ 下游产物等促炎物质可诱导炎性因子的活化和分泌,进一步激活粒细胞,导致生成更多的 Lp-PLA₂,这一正反馈调节加速了血管内皮细胞功能的损害,从而介导了 As 的形成,最终导致血栓的形成和心脑血管事件的发生。因此,Lp-PLA₂ 均在 As 的发生发展过程中具有极其重要的作用。

综上所述,该间歇性低氧模型符合 OSAS 造模标准,间歇性低氧可引起血浆 Lp-PLA₂、IL-6、VCAM-1 表达增加,Lp-PLA₂ 与 IL-6 和 VCAM-1 之间存在正相关。因此,我们推测间歇性低氧可能通过炎症通路引起血浆中 IL-6、VCAM-1 含量增加,并且炎性细胞的增多同时刺激了 Lp-PLA₂ 的分泌,共同介导 As 形成,所以 Lp-PLA₂、IL-6 和 VCAM-1 可能作为 OSAS 致 As 的重要危险因素,有待于临床进一步研究。

[参考文献]

- [1] Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165(9): 1 217-239.
- [2] Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(1): 19-25.
- [3] Munoz R, Duran-Cantolla J, Martínez-Vila E, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly [J]. Stroke, 2006, 37(9): 2 317-321.
- [4] Bounhoure JP, Galinier M, Didier A, et al. Sleep apnea syndromes and cardiovascular disease [J]. Bull Acad Natl Med, 2005, 189(3): 445-459.
- [5] Lavie L, Polotsky V. Cardiovascular aspects in obstructive sleep apnea syndrome--molecular issues, hypoxia and cytokine profiles [J]. Respiration, 2009, 78(4): 361-370.
- [6] McNicholas WT. Obstructive sleep apnea and inflammation [J]. Prog Cardiovasc Dis, 2009, 51(5): 392-399.
- [7] Quercioli A, Mach F, Montecucco F. Inflammation accelerates atherosclerotic processes in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) [J]. Sleep Breath, 2010, 14(3): 261-269.
- [8] Yamauchi M, Tamaki S, Tomoda K, et al. Evidence for activation of nuclear factor kappaB in obstructive sleep apnea [J]. Sleep Breath, 2006, 10(4): 189-193.
- [9] Zalewski A, Macphee C. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis: biology, epidemiology, and possible therapeutic target [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(5): 923-931.
- [10] Tsimikas S, Tsironis LD, Tselepis AD. New insights into the role of lipoprotein(a)-associated lipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis and cardiovascular disease [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(10): 2 094-099.
- [11] Gautier EL, Huby T, Witztum JL, et al. Macrophage apoptosis exerts divergent effects on atherogenesis as a function of lesion stage [J]. Circulation, 2009, 119(13): 1 795-804.
- [12] 李月春, 刘国荣, 王宝军, 等. 间歇性低氧通过上调脂蛋白相关磷脂酶 A2 和氧化型低密度脂蛋白表达促进动脉粥样硬化形成 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(9): 792-796.
- [13] 李月春, 刘国荣, 闫洁, 等. 缺氧对磷脂酶 A2 和脂蛋白相关磷脂酶 A2 及溶血磷脂酸的影响 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(2): 200-204.
- [14] 荣耀, 杨宇, 罗英荃. 慢性间歇性缺氧对高脂饮食导致的动脉粥样硬化的影响 [J]. 中日友好医院学报, 2008, 22(6): 352-355.
- [15] Sica AL, Greenberg HE, Ruggiero DA, et al. Chronic-intermittent hypoxia: a model of sympathetic activation in the rat [J]. Respir physiol, 2000, 121(2-3): 173-184.
- [16] Toraldo DM, DE Nuccio F, DE Benedetto M, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome: a new paradigm by chronic nocturnal intermittent hypoxia and sleep disruption [J]. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2015, 35(2): 69-74.
- [17] Guo H, Cao J, Li J, et al. Lymphocytes from intermittent hypoxia-exposed rats increase the apoptotic signals in endothelial cells via oxidative and inflammatory injury in vitro [J]. Sleep Breath, 2015, [Epub ahead of print].
- [18] Tauman R, O'Brien LM, Gozal D. Hypoxemia and obesity modulate plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels in sleep-disordered breathing [J]. Sleep Breath, 2007, 11(2): 77-84.
- [19] Ohga E, Tomita T, Wada H, et al. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1 [J]. J Appl Physiol, 2003, 94(1): 179-184.
- [20] Chin K, Nakamura T, Shimizu K, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. Am J Med, 2000, 109(7): 562-567.
- [21] Ohga E, Nagase T, Tomita T, et al. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome [J]. J Appl Physiol, 1999, 87(1): 10-14.
- [22] Bekci TT, Kayrak M, Kiyici A, et al. The association among lipoprotein-associated phospholipase A2 levels, total antioxidant capacity and arousal in male patients with OSA [J]. Int J Med Sci, 2011, 8(5): 369-376.

(此文编辑 许雪梅)