

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者外周血自噬相关分子和趋化因子的表达及临床意义*

林俏丽¹ 李际强¹ 白晓辉² 陈丽琴¹ 陈剑坤¹

(1. 广州中医药大学第二附属医院大学城医院综合三科, 广东 广州 510006; 2. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东 广州 510006)

【摘要】 目的 探讨阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者外周血中自噬相关分子 ATG16L1、Beclin1, 以及趋化因子 CCL2、CCL5 水平的变化和临床意义。方法 选取广州中医药大学第二附属医院大学城医院 2018 年 9 月~2020 年 8 月 90 例住院 OSAHS 患者为研究对象, 患者包括轻、中、重度 OSAHS 患者, 各 30 例, 匹配基线均衡的健康对照 30 例。多导睡眠监测仪(PSG)检测各组研究对象睡眠相关指标, ELISA 试剂盒检测血浆中 ATG16L1 和 Beclin1 表达水平, RT-PCR 法检测外周血单核细胞中 CCL2 和 CCL5 的 mRNA 表达水平; 进一步分析 ATG16L1、Beclin1、CCL2、CCL5 与呼吸暂停低通气指数(AHI)的相关性。结果 OSAHS 各组患者血浆中 ATG16L1 和 Beclin1 水平显著低于对照组(均 $P < 0.01$); OSAHS 各组患者外周血单核细胞中 CCL2 和 CCL5 mRNA 表达水平显著高于对照组(均 $P < 0.01$); ATG16L1 和 Beclin1 水平与 OSAHS 患者 AHI 呈负相关, CCL2 和 CCL5 水平与 OSAHS 患者 AHI 呈正相关(均 $P < 0.05$)。结论 OSAHS 患者外周血中, 自噬相关分子水平降低, 趋化因子表达水平升高, 并且两者与 OSAHS 严重程度相关, 提示两者可能参与 OSAHS 的发生、发展。

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 自噬; 趋化因子; 相关性

【中图分类号】 R563.8 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.01.015

Expression and significance of autophagy-related molecules and chemokines in peripheral blood of patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome

LIN Qiaoli¹, LI Jiqiang¹, BAI Xiaohui², CHEN Liqin¹, CHEN Jiankun¹

(1. The Third Section of Comprehensive Department, Higher Education Mega Center Hospital of The Second Affiliated College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China;

2. The Second Clinical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the changes and clinical significance of autophagy-related molecules ATG16L1, Beclin1, and chemokines CCL2, CCL5 in peripheral blood of patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods** A total of 90 hospitalized patients with OSAHS from September 2018 to August 2020 in University Town Hospital, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine were selected as the study subjects, including 30 patients with mild, moderate and severe OSAHS, and 30 healthy controls matched with balanced baseline. The levels of ATG16L1 and Beclin1 in plasma were detected by ELISA. The mRNA levels of CCL2 and CCL5 in peripheral blood monocytes were detected by RT-PCR. The correlation between ATG16L1, Beclin1, CCL2, CCL5 and respiratory hypopnea index (AHI) was further analyzed. **Results** The levels of ATG16L1 and Beclin1 in the plasma of patients in mild, moderate, severe OSAHS groups were significantly lower than those in the normal control group, the difference was statistically significant (all $P < 0.01$). The expression levels of CCL2 and CCL5 mRNA of peripheral blood mononuclear cells in OSAHS mild, moderate, and severe patients were significantly higher than those in the normal control group, and the difference was statistically significant (all $P < 0.01$). The levels of ATG16L1 and

基金项目: 广东省中医药管理局面上项目(20191158、20212092、20212094); 广东省中医院科学技术研究专项(YN2019ML11、YN2019QJ13); 广州中医药大学历史文化研究基地项目(L202002); 广东省中医药健康服务与产业发展研究中心项目(2020YJZX012)

通信作者: 陈剑坤, E-mail: chenjiankunductor@126.com

引用本文: 林俏丽, 李际强, 白晓辉, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者外周血自噬相关分子和趋化因子的表达及临床意义[J]. 西部医学, 2022, 34(1): 79-83. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.01.015

Beclin1 were negatively correlated with AHI in OSASH patients, and CCL2 and CCL5 were positively correlated with AHI in OSASH patients (The correlation coefficients were $-0.95, -0.94, 0.97, 0.96$ respectively, all $P < 0.05$).

