

本文引用: 陈丹, 罗冬. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气患者血清纤溶酶原激活物抑制剂 1 水平与颈动脉内膜中膜厚度及斑块稳定性的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(8): 697-704. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.08.007.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-08-0697-08

· 临床研究 ·

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气患者血清纤溶酶原激活物抑制剂 1 水平与颈动脉内膜中膜厚度及斑块稳定性的关系

陈丹¹, 罗冬²

(宝鸡市中心医院 1. 耳鼻咽喉头颈外科, 2. 神经内科, 陕西省宝鸡市 721008)

[摘要] **[目的]** 探索阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者血清纤溶酶原激活物抑制剂 1(PAI-1)水平与颈动脉内膜中膜厚度(CIMT)及斑块稳定性的相关性。**[方法]** 收集宝鸡市中心医院 2019 年 7 月—2021 年 1 月行多导睡眠监测(PSG)的 167 例患者,基于睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)分为对照组(46 例)、轻度 OSAHS 组(15 例)、中度 OSAHS 组(39 例)和重度 OSAHS 组(67 例),比较各组一般临床资料、PSG 相关指标、血生物化学指标、血清 PAI-1 水平和 CIMT 的差异。分析 OSAHS 患者血清 PAI-1 水平与 CIMT 和动脉硬化斑块稳定性的关系,根据 CIMT 及颈动脉斑块形态和超声学特征将 OSAHS 患者分为单纯 OSAHS 组(37 例)、OSAHS 稳定性斑块组(46 例)和 OSAHS 不稳定性斑块组(38 例),比较各组患者 PAI-1 水平,多因素 Logistic 回归分析探索 OSAHS 患者颈动脉斑块稳定性的危险因素。**[结果]** 对照组、轻度 OSAHS 组、中度 OSAHS 组和重度 OSAHS 组之间性别、体质指数(BMI)、高血压病、吸烟史、AHI、氧减指数(ODI)、氧饱和度低于 90% 的时间占睡眠期的百分比(Ts90%)、睡眠最低指脉氧饱和度(L-SaO₂)、CIMT、血清 PAI-1 水平差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。Pearson 相关性分析提示 OSAHS 患者 CIMT 与血清 PAI-1 水平呈正相关($r = 0.675, P < 0.001$),单纯 OSAHS 组的 PAI-1 水平为对照组的 1.20 倍,OSAHS 稳定性斑块组的 PAI-1 水平为对照组的 1.79 倍,OSAHS 不稳定性斑块组的 PAI-1 水平为对照组的 2.01 倍,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。多元线性回归提示校准混杂因素影响后,CIMT 与 AHI($B = 0.019, P = 0.001$)、血清 PAI-1 水平($B = 0.012, P < 0.001$)、血低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)浓度($B = 0.081, P = 0.028$)独立相关。多因素 Logistic 回归分析结果显示校准混杂因素后,高血压(OR = 4.121, 95% CI: 2.034 ~ 18.117)、糖尿病(OR = 1.570, 95% CI: 1.158 ~ 3.645)、血清 PAI-1 水平(OR = 1.091, 95% CI: 1.039 ~ 1.145)、中度 OSAHS(OR = 1.277, 95% CI: 1.162 ~ 3.730)、重度 OSAHS(OR = 5.834, 95% CI: 1.085 ~ 31.370)是 OSAHS 患者颈动脉斑块不稳定性的独立危险因素($P < 0.05$)。**[结论]** 血清 PAI-1 水平随 OSAHS 患者病情程度加重逐渐增高,与 OSAHS 患者 CIMT 呈正相关,可能是 OSAHS 患者颈动脉斑块不稳定性的独立危险因素。

[关键词] 纤溶酶原激活物抑制剂 1; 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 颈动脉内膜中膜厚度; 动脉粥样硬化斑块

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Correlation between serum plasminogen activator inhibitor-1 level and carotid intima-media thickness, plaque stability in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome

CHEN Dan¹, LUO Dong²

(1. Department of Otorhinolaryngology, 2. Department of Neurology, Baoji Municipal Central Hospital, Baoji, Shaanxi 721008, China)

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the serum plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) level in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) and its correlation with carotid intima-media thickness (CIMT) and plaque stability. **Methods** 167 patients who underwent polysomnography (PSG) in Baoji Municipal Central Hospital

[收稿日期] 2022-09-08

[修回日期] 2023-03-10

[基金项目] 宝鸡市卫生局科研立项课题(201505)

[作者简介] 陈丹, 硕士, 主治医师, 研究方向为耳内科学及鼻科相关疾病研究, E-mail: 390704217@qq.com. 通信作者罗冬, 硕士, 主治医师, 主要从事脑血管病相关疾病研究, E-mail: luoxy_118@163.com.

