

· 前沿进展 ·

炎症反应、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、动脉粥样硬化三者关系的研究进展

范永周, 苏晓灵

【摘要】 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (OSAS) 是一种临床常见疾病, 大量研究表明 OSAS 与心血管疾病 (CVD) 密切相关。动脉粥样硬化是 CVD 的主要病理改变, 也是联系 OSAS 与 CVD 的关键。近年研究证实, 炎症反应在动脉粥样硬化的发生和发展过程中具有重要作用, 且 CVD 是炎症反应导致动脉粥样硬化所引发的最终事件。本文主要讨论了炎症反应、OSAS、动脉粥样硬化三者间的关系。

【关键词】 炎症; 睡眠呼吸暂停, 阻塞性; 动脉粥样硬化

【中图分类号】 R 364.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.07.001

范永周, 苏晓灵. 炎症反应、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、动脉粥样硬化三者关系的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (7): 1-4. [www.syxnf.net]

FAN Y Z, SU X L. Correlations among inflammatory reaction, obstructive sleep apnea syndrome and atherosclerosis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (7): 1-4.

Correlations among Inflammatory Reaction, Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Atherosclerosis FAN Yong-zhou, SU Xiao-ling. Graduate School of Qinghai University, Xining 810000, China

Corresponding author: SU Xiao-ling, Department of Cardiology, the People's Hospital of Qinghai Province, Xining 810000, China

【Abstract】 Obstructive sleep apnea syndrome is one of clinical common diseases, and it is closely correlated with cardiovascular disease (CVD). Atherosclerosis is the main pathological changes of CVD, which contacts OSAS and CVD. In recent years, a lot of studies confirmed that, inflammatory reaction plays an important role in the occurrence and development of atherosclerosis, while CVD is the end-point event caused by inflammatory reaction-induced atherosclerosis. This paper reviewed the correlations among inflammatory reaction, OSAS and atherosclerosis.

【Key words】 Inflammation; Sleep apnea, obstructive; Atherosclerosis

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (OSAS) 是一种由多种因素引起的复杂疾病, 其主要特点是在夜间睡眠期间反复出现上呼吸道阻塞和呼吸暂停, 引起低氧血症及高碳酸血症, 继而出现缺氧、打鼾、日间困乏, 最终引起多器官功能障碍。男性 OSAS 发病率约为 4%, 女性约为 2%; 肥胖男性患病率约为 24%, 女性约为 9%, 而且随着当前肥胖发生率的逐年增加, 该病的患病率呈逐年上升趋势。早已有研究表明, OSAS 是心血管疾病 (CVD) 的独立危险因素^[1], 且 OSAS 可增加动脉粥样硬化斑块破裂风险。OSAS 和 CVD 患者均会出现交感神经兴奋性增加、氧化应激反应、系统性炎症反应、内皮功能紊乱等

病理生理变化, 进而促进动脉粥样硬化的形成。动脉粥样硬化是联系 OSAS 与 CVD 的关键过程。研究证实, 炎症反应在动脉粥样硬化发生发展过程中具有关键作用, 并明确 CVD 是炎症反应导致动脉粥样硬化所引发的最终事件。由于炎症反应对 CVD 的进展至关重要, 因此普遍认为 OSAS 主要通过炎症反应引起 CVD。本文综述了炎症反应、OSAS、动脉粥样硬化三者关系的研究进展。

1 OSAS 对动脉粥样硬化的影响

OSAS 的病理生理学基础是睡眠过程中上呼吸道反复塌陷和/或阻塞, 进而引起间歇性缺氧及血氧饱和度下降。大量研究表明, OSAS 与动脉粥样硬化的发生密切相关。在动物实验中发现, 慢性间歇性低氧 (CIH) 可引起小鼠血清总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇水平升高, 并加快高脂状态下动脉粥样硬化的进展, 对 OSAS 患者而言, CIH 可能直接导致动脉粥样硬化, 且在其诱导下形成的动脉粥样硬化可能会提高 OSAS 患者心血管事件的发生率及病死率。CHEN 等^[2]研究发现, 中国人睡眠呼吸障碍发生率高于白种人, 且动脉粥样硬化发生率亦高

