

• 论 著 •

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清 TIMP-1、PTX3 水平变化及临床意义*

王 晖¹, 张金洪², 王 红², 孙美玉², 赵文义², 曹 娟², 张珍珍¹, 孙广洁²

沧州市人民医院: 1. 呼吸与危重症医学科; 2. 神内二科, 河北沧州 061000

摘要:目的 探究基质金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP)-1、正五聚素蛋白(PTX3)在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者血清中的表达情况及其临床意义。方法 选取该院 2021—2022 年收治的 120 例 OSAHS 患者为研究组, 另外选取同期该院的体检健康者 114 例为对照组。根据呼吸紊乱指数(AHI)及最低血氧饱和度(LSpO₂)判断 OSAHS 的严重程度, 将患者分为轻度组(66 例)和中重度组(54 例), 采用酶联免疫吸附试验检测血清 TIMP-1、PTX3 水平, Pearson 法分析研究组血清 TIMP-1、PTX3 水平与 AHI、LSpO₂ 的相关性。受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 TIMP-1、PTX3 对 OSAHS 患者病情严重程度的预测价值。Logistic 回归分析 OSAHS 患者病情严重程度的影响因素。结果 研究组血清 TIMP-1、PTX3、AHI 水平均高于对照组, LSpO₂ 水平低于对照组($P < 0.05$); 中重度组体质量指数(BMI)、高血压史比例、冠心病史比例、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇、TIMP-1、PTX3、AHI 水平高于轻度组, 高密度脂蛋白胆固醇、LSpO₂ 水平低于轻度组($P < 0.05$); 经 Pearson 法分析, 血清 TIMP-1、PTX3 水平与 AHI 呈正相关($r = 0.428, 0.392, P < 0.05$), 血清 TIMP-1、PTX3 水平与 LSpO₂ 呈负相关($r = -0.645, -0.836, P < 0.05$); ROC 曲线结果显示, 血清 TIMP-1 和 PTX3 单独预测患者病情严重程度的曲线下面积(AUC)分别为 0.813 和 0.777, 最佳截断值分别为 2.47 $\mu\text{g/L}$ 和 7.23 ng/L , 灵敏度分别为 70.37% 和 77.78%, 特异度分别为 77.27% 和 72.23%, 二者联合预测患者病情严重程度的 AUC 为 0.866, 明显高于血清 TIMP-1($Z = 2.067, P = 0.039$)和 PTX3 单独预测($Z = 2.331, P = 0.020$)。Logistic 回归分析显示, TIMP-1、PTX3、高血压史、冠心病史、AHI、LSpO₂ 是 OSAHS 患者病情严重程度的影响因素($P < 0.05$)。结论 TIMP-1、PTX3 在 OSAHS 患者血清中均表达上调, 与疾病的严重程度密切相关, 且是 OSAHS 患者病情严重程度的影响因素。

关键词:阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 基质金属蛋白酶组织抑制剂-1; 正五聚素蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.02.003

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2024)02-0141-05

文献标志码:A

Changes in serum TIMP-1 and PTX3 levels and clinical significance in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome*

WANG Hui¹, ZHANG Jinhong², WANG Hong², SUN Meiyu², ZHAO Wenyi², CAO Juan², ZHANG Zhenzhen¹, SUN Guangjie²

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine; 2. Second Department of Psychiatry, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China

Abstract: **Objective** To explore the expression and clinical significance of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP)-1 and pentraxin-3 (PTX3) in the serum of patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods** A total of 120 patients with OSAHS admitted to the hospital from 2021 to 2022 were selected as the study group, and another 114 healthy people who underwent the physical examination in the same period were selected as the control group. The severity of OSAHS was determined according to the apnea-hypopnea index (AHI) and the minimum oxygen saturation (LSpO₂), and the patients were divided into mild group (66 cases) and the moderate-severe group (54 cases). Serum TIMP-1 and PTX3 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson method was used to analyze the correlation between serum TIMP-1, PTX3 and AHI, LSpO₂. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to

* 基金项目: 河北省医学科学研究课题计划(20220311)。

作者简介: 王晖, 女, 副主任医师, 主要从事阻塞性睡眠呼吸障碍方向的研究。

analyze the predictive value of serum TIMP-1 and PTX3 on the severity of disease in patients with OSAHS. Logistic regression was used to analyze the factors influencing the severity of the disease in OSAHS patients.