Conclusion In the peripheral blood of patients with OSAHS, the level of autophagy-related molecules decreased and the level of chemokines increased, and both were related to the severity of OSAHS, suggesting these molecules may participate in the occurrence and development of OSAHS.

【Key words】 Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; Autophagy related molecules; Chemokines; Relation

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 是一种常见的慢性睡眠呼吸性疾病,患者入睡后常出现不明原因的上气道阻塞,引起呼吸暂停和低通气,导致间歇性低氧血症、高碳酸血症和睡眠结构紊乱等症状,并伴有白天嗜睡、心脑血管及多脏器损害等并发症。成年人 OSAHS 患病率为 $4\% \sim 9\%$, 中年女性发病率为 $1\% \sim 2\%$ ^[1-5]。经研究证实,OSAHS 患者低氧、缺氧将导致体内产生过多的活性氧 (Reactive oxygen species, ROS), ROS 能够诱导细胞因子释放入血,和炎症因子、趋化因子共同引起机体多种病理生理变化^[6-8]。此外,OSAHS 的氧化应激与自噬 (Autophagy) 之间存在密切联系^[9-11]。自噬是真核细胞中广泛存在,能够降解细胞内受损伤细胞器和长寿命蛋白质的生理现象,为细胞在应激条件下再次利用营养物质,维持自身生存的关键细胞修复途径之一^[12-14]。

目前,自噬相关分子和趋化因子在 OSAHS 中的病理作用相关研究较少报道。本研究通过对不同严重程度 OSAHS 患者外周血中的自噬相关分子 ATG16L1、Beclin1, 及趋化因子 CCL2、CCL5 表达水平进行研究,旨在探讨其与 OSAHS 病情程度的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 9 月~2020 年 8 月广州中医药大学第二附属医院大学城医院综合三科就诊并接受治疗的 OSAHS 患者 90 例为研究对象,患者包括轻度、中度和重度 OSAHS 患者,各 30 例,匹配同期健康对照 30 例。本研究经过医院伦理委员会审核批准,患者及家属均知情同意。

1.2 纳入标准 参照 2011 年中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组制定的《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊疗指南》^[15] 和 2009 年睡眠呼吸暂停与心血管疾病专家共识组制定的《睡眠呼吸暂停与心血管疾病专家共识标准》^[16], 经 PSG 监测提示每夜 7 h 睡眠中呼吸暂停及低通气反复发作在 30 次以上或呼吸暂停低通气指数 (the Apnea-hypopnea index, AHI) > 5 次/h 诊断为 OSAHS。按照 AHI 值将 OSAHS 患者分为轻、中、重度, AHI $5 \sim 15$ 次/h 为轻度; AHI $16 \sim 29$ 次/h 为中度; 重度: AHI > 30 次/h 为重度。

1.3 排除标准 排除标准: ①伴有高脂血症、糖尿病、肺部疾病、急慢性感染、恶性肿瘤、脑卒中、过敏性疾病、血液系统疾病等。②伴有心肝肾等重要脏器功能不全者。③既往接受过口腔矫正器和悬雍垂腭咽成形术等治疗者。

1.4 方法

1.4.1 PSG 监测 采用多导睡眠监测仪 (PSG, 美国卫康公司) 监测患者的睡眠呼吸情况^[17], 监测时间为每晚 7 h 睡眠期间, 并在检测当天, 禁服镇静剂、催眠药与咖啡因等, 禁止饮酒; 同步监测睡眠脑电活动、睡眠呼吸情况 (包括脑电图、口鼻气流、胸式呼吸、腹式呼吸和 SaO_2)。所有数据自动记录并存储在计算机内, 次日监测结束后, 人工判读监测数据后形成检查报告。

