

• 论 著 •

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者外周血 ESM-1、CT-1 与主要不良心血管事件的关系分析*

左 华¹, 彭万达², 唐红英^{1△}

1. 常州市武进中医医院呼吸与危重症医学科, 江苏常州 213000; 2. 常州市第一人民医院呼吸与危重症医学科, 江苏常州 213003

摘 要:**目的** 探讨阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者外周血内皮细胞特异分子-1(ESM-1)、心肌营养素-1(CT-1)的变化及其与主要不良心血管事件(MACE)的关系。**方法** 前瞻性选取 2021 年 1 月至 2023 年 12 月常州市武进中医医院收治的 OSAHS 患者 165 例(研究组),根据病情严重程度分为轻度 OSAHS 组(64 例)、中度 OSAHS 组(53 例)、重度 OSAHS 组(48 例),随访 1 年根据是否发生 MACE 分为心血管事件组和非心血管事件组,另按照 1:1 比例选取同期健康体检志愿者 165 例作为健康对照组。采用 Spearman 相关分析外周血 ESM-1、CT-1 水平与 OSAHS 患者呼吸暂停低通气指数(AHI)、最低血氧饱和度(LSaO₂)的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析外周血 ESM-1、CT-1 水平与 OSAHS 患者发生 MACE 的关系,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血 ESM-1、CT-1 水平对其的预测效能。**结果** 与健康对照组比较,研究组外周血 ESM-1、CT-1 水平升高($P<0.05$)。轻度 OSAHS 组、中度 OSAHS 组、重度 OSAHS 组外周血 ESM-1、CT-1 水平依次升高($P<0.05$)。外周血 ESM-1、CT-1 水平与 OSAHS 患者 AHI 呈正相关($P<0.05$),与 LSaO₂ 呈负相关($P<0.05$)。随访 1 年,165 例 OSAHS 患者 MACE 发生率为 33.33%(55/165)。与非心血管事件组比较,心血管事件组外周血 ESM-1、CT-1 水平升高($P<0.05$)。重度 OSAHS、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)较高、N 末端脑钠肽原(NT-proBNP)较高、ESM-1 较高、CT-1 较高为 OSAHS 患者发生 MACE 的独立危险因素($P<0.05$)。外周血 ESM-1、CT-1 水平联合预测 OSAHS 患者发生 MACE 的曲线下面积为 0.893,显著大于外周血 ESM-1、CT-1 水平单独预测的 0.808、0.793($P<0.05$)。**结论** OSAHS 患者外周血 ESM-1、CT-1 水平升高与病情严重程度加重及 MACE 发生风险有关,外周血 ESM-1、CT-1 水平联合对 OSAHS 患者发生 MACE 具有较高的预测效能。

关键词:阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 内皮细胞特异分子-1; 心肌营养素-1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.01.005 **中图法分类号:**R563.8

文章编号:1673-4130(2026)01-0024-07 **文献标志码:**A

Changes in peripheral blood ESM-1 and CT-1 levels in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and their relationship with major adverse cardiovascular events*

ZUO Hua¹, PENG Wanda², TANG Hongying^{1△}

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Wujin Hospital of TCM of Changzhou, Changzhou, Jiangsu 213000, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Changzhou First People's Hospital, Changzhou, Jiangsu 213003, China

Abstract: Objective To investigate the changes in peripheral blood endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1) and cardiotrophin-1 (CT-1) levels in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) and their relationship with major adverse cardiovascular events (MACE). **Methods** A total of 165 OSAHS patients admitted to the hospital from January 2021 to December 2023 were prospectively selected as the study group. They were divided into mild OSAHS group (64 cases), moderate OSAHS group (53 cases), and severe OSAHS group (48 cases) according to the severity of their condition. After a one-year follow-up, they