基金项目: 青海省科学技术厅应用基础研究计划项目 (2014-ZJ-741)

作者单位: 810000 青海省西宁市, 青海大学研究生院 (范永周); 青海省人民医院心内科 (苏晓灵)

通信作者: 苏晓灵, 810000 青海省西宁市, 青海省人民医院心内科; E-mail: 1677329234@qq.com

于其他种族。在经冠状动脉造影检查确诊的冠心病患者中, SYNTAX 评分可客观评估动脉粥样硬化的严重程度, 李晓苏等^[3]研究发现, SYNTAX 评分会随着呼吸暂停低通气指数(AHI)的升高而升高。何家富等^[4]研究发现, OSAS 患者 AHI 升高和低氧血症加重均可引起动脉血管内皮功能改变及炎性因子水平升高, 提示低氧血症和炎性因子均参与 OSAS 患者动脉粥样硬化的发生及发展。

2 OSAS 引起动脉粥样硬化的机制

OSAS 患者的高病死率与其动脉粥样硬化的严重程度有关, 而动脉粥样硬化是一种血管慢性炎性疾病, 在经历慢性持续性改变后才出现临床症状。OSAS 的主要病理生理改变是 CIH, 其可通过多种病理生理机制加重冠状动脉病变: (1) CIH 可触发上游炎性转录因子的表达, 引起超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、核因子 κ B (NK- κ B)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 6 (IL-6)、单核细胞趋化蛋白 (MCP-1) 等炎性因子增加^[5-6], 进而促进或加重动脉粥样硬化的发生及发展。经持续气道正压通气治疗后, OSAS 患者间歇性低氧状态逐渐改善, TNF- α 、IL-6、hs-CRP 等炎性因子表达明显下降, 有利于降低 OSAS 患者冠心病发生风险^[7-8]。(2) 夜间间断性低氧可引起机体氧化应激损伤, 其中脂质过氧化及蛋白过氧化损伤取决于 OSAS 患者出现间断低氧血症的程度^[9]; 氧化应激损伤可影响线粒体内活性氧的代谢, 并进一步激活信号传导通路, 进而改变血管内皮功能。此外, 氧化应激还可影响血管壁中巨噬细胞功能, 增加其对脂质的摄取, 进而诱发动脉粥样硬化。(3) OSAS 引起的间断性低氧可导致机体交感神经兴奋性增高, 使心搏加快、心肌收缩力增加、心肌耗氧量增多, 同时 CIH 还会引起冠状动脉血流再灌注损伤, 进而诱发冠状动脉痉挛; 若冠状动脉内存在不稳定性斑块, 则可引起急性冠脉综合征^[10]。此外, OSAS 患者长期反复缺氧可激活机体内肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS), 使去甲肾上腺素、肾上腺素等儿茶酚胺类物质水平升高, 继而导致血压升高, 增加心血管事件发生风险。(4) CIH 可引起血液成分改变, 造成促红细胞生成素增多, 红细胞数量升高, 同时 OSAS 患者出现胰岛素抵抗、脂质代谢紊乱等可引起体内血糖、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇等水平升高, 血液黏稠度增加, 进而影响血流动力学, 引起血管内皮功能改变, 促进动脉粥样硬化的发生和发展。(5) GAUTIER-VEYRET 等^[11]在动物实验中发现, CIH 可引起动脉粥样硬化, 提高环氧合酶-1 和血栓素合成酶 mRNA 表达水平, 经环氧合酶-1 抑制剂 (SC-560) 治疗可减缓动脉粥样硬化进程, 并首次提出 CIH 诱导激活环氧合酶-1 的途径与小鼠动脉粥样硬化程度有关, 但 SC-560 是否能降低 OSAS 患者心血管事件的发生风险仍需更进一步研究证实。另外, 肥胖、吸烟、饮酒、睡眠片段化及高同型半胱氨酸血症等均可增加 OSAS 患者 CVD 的发生风险。

