



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.016

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.016

· 论著摘要 ·

Rho 激酶在阻塞性睡眠呼吸暂停综合征相关肺动脉高压患者中的作用研究

王楠 单丽娜

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; 肺动脉高压; Rho 激酶; 持续气道正压通气

[中图分类号] R563.9 [文献标识码] A

肺动脉高压(PAH)是由多种病因引起的一种复杂的进行性疾病,主要症状为进行性运动后呼吸困难,常伴有疲劳,进展迅速可致右心衰,3 年生存率为 70% ~ 80%^[1]。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)被列为 PAH 的独立危险因素之一,其通过低氧性血管收缩、肺血管重塑、全身炎症反应和高凝状态等机制促进 PAH 的形成,持续气道正压通气(CPAP)是 OSAS 最有效的治疗方法^[2]。Rho 激酶(ROCK1/ROCK2)可由缺氧及炎症等因素激活,通过调节肌动蛋白细胞骨架和运动,引起内皮功能紊乱、肺动脉血管收缩和重构、心室肥大及右心室功能障碍,导致 PAH。近年来,较多实验证明 Rho/Rho 激酶信号转导通路在缺氧性 PAH 中起重要作用,但 Rho 激酶在 OSAS 相关 PAH 患者中的作用研究较少,且 CPAP 治疗对其影响尚不明确。本研究通过检测正常人群、OSAS 不伴 PAH 患者、OSAS 伴 PAH 患者、经 CPAP 治疗后的 OSAS 患者血清 Rho 激酶水平变化,旨在探讨 Rho 激酶(ROCK1/ROCK2)在 OSAS 相关 PAH 患者中的作用,观察 CPAP 治疗对 OSAS 相关 PAH 患者血清 Rho 激酶的影响,为临床早期干预及治疗提供重要参考。

对象与方法

1. 对象:2018 年 12 月 ~ 2019 年 10 月经我院多导睡眠呼吸监测(PSG)和超声心动图检测诊断为 OSAS 合并 PAH 的患者 15 例作为 PAH 组,其中经 CPAP 治疗 3 个月的患者 7 例作为 TPAH 组;单纯 OSAS 患者 30 例作为 OSAS 组,其中经 CPAP 治疗 3 个月后的患者 10 例作为 TOSAS 组;纳入同期于我院体检的健康受试者 15 例作为对照组。其中对照组男 12 例,女 3 例,年龄 18 ~ 61 岁,平均年龄(36.80 ± 14.58)岁,平均 BMI(28.96 ± 2.59)kg/m²;OSAS 组男 25 例,女 5 例,年龄 20 ~ 71 岁,平均年龄(45.53 ± 16.71)岁,平均 BMI(30.47 ± 4.27)kg/m²;PAH 组男 12 例,女 3 例,年龄 26 ~ 75 岁,平均年龄(46.40 ± 14.87)岁,平均 BMI(31.53 ± 4.81)kg/m²,3 组受试者性别、年龄、BMI 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。排除特发性肺动脉高压、慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、高血压、冠状动脉硬化性心脏

病、心力衰竭、糖尿病等其他慢性病患者。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有受试者均签署知情同意书。

2. 方法

(1) PSG:受试者行 PSG,监测时间为晚上 22:00 ~ 次日清晨 5:00,记录睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)、夜间平均血氧饱和度(MSaO₂)、平均呼吸暂停时间、夜间最低血氧饱和度(LSaO₂)、血氧饱和度低于 90% 的时间(TS90%)等相关参数。OSAS 诊断标准:经 PSG 每夜 7 h 睡眠过程中呼吸暂停及低通气反复发作在 30 次以上,或 AHI ≥ 5 次/h,且以 OSA 为主。

(2) 超声心动图检查:对照组受试者和所有患者治疗前后均行超声心动图检查检测肺动脉收缩压(PASP)。PAH 诊断标准:通过多普勒超声心动图测定,根据简化的 Bernoulli 方程,三尖瓣最大返流速度 > 3.4 m/s 即 PASP > 50 mmHg^[3]。