* 基金项目:江苏省卫生健康委科研项目(M2020044)。
作者简介:左华,男,副主任医师,主要从事睡眠呼吸暂停低通气综合征、慢性阻塞性肺疾病、支气管哮喘、肺癌方向的研究。△ 通信作者, E-mail:2691674875@qq.com。

were divided into cardiovascular event group and non cardiovascular event group based on whether they developed MACE. In addition, 165 healthy volunteers who underwent physical examinations during the same period were selected as the healthy control group in a 1 : 1 ratio. Spearman correlation analysis was used to investigate the correlation between peripheral blood ESM-1 and CT-1 levels and the apnea hypopnea index (AHI), as well as the lowest blood oxygen saturation ($LSaO_2$) in OSAHS patients. Multiple Logistic regression was used to analyze the relationship between peripheral blood ESM-1 and CT-1 levels and the occurrence of MACE in OSAHS patients. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to analyze the predictive efficacy of peripheral blood ESM-1 and CT-1 levels for MACE. **Results** Compared with the healthy control group, the levels of ESM-1 and CT-1 in the study group were significantly higher ($P < 0.05$). The levels of peripheral blood ESM-1 and CT-1 increased sequentially in the mild, moderate, and severe OSAHS groups ($P < 0.05$). Peripheral blood ESM-1 and CT-1 levels were positively correlated with AHI ($P < 0.05$) and were negatively correlated with $LSaO_2$ in OSAHS patients ($P < 0.05$). After one year of follow-up, the incidence of MACE in the 165 OSAHS patients was 33.33% (55/165). Compared with the non-cardiovascular event group, the cardiovascular event group had higher levels of ESM-1 and CT-1 ($P < 0.05$). Severe OSAHS, elevated high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), elevated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), high ESM-1, and high CT-1 levels were identified as independent risk factors for MACE in OSAHS patients ($P < 0.05$). The area under the curve for predicting MACE in OSAHS patients by combining peripheral blood ESM-1 and CT-1 levels was 0.893, significantly larger than the 0.808 and 0.793 predicted by peripheral blood ESM-1 and CT-1 levels alone ($P < 0.05$). **Conclusion** Elevated peripheral blood ESM-1 and CT-1 levels in OSAHS patients are associated with disease severity and MACE occurrence. The combined detection of peripheral blood ESM-1 and CT-1 levels has a high predictive efficacy for MACE in OSAHS patients.

Key words: obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; endothelial cell-specific molecule-1; cardiotrophin-1

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 是睡眠期间气道反复完全或不完全阻塞引起低通气和 (或) 呼吸暂停而导致的睡眠呼吸疾病, 目前全球成年人中 OSAHS 患者近 10 亿, 中国成年人中 OSAHS 患者约为 1.76 亿, 造成了巨大的经济和医疗负担^[1-2]。OSAHS 不仅严重影响患者睡眠质量, 还增加了主要不良心血管事件 (MACE) 风险, 尤其是重度 OSAHS 患者, 严重威胁患者生命安全^[3-4]。因此, 及时评估 OSAHS 患者病情及预测 MACE 发生风险非常重要。有研究表明, 血管内皮损伤、炎症反应与 OSAHS 进展及 MACE 发生密切相关^[5]。内皮细胞特异分子-1 (ESM-1) 是一种蛋白聚糖, 其表达升高与血管内皮损伤及炎症反应增强相关^[6]。SUN 等^[7]报道, 循环 ESM-1 水平升高与 OSAHS 患者发生冠状动脉疾病相关。心肌营养素-1 (CT-1) 是一种分泌型因子, 不仅参与抑制心肌细胞凋亡, 还能促进炎症和心肌肥大^[8]。FIEDORCZUK 等^[9]报道, 血清和血浆 CT-1 水平有助于 OSAHS 诊断, 但关于 OSAHS 患者外周血 ESM-1、CT-1 与 MACE 的关系的研究鲜见报道, 鉴于此, 本研究分析了外周血 ESM-1、CT-1 在不同病情患者中的差异及其对 MACE 发生风险的预测价值, 旨在为降低 OSAHS 患者 MACE 风险提供