1.4.2 ELISA 检测血浆中 ATG16L1 和 Beclin 1 水平 于 PSG 监测次日清晨, 使用肝素钠抗凝采血管收集所有研究对象清晨空腹静脉血 4 mL, 经 2000 r/min 离心 15 min, 分离上层血浆, 置于 4°C 冰箱中待检。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测 ATG16L1 和 Beclin 1 表达水平, 严格遵守试剂盒 (ATG16L1 ELISA 检测试剂盒, 上海晶抗生物工程有限公司, 生产批号: AS521; Beclin 1 ELISA 检测试剂盒, 上海一研生物科技有限公司, 生产批号: EY3592) 说明书进行。

1.4.3 分离外周血单核细胞 使用淋巴细胞分离液以 Ficoll 密度梯度法分离出外周血单核细胞 (Peripheral blood mononuclear cell, PBMC), 置 -80°C 冰箱保存。

1.4.4 RT-PCR 检测 PBMC 中趋化因子 CCL2、CCL5 的表达 将 $500 \mu\text{L}$ Trizol 加入外周血单核细胞中进行吹打混匀, 混合液中加入 $200 \mu\text{L}$ 氯仿进行涡旋, 4°C 离心 20 min ($12\ 000 \text{ r/min}$), 静置后分离上清液, 在上清液中加入预冷异丙醇, 4°C 离心 15 min ($12\ 000 \text{ r/min}$), 弃上清后加入无酶水 1 mL, 4°C 离心 15 min ($12\ 000 \text{ r/min}$), 最终用 $10 \mu\text{L}$ DEPC 水加热溶解沉淀。使用 Takara 逆转录试剂盒将 RNA 逆转录成 cDNA。PCR 引物由 Invitrogen 生物有限公司设计合成, 引物序列见表 1。

PCR 反应过程和条件为: 预变性: 95°C 下 3 min;

变性:95℃下 30 s;退火时间 0.05 s,延伸时间 35 s,循环次数为 35 次。以 GAPDH 作为内参,将所得 Ct 值按 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法进行处理。

1.5 统计学分析 使用秩和检验分析分类变量和连续变量,使用 tukey 法进行组间比较。统计分析由 SAS 9.4 软件完成, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。图 1 由 Prism 8 软件完成。

2 结果

2.1 4 组一般资料的比较 对照组,轻度、中度和重度 OSAHS 组性别、年龄、体重指数 (Body mass index, BMI) 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),而

表 2 研究对象一般情况比较 [$n(\times 10^{-2})$, ($\bar{x} \pm s$)]

Table 2 Comparison of general conditions of research objects

组别	n	男性	BMI>24	年龄(岁)	AHI(次/h)	最低血氧饱和度($\times 10^{-2}$)
对照组	30	15(50.00)	13(43.33)	40.17±1.62	3.44±0.88	93.91±1.65
轻度组	30	16(55.33)	16(55.33)	40.93±1.39	11.46±2.19	85.97±1.77
中度组	30	17(56.67)	17(56.67)	41.00±2.27	22.54±3.94	76.01±2.62
重度组	30	15(50.00)	16(53.33)	41.47±3.57	34.98±2.77	64.20±4.34
P		0.95	0.75	0.29	<0.01	<0.01

2.2 AHI 与性别、BMI、年龄和最低血氧饱和度的相关性 将性别、BMI、年龄和最低血氧饱和度分别与 AHI 进行相关性分析,结果表明:性别、BMI、年龄的分布与 AHI 无明显相关性,相关系数分别为 0.03、

表 1 PCR 引物序列

Table 1 Primer sequence for RT-PCR

基因	引物序列	产物长度 (bp)
CCL2	Forward primer 5'-CTCTCGCCTCCAGCATGAAA-3'	294
	Reverse primer 5'-TTTGCTTGTCCAGGTGGTCC-3'	
CCL5	Forward primer 5'-CTGCTTTGCTTACATGCCC-3'	166
	Reverse primer 5'-CTTGTTTCAGCCGGGAGTCAT-3'	
GAPDH	Forward primer 5'-AATGGGCAGCCGTTAGGAAA-3'	168
	Reverse primer 5'-GCGCCCAATACGACCAAATC-3'	