3 炎性因子与动脉粥样硬化

3.1 hs-CRP hs-CRP 是由肝脏合成的一种急性期全身性炎症反应的非特异性标志物, 是评估心血管事件的最强有力的预测因子^[12], 其升高程度可反映内皮细胞功能障碍的严重程度, 且 hs-CRP 升高可单独诱导动脉粥样硬化的发生。YAGHOUBI

等^[13]研究发现, hs-CRP 水平与冠状动脉病变严重程度呈正相关, 提示 hs-CRP 贯穿动脉粥样硬化发展到冠心病的整个疾病过程, 同时 hs-CRP 也可作为冠心病患者病情严重程度的评估指标。大规模临床试验发现, 合理膳食^[14]、体育锻炼^[15]可降低 hs-CRP 水平, 且 CVD 患者病死率可能随着 hs-CRP 水平的降低而降低, 这为改善冠心病患者远期预后的研究提供了新思路。

3.2 TNF- α TNF- α 可由免疫细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、表皮细胞等产生, 其编码的前体蛋白经酶处理后转入核内, 继而促进白介素 12 (IL-12) 等表达。TNF- α 具有广泛的生物学活性, 可激活单核巨噬细胞、中性粒细胞, 并增强其吞噬能力, 参与动脉粥样硬化的形成过程; 动脉粥样硬化斑块内活化的免疫细胞又能进一步分泌 TNF- α , 促使炎症反应持续并逐渐加重, 继而形成瀑布效应。此外, TNF- α 可导致血管内皮功能损伤, 诱导血小板激活因子形成, 增加细胞膜通透性, 引起胆固醇在血管内沉积, 加速动脉粥样硬化进展^[16]。

3.3 IL-6 IL-6 是一种促炎因子, 在动脉粥样硬化发生发展过程中具有举足轻重的作用。IL-6 及其下游的信号因子可促进动脉粥样硬化斑块的形成并影响其稳定性; 交感神经兴奋可促进肾脏产生 IL-6, 后者可进一步促进血管平滑肌和肾脏产生活性氧簇, 进而引起血管收缩和钠潴留, 导致高血压, 加重对血管内皮功能的损伤, 引发动脉粥样硬化。有学者提出, 严格控制 IL-6 水平可作为减缓动脉粥样硬化进程的治疗方法^[17-18], 但是对于其在动脉粥样硬化进程中的远期作用缺乏前瞻性研究结果的支持^[19]。

3.4 NF- κ B NF- κ B 是一种具有多种调控作用的核转录因子, 主要涉及免疫、炎症反应、细胞分化等相关的基因转录。NF- κ B 在转录过程中参与细胞因子、黏附因子的激活, 在炎症发生早期具有关键作用^[20]。NF- κ B 参与调控机体的基因表达受多种信号传导通路的影响, 其中氧化低密度脂蛋白 (ox-LDL) 可激活 Toll 样受体 4 介导的信号传导通路, 诱导内皮细胞中促炎细胞因子过表达, 造成血管内皮功能紊乱、血管损伤, 在动脉粥样硬化发生发展过程中具有关键作用^[21]。

3.5 MCP-1 MCP-1 是诸多促炎细胞因子之一, 其可趋化单核细胞, 介导炎症递质, 参与血管平滑肌细胞增殖与迁移、泡沫细胞形成及动脉粥样硬化斑块破裂等病理过程。研究表明, 动脉粥样硬化斑块患者 MCP-1 水平高于正常对照组^[22], 且冠心病危险因素与 MCP-1 存在相关性^[23]。在动物模型中通过降低 MCP-1 水平可减缓动脉粥样硬化的程度^[24]。