from July 2019 to January 2021 were enrolled and divided into control group ($n=46$), mild OSAHS group ($n=15$), moderate OSAHS group ($n=39$), and severe OSAHS group ($n=67$) according to sleep apnea-hypopnea index (AHI). Clinical data, PSG-related indexes, blood biochemical indicators, serum PAI-1 level, and CIMT were compared in the three groups. The relationship between CIMT and serum PAI-1 concentration in OSAHS patients was analyzed. According to CIMT, carotid plaque morphology, and ultrasonographic features, OSAHS patients were divided into simple OSAHS group ($n=37$), OSAHS stable plaque group ($n=46$), and OSAHS unstable plaque group ($n=38$). PAI-1 level in each group was compared. Multivariate Logistic regression analysis was used to explore the risk factors of carotid plaque stability in OSAHS patients. **Results** There were statistically significant differences between the four groups regarding sex, body mass index (BMI), hypertension, smoking history, AHI, oxygen depletion index (ODI), oxygen saturation less than 90% of the time in sleeping time ($Ts90\%$), the lowest nocturnal oxygen saturation ($L-SaO_2$), CIMT and serum PAI-1 level ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that CIMT was positively correlated with PAI-1 level in OSAHS patients ($r=0.675, P<0.001$). The level of PAI-1 in the simple OSAHS group was 1.20 times, in the OSAHS stable plaque group was 1.79 times, and in the OSAHS unstable plaque group was 2.01 times that of the control group, and the difference had statistical significance (all $P<0.05$). Multiple linear regression suggested that CIMT was independently associated with AHI ($B=0.019, P=0.001$), PAI-1 ($B=0.012, P<0.001$), and low density lipoprotein cholesterol (LDLC) ($B=0.081, P=0.028$) after calibrating confounders. Multivariate Logistic regression analysis showed that after calibrating confounders, hypertension (OR = 4.121, 95% CI: 2.034 ~ 18.117), diabetes (OR = 1.570, 95% CI: 1.158 ~ 3.645), PAI-1 level (OR = 1.091, 95% CI: 1.039 ~ 1.145), moderate OSAHS (OR = 1.277, 95% CI: 1.162 ~ 3.730), severe OSAHS (OR = 5.834, 95% CI: 1.085 ~ 31.370) were independent risk factors for unstable carotid plaque in patients with OSAHS ($P<0.05$). **Conclusion** The level of PAI-1 might increase gradually accompanied by the severity of OSAHS and the level of PAI-1 might be positively correlated with CIMT. PAI-1 might be an independent risk factor for unstable arterial plaque in OSAHS.

[**KEY WORDS**] plasminogen activator inhibitor-1; obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; carotid intima-media thickness; atherosclerotic plaque

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 是一种常见的睡眠障碍疾病, 尤其多见于男性、中老年及肥胖群体^[1]。其最主要的特点是睡眠过程中周期性的上气道塌陷造成呼吸停止或通气量减少导致低氧血症、高碳酸血症和觉醒^[2]。OSAHS 继发的病理生理改变主要有缺氧诱导系统性炎症反应、氧化应激、代谢异常和血流动力学变化^[3-5], 与高血压、冠心病及脑卒中等心脑血管疾病的发生及预后密切相关^[6-7]。动脉粥样硬化斑块破裂或血管损伤启动凝血级联反应、原位血栓形成造成血管阻塞是导致心肌梗死或缺血性脑卒中的重要原因^[8]。纤溶酶原激活物抑制剂 1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 是纤维蛋白溶解途径的重要抑制剂, 生理条件下, PAI-1 可以与组织型纤溶酶原激活物 (tissue-type plasminogen activator, t-PA) 和尿激酶型纤溶酶原激活物 (urine-type plasminogen activator, u-PA) 结合并抑制纤溶酶的形成。然而 PAI-1 水平升高可导致血管内纤维蛋白聚集促进动脉硬化和血管内血栓形成, 与肿瘤、心肌梗死、糖尿病和代谢综合征等各种病理状况相关^[9-11]。关于 PAI-1 与 OSAHS 及动脉粥样硬化斑块关系的研究鲜有报道, 本文主要

探究 OSAHS 患者血清 PAI-1 水平及其与颈动脉内膜中膜厚度 (carotid intima-media thickness, CIMT) 的关系以及对 OSAHS 患者合并不稳定性斑块的临床预测价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象