AHI 和最低血氧饱和度比较,4 个组间的差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

0.06 和 0.17,且 3 组相关系数无统计学差异 ($P > 0.05$);最低血氧饱和度水平与 AHI 呈负相关,最低血氧饱和度相关系数为 -0.93,见图 1。

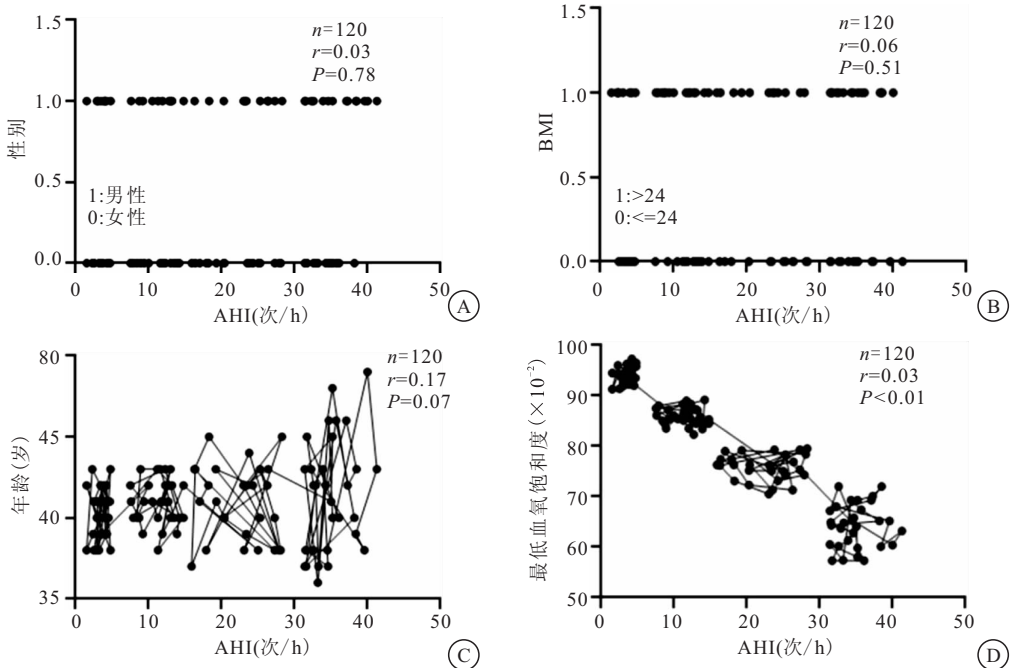


图 1 性别、BMI、年龄和最低血氧饱和度水平与 AHI 相关性分析

Figure 1 Correlation analysis between the level of gender, BMI, age, SaO₂ and AHI

注:A. 性别分布与 AHI 相关性分析;B. BMI 分布与 AHI 相关性分析;C. 年龄分布与 AHI 相关性分析;D. 最低血氧饱和度水平与 AHI 相关性分析

2.3 各组外周血中自噬相关分子 ATG16L1、Beclin1 和趋化因子 CCL2、CCL5 表达情况 轻、中、重度 OSAHS

组血浆中自噬相关分子 ATG16L1、Beclin1 的浓度明显低于对照组 (均 $P < 0.01$);与对照组相比,轻、中、重度

OSAHS 组患者外周血单核细胞中趋化因子 CCL2 和 CCL5 mRNA 表达水平显著升高(均 $P < 0.01$),见表 3。

2.4 AHI 与自噬相关分子、趋化因子表达水平的相关性 将 ATG16L1、Beclin1、CCL2 和 CCL5 分别与 AHI 进行相关性分析发现:血浆中 ATG16L1、Beclin1 的表达水平与 AHI 呈负相关,ATG16L1 和 Beclin1 相关系数均为 -0.94 ,且两组相关系数有统计学差异(均 $P < 0.01$)。外周血单核细胞中 CCL2、CCL5 的 mRNA 含量与 AHI 呈正相关,CCL2 和 CCL5 的相关系数均为 0.94 ,且两组相关系数有统计学意义(均 $P < 0.01$),见图 2。