3.6 γ -干扰素 (IFN- γ) IFN- γ 是由活化的 Th1 细胞、几乎所有 CD₈⁺ T 细胞和 NK 细胞产生, 是激活巨噬细胞的关键细胞因子, 可在 ox-LDL 作用下激发适应性免疫应答, 而激活的效应性 T 细胞浸润动脉壁可激活巨噬细胞和血管内皮细胞, 介导炎症递质和斑块形成。IFN- γ 表达水平低下的小鼠动脉粥样硬化进展较慢, 病变程度较轻。冠心病患者 IFN- γ 水平与病情严重程度呈正相关, 可作为冠心病预后的独立预测因子^[25]。但由于 IFN- γ 参与的信号传导通路比较复杂, 将调控血清 IFN- γ 水平作为治疗冠心病的一个独立靶点尚需进一步研究证实。

4 OSAS 与炎症因子

OSAS 患者在睡眠过程中会反复出现间歇性缺氧/再氧合, 类似缺血再灌注损伤, 可诱导氧化应激反应, 进而引起机体产生活性氧簇及激活炎性递质, 且活性氧簇还可上调 NF- κ B 表达及介导炎性递质的表达, 最终激活单核细胞、淋巴细胞等并引发全身性炎症反应。另外, 缺氧/再氧合过程还可诱导 NF- κ B 的表达, 促进炎性递质、细胞黏附因子的产生^[26]。一项 Meta 分析发现, OSAS 患者 CRP 水平明显高于正常对照组, 且与 OSAS 严重程度呈正相关^[27], 通过积极有效的持续正压通气治疗后, 患者血清 CRP 水平明显下降^[28]。此外, OSAS 患者 TNF- α 、IL-6 呈高水平表达, TNF- α 参与调节睡眠、昼夜节律, OSAS 患者表现出的白天嗜睡、乏力及夜间微觉醒可能与血清 TNF- α 水平变化有关^[29], 可诱发炎症反应; IL-6 可使中性粒细胞在炎症部位聚集, 促进氧自由基释放, 造成血管内皮损伤, 还可诱导肝细胞合成和释放 CRP, 加重炎症反应。CIH 可促使内皮细胞产生细胞黏附分子 1、血管细胞黏附分子 1 和 MCP-1, 诱导各种炎性细胞黏附至受损的血管壁, 加重炎症反应。

5 小结

OSAS 可引起全身系统性炎症反应, 导致多种分子尤其是 hs-CRP 水平变化, 而动脉粥样硬化则是局限于血管内的炎症反应, 且 hs-CRP 的作用在冠状动脉粥样硬化性心脏病的发生、发展过程中已得到肯定, 故炎症反应在两者之间存在不可替代的必然联系。在对 OSAS 并发 CVD 患者的研究中发现, 经长期有效的持续正压通气治疗的 OSAS 患者心血管风险事件发生率明显降低。建议对存在 OSAS 高危风险的人群进行早期筛查, 提前干预以降低其心血管不良事件的发生风险。