更多依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性选取 2021 年 1 月至 2023 年 12 月常州市武进中医医院收治的 OSAHS 患者 165 例作为研究组, 女 63 例, 男 102 例; 年龄 37~83 岁, 平均 (56.93 ± 8.46) 岁; 体重指数 (BMI) $18.97 \sim 36.99 \text{ kg/m}^2$, 平均 $(26.81 \pm 3.47) \text{ kg/m}^2$; 呼吸暂停低通气指数 (AHI) 5~44 次/小时, 中位 AHI 20.00 次/小时; 最低血氧饱和度 ($LSaO_2$) 63.00%~90.00%, 中位 $LSaO_2$ 83.00%。根据病情严重程度将 OSAHS 患者分为轻度 OSAHS 组 (AHI 5~15 次/小时, $LSaO_2$ 85%~90%; 64 例)、中度 OSAHS 组 (AHI > 15~30 次/小时, $LSaO_2$ 80%~<85%; 53 例)、重度 OSAHS 组 (AHI > 30 次/小时, $LSaO_2$ < 80%; 48 例)^[10]。纳入标准: (1) 年龄 > 18 岁; (2) 接受多导睡眠监测; (3) OSAHS 符合《成人阻塞性睡眠呼吸暂停基层诊疗指南 (2018 年)》^[10] 诊断标准; (4) 有完整的临床资料; (5) 初次确诊 OSAHS。排除标准: (1) 恶性肿瘤; (2) 入院时已合并脑卒中、冠心病、心力衰竭等疾病; (3) 快速眼动睡眠行为障碍、中枢性睡眠呼吸暂停等其他睡眠障碍; (4) 合并感染或炎症性疾病; (5) 自身免疫性疾病或近 1 个月内使用免疫制剂、

镇静安眠药物；(6)入院前已接受 OSAHS 相关治疗；(7)精神疾病；(8)肝肾等重要脏器功能严重损害。另按照 1：1 比例选取同期健康体检志愿者 165 例作为健康对照组，女 68 例、男 97 例；年龄 22~78 岁，平均(56.52±5.63)岁；BMI 18.22~30.52 kg/m²，平均(26.27±3.18)kg/m²。两组年龄、性别、BMI 比较差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究对象或家属自愿签署知情同意书，且本研究经本院伦理委员会批准(伦理批号：WJZY20201221009)。

1.2 方法

1.2.1 外周血 ESM-1、CT-1 水平检测 采集 OSAHS 患者入院次日和健康志愿者体检时 3 mL 外周静脉血，离心取上清，采用酶联免疫吸附试验检测 ESM-1(温州科森生物科技有限公司，货号：KM093511)、CT-1(北京百奥莱博科技有限公司，货号：ARB10356)水平。

1.2.2 资料收集与实验室检查 收集 OSAHS 患者资料，包括性别、年龄、BMI、基础疾病、OSAHS 家族史、吸烟史、饮酒史、病情严重程度、空腹血糖、血脂四项、血肌酐、血尿素氮、血尿酸、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶。采用乳胶增强免疫散射比浊法检测超敏 C 反应蛋白(hs-CRP，北京百奥莱博科技有限公司，货号：SNM261)水平；化学发光免疫分析法检测 N 末端脑钠肽原(NT-proBNP，南京赛泓瑞生物科技有限公司，货号：SCA485Hu)水平。

1.3 随访和分组 通过门诊或电话对 OSAHS 患者进行持续 1 年的随访，根据是否并发 MACE[心力衰竭(出现呼吸困难、水肿等心力衰竭典型症状，并经超声心动图和 BNP/NT-proBNP 检测确诊)、急性冠脉综合征(出现相关临床症状，并经心电图和心肌酶学检测确诊)、恶性心律失常(包括持续性室性心动过速、心室颤动、Ⅲ度房室传导阻滞等，经心电图检查确诊)、缺血性脑卒中(经颅脑影像学确诊)、心源性猝死等]将 OSAHS 患者分为心血管事件组和非心血管事件组^[11]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 处理数据。计数资料以例(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验；符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验；不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，组间比较采用非参数检验；采用 Spearman 相关分析外周血 ESM-1、CT-1 水平与 OSAHS 患者 AHI、LSaO₂ 的相关性；采用多因素 Logistic 回归分析外周血 ESM-1、CT-1 水平与 OSAHS 患者发生 MACE 的关系，采用受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血 ESM-1、CT-1 水平对其的预测能效，曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结 果

2.1 两组外周血 ESM-1、CT-1 水平比较 与健康对照组比较，研究组外周血 ESM-1、CT-1 水平升高($P<0.05$)。见表 1。

表 1 研究组与健康对照组外周血 ESM-1、CT-1 水平比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)			
组别	<i>n</i>	ESM-1	CT-1
研究组	165	4 425.51±989.81	3 952.19±1 069.39
健康对照组	165	2 972.86±663.37	1 956.89±913.73
<i>t</i>		15.660	18.221
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 外周血 ESM-1、CT-1 水平与 OSAHS 患者病情严重程度的相关性 轻度 OSAHS 组、中度 OSAHS 组、重度 OSAHS 组外周血 ESM-1、CT-1 水平依次升高($P<0.05$)，见表 2。Spearman 相关显示，外周血 ESM-1、CT-1 水平与 OSAHS 患者 AHI 呈正相关($r=0.755, 0.743$ ，均 $P<0.001$)，与 LSaO₂ 呈负相关($r=-0.775, -0.769$ ，均 $P<0.001$)。见表 2。