表 3 各组自噬相关分子和趋化因子表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of expression levels of autophagy related molecules and chemokines of each group

组别	n	ATG16L1 (pg/mL)	Beclin1 (pg/mL)	CCL2/GAPDH	CCL5/GAPDH
对照组	30	33.45±2.19	50.53±4.25	1.01±0.14	1.04±0.16
轻度组	30	23.94±2.18 ^①	33.15±1.56 ^①	2.14±0.26 ^①	3.04±0.46 ^①
中度组	30	14.18±1.80 ^①	23.83±1.56 ^①	3.46±0.28 ^①	4.45±0.27 ^①
重度组	30	7.86±1.63 ^①	13.11±1.61 ^①	5.45±0.28 ^①	6.48±0.27 ^①
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:与对照组相比,① $P < 0.05$

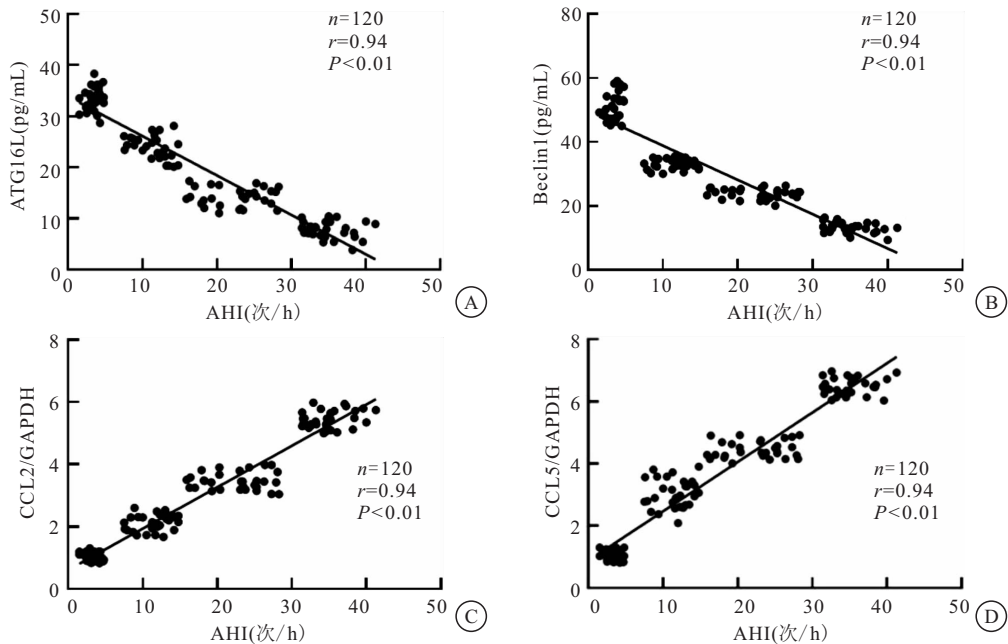


图 2 ATG16L1、Beclin1、CCL2 和 CCL5 的表达水平与 AHI 相关性分析

Figure 2 Correlation analysis between the level of ATG16L1, Beclin1, CCL2, CCL5 and AHI

注:A. ATG16L1 表达与 AHI 相关性分析;B. Beclin1 表达与 AHI 相关性分析;C. CCL2 表达与 AHI 相关性分析;D. CCL5 表达与 AHI 相关性分析