连续纳入 2019 年 7 月—2021 年 1 月在宝鸡市中心医院耳鼻喉科就诊并进行多导睡眠监测 (polysomnography, PSG) 的 167 例患者。入组标准: ①年龄大于 18 岁; ②根据中国 OSAHS 诊治指南^[12] 有进行 PSG 检查指征的可疑 OSAHS 患者; ③有完整详细病史及相关临床资料并能配合完善相关生物化学及颈部血管超声检查; ④所有患者监测前 2 周均未服用抗血小板聚集药物、抗凝血药及影响纤溶活性药物, 监测前 12 h 内禁服安眠药, 禁饮酒、茶及咖啡。排除标准: ①妊娠、已知的恶性肿瘤或感染性疾病; ②既往或目前有血液系统疾病及诱发血栓形成的其他疾病 (心房颤动、风湿性心脏瓣膜病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、充血性心力衰竭、脑血管病等); ③慢性阻塞性肺病或哮喘等呼吸

系统疾病;④严重的肝、肾功能障碍;⑤合并有不安腿综合征、发作性睡病及其他睡眠障碍疾病。纳入患者均书面知情同意,本研究通过宝鸡市中心医院医学伦理委员会批准。

1.2 临床资料收集

回顾性收集所有患者的人口学特征资料包括年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)[BMI=体质量(kg)/身高²(m²)]、血管危险因素(吸烟史^[13]、高血压^[14]、糖尿病^[15]等符合诊断标准)。记录患者入院次日空腹抽血化验的实验室指标:甘油三酯(triglyceride, TG)(采用比色法)、总胆固醇(total cholesterol, TC)(采用酶比色法)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)(采用直接法-表面活性清除法)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)(采用比色法),以上指标均采用罗氏 Cobas8000(c702)全自动生物化学分析仪检测。

1.3 PSG 监测

使用 SW-SM2000C 多导睡眠诊断分析系统(美国凯迪泰医疗科技有限公司)行夜间睡眠监测(22:00—次日 6:00),监测内容包括:口鼻气流情况、胸腹呼吸运动、指脉氧饱和度、经皮二氧化碳分压、脑电图、眼肌电图。根据美国睡眠医学学会相关定义^[16],呼吸暂停为一次无气流时间>10 s,低通气为气流较基线水平降低 50% 且持续时间>10 s,或气流较基线水平下降<50% 但血氧饱和度下降>4%。在总睡眠记录时间内,每小时发生的呼吸暂停或低通气事件数量定义为呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)。总记录时间内每小时血氧饱和度下降>4%的次数为氧减指数(oxygen-desaturation index, ODI)。血氧饱和度<90%的时间占总记录时间的百分比为 Ts90%(time duration withoxygen saturation less than 90%)。记录过程中最低血氧饱和度(lowest SaO₂, L-SaO₂)。根据 AHI 结果将纳入患者分为对照组(AHI<5 次/h)46 例,轻度 OSAHS 组(AHI 5~15 次/h)15 例,中度 OSAHS 组(AHI 16~30 次/h)39 例,重度 OSAHS 组(AHI>30 次/h)67 例^[12]。

1.4 颈动脉内膜中膜厚度测定

采用 Philips 公司的 EPIQ 7C 型彩色多普勒超声诊断仪进行颈动脉超声检查,探头频率设定为 7~10 MHz。患者采取头侧位或头伸侧位,探头由纵、横两个切面沿颈动脉由下向上探查,测定双侧颈总动脉分叉处近端和远端各 1~1.5 cm 处的管腔

外膜和中膜交界处到内膜面间的垂直距离为 CIMT 值,记录 CIMT 最大值。颈动脉粥样硬化斑块的判断标准为 CIMT \geq 1.5 mm 或超出邻近颈动脉内膜中膜厚度 0.5 cm 以上^[17],根据斑块形态及超声学特征将斑块分为稳定性或不稳定性斑块。强回声光滑滑定为稳定性斑块,低回声或不规则低回声暗区,有提示斑块内出血或斑块溃疡血流信号, CIMT \geq 2 mm 为不稳定性斑块,当同时存在稳定性斑块和不稳定性斑块视为不稳定性斑块。根据斑块形态特点将 OSAHS 患者分为单纯 OSAHS 组(37 例)、OSAHS 稳定性斑块组(46 例)和 OSAHS 不稳定性斑块组(38 例)。

1.5 血清 PAI-1 水平测定

采集所有入组患者晨起空腹外周静脉血 4 mL, 3 000 r/min 低温离心 20 min,取上清液 1 mL 置于 -80 °C 保存备用。人 PAI-1 商用试剂盒购于上海远慕生物科技有限公司(货号:YM-1215B),采用酶联免疫吸附测定法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清中 PAI-1 水平,所有实验操作步骤严格遵守产品说明及指导。