Results Serum TIMP-1, PTX3 and AHI levels in the study group were higher than those in the control group, and LSpO₂ level was lower than that in the control group ($P<0.05$). The body mass index (BMI), the proportion of hypertension history, the proportion of coronary heart disease history, the levels of total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, TIMP-1, PTX3 and AHI in the moderate-severe group were significantly higher than those in the mild group, and the high density lipoprotein cholesterol, LSpO₂ level was significantly lower than that in the mild group ($P<0.05$). Pearson method results showed that serum TIMP-1, PTX3 levels were positively correlated with AHI ($r=0.428, 0.392, P<0.05$), and serum TIMP-1, PTX3 levels were negatively correlated with LSpO₂ ($r=-0.645, -5.836, P<0.05$). The results of the ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of serum TIMP-1 and PTX3 alone predicted the severity of the patients' disease was 0.813 and 0.777, with cut-off values were 2.47 $\mu\text{g/L}$ and 7.23 ng/L , with the sensitivity of 70.37% and 77.78% and the specificity of 77.27% and 72.23%, respectively. The AUC for predicting the severity of patients' disease by combining the two was 0.866, which was significantly higher than those of serum TIMP-1 ($Z=2.067, P=0.039$) and PTX3 alone ($Z=2.331, P=0.020$). Logistic regression analysis showed that TIMP-1, PTX3, history of hypertension, and history of coronary artery disease, AHI and LSpO₂ were influential factors for severity of disease in patients with OSAHS ($P<0.05$).

Conclusion TIMP-1 and PTX3 are both up-regulated in the serum of OSAHS patients and closely related to the severity of the disease, and they are the influential factors in the severity of OSAHS patients.

Key words: obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; tissue inhibitor of metalloproteinase-1; pentraxin

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 是指睡眠时上气道塌陷阻塞引起的呼吸暂停和通气不足,伴有打鼾、睡眠结构紊乱、频繁出现血氧饱和度下降及白天嗜睡等病征,进一步会诱发心血管疾病和代谢障碍性疾病的发生(如高血压、冠心病、脑卒中、糖尿病等),甚至有发生猝死的风险^[1]。通常情况下 OSAHS 存在较重的全身或局部炎症反应,而某些炎症因子增加可能会对气道反应性及气道管径造成损害,而上气道结构异常会引发 OSAHS 呼吸气流不稳定^[2]。OSAHS 已被证实与心血管疾病和血脂代谢有关^[3]。基质金属蛋白酶组织抑制剂 (TIMP)-1 是 TIMPs 家族重要成员之一,既往研究表明,脑组织损伤严重患者机体内 TIMP-1 水平上升明显,可加剧脑组织功能和神经功能的损伤^[4]。正五聚素蛋白 (PTX3) 是一种炎症脂肪因子,其高表达可以增加斑块的不稳定性,加速斑块破裂,能够较好地反映体内炎症的活动水平,研究表明 PTX3 与冠心病患者的冠状动脉狭窄程度有关^[5-6]。MILJKOVIĆ 等^[7] 研究发现,炎症、细胞凋亡及细胞外重塑在心血管疾病中发挥作用,并且是肾病患者死亡的重要原因,而肾病患者 TIMP-1 与 PTX3 水平均高于体检健康者。目前关于 TIMP-1 与 PTX3 在 OSAHS 中的研究较少,本研究旨在分析 TIMP-1 与 PTX3 在 OSAHS 患者血清中的表达及其临床意义,以期 OSAHS 的早期预

防和预测提供新的生物标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2021—2022 年收治的 120 例 OSAHS 患者为研究组,其中男 63 例,女 57 例;年龄 52~64 岁,平均(58.00±5.65)岁。纳入标准:(1)符合《成人阻塞性睡眠呼吸暂停基层诊疗指南(实践版 2018)》中诊断标准^[8];(2)年龄>18 岁;(3)临床资料完整;(4)接受治疗。排除标准:(1)严重心、肝、肾等脏器功能不全者;(2)合并其他肺部疾病者;(3)合并恶性肿瘤者;(4)长期服用镇痛药物者。另外选取同期本院体检健康者 114 例为对照组,其中男 60 例,女 54 例;年龄 50~62 岁,平均(56.21±5.76)岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审核批准,患者及其家属知晓研究的目的及意义,并签署知情同意书。