表 2 不同病情严重程度 OSAHS 患者外周血 ESM-1、CT-1 水平比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)			
组别	<i>n</i>	ESM-1	CT-1
轻度 OSAHS 组	64	3 573.34±686.28	3 035.35±623.79
中度 OSAHS 组	53	4 587.35±755.34 ^a	4 114.60±709.66 ^a
重度 OSAHS 组	48	5 383.03±448.65 ^{ab}	4 995.32±791.20 ^{ab}
<i>F</i>		211.512	213.036
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注：与轻度 OSAHS 组比较，^a $P<0.05$ ；与中度 OSAHS 组比较，^b $P<0.05$ 。

2.3 OSAHS 患者发生 MACE 的单因素分析 随访 1 年，165 例 OSAHS 患者 MACE 发生率为 33.33%(55/165)。与非心血管事件组比较，心血管事件组重度患者比例增加($P<0.05$)，hs-CRP、NT-proBNP、ESM-1、CT-1 水平升高($P<0.05$)，见表 3。

2.4 OSAHS 患者发生 MACE 的相关因素分析 以病情严重程度、hs-CRP、NT-proBNP、ESM-1、CT-1 为自变量，OSAHS 患者发生 MACE(是/否=1/0)为因变量进行 Logistic 回归分析。重度 OSAHS、hs-CRP 较高、NT-proBNP 较高、ESM-1 较高、CT-1 较高为 OSAHS 患者发生 MACE 的独立危险因素($P<0.05$)，见表 4。

2.5 外周血 ESM-1、CT-1 和参照指标水平对 OSAHS 患者发生 MACE 的预测能效 通过 Logistic 回归拟合外周血 ESM-1、CT-1 水平联合预测 OSAHS

患者发生 MACE 的概率 $[\text{Logit}(P) = -37.895 + 0.003 \times \text{ESM-1} + 0.002 \times \text{CT-1}]$ 。ROC 曲线显示,外周血 ESM-1、CT-1 水平联合预测 OSAHS 患者发生 MACE 的曲线下面积为 0.893,显著大于外周血 ESM-1、CT-1 水平单独预测的 0.808、0.793 ($Z = 3.191$ 、 3.359 ,均 $P = 0.001$),见表 5。

表 3 两组临床资料和外周血 ESM-1、CT-1 水平比较 $[n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s]$

项目	心血管事件组($n=55$)	非心血管事件组($n=110$)	χ^2/t	P
性别			0.462	0.497
男	36(65.45)	66(60.00)		
女	19(34.55)	44(40.00)		
年龄(岁)	58.45±8.16	56.16±8.53	1.649	0.101
BMI(kg/m ²)	27.48±4.04	36.48±3.12	1.762	0.080
基础疾病				
2 型糖尿病	22(40.00)	28(25.45)	3.673	0.055
高血压	25(45.45)	34(30.91)	3.377	0.066
OSAHS 家族史	27(49.09)	37(33.64)	3.689	0.055
吸烟史	30(54.55)	55(50.00)	0.303	0.582
饮酒史	27(49.09)	44(40.00)	1.236	0.266
病情严重程度			-6.269	<0.001
轻度	6(10.91)	58(52.73)		
中度	17(30.91)	36(32.73)		
重度	32(58.18)	16(14.55)		
空腹血糖(mmol/L)	6.99±1.31	6.64±0.89	1.826	0.072
总胆固醇(mmol/L)	5.06±0.91	4.81±0.93	1.636	0.104
甘油三酯(mmol/L)	1.79±0.40	1.69±0.43	1.427	0.155
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.02±0.34	1.07±0.46	-0.862	0.390
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.82±0.61	2.64±0.52	1.869	0.065
血肌酐(μmol/L)	139.38±20.53	135.46±26.04	1.056	0.293
血尿素氮(mmol/L)	5.81±1.16	5.55±1.33	1.237	0.218
血尿酸(μmol/L)	389.39±88.72	375.40±116.69	0.835	0.405
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	21.73±5.00	21.61±5.78	0.127	0.899
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	21.51±3.89	20.09±5.41	1.926	0.056
hs-CRP(mg/L)	7.24±0.89	6.47±0.84	5.412	<0.001
NT-proBNP(ng/L)	173.90±23.11	153.18±18.62	6.206	<0.001
ESM-1(pg/mL)	5 128.75±792.69	4 073.89±887.96	7.448	<0.001
CT-1(pg/mL)	4 677.84±961.48	3 589.36±929.58	7.010	<0.001