3 讨论

自噬是普遍存在于真核生物中正常代谢过程,具有维持细胞内环境自稳的作用^[18];作为重要的自我保护机制,自噬参与机体的多种代谢过程,影响多种疾病的发生、发展^[19-20]。有研究发现,自噬参与氧化应激反应^[21-22],自噬能减少及清除氧化应激制造的损伤,减缓细胞死亡;而当自噬过程被阻断时,导致毒性蛋白质聚集和线粒体功能损伤,从而进一步加剧氧化应激^[23-25]。OSAHS 患者存在一种很特殊的缺氧模式:间断缺氧,表现为缺氧程度严重、血氧变化幅度大,引起氧化应激反应^[26]。细胞在低氧条件下能通过上调低氧诱导因子(HIF-1),激活 BNIP3/BNIP3L 及 Beclin-1 介导的通路诱导线粒体自噬,最终减少 ROS 的产生,促进细胞的存活,使机体产生低氧适应^[27]。本研究发现,与对照组相比,轻、中、重度 OSAHS 患者

外周血单核细胞中 CCL2 和 CCL5 表达升高,血浆中 Beclin1 和 ATG16L1 表达降低,并且 OSAHS 患者病情程度与外周血中自噬分子表达水平呈负相关,与趋化因子表达水平成正相关。此外,本研究团队前期连续 8 周每周检测 OSAHS 患者自噬相关分子和趋化因子的表达水平,两者表达水平较为稳定,并未发现明显动态变化,且两者表达水平与疾病严重程度密切相关。

OSAHS 患者的典型表现是慢性间断性缺氧^[28-29]。OSAHS 患者长期间歇性缺氧、高碳酸血症能够诱导中性粒细胞等炎症细胞释放大量炎症因子^[28]。有研究表明,自噬、炎症和氧化应激存在交互反应,自噬水平降低可加重炎症反应^[24]。趋化因子是由炎症细胞衍生的能够趋化和激活各种白细胞的细胞因子,能够引导白细胞亚群的定向游走和组织内聚集;趋化因子 CCL2、CCL5 及其受体对免疫炎症性疾病的发

生、发展具有重要作用^[30]。自噬水平降低导致趋化因子为代表的炎症分子分泌增多,是诱发和加重 OSAHS 的重要调控机制之一。

目前,OSAHS 诊断的金标准是 PSG, AHI 是评价其严重程度的主要指标^[31-32]。本研究显示,OSAHS 患者外周血中自噬相关分子 ATG16L1 和 Beclin1 水平降低,趋化因子 CCL2 和 CCL5 表达水平升高;并且 CCL2、CCL5 表达水平和 AHI 呈正相关,自噬相关分子 ATG16L1、Beclin1 表达水平和 AHI 呈负相关,提示自噬相关分子和趋化因子可能参与 OSAHS 的发生、发展。但由于本研究样本量的局限性,自噬分子和趋化因子能否作为评价 OSAHS 严重程度的指标,还有待进一步验证。因此,自噬相关分子、趋化因子与 OSAHS 的严重程度相关,为 OSAHS 诊断和治疗提供了新的靶点和方向。

4 结论

OSAHS 患者外周血中,自噬相关分子水平降低,趋化因子表达水平升高,并且两者与 OSAHS 严重程度相关,提示两者可能参与 OSAHS 的发生、发展。

【参考文献】

[1] PATEL S R. Obstructive Sleep Apnea [J]. *Ann Intern Med*, 2019, 171(11): ITC81-96.

[2] CHANG H P, CHEN YF, DU JK. Obstructive sleep apnea treatment in adults [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2020, 36(1): 7-12.

[3] HEDNER J, ZOU D. Drug Therapy in Obstructive Sleep Apnea [J]. *Sleep Med Clin*, 2018, 13(2): 203-217.

[4] CARBERRY J C, AMATOURY J, ECKERT D J. Personalized Management Approach for OSA [J]. *Chest*, 2018, 153(3): 744-755.

[5] GOTTLIEB D J, PUNJABI N M. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea; A Review [J]. *JAMA*, 2020, 323(14): 1389-1400.

[6] 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.

[7] BELAIDI E, MORAND J, GRAS E, *et al*. Targeting the ROS-HIF-1-endothelin axis as a therapeutic approach for the treatment of obstructive sleep apnea-related cardiovascular complications [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 168: 1-11.

[8] 连乐荣,蒋紫云,刘小虹,等. 半夏厚朴汤对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者炎症反应、氧化应激、血管内皮功能障碍的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2020, 37(9): 1636-1640.