1.2 血清 TIMP-1 与 PTX3 水平检测 OSAHS 患者入院后次日清晨抽取空腹肘静脉血,体检者体检当日抽取肘静脉血,均为 5 mL,4℃、6 000 r/min 离心 10 min,分离后取上清液于-80℃冰箱中保存待用。采用酶联免疫吸附试验检测血清 TIMP-1(试剂盒购自上海广锐生物科技有限公司,货号:525)与 PTX3(试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司,货号:EH0263)水平,操作过程严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 分组及一般资料收集 根据呼吸紊乱指数(AHI)及最低氧饱和度(LSpO₂)判断 OSAHS 严重程度,AHI<5 次/小时诊断为单纯鼾症,AHI≥5 次/小时诊断为阻塞性睡眠呼吸暂停;根据 AHI 进行严重程度分类,5 次/小时≤AHI≤15 次/小时为轻度 OSAHS,AHI>15 次/小时为中重度 OSAHS^[9]。收集 OSAHS 患者轻度组与中重度组一般资料,包括年龄、病程、糖尿病史、体质量指数(BMI)、高血压史、吸烟史、冠心病史、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),LSpO₂ 等。OSAHS 病情程度以 AHI 为主要评判标准,LSpO₂ 作为次要指标。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理及统计分析。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;计数资料采用例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 法分析研究组血清 TIMP-1、PTX3 与 AHI、LSpO₂ 的相关性。采用 Logistic 回归分析 OSAHS 患者病情严重程度的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 TIMP-1、PTX3 对 OSAHS 患者病情严重程度的预测价值。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究组与对照组血清 TIMP-1、PTX3、AHI 及 LSpO₂ 水平比较 研究组血清 TIMP-1、PTX3、AHI 水平均高于对照组(*P*<0.05),而 LSpO₂ 水平低于对照组(*P*<0.05),见表 1。

表 1 研究组与对照组血清 TIMP-1、PTX3、AHI 及 LSpO₂ 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TIMP-1 (μg/L)	PTX3 (ng/L)	AHI (次/小时)	LSpO ₂ (%)
研究组	120	2.50±0.52	7.77±2.04	17.31±4.65	78.35±13.27
对照组	114	1.96±0.45	5.73±2.10	3.04±0.85	92.67±6.98
<i>t</i>		8.475	7.537	32.255	10.252
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 OSAHS 患者轻度组与中重度组一般资料及 TIMP-1、PTX3 比较 中重度组年龄、病程、糖尿病史、吸烟史与轻度组比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),中重度组 BMI、高血压史比例、冠心病史比例、TC、TG、LDL-C、TIMP-1、PTX3、AHI 水平高于轻度组(*P*<0.05),HDL-C、LSpO₂ 水平低于轻度组(*P*<0.05),见表 2。

2.3 血清 TIMP-1、PTX3 与 AHI、LSpO₂ 的相关性 经 Pearson 法分析,血清 TIMP-1、PTX3 水平与 AHI 呈正相关(*r*=0.428、0.392,*P*<0.05),血清

TIMP-1、PTX3 水平与 LSpO₂ 呈负相关(*r*=-0.645、-5.836,*P*<0.05)。

2.4 血清 TIMP-1、PTX3 对 OSAHS 患者病情严重程度的预测价值 ROC 曲线结果显示,血清 TIMP-1 单独预测患者病情严重程度的曲线下面积(AUC)为 0.813(95%CI:0.736~0.889),最佳截断值为 2.47 μg/L,灵敏度为 70.37%,特异度为 77.27%,血清 PTX3 单独预测患者病情严重程度的 AUC 为 0.777(95%CI:0.691~0.863),最佳截断值为 7.23 ng/L,灵敏度为 77.78%,特异度为 72.23%,二者联合预测患者病情严重程度的 AUC 为 0.866(95%CI:0.802~0.929),灵敏度为 87.04%,特异度为 69.70%,二者联合预测的 AUC 明显大于血清 TIMP-1(*Z*=2.067,*P*=0.039)和 PTX3 单独预测(*Z*=2.331,*P*=0.020),且二者联合灵敏度更高。见图 1。

表 2 OSAHS 患者轻度组与中重度组一般资料及 TIMP-1、PTX3 比较 [*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