表 4 OSAHS 患者发生 MACE 的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
病情严重程度(参照:轻度)	—	—	8.606	0.014	—	—
中度	1.607	0.999	2.586	0.108	4.989	0.704~35.376
重度	1.565	0.554	7.970	0.005	4.782	1.614~14.170
hs-CRP 较高	1.509	0.442	11.675	0.001	4.523	1.903~10.751
NT-proBNP 较高	0.034	0.015	5.447	0.020	1.035	1.005~1.064

续表 4 OSAHS 患者发生 MACE 的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
ESM-1 较高	0.172	0.043	16.410	<0.001	1.188	1.093~1.291
CT-1 较高	0.145	0.041	12.389	<0.001	1.157	1.067~1.254
常量	-33.100	5.875	31.746	<0.001	—	—

注：—表示无数据。

表 5 外周血 ESM-1、CT-1 和参照指标水平对 OSAHS 患者发生 MACE 的预测能效

指标	曲线下面积	95%CI	P	截断值	灵敏度	特异度	约登指数
hs-CRP	0.720	0.645~0.787	<0.001	6.62 mg/L	0.800	0.564	0.364
NT-proBNP	0.765	0.693~0.827	<0.001	174.25 ng/L	0.582	0.873	0.455
ESM-1	0.808	0.740~0.865	<0.001	5 019.72 pg/mL	0.982	0.491	0.473
CT-1	0.793	0.723~0.852	<0.001	4 512.14 pg/mL	0.873	0.618	0.491
ESM-1+CT-1	0.893	0.835~0.935	<0.001	0.21	0.946	0.682	0.627

3 讨 论

OSAHS 是一种因睡眠期间上气道反复塌陷阻塞导致的睡眠呼吸障碍性疾病,主要由上气道解剖结构异常、肥胖、肌张力下降及中枢神经调节异常等因素引起,OSAHS 能诱发低氧血症、二氧化碳潴留及交感神经兴奋,导致炎症反应、氧化应激、内皮功能障碍、动脉粥样硬化,不仅加速病情进展,还会显著增加 MACE 发生风险^[12-13]。基于多导睡眠监测得到的 AHI、LSaO₂ 是评估 OSAHS 病情严重程度的金标准,但其操作复杂,费用较高,对被测试者有一定限制,且对 MACE 风险的预测能力有限。因此,寻找简便、快速、无创的血液生物标志物对 OSAHS 患者病情评估及 MACE 风险预测具有重要的临床价值,有助于早期筛查、高危人群识别及个体化干预,为改善患者预后提供依据。

血管内皮损伤和炎症反应在 OSAHS 进展及 MACE 发生中发挥重要作用,OSAHS 反复低氧和复氧激活的炎症反应能损伤血管内皮细胞,诱发动脉粥样硬化、代谢紊乱和血流动力学紊乱,进一步加速 OSAHS 病情进展,并通过影响心血管系统功能导致 MACE 发生^[12]。ESM-1 是一种由血管内皮细胞表达的分泌型蛋白聚糖,广泛分布于肺、肾、心脏及血管系统等组织器官中。在生理状态下,ESM-1 表达较低,但在炎症反应导致内皮细胞损伤时,ESM-1 会大量释放到血液中。同时,血液中的 ESM-1 能够增强单核细胞与内皮细胞之间的黏附,进一步加重内皮炎症和损伤,因此,ESM-1 被认为是血管内皮损伤及炎症反应的重要标志物^[6]。有研究表明,在间歇性缺氧诱导的血管内皮损伤中,ESM-1 表达显著上调,并且 ESM-1 表达上调能显著增强单核细胞与内皮细胞的黏附能力,进一步加重内皮炎症反应^[14]。这些研究结