1.6 统计学处理方法

采用 SPSS 23.0 软件用于统计分析。计量资料进行 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,符合正态分布则以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两多重比较采用 LSD-*t* 检验、Waller-Duncan 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验,采用 Pearson 相关性分析 OSAHS 患者 CIMT 与血清 PAI-1 水平的相关性;多元线性回归分析影响 OSAHS 患者 CIMT 的因素,对纳入的连续变量进行共线性诊断,容差度(tolerance)取值范围 0~1,若容差度大于 0.1 或方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF)越接近 1,则多重共线性可能性小,当 VIF<10 时认为不存在多重共线性^[18];采用二分类 Logistic 回归模型分析影响 OSAHS 患者颈动脉斑块稳定性的因素。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者一般临床资料、PSG 指标、PAI-1 水平和 CIMT 比较

共纳入 167 例患者,根据 AHI 结果将纳入患者分为对照组 46 例、轻度 OSAHS 组 15 例、中度 OSAHS 组 39 例和重度 OSAHS 组 67 例,四组患者的性别、吸烟史、高血压病、BMI、血清 PAI-1 水平、

CIMT、AHI、ODI、Ts90%、L-SaO₂ 比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。重度 OSAHS 组、中度 OSAHS 组和轻度 OSAHS 组男性占比分别是对照组的 1.35 倍、1.27 倍和 1.23 倍(P 值均 < 0.05)，BMI 分别是对照组的 1.21 倍、1.11 倍和 1.14 倍(P 值均 < 0.05)，吸烟者比例分别是对照组的 2.06 倍、1.99 倍和 1.88 倍(P 值均 < 0.05)，PAI-1 水平分别是对照组的 1.89 倍、1.46 倍和 1.28 倍(P 值均 < 0.05)，

CIMT 分别是对照组的 1.84 倍、1.32 倍和 1.25 倍(P 值均 < 0.05)，AHI 分别是对照组的 23.77 倍、8.35 倍和 4.84 倍(P 值均 < 0.05)，ODI 分别是对照组的 18.30 倍、7.02 倍和 4.64 倍(P 值均 < 0.05)，L-SaO₂ 分别是对照组的 0.91 倍、0.96 倍和 0.96 倍(P 值均 < 0.05)，Ts90% 分别是对照组的 13.84 倍、3.12 倍和 3.05 倍(P 值均 < 0.05 ；表 1)。

表 1. 各组患者一般临床资料、PSG 指标、PAI-1 水平和 CIMT 比较

Table 1. Comparison of general clinical data, PSG index, PAI-1 and CIMT of patients in the three groups

项目	对照组 ($n=46$)	轻度 OSAHS 组 ($n=15$)	中度 OSAHS 组 ($n=39$)	重度 OSAHS 组 ($n=67$)	F/χ^2 值	P 值
年龄/岁	53.91±10.83	57.73±11.33	54.48±10.88	57.13±10.41	1.06	0.367
男性/[例(%)]	25(54.3)	10(66.7) ^a	27(69.2) ^a	49(73.1) ^{ab}	4.15	0.042
BMI/(kg/m ²)	24.37±2.88	27.80±2.51 ^a	27.12±3.12 ^a	29.43±2.95 ^{abc}	27.22	<0.001
吸烟史/[例(%)]	13(28.3)	8(53.3) ^a	22(56.4) ^a	39(58.2) ^a	11.07	0.011
高血压/[例(%)]	10(21.7)	6(40.0) ^a	15(38.5) ^a	29(43.3) ^a	4.41	0.036
糖尿病/[例(%)]	8(17.4)	4(26.7)	11(28.2)	19(28.4)	2.38	0.498
FBG/(mmol/L)	5.12±0.83	5.22±0.76	5.43±0.89	5.55±1.07	5.15	0.107
TG/(mmol/L)	1.72±0.62	1.87±0.67	2.12±0.65	2.03±0.89	2.38	0.072
TC/(mmol/L)	4.86±0.83	5.15±0.80	5.20±0.87	5.27±1.01	1.98	0.119
LDLC/(mmol/L)	2.84±0.82	2.90±0.90	3.03±0.91	3.11±0.84	0.97	0.410
HDLc/(mmol/L)	1.22±0.27	1.15±0.34	1.17±0.31	1.12±0.24	1.09	0.353
PAI-1/(μg/L)	27.15±8.09	34.80±11.62 ^a	39.62±12.93 ^a	51.43±14.33 ^{abc}	42.07	<0.001
AHI/(次/h)	2.52±0.86	12.20±1.26 ^a	21.13±4.10 ^{ab}	59.91±18.57 ^{abc}	236.96	<0.001
ODI/(次/h)	3.72±0.83	17.26±1.20 ^a	26.10±4.10 ^{ab}	68.09±19.71 ^{abc}	260.16	<0.001
L-SaO ₂ /%	90.26±1.84	86.40±1.76 ^a	86.51±3.46 ^a	81.82±3.68 ^{abc}	70.21	<0.001
Ts90%/%	1.17±0.44 ^c	3.57±0.97 ^a	3.65±1.14 ^a	16.20±2.90 ^{abc}	78.26	<0.001
CIMT/mm	1.06±0.16	1.33±0.39 ^a	1.40±0.46 ^a	1.95±0.34 ^{abc}	116.17	<0.001