(3) Rho 激酶水平检测:采集对照组受试者和所有患者治疗前后晨起空腹静脉血 4 ml,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 ROCK1、ROCK2 水平,试剂盒购于杭州酶标生物有限公司。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析或多个独立样本的 Kruskal-wallis H 检验,组内比较采用配对 t 检验。不同参数之间的相关性分析采用 Pearson 秩相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 对照组、OSAS 组及 PAH 组受试者 PSG 指标及血清 Rho 激酶水平比较:治疗前 PAH 组 PASP、血清 ROCK2 水平均高于 OSAS 组和对照组,OSAS 组 PASP、血清 ROCK2 水平均高于对照组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);治疗前 PAH 组和 OSAS 组 AHI、平均呼吸暂停时间、血清 ROCK1 水平均高于对照组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),但 PAH 组和 OSAS 组 AHI、平均呼吸暂停时间、血清 ROCK1 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗前 PAH 组 MSaO₂ 低于对照组及 OSAS 组,OSAS 组 MSaO₂ 低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2. TOSAS 组和 PAH 组患者 CPAP 治疗前后 PASP 及血清 Rho 激酶水平比较:TOSAS 组和 TPAH 组患者 CPAP 治疗 3 个月后 PASP、血清 ROCK1、ROCK2 水平均低于同组治疗前($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。见表 2。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81700050)

作者单位:121000 辽宁锦州,锦州医科大学 锦州医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科

通讯作者:单丽娜, E-mail:shanlina123@163.com

表 1 对照组、OSAS 组及 PAH 组受试者治疗前 PSG 指标及血清 Rho 激酶水平比较($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	PASP (mmHg)	AHI (次/小时)	MSaO ₂ (%)	平均呼吸暂停时间 (s)	ROCK1 (pmol/L)	ROCK2 (ng/ml)
对照组	15	24.04 ± 2.84	2.61 ± 1.43	97.44 ± 1.02	13.83 ± 2.62	117.46 ± 18.43	23.21 ± 6.13
OSAS 组	30	31.30 ± 6.15 ^a	46.40 ± 23.39 ^a	91.94 ± 5.22 ^b	23.21 ± 6.13 ^a	141.72 ± 21.45 ^b	37.50 ± 6.49 ^a
PAH 组	15	57.47 ± 6.58 ^{ac}	53.71 ± 17.83 ^a	87.55 ± 8.98 ^{bd}	26.02 ± 8.57 ^a	150.84 ± 24.47 ^a	45.75 ± 10.17 ^{ad}

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$;与 OSAS 组比较,^c $P < 0.01$,^d $P < 0.05$

表 2 TOSAS 组和 TPAH 组患者 CPAP 治疗前后 PASP 及血清 Rho 激酶水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PASP (mmHg)	ROCK1 (pmol/L)	ROCK2 (ng/ml)
TOSAS 组	治疗前	10 31.70 ± 5.12	139.11 ± 7.05	36.08 ± 2.47
	治疗后	10 28.70 ± 3.77 ^a	118.07 ± 8.05 ^a	34.18 ± 3.02 ^b
TPAH 组	治疗前	7 58.86 ± 8.47	152.12 ± 11.21	47.75 ± 6.62
	治疗后	7 50.57 ± 6.45 ^a	123.99 ± 6.10 ^a	42.49 ± 6.20 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$

3. 对照组、TOSAS 组、TPAH 组受试者治疗后 PASP 及血清 Rho 激酶水平比较:治疗后 TOSAS 组、TPAH 组治疗后 PASP 及血清 ROCK2 水平均高于对照组,TPAH 组 PASP 及血清 ROCK2 水平均高于 TOSAS 组($P < 0.05$),而对照组、TOSAS 组、TPAH 组间两两血清 ROCK1 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 对照组、TOSAS 组、TPAH 组受试者治疗后 PASP 及血清 Rho 激酶水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PASP (mmHg)	ROCK1 (pmol/L)	ROCK2 (ng/ml)
对照组	15	24.04 ± 2.83	117.46 ± 18.43	23.21 ± 6.13
TOSAS 组	10	28.70 ± 4.16 ^a	118.07 ± 8.05	34.18 ± 3.02 ^a
TPAH 组	7	50.57 ± 6.45 ^{ab}	123.99 ± 6.10	42.49 ± 6.20 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;与 TOSAS 组比较,^b $P < 0.01$

4. OSAS 患者各指标间的相关性分析:Pearson 秩相关分析结果显示,OSAS 患者年龄与 AHI、平均呼吸暂停时间呈中度正相关($r = 0.486, P = 0.010; r = 0.438, P = 0.010$);BMI 与 AHI 呈中度正相关($r = 0.443, P = 0.013$);AHI 与 MSaO₂、LSaO₂ 呈中度负相关($r = -0.647, P < 0.001; r = -0.720, P < 0.001$),与 TS90% 呈中度正相关($r = 0.651, P < 0.001$),与 PASP 呈中等程度正相关($r = 0.519, P < 0.001$);LSaO₂ 与 PASP 呈中度正相关($r = 0.662, P < 0.001$);PASP 与 ROCK1 呈低度正相关($r = 0.381, P = 0.035$),与 ROCK2 呈高度正相关($r = 0.800, P < 0.001$)。见表 4。