指标	轻度组 (<i>n</i> =66)	中重度组 (<i>n</i> =54)	χ^2/t	<i>P</i>
年龄(岁)				
≥58	27(57.45)	20(42.55)	0.187	0.666
<58	39(53.42)	34(46.58)		
病程(年)	2.41±0.43	2.46±0.33	0.702	0.484
糖尿病史[<i>n</i> (%)]				
有	31(58.49)	22(41.51)	0.467	0.494
无	35(52.24)	32(47.76)		
BMI(kg/m ²)	22.96±2.31	23.88±2.35	2.154	0.033
高血压史[<i>n</i> (%)]				
有	30(46.15)	35(53.85)	4.484	0.034
无	36(65.45)	19(34.55)		
吸烟史[<i>n</i> (%)]				
有	25(49.02)	26(50.98)	1.282	0.258
无	41(59.42)	28(40.58)		
冠心病史[<i>n</i> (%)]				
有	31(44.93)	38(55.07)	6.655	0.010
无	35(68.63)	16(31.37)		
TC(mmol/L)	3.27±0.92	4.38±1.22	5.679	<0.001
TG(mmol/L)	4.24±1.23	7.39±1.77	11.469	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.68±0.42	0.73±0.18	15.489	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.36±0.65	3.98±1.13	9.832	<0.001
TIMP-1(μg/L)	2.21±0.49	2.86±0.55	6.841	<0.001
PTX3(ng/L)	6.78±1.73	8.99±2.41	5.793	<0.001
AHI(次/小时)	8.94±2.62	27.55±7.13	19.659	<0.001
LSpO ₂ (%)	83.27±15.32	72.34±10.76	4.424	<0.001

2.5 OSAHS 患者病情严重程度的影响因素 以 OSAHS 患者血清 TIMP-1、PTX3、BMI、TC、TG、HDL-C、LDL-C、AHI、LSpO₂ 均值 2.50 μg/L、7.77 ng/L、23.37 kg/m²、3.77 mmol/L、5.66 mmol/L、1.25 mmol/L、3.09 mmol/L、17.31 次/小时、

78.35%为分界值,将连续变量转化为二分类变量,其中 TIMP-1 $\geq 2.53\text{ }\mu\text{g/L}$ 为高表达, $<2.53\text{ }\mu\text{g/L}$ 为低表达;PTX3 $\geq 7.94\text{ ng/L}$ 为高表达, $<7.94\text{ ng/L}$ 为低表达;BMI $\geq 23.37\text{ kg/m}^2$ 为高水平, $<23.37\text{ kg/m}^2$ 为低水平;TC $\geq 3.77\text{ mmol/L}$ 为高水平, $<3.77\text{ mmol/L}$ 低水平;TG $\geq 5.66\text{ mmol/L}$ 为高水平, $<5.66\text{ mmol/L}$ 低水平;HDL-C $\geq 1.25\text{ mmol/L}$ 为高水平, $<1.25\text{ mmol/L}$ 低水平;LDL-C $\geq 3.09\text{ mmol/L}$ 为高水平, $<3.09\text{ mmol/L}$ 低水平;AHI ≥ 17.31 次/小时为高表达, <17.31 次/小时为低表达;LSpO₂ $\geq 78.35\%$ 为高表达, $<78.35\%$ 为低表达。以 OSAHS 患者病情严重程度为因变量(中重度=1,轻度=0),以 TIMP-1(高表达=1,低表达=0),PTX3(高表达=1,低表达=0),BMI(高水平=1,低水平=0),TC(高水平=1,低水平=0),TG(高水平=1,低水平=0),HDL-C(高水平=1,低水平=0),LDL-C(高水平=1,低水平=0),AHI(高表达=1,低表达=0),LSpO₂(低表达=1,高表达=0),高血压史(有=1,无=0),冠心病史(有=1,无=0)为自变量进行 Logistic 回归分析,结果显示,TIMP-1、PTX3、高血压史、冠心病史、AHI、LSpO₂ 是 OSAHS 患者病情严重程度的影响因素($P<0.05$),见表 3。