注：a 为 $P < 0.05$ ，与对照组比较；b 为 $P < 0.05$ ，与轻度 OSAHS 组比较；c 为 $P < 0.05$ ，与中度 OSAHS 组比较。

2.2 OSAHS 患者血清 PAI-1 水平与 CIMT 及斑块稳定性相关

OSAHS 患者 CIMT 与血清 PAI-1 水平呈正相关($r = 0.675$, $P < 0.001$ ；图 1A)。单纯 OSAHS 组的 PAI-1 水平为对照组的 1.20 倍，OSAHS 合并稳定性斑块组的 PAI-1 水平为对照组的 1.79 倍，OSAHS 合并不稳定性斑块组的 PAI-1 水平为对照组的 2.01 倍，差异有统计学意义(均 $P < 0.05$ ；图 1B)。

2.3 影响 OSAHS 患者 CIMT 的多重线性回归分析

采用逐步输入法以 CIMT 为因变量，以 PAI-1、

Ts90%、L-SaO₂、ODI、AHI、HDLc、LDLC、TC、TG、FBG、BMI、年龄等因素为自变量进行多重线性回归分析。校准混杂因素影响后，CIMT 与 AHI($B = 0.019$, $P = 0.001$)、PAI-1($B = 0.012$, $P < 0.001$)、LDLC($B = 0.081$, $P = 0.028$) 独立相关。回归模型为： $Y = 0.733 + 0.012 \times \text{PAI-1} + 0.019 \times \text{AHI} + 0.081 \times \text{LDLC}$ ；回归模型总体有统计学意义($F = 37.977$, $P < 0.001$)。该模型调整后的 R^2 为 0.747，即该回归模型可解释 CIMT 的 74.7% (表 2)。

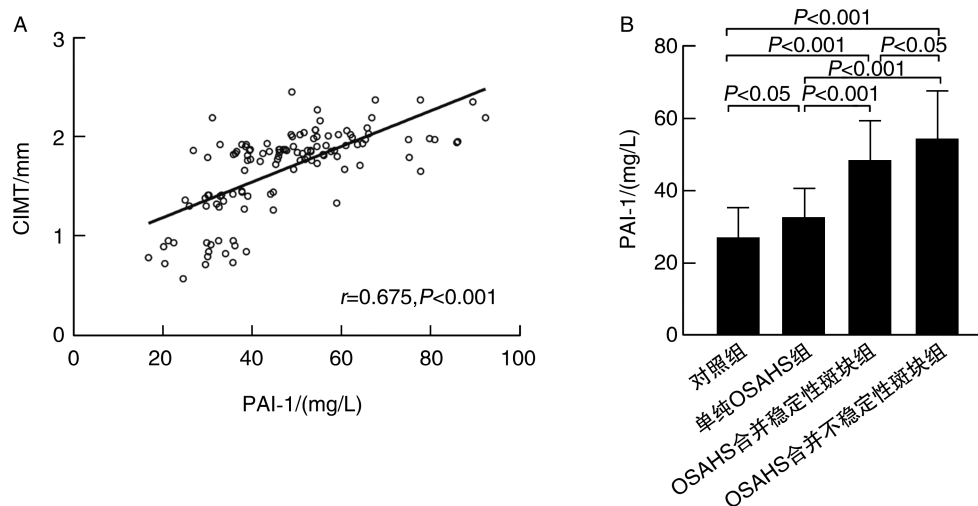


图 1. OSAHS 患者血清 PAI-1 水平与 CIMT 相关性及各组患者血清 PAI-1 水平比较

Figure 1. Correlation between serum PAI-1 levels and CIMT in OSAHS patients and comparison of serum PAI-1 levels among different groups of patients

表 2. 影响 OSAHS 患者 CIMT 的多重线性回归分析

Table 2. Multiple linear regression analysis of CIMT in OSAHS patients

变量	B	标准误	95% CI	t	P	VIF
PAI-1	0.012	0.002	0.009 ~ 0.016	7.423	<0.001	1.813
Ts90%	0.004	0.007	-0.009 ~ 0.017	0.590	0.556	4.408
L-SaO ₂	-0.004	0.006	-0.016 ~ 0.008	-0.582	0.561	2.275
ODI	0.002	0.006	-0.012 ~ 0.010	0.033	0.973	4.509
AHI	0.019	0.006	0.007 ~ 0.030	3.237	0.001	4.854
HDLC	-0.066	0.034	-0.134 ~ 0.002	-1.930	0.055	2.573
LDLC	0.081	0.070	0.057 ~ 0.219	2.221	0.028	1.055
TC	0.033	0.032	-0.031 ~ 0.097	1.016	0.311	2.583
TG	0.015	0.025	-0.034 ~ 0.064	0.599	0.550	1.119
FBG	0.029	0.020	-0.010 ~ 0.069	1.464	0.145	1.057
BMI	0.001	0.006	-0.014 ~ 0.012	0.149	0.882	1.518
年龄	0.001	0.002	-0.002 ~ 0.005	0.843	0.401	1.070
常量	0.733	0.619	-0.491 ~ 1.957	1.183	0.239	—