讨 论

OSAS 相关 PAH 的病理生理机制较复杂,间歇性低氧、经胸负压和内皮功能障碍可能在其中起一定作用。肺血管重构是肺动脉高压的显著特征之一,在细胞水平上,其特点是内皮功能障碍和小肺动脉收缩性增强,导致内膜、中膜和外膜活动的改变,但具体的细胞分子机制仍不清楚。本研究结果显示,对照组 PASP 低于 OSAS 组,且相关性分析结果显示,PASP 与 AHI、TS90% 存在相关关系,反映 OSAS 中的间断性缺氧对肺动脉高压的发生发展具有促进作用,提示 OSAS 为 PAH 发生的危险因素。同时本研究结果显示,PAH 组患者 MSaO₂ 低于 OSAS 组,提示夜间血氧饱和度越低越易发生 PAH。

Rho 激酶参与肌动蛋白细胞骨架组织、细胞粘附和运动、增殖和凋亡、细胞外基质重塑和平滑肌细胞收缩,可被缺氧、炎症因子^[4]及多种细胞因子激活。法舒地尔是非特异性 Rho 激酶拮抗剂^[5],可改善缺氧和野百合碱诱导的 PAH 小鼠模型中肺动脉压力和肺动脉重塑^[6-7],可使 PAH 患者的肺动脉压力降低^[8-9]。RhoA/ROCK 信号通路通过血管重构和血管收缩参与 PAH 的发病过程^[10]。本研究结果还显示,PAH 组血清 ROCK2 水平高于对照组和 OSAS 组,TPAH 组血清 ROCK2 水平也高于 TOSAS 组和对照组;相关性分析结果显示,PASP 与 ROCK2 呈高度正相关,而与 ROCK1 呈低度相关,由此推测在 OSAS 患者 PAH 形成过程中发挥主要作用的 Rho 激酶可能为 ROCK2。

CPAP 是 OSAS 最有效的治疗方法,目的是打开睡眠时阻塞的上呼吸道,防止呼吸暂停事件的发生,且可以降低无心肺疾病的 OSAS 患者的肺动脉压^[11]。本研究证明 CPAP 治疗可降低 OSAS 患者的肺动脉压力,尤其是伴有 PAH 患者 PASP 下降明显,其次本研究结果显示,经 CPAP 治疗后的 OSAS 患者血清 ROCK1、ROCK2 水平均较治疗前显著降低。

综上所述,OSAS 是 PAH 的危险因素,CPAP 治疗能够降低 OSAS 患者肺动脉压力和血清 ROCK1、ROCK2 水平,ROCK2 可能在 OSAS 患者 PAH 形成过程中发挥重要作用。但本研究样本量过小,有待进一步深入研究。

参 考 文 献

[1] Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(2): 871-880.

[2] Weaver TE. Novel Aspects of CPAP Treatment and Interventions to Improve CPAP Adherence[J]. J Clin Med, 2019, 8(12): 2220.

[3] Taylor J. Developing New Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension[J]. Eur Heart J, 2009, 30(20): 2416-2418.

[4] Vega FM, Ridley AJ. The Rho Small Gtpase in Physiology and Disease[J]. Small GTPases, 2018, 9(5): 384-393.

[5] Woodcock CC, Chan SY. The Search for Disease-Modifying Therapies in Pulmonary Hypertension[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2019, 24(4): 334-354.

[6] Abe K, Tawara S, Oi K, et al. Long-Term Inhibition of Rho-Kinase Ameliorates Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension in Mice[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2006, 48(6): 280-285.

[7] Li F, Xia W, Li A, et al. Long-Term Inhibition of Rho Kinase with Fasudil Attenuates High Flow Induced Pulmonary Artery Remodeling in Rats[J]. Pharmacol Res, 2007, 55(1): 64-71.

[8] Fukumoto Y, Matoba T, Ito A, et al. Acute Vasodilator Effects of a Rho-Kinase Inhibitor, Fasudil, in Patients with Severe Pulmonary Hypertension[J]. Heart, 2005, 91(3): 391-392.

[9] Ishikura K, Yamada N, Ito M, et al. Beneficial Acute Effects of Rho-Kinase Inhibitor in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension[J]. Circ J, 2006, 70(2): 174-178.

[10] Hartmann S, Ridley AJ, Lutz S. The Function of Rho-Associated Kinases Rock1 and Rock2 in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease[J]. Front Pharmacol, 2015, 6: 276-276.

[11] Ismail K, Roberts K, Manning P, et al. OSA and Pulmonary Hypertension[J]. Chest, 2015, 147(3): 847-861.