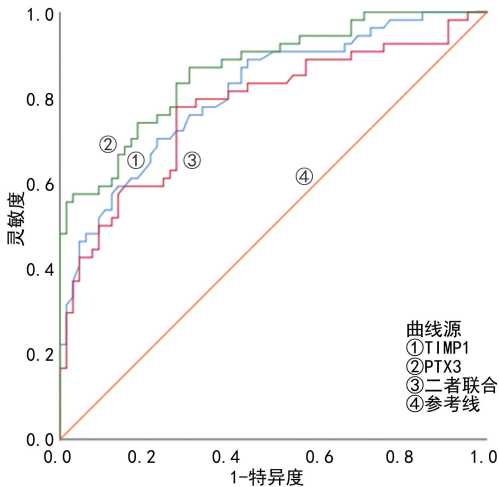


图 1 血清 TIMP-1、PTX3 预测 OSAHS 患者病情严重程度的 ROC 曲线分析

表 3 OSAHS 患者病情严重程度的影响因素

变量	B	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
TIMP-1	1.213	0.457	7.047	3.364	1.373~8.239	0.008
PTX3	0.768	0.309	6.181	2.156	1.177~3.951	0.013
高血压史	1.028	0.491	4.382	2.795	1.068~7.317	0.036
冠心病史	1.140	0.538	4.493	3.128	1.090~8.979	0.034
AHI	0.787	0.273	8.303	2.196	1.286~3.750	0.004
LSpO ₂	-0.396	0.174	5.180	0.673	0.479~0.947	0.022

3 讨 论

OSAHS 是一种全球性疾病,由于咽部呼吸道塌

陷导致睡眠中通气部分中断,睡眠期间低血氧饱和度及脑血流量的变化最终可能导致气道阻塞^[10]。有研究认为,OSAHS 发病机制为在患者呼吸暂停期间低氧血症发作,交感神经异常兴奋,释放内皮素等血管活性物质,炎症增加,内皮功能损伤,机体处于高凝状态,导致动脉粥样硬化增强,使脑卒中发生风险升高^[11]。早期治疗 OSAHS 可改善脑卒中及其预后,包括脑卒中严重性及血管事件的复发^[12]。

TIMP-1 作为金属蛋白酶家族的调控因子,是基质金属蛋白酶-9(MMP-9)机体特异性内源抑制剂。有研究发现,TIMP-1 与 MMP-9 按照一定比例结合后可抑制蛋白酶的活性,降低大鼠血脑屏障损伤严重程度^[13],正常情况下,低水平的 TIMP-1 与 MMP-9 相互作用维持细胞基质的动态平衡,当机体发生应激反应时,MMP-9 表达上调,引起 TIMP-1 合成及释放量增加^[14-15]。唐彦等^[16]研究发现,血清 TIMP-1 水平随着急性心肌梗死(AMI)患者神经功能损伤程度的加重而升高,与 AMI 的病情进展密切相关。赵锦程等^[17]研究发现,TIMP-1 水平在缺血性脑血管疾病患者中异常升高,神经缺损越严重,其水平越高。本研究发现,研究组 TIMP-1 水平明显高于对照组,且中重度组水平明显高于轻度组,提示 TIMP-1 高表达与 OSAHS 发生有关,并且与该疾病的严重程度有关。

PTX3 是一种在炎症反应中产生的生物标志物,与心血管疾病有关,如动脉粥样硬化、心肌梗死、内皮功能障碍等^[18]。近年来,PTX3 被发现可用于冠心病的诊断和治疗^[19]。本研究中,研究组 PTX3 水平明显高于对照组,中重度组明显高于轻度组,提示 PTX3 的异常表达与 OSAHS 疾病的发生有关,且该疾病越严重,PTX3 水平越高。进一步行 Logistic 回归分析,结果显示,TIMP-1、PTX3、高血压史、冠心病史、AHI、LSpO₂ 是 OSAHS 患者病情严重程度的影响因素。高血压是 OSAHS 常见并发症之一,二者共同损害心、脑等器官,若不及早对 OSAHS 患者进行相应的治疗,最终会引发心肌梗死、脑血管意外、猝死等后果^[20-21]。本研究 Pearson 法分析结果显示,血清 TIMP-1、PTX3 水平与 AHI 呈正相关,血清 TIMP-1、PTX3 水平与 LSpO₂ 呈负相关,提示血清 TIMP-1 和 PTX3 水平与 OSAHS 的严重程度有关,可反映 OSAHS 的严重程度。且本研究 ROC 曲线结果显示,血清 TIMP-1 和 PTX3 单独预测患者病情严重程度的 AUC 为 0.813 和 0.777,最佳截断值分别为 $2.47\text{ }\mu\text{g/L}$ 和 7.23 ng/L ,灵敏度为 70.37%和 77.78%,特异度为 77.27%和 72.23%,二者联合预测患者病情严重程度的 AUC 为 0.866,明显高于血清 TIMP-1 ($Z = 2.067, P = 0.039$) 和 PTX3 单独预测 ($Z =$

2.331, $P=0.020$), 并且二者联合预测具有更高的灵敏度。

综上所述, TIMP-1、PTX3 在 OSAHS 患者血清中表达异常, 二者均与疾病的严重程度有关, 且是 OSAHS 患者病情严重程度的影响因素。本研究具有独特性和创新性, 但对于 TIMP-1、PTX3 在 OSAHS 患者中的具体作用机制尚不明确, 后续可加大样本数量进一步对其进行研究, 以期为该疾病的诊疗提供准确高效的生物标志物。

参考文献

[1] YUAN F, ZHANG S, LIU X, et al. Correlation between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(12): 12251-12261.