参考文献

- [1] 曹永生, 戴煌, 倪竟全, 等. 老年人阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与多器官疾病关系的长期随访 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37 (2): 95-98.
- [2] CHEN X, WANG R, LUTSEY P L, et al. Racial/ethnic differences in the associations between obesity measures and severity of sleep-disordered breathing: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [J]. Sleep Med, 2015. pii: S1389-9457 (15) 00817-5.
- [3] 李晓苏, 陈赛勇, 朱强锋, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征和冠脉粥样硬化程度的相关性研究 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2013, 34 (15): 2192-2193.
- [4] 何家富, 李彬, 赵玉勤, 等. 不同程度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者颈动脉内膜中层厚度和炎症因子的变化及相关性研究 [J]. 实用医学杂志, 2014, 43 (12): 1933-1935.
- [5] UNNIKIRISHNAN D, JUN J, POLOTSKY V. Inflammation in sleep apnea: an update [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2015, 16 (1): 25-34.
- [6] XU X M, YAO D, CAI X D, et al. Effect of chronic continual- and intermittent hypoxia-induced systemic inflammation on the cardiovascular system in rats [J]. Sleep Breath, 2015, 19 (2): 677-684.
- [7] AYAPPA I, SUNDERRAM J, BLACK K, et al. A comparison of CPAP and CPAPFLEX in the treatment of obstructive sleep apnea in World Trade Center responders: study protocol for a randomized controlled trial [J]. Trials, 2015, 16: 403.
- [8] 王雁冰, 苏梅, 张希龙, 等. 持续气道正压通气对重叠综合征患者血清中相关炎症因子水平的影响 [J]. 中华医学杂志, 2014, 94 (6): 416-419.
- [9] HOPPS E, CANINO B, CALANDRINO V, et al. Lipid peroxidation and protein oxidation are related to the severity of OSAS [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18 (24): 3773-3778.
- [10] 董艳彬, 张希龙. 阻塞性睡眠呼吸暂停诱发心血管疾病的机制及治疗进展 [J]. 中华医学杂志, 2014, 94 (14): 1110-1112.
- [11] GAUTIER - VEYRET E, ARNAUD C, BÄCK M, et al. Intermittent hypoxia-activated cyclooxygenase pathway: role in atherosclerosis [J]. Eur Respir J, 2013, 42 (2): 404-413.
- [12] FONSECA F A, IZAR M C. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease Across Countries and Ethnicities [J]. Clinics (Sao Paulo), 2016, 71 (4): 235-242.
- [13] YAGHOUBI A, GHOJAZADEH M, ABOLHASANI S, et al. Correlation of Serum Levels of Vitronectin, Malondialdehyde and Hs-CRP with Disease Severity in Coronary Artery Disease [J]. J Cardiovasc Thorac Res, 2015, 7 (3): 113-117.
- [14] ALEHAGEN U, LINDAHL T L, AASETH J, et al. Levels of sP-selectin and hs-CRP Decrease with Dietary Intervention with Selenium and Coenzyme Q10 Combined: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial [J]. PLoS One, 2015, 10 (9): e0137680.
- [15] CHIRINOS J A, GURUBHAGAVATULA I, TEFF K, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea [J]. N Engl J Med, 2014, 370 (24): 2265-2275.
- [16] 白涛. 血清 TGF- β 1 和 TNF- α 的水平变化对冠心病患者心功能的影响 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2014, 2 (18): 12-13.
- [17] VAN DER VALK F M, VAN WIJK D F, STROES E S. Novel anti-inflammatory strategies in atherosclerosis [J]. Curr Opin Lipidol, 2012, 23 (6): 532-539.
- [18] Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis [J]. Lancet, 2012, 379 (9822): 1214-1224.
- [19] OKAZAKI S, SAKAGUCHI M, MIWA K, et al. Association of interleukin-6 with the progression of carotid atherosclerosis: a 9-year follow-up study [J]. Stroke, 2014, 45 (10): 2924-2929.
- [20] TIRZIU D, JABA I M, YU P, et al. Endothelial nuclear factor- κ B-dependent regulation of arteriogenesis and branching [J]. Circulation, 2012, 126 (22): 2589-2600.
- [21] JI K T, QIAN L, NAN J L, et al. Ox-LDL induces dysfunction of endothelial progenitor cells via activation of NF- κ B [J]. Biomed Res Int, 2015 (2015): 175291.
- [22] 李晶, 裘毅钢, 张蓉, 等. 炎症因子在人动脉粥样硬化组织中的表达分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4 (3): 215-217.

降钙素基因相关肽与肩手综合征关系的研究进展

彭玉, 宁为民

【摘要】 肩手综合征 (SHS) 是脑卒中偏瘫患者常见并发症之一, 其病因及具体发病机制目前尚不完全明确, 如何有效治疗和改善 SHS 患者的临床症状是临床工作的难点之一。本文综合分析了大量文献, 探讨了降钙素基因相关肽 (CGRP) 的生物学效应、作用机制及其与 SHS 的关系, 以期为临床治疗 SHS 提供参考。

【关键词】 反射性交感神经营养障碍; 降钙素基因相关肽; 综述

【中图分类号】 R 747.8 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.07.002

彭玉, 宁为民. 降钙素基因相关肽与肩手综合征关系的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (7): 4-6. [www.syxnf.net]

PENG Y, NING W M. Progress on relationship between calcitonin gene related peptide and shoulder - hand syndrome [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (7): 4-6.