果提示 ESM-1 可能参与 OSAHS 的病理过程。此外,有研究指出,血清 ESM-1 水平的升高与 OSAHS 患者内皮功能障碍的加重密切相关^[15]。在心血管疾病中,血清 ESM-1 水平升高为急性 ST 段抬高型心肌梗死合并 2 型糖尿病患者、急性心肌梗死患者介入术后、心房颤动患者发生 MACE 的独立预测因子^[16-18]。然而,关于外周血 ESM-1 水平与 OSAHS 患者 MACE 之间的关系尚不清楚。本研究发现,OSAHS 患者外周血 ESM-1 水平显著升高,并随着病情严重程度加重而增加。这表明外周血 ESM-1 水平的升高与 OSAHS 患者病情加重及 MACE 的发生密切相关,其机制可能涉及多种病理生理途径:首先,ESM-1 作为血管内皮损伤的重要标志物,其水平升高反映了内皮功能障碍的程度,OSAHS 患者反复出现的间歇性低氧状态可引发氧化应激反应,导致血管内皮细胞损伤并诱导 ESM-1 大量表达,ESM-1 水平升高不仅反映内皮损伤,还能通过增强单核细胞与内皮细胞的黏附作用,激活炎症反应来加重内皮功能障碍;其次,内皮功能障碍可能引起动脉粥样硬化,通过增厚颈部动脉内膜加重低氧血症,导致 OSAHS 患者病情加重,并通过血管壁硬化增强心血管系统负担,进一步导致 OSAHS 患者 MACE 风险增加^[19]。ESM-1 的过度表达能够促进单核细胞与内皮细胞的黏附,激活全身性炎症反应和交感神经系统,通过影响血压波动、心肌耗氧增加等方式,加重心血管系统负担,从而增加 OSAHS 患者 MACE 风险^[20-21]。

CT-1 是一种由心肌细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞等细胞类型表达的细胞因子,最初在心脏中发现,并且在不同病理状态下发挥重要的生理作用,如修复心脏损伤、抑制心肌细胞凋亡、促进心脏肥大等。近年来的研究表明,作为白细胞介素(IL)-6 家族的成

员,CT-1 通过结合 IL-6 受体,能够促进多种炎症细胞因子的分泌,从而参与炎症反应、动脉粥样硬化、血管内皮损伤等多个病理过程^[8]。例如,在心力衰竭大鼠中,CT-1 高表达通过上调半乳糖凝集素-3 促进心肌炎症和心肌纤维化^[22]。同时,敲除 CT-1 可以通过下调 IL-3、IL-6、IL-9、IL-15、IL-27、CXC 趋化因子配体 5 等多种炎症细胞因子,改善血管内皮损伤,从而抑制高脂饮食诱导的小鼠动脉粥样硬化进展^[23]。宋昕等^[24]研究发现,血清 CT-1 水平升高与冠心病患者心功能下降及 MACE 风险增加密切相关。俞江等^[25]则报道了血清 CT-1 水平升高为冠心病患者介入术后 MACE 的独立预测因子。FIEDORCZUK 等^[9]指出,循环 CT-1 水平有望成为 OSAHS 诊断的潜在生物标志物。因此,推测外周血 CT-1 水平可能与 OSAHS 患者 MACE 风险相关。本研究发现,OSAHS 患者外周血 CT-1 水平显著升高,并随着病情严重程度的加重而进一步升高。这表明外周血 CT-1 水平的升高与 OSAHS 患者病情加重及 MACE 的发生密切相关。其机制可能是 CT-1 作为炎症反应的调节因子,通过激活 IL-6 受体通路促进多种炎症因子的表达,诱发动脉粥样硬化,加剧血管内皮功能障碍,并增强交感神经兴奋,形成“低氧-炎症-血管损伤”的恶性循环,加重 OSAHS 病情,并增加心血管事件风险^[22-23]。另一方面,CT-1 在心肌重构过程中具有重要作用,其过度表达可调控多种心肌生长因子,诱导心肌肥大和结构重塑,从而增加心肌耗氧量,削弱心脏储备功能,进一步提高 OSAHS 患者发生 MACE 的风险^[26]。