[2] 严娴婷, 黄勃栋, 唐婷玉. 血清炎症因子和肺功能与 OSAHS 患者病情程度的相关性研究[J]. *中华全科医学*, 2021, 19(6): 947-949.

[3] 谢其华, 林永平, 廖建丰. CPAP 对重度 OSAHS 合并冠心病患者血脂代谢及 HIF-1 α 的影响观察[J]. *医学理论与实践*, 2022, 35(18): 3097-3099.

[4] VIRA H J, PRADHAN V D, UMARE V D, et al. Expression of the matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Neth J Med*, 2020, 78(5): 261-269.

[5] 林朴卿, 齐悦, 张良珍, 等. 血浆 CPP、PTX3 水平对稳定性冠心病患者冠状动脉狭窄的诊断价值[J]. *山东医药*, 2020, 60(10): 27-31.

[6] 周鹏, 王烁, 任艳玲. 冠心病患者冠状动脉 CT 特征与血清脂蛋白(a)、脂联素、PTX3 的相关性研究[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(2): 244-248.

[7] MILJKOVIĆ M, STEFANOVIĆ A, BOGAVACSTANOJEVIĆ N, et al. Association of Pentraxin-3, Galectin-3 and Matrix Metalloproteinase-9/Timp-1 with cardiovascular risk in renal disease patients[J]. *Acta Clin Croat*, 2017, 56(4): 673-680.

[8] 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(实践版 2018)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(1): 30-35.

[9] 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.

[10] GOTTLIEB D J, PUNJABI N M. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea: a review[J]. *JAMA*, 2020, 323(14): 1389-1400.

[11] FOLDVARY-SCHAEFER N R, WATERS T E. Sleep-disordered breathing[J]. *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 2017, 23(4): 1093-1116.

[12] CHANG E T, CHEN W, WANG L Y. Continuous positive pressure therapy usage and incident stroke in patients with obstructive sleep apnea: a nationwide population-based cohort study[J]. *Clin Respir J*, 2020, 14(9): 822-828.

[13] 李红云, 王中琳. 补阳还五汤对脑出血大鼠模型相关蛋白表达的作用[J]. *世界中医药*, 2020, 15(9): 64-68.

[14] DIAS F, TEIXEIRA A L, NOGUEIRA I. Plasma extracellular vesicle-derived TIMP-1 mRNA as a prognostic biomarker in clear cell renal cell carcinoma: a pilot study[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13): 4624-4639.

[15] 柳丰慧, 张可帅. 血清白介素 6、基质金属蛋白酶 9、基质金属蛋白酶抑制剂 1、超敏 C 反应蛋白及神经生长因子水平与急性脑梗死患者神经功能缺损程度的关系研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 25(1): 35-38.

[16] 唐彦, 张凡, 窦艳霞. 急性脑梗死患者血清 Galectin-3、TIMP-1、CaM 水平与神经功能缺损程度及预后的关系[J]. *山东医药*, 2020, 60(17): 58-61.

[17] 赵锦程, 王星, 吴磊, 等. 不同类型缺血性脑血管病血清 VCAM-1、MMP-2、TIMP-1 的表达及与神经功能缺损的关系分析[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(13): 2531-2534.

[18] DOGANER Y C, AYDOGAN U, APARCI M, et al. Comparison of cystatin-C and pentraxin-3 in coronary atherosclerosis[J]. *Coron Artery Dis*, 2014, 25(7): 589-594.

[19] 王刚, 莫中成, 赵赛邨, 等. 新型生物标记物在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(4): 359-363.

[20] ESKANDARI D, ZOU D, GROTE L, et al. Acetazolamide reduces blood pressure and sleep-disordered breathing in patients with hypertension and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial[J]. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14(3): 309-317.

[21] BORSINI E, BLANCO M, BOSIO M, et al. Prevalence of sleep apnea and cardiovascular risk factors in patients with hypertension in a day hospital model[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2018, 40(3): 231-237.