Progress on Relationship between Calcitonin Gene Related Peptide and Shoulder - hand Syndrome PENG Yu, NING Wei - min. *The Traditional Chinese Medicine University of Guangzhou, Guangzhou 510000, China*

【Abstract】 Shoulder - hand syndrome is one of the common complications of hemiplegia caused by cerebrovascular accident, but its etiology and pathogenesis are still not very unclear so far. Effective treatment and effective improvement of clinical symptoms of shoulder - hand syndrome brings a difficult task in clinical practice. This paper reviewed quantities of literatures, discussed the biological effect, mechanism of calcitonin gene related peptide and its correlation with shoulder - hand syndrome, in order to provide a reference for clinicians.

【Key words】 Reflex sympathetic dystrophy; Calcitonin gene related peptide; Review

肩手综合征 (SHS) 于 1994 年被国际疼痛研究医学会归为复杂的局部疼痛综合征 I 型 (CRPS I), 因其病理机制又称为反射性交感神经营养不良综合征 (RSDS)。SHS 好发于脑卒中后 1~3 个月, 是脑卒中后常见的并发症之一, 发病率为 12.5%~61.0%, 其与患者脑卒中部位、基础疾病、康复治疗方法、性别、年龄、骨密度有关^[1]。SHS 的临床表现分为 3 期, 多表现为患肢疼痛、水肿、皮温降低及肩关节脱位、肩关

节炎症等。目前研究多认为 SHS 的病理机制与脑卒中后患者中枢神经系统损伤导致的交感神经功能障碍、肩-手泵机制受损、神经病理性疼痛、神经源性炎症、肩关节脱位有关。SHS 为 CRPS I 的一种类型, 而降钙素基因相关肽 (CGRP) 是一种与疼痛相关的生物活性多肽, 其与脑卒中、偏头痛、痴呆、冠心病等有关, 已成为近年研究热点。最新研究发现 CGRP 对 SHS 的治疗具有一定作用。

1 血管收缩障碍

CGRP 与降钙素来源于同一组基因, 其是目前已知的最强的血管舒张生物活性多肽, 可改善患者外周血管及大血管的循环功能, 是降钙素基因的另一产物。人与鼠的 CGRP 可分为

作者单位: 510000 广东省广州市, 广州中医药大学 (彭玉); 东莞市中医院神经内科 (宁为民)

[23] 张艳, 雷雨婷, 周权, 等. 冠心病患者血清 MCP-1、MPO 水平变化及意义 [J]. 山东医药, 2015, 59 (23): 73-75.

[24] 丁同斌, 法宪恩, 简立国, 等. 大豆昔元对 ApoE - / - 小鼠动脉粥样硬化抑制作用及其机制 [J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33 (1): 76-78.

[25] 刘莹莹, 卢义, 孙敏, 等. 炎症因子 TGF-β1、IFN-γ 在冠心病患者中的表达及意义 [J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31 (3): 404-405.

[26] DRAGER L F, POLOTSKY V Y, LORENZI - FILHO G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis [J]. Chest, 2011, 140 (2): 534-542.

[27] NADEEM R, MOLNAR J, MADBOULY E M, et al. Serum

inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta - analysis [J]. J Clin Sleep Med, 2013, 9 (10): 1003-1012.

[28] PANOUTSOPOULOS A, KALLIANOS A, KOSTOPOULOS K, et al. Effect of CPAP treatment on endothelial function and plasma CRP levels in patients with sleep apnea [J]. Med Sci Monit, 2012, 18 (12): CR747-751.

[29] 王志华, 刘辉国. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征炎症反应基因的研究进展 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39 (4): 313-315.

(收稿日期: 2016-04-12; 修回日期: 2016-07-16)
(本文编辑: 李越娜)