注：“—”表示无法获取。

2.4 OSAHS 患者斑块稳定性的多因素 Logistic 回归分析

以 OSAHS 患者颈动脉斑块是否为不稳定性斑块作为因变量(稳定性斑块=0,不稳定性斑块=1),以性别(男性=1,女性=0)、吸烟史(吸烟=1,不吸烟=0)、合并高血压(合并=1,不合并=0)、合并糖尿病(合并=1,不合并=0)、OSAHS 严重程度[轻度(AHI 5 ~ 15 次/h)=1,中度(AHI 16 ~ 30 次/h)=2,重度(AHI>30 次/h)=3]、年龄、BMI、FBG、TC、TG、LDLC、HDLC、PAI-1 等因素为自变量进行 Logistic

回归分析,结果提示高血压(OR=4.121,95%CI:2.034 ~ 18.117)、糖尿病(OR=1.570,95%CI:1.158 ~ 3.645)、PAI-1 水平(OR=1.091,95%CI:1.039 ~ 1.145)是 OSAHS 患者颈动脉斑块不稳定性的独立危险因素($P<0.05$)。以轻度 OSAHS 为参考,中度 OSAHS 患者合并不稳定性斑块是轻度 OSAHS 患者的 1.277 倍(OR=1.277,95%CI:1.162 ~ 3.730),重度 OSAHS 患者合并不稳定性斑块是轻度 OSAHS 患者的 5.834 倍(OR=5.834,95%CI:1.085 ~ 31.370)($P<0.05$;表 3)。

表 3. OSAHS 患者斑块稳定性的多因素 Logistic 回归分析

Table 3. Multivariate Logistic regression analysis of plaque stability in OSAHS patients

变量	β 值	标准误	Wald χ^2 值	OR	95% CI	P
PAI-1	0.087	0.025	12.377	1.091	1.039 ~ 1.145	<0.001
年龄	0.050	0.027	3.399	1.051	0.997 ~ 1.108	0.065
BMI	0.057	0.101	0.320	1.059	0.869 ~ 1.291	0.572
吸烟史	0.669	0.795	2.450	2.116	0.468 ~ 16.869	0.118
高血压	0.788	0.627	4.222	4.121	2.034 ~ 18.117	0.040
糖尿病	0.562	0.654	3.961	1.570	1.158 ~ 3.645	0.046
FBG	0.476	0.285	2.793	1.610	0.921 ~ 2.814	0.095
TC	0.654	0.371	3.102	1.923	0.929 ~ 3.981	0.078
TG	0.246	0.409	0.361	1.279	0.573 ~ 2.854	0.548
LDLC	0.673	0.343	3.003	1.959	0.930 ~ 3.839	0.080
HDLC	-1.639	1.048	2.445	0.194	0.025 ~ 1.515	0.118
OSAHS 严重程度						
轻度 ^a						
中度	0.253	0.401	4.223	1.277	1.162 ~ 3.730	0.040
重度	1.764	0.858	9.241	5.834	1.085 ~ 31.370	0.010

注:a 表示以轻度 OSAHS 为参考。

3 讨论

多项研究表明 OSAHS 是脑血管病重要的独立危险因素,但其导致脑血管病的具体机制仍不明确^[19-20]。颈动脉粥样硬化是脑血管病的重要病理基础,CIMT 增厚是动脉粥样硬化的早期标志,增厚的颈动脉内膜中膜进一步发展形成纤维斑块,纤维斑块内继发破裂、出血、血栓形成、钙化等最终导致动脉管腔狭窄^[21]。与 Hao 等^[22] 研究结果一致,本文发现 OSAHS 患者 CIMT 明显高于对照组,且 CIMT 与 OSAHS 严重程度有关,提示颈动脉粥样硬化是 OSAHS 容易并发急性脑血管病的重要原因。