本研究还发现,重度 OSAHS 为 OSAHS 患者发生 MACE 的独立危险因素,可能是因为重度 OSAHS 患者会反复出现低氧血症,可导致心脏和血管持续损伤,因此 MACE 风险更高^[26]。本研究 ROC 曲线显示,外周血 ESM-1、CT-1 水平预测 OSAHS 患者发生 MACE 的曲线下面积为 0.808、0.793,稍大于经典标志物 hs-CRP、NT-proBNP 预测的 0.720、0.765,这提示外周血 ESM-1、CT-1 水平可能是预测 OSAHS 患者发生 MACE 更准确的指标。进一步分析显示,外周血 ESM-1、CT-1 水平联合预测 OSAHS 患者发生 MACE 的曲线下面积显著增加至 0.893,说明同时检测外周血 ESM-1、CT-1 水平具备更高的预测效能。但本研究样本量较小,随访时间较短,未深入探讨 ESM-1、CT-1 在 OSAHS 中的具体作用机制。未来应进行多中心大样本研究进一步验证,并结合细胞及动物实验深入探讨其潜在机制,为 OSAHS 患者 MACE 的早期预测和干预提供理论依据。

综上所述,外周血 ESM-1、CT-1 水平升高与 OSAHS 患者病情严重程度加重及 MACE 发生有关,二

者联合预测 OSAHS 患者发生 MACE 的效能较高。

参考文献

[1] 中华医学会呼吸分会睡眠呼吸障碍学组,中国医学装备协会呼吸病学装备技术专业委员会睡眠呼吸设备学组.成人阻塞性睡眠呼吸暂停高危人群筛查与管理专家共识[J].中华健康管理学杂志,2022,16(8):520-528.

[2] BENJAFIELD A V,AYAS N T,EASTWOOD P R,et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis [J]. Lancet Respir Med,2019,7(8):687-698.

[3] 阻塞性睡眠呼吸暂停合并代谢综合征诊疗专家共识组.阻塞性睡眠呼吸暂停合并代谢综合征诊疗专家共识(2022)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2023,58(2):99-110.

[4] MAZZOTTI D R, WAITMAN L R, MILLER J, et al. Positive airway pressure, mortality, and cardiovascular risk in older adults with sleep apnea[J]. JAMA Netw Open,2024,7(9):e2432468.

[5] JAVAHERI S, JAVAHERI S, SOMERS V K, et al. Interactions of obstructive sleep apnea with the pathophysiology of cardiovascular disease, part 1: JACC state-of-the-art review [J]. J Am Coll Cardiol,2024,84(13):1208-1223.

[6] CHEN J,JIANG L,YU X H,et al. Endocan:a key player of cardiovascular disease[J]. Front Cardiovasc Med,2021,8:798699.

[7] SUN J K,LIU J H,MO D G. ESM-1 might be a potential target to prevent coronary artery disease in patients with obstructive sleep apnea[J]. Sleep Med,2022,100:487.

[8] 郭志鹏. 心肌营养素-1 在心血管疾病中的研究进展[J]. 中国循环杂志,2015,30(3):293-295.

[9] FIEDORCZUK P, OLSZEWSKA E, ROGALSKA J, et al. Osteoprotegerin, chitinase 3-like protein 1, and cardiotrophin-1 as potential biomarkers of obstructive sleep apnea in adults-a case-control study[J]. Int J Mol Sci,2023,24(3):2607.

[10] 中华医学会,中华医学杂志社,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.

[11] 倪敏吕,吕慧莹,池博,等.血清 U II 和 SCUBE1 对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者心血管事件结局的预测价值[J].联勤军事医学,2024,38(3):203-207.

[12] OLSZEWSKA E,DE VITO A,BAPTISTA P,et al. Consensus statements among European sleep surgery experts on snoring and obstructive sleep apnea:part 1 definitions and diagnosis[J]. J Clin Med,2024,13(2):502.