[9] DING H, GUO H, CAO J. The importance of autophagy regulation in obstructive sleep apnea [J]. *Sleep Breath*, 2021, 25(7182). DOI:10.1007/s11325-020-02261-4

[10] 卢亚凤,殷梅,容伟. 线粒体自噬对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征大鼠海马神经元的影响[J]. *医学信息*, 2020, 33(11): 72-75.

[11] 郭向飞,赵雅宁,李建民,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低氧对脑缺血大鼠海马区神经细胞自噬的影响[J]. *解剖学杂志*, 2016, 39(5): 572-575.

[12] RACANELLI A C, KIKKERS S A, CHOI A M K, *et al*. Autophagy and inflammation in chronic respiratory disease [J]. *Autophagy*, 2018, 14(2): 221-232.

[13] LI C, ZHANG Y, CHEN Y, *et al*. Cell-Autonomous Autophagy Protects Against Chronic Intermittent Hypoxia Induced Sensory Nerves and Endothelial Dysfunction of the Soft Palate [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e920878.

[14] REN J, JIN M, YOU ZX, *et al*. Melatonin prevents chronic intermittent hypoxia-induced injury by inducing sirtuin 1-mediated autophagy in steatotic liver of mice [J]. *Sleep Breath*, 2019, 23(3): 825-836.

[15] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(1): 9-12.

[16] 眠呼吸暂停与心血管疾病专家共识组. 睡眠呼吸暂停与心血管专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2009, 48(12): 1059-1067.

[17] 陈剑坤. 广州地区 OSAHS 合并代谢综合征患者的中医辨证分型研究 [D]. 广州中医药大学, 2019.

[18] 郭祥宇. HMGB1/TLR4 调控 T2DM 合并 OSA 神经元凋亡和自噬的机制研究[D]. 天津医科大学, 2019.

[19] MIZUSHIMA N, LEVINE B. Autophagy in Human Diseases [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(16): 1564-1576.

[20] LEVINE B, KROEMER G. Biological Functions of Autophagy Genes: A Disease Perspective [J]. *Cell*, 2019, 176(1-2): 11-42.

[21] OGRADY S M. Oxidative stress, autophagy and airway ion transport [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316(1): C16-C32.

[22] 夏夏,夏中元. 稳定缺氧诱导因子-1 α 表达对 1 型糖尿病心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌细胞线粒体自噬的影响[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34(10): 978-981.

[23] GAO Q. Oxidative Stress and Autophagy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1206: 179-198.

[24] GALATI S, BONI C, GERRA M C, *et al*. Autophagy: A Player in response to Oxidative Stress and DNA Damage [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 5692958.

[25] YANG J, ZHOU R, MA Z. Autophagy and Energy Metabolism [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1206: 329-357.

[26] 何权瀛. 阻塞性睡眠呼吸暂停的病理生理变化及其临床意义 [J]. *中华全科医师杂志*, 2019(7): 700-702.

[27] 何云凌, 吴丽颖, 朱玲玲, 等. 线粒体自噬在低氧适应中的作用 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2012, 39: 217-223.

[28] YANG J J, WANG S J, GAO X, *et al*. Toll-Like Receptor 4 (TLR-4) Pathway Promotes Pulmonary Inflammation in Chronic Intermittent Hypoxia-Induced Obstructive Sleep Apnea [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 7152-7161.

[29] JIA W, JIAN Z, LI J, *et al*. Upregulated ATF6 contributes to chronic intermittent hypoxia-afforded protection against myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37(5): 1199-1208.

[30] WU M Y, LU J H. Autophagy and Macrophage Functions; Inflammatory Response and Phagocytosis [J]. *Cells*, 2019, 9(1): 70.

[31] YANG X, NIU X, XIAO Y, *et al*. MiRNA expression profiles in healthy OSAHS and OSAHS with arterial hypertension; potential diagnostic and early warning markers [J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 194.

[32] VEASEY S C, ROSEN IM. Obstructive Sleep Apnea in Adults [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(15): 1442-1449.