本研究发现 OSAHS 患者血清 PAI-1 水平高于对照组,OSAHS 合并颈动脉粥样硬化患者血清 PAI-1 水平高于单纯 OSAHS 患者,且血清 PAI-1 与 OSAHS 患者 CIMT 呈正相关,PAI-1 水平是 OSAHS 患者颈动脉粥样硬化斑块不稳定性的独立危险因素。以上结果表明 PAI-1 可能在 OSAHS 并发颈动脉粥样硬化过程中发挥重要作用。PAI-1 是相对分子质量为 50 kD 的单链糖蛋白,是丝氨酸蛋白酶抑制剂超家族的成员^[23],可与组织型纤溶酶原激活物(tissue type plasminogen activator, t-PA)、尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase type plasminogen activator, u-PA)结合形成无活性的复合物,循环中 PAI-1 浓

度的增加会通过抑制 t-PA 的作用来阻碍纤维蛋白溶解,因此血液纤维蛋白清除下降而处于高凝状态^[24],同时纤维蛋白黏附于血管壁,通过刺激平滑肌细胞增殖而促进动脉粥样硬化斑块的生长。有研究发现在动脉粥样硬化斑块的泡沫细胞中存在大量 PAI-1 和被吞噬的血小板,这提示游离的 PAI-1 和血小板被吞噬细胞一起转运到动脉内膜的斑块中共同参与动脉粥样硬化过程,高浓度的 PAI-1 可抑制 t-PA、u-PA 从应激的内皮细胞释放^[25]。相关研究发现涉及缺氧的受试者(即登山者)容易并发高凝状态和血栓栓塞事件^[26],这提示低氧破坏血管内壁抗凝与促凝平衡。而 OSAHS 患者夜间出现周期性低氧血症,可促进血浆促凝分子水平升高和血小板活性,在低氧条件下,PAI-1 水平升高是抑制纤维蛋白溶解系统的重要因素^[26-27]。因此我们推测 OSAHS 患者周期性呼吸暂停可能使患者长期处于慢性缺氧状态,诱导血浆中 PAI-1 水平增高^[27],导致促凝及纤溶系统平衡破坏,血管内壁纤维蛋白原不易被清除引起血管平滑肌增生从而导致颈动脉内膜中膜增厚及粥样斑块形成。

有报道,OSAHS 患者容易合并高血压、糖尿病、血脂异常、肥胖等^[28-30]。我们的研究亦发现重度 OSAHS 患者合并高血压多于对照组,其甘油三酯、总胆固醇水平亦显著高于对照组;尽管 OSAHS 组合

并糖尿病患者未显著多于对照组(可能与样本量少有关),但其空腹血糖水平显著高于对照组,因此仍提示血糖异常可能与 OSAHS 相关。多元 Logistic 回归分析校准混杂因素后发现,除高血压、糖尿病等常见的危险因素外,PAI-1 水平、OSAHS 严重程度也是 OSAHS 患者颈动脉斑块不稳定性的独立预测因素,多元线性回归分析结果校准混杂因素影响后,CIMT 与 AHI、血清 PAI-1、LDLC 水平独立相关。提示血清 PAI-1 水平作为新的血清学指标对于预测 OSAHS 患者颈动脉斑块不稳定性具有潜在的临床价值。

综上所述,本研究提示血清 PAI-1 水平随 OSAHS 病情严重程度进展而升高,与 CIMT 正相关,PAI-1 水平是 OSAHS 患者颈动脉斑块不稳定性的独立危险因素。但本研究仍存在一些不足,如纳入研究对象数量较少,属于单中心回顾性研究,无法确定 PAI-1 与 OSAHS 患者颈动脉斑块的因果关系,因此该实验结论仍需大样本前瞻性研究进一步验证。

[参考文献]