[13] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组,中国医学装备协会呼吸病学装备技术专业委员会睡眠呼吸设备学组.成人家庭睡眠呼吸暂停监测临床规范应用专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2022,45(2):133-142. (下转第 35 页)

• 论 著 •

骨代谢标志物对小细胞肺癌骨转移的诊断价值*

邢瑞青, 刘家云[△]

空军军医大学第一附属医院检验科, 陕西西安 710032

摘要:目的 探讨血清骨代谢标志物甲状旁腺激素(PTH)、骨钙素 N 端中分子片段(N-MID)、总 I 型前胶原氨基端前肽(TP1NP)、I 型胶原羧基末端肽 β-特殊序列(β-CTX)水平对小细胞肺癌骨转移的临床诊断价值。**方法** 收集 2024 年 2 月至 2025 年 2 月该院收治的小细胞肺癌患者 194 例,其中骨转移患者 108 例(骨转移组)、未发生骨转移患者 86 例(未发生骨转移组)。检测并分析各组患者中骨代谢标志物 PTH、N-MID、TP1NP、β-CTX 水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标单项及联合检测对小细胞肺癌骨转移的诊断效能。**结果** 骨转移组广泛期与Ⅳ期患者比例均显著高于未发生骨转移组($\chi^2=7.007, 8.184, P<0.05$)。骨转移组 PTH、N-MID、TP1NP、β-CTX 水平均显著高于未发生骨转移组($t=3.322, -3.163, 3.079, -3.843, P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,Ⅳ期、广泛期、PTH、N-MID、TP1NP、β-CTX 是小细胞肺癌骨转移发生的影响因素($OR=7.843, 4.239, 2.557, 1.345, 1.232, 1.487$, 均 $P<0.05$)。PTH、N-MID、TP1NP、β-CTX 联合诊断小细胞肺癌骨转移的曲线下面积(AUC)为 0.906(95%CI:0.870~1.010),灵敏度为 87.56%,特异度为 74.85%。**结论** Ⅳ期、广泛期、PTH、N-MID、TP1NP、β-CTX 是小细胞肺癌骨转移的影响因素。PTH、N-MID、TP1NP、β-CTX 4 项联合检测能显著提高小细胞肺癌骨转移的诊断效能。

关键词:小细胞肺癌骨转移; 甲状旁腺激素; 骨钙素 N 端中分子片段; 总 I 型前胶原氨基端前肽; I 型胶原羧基末端肽 β-特殊序列

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.01.006 中图法分类号:R734.2
文章编号:1673-4130(2026)01-0030-06 文献标志码:A

Diagnostic value of bone metabolism markers for bone metastasis
in small cell lung cancer*

XING Ruiqing, LIU Jiayun[△]

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Air Force
Military Medical University, Xi'an, Shanxi 710032, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical value of serum bone metabolism markers parathyroid hormone (PTH), osteocalcin N-terminus molecular fragment (N-MID), total type I procollagen amino-terminal propeptide (TP1NP), and type I collagen carboxyl terminal peptide β-special sequence (β-CTX) in the diagnosis of bone metastasis in small cell lung cancer. **Methods** A total of 194 patients with small cell lung cancer admitted to the hospital from February 2024 to February 2025 were enrolled, including 108 patients with bone metastasis (bone metastasis group) and 86 patients without bone metastasis (non-bone metastasis group). The levels of bone metabolism markers PTH, N-MID, TP1NP and β-CTX in each group were detected and analyzed. Through the receiver operating curve (ROC) analysis, the diagnostic performance of single and combined tests of each index in small cell lung cancer bone metastasis was calculated. **Results** The proportions of patients with extensive and stage IV bone metastasis in the bone metastasis group were significantly higher than those in the non-bone metastasis group ($\chi^2=7.007, 8.184, P<0.05$). The levels of PTH, N-MID, TP1NP and β-CTX in the bone metastasis group were significantly higher than those in the non-bone metastasis group ($t=3.322, -3.163, 3.079, -3.843, P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that stage IV, extensive stage, PTH, N-MID, TP1NP and β-CTX were the influencing factors for bone metastasis in small cell lung cancer ($OR=7.843, 4.239, 2.557, 1.345, 1.232, 1.487$, all $P<0.05$). The area under the curve (AUC) of PTH, N-MID, TP1NP and β-CTX in the diagnosis of bone metastasis in small cell lung cancer was 0.906 (95%CI:0.870-1.010), the sensitivity was 87.56%, and the specificity was 74.85%. **Conclusion**

* 基金项目:陕西省创新能力支撑计划项目(2021LXZX3-01)。
作者简介:邢瑞青,女,主管技师,主要从事肿瘤免疫学方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:jiayun@fmmu.edu.cn。