- [1] QASEEM A, HOLTY J E, OWENS D K, et al. Management of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159(7): 471-483.
- [2] VEASEY S C, ROSEN I M. Obstructive sleep apnea in adults[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(15): 1442-1449.
- [3] LIU X M, MA Y M, OUYANG R Y, et al. The relationship between inflammation and neurocognitive dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 229.
- [4] SANDERSON J E, FANG F, LU M, et al. Obstructive sleep apnoea, intermittent hypoxia and heart failure with a preserved ejection fraction[J]. *Heart*, 2021, 107(3): 190-194.
- [5] DANDAN Z, SHEN C, LIU X, et al. IL-33/ST2 mediating systemic inflammation and neuroinflammation through NF- κ B participated in the neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 115: 109604.
- [6] KOJIC B, DOSTOVIC Z, IBRAHIMAGIC O C, et al. Risk factors in acute stroke patients with and without sleep apnea[J]. *Med Arch*, 2021, 75(6): 444-450.
- [7] SALARI N, KHAZAIE H, ABOLFATHI M, et al. The effect of obstructive sleep apnea on the increased risk of cardiovascular disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(1): 219-231.
- [8] 齐炳才, 靳琦文, 胡杰, 等. 颈动脉粥样硬化斑块内新生血管的研究现状及进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(4): 359-362.
QI B C, JIN Q W, HU J, et al. Research status and progress of carotid atherosclerotic intraplaque neovascularization[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(4): 359-362.
- [9] BINDER BR, CHRIST G, GRUBER F, et al. Plasminogen activator inhibitor 1: physiological and pathophysiological roles[J]. *News Physiol Sci*, 2002, 17: 56-61.
- [10] DE TAEYE B, SMITH L H, VAUGHAN D E. Plasminogen activator inhibitor-1: a common denominator in obesity, diabetes and cardiovascular disease[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2005, 5(2): 149-154.
- [11] ZHAI J, LI Z, ZHOU Y, et al. The role of plasminogen activator inhibitor-1 in gynecological and obstetrical diseases: an update review[J]. *J Reprod Immunol*, 2022, 150: 103490.
- [12] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 成人阻塞性睡眠呼吸暂停基层诊疗指南(2018年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(1): 21-29.
Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishig House, Chinese Society of General Practice, et al. Guideline for primary care of adult obstructive sleep apnea (2018)[J]. *Chin J Gen Pract*, 2019, 18(1): 21-29.
- [13] GAN Y, WU J, LI L Q, et al. Association of smoking with risk of stroke in middle-aged and older Chinese: evidence from the China national stroke prevention project[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(47): e13260.
- [14] WHELTON P K, CAREY R M, ARONOW W S, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(19): e127-e248.
- [15] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33 Suppl 1 (Suppl 1): S62-S69.
- [16] BERRY R B, BUDHIRAJA R, GOTTLIEB D J, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American academy of sleep medicine[J]. *J Clin Sleep Med*, 2012, 8(5): 597-619.
- [17] SHINOZAKI N, OGATA N, IKARI Y. Plaque protrusion detected by intravascular ultrasound during carotid artery

- stenting[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(10): 2622-2625.
- [18] BAYMAN E O, DEXTER F. Multicollinearity in Logistic regression models[J]. *Anesth Analg*, 2021, 133(2): 362-365.
- [19] YAGGI H K, CONCATO J, KERNAN W N, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(19): 2034-2041.
- [20] LIU X, LAM D C, MAK H K, et al. Associations of sleep apnea risk and oxygen desaturation indices with cerebral small vessel disease burden in patients with stroke [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 956208.
- [21] NEZU T, HOSOMI N, AOKI S, et al. Carotid intima-media thickness for atherosclerosis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2016, 23(1): 18-31.
- [22] HAO Z L, QIN L, TONG J Y, et al. The differences of carotid atherosclerosis among non-OSAHS and OSAHS patients of different severities: a cross-sectional study[J]. *Sleep Breath*, 2021, 25(2): 639-648.
- [23] DELLAS C, LOSKUTOFF D J. Historical analysis of PAI-1 from its discovery to its potential role in cell motility and disease[J]. *Thromb Haemost*, 2005, 93(4): 631-640.
- [24] SPRENGERS E D, KLUFT C. Plasminogen activator inhibitors[J]. *Blood*, 1987, 69(2): 381-387.
- [25] JÖNSSON RYLANDER A C, LINDGREN A, DEINUM J, et al. Fibrinolysis inhibitors in plaque stability: a morphological association of PAI-1 and TAFI in advanced carotid plaque[J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(4): 758-769.
- [26] TOFF W D, JONES C I, FORD I. Effect of hypobaric hypoxia, simulating conditions during long-haul air travel, on coagulation, fibrinolysis, platelet function, and endothelial activation[J]. *J Vasc Surg*, 2006, 44(4): 910.
- [27] LIAO H, HYMAN M C, LAWRENCE D A, et al. Molecular regulation of the PAI-1 gene by hypoxia: contributions of Egr-1, HIF-1alpha, and C/EBPalpha [J]. *FASEB J*, 2007, 21(3): 935-949.
- [28] 王亚南, 黄引芳, 杨露, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者颈动脉内膜中膜厚度及其与外周血 25 羟维生素 D 水平的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(10): 890-894.
- WANG Y N, HUANG Y F, YANG L, et al. Carotid intima-media thickness and its correlation with 25 (OH)D in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome patients[J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(10): 890-894.
- [29] SALMAN L A, SHULMAN R, COHEN J B. Obstructive sleep apnea, hypertension, and cardiovascular risk: epidemiology, pathophysiology, and management [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22(2): 6.
- [30] PICARD F, PANAGIOTIDOU P, WEINIG L, et al. Effect of CPAP therapy on nocturnal blood pressure fluctuations, nocturnal blood pressure, and arterial stiffness in patients with coexisting cardiovascular diseases and obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Breath*, 2021, 25(1): 151-161.
- (此文编辑 许雪梅)