

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.14.009

外周血 MMP-9 及 NF-κB 在 OSAHS 合并高血压中的表达及其相关性研究^{*}

谭小燕,况九龙[△]

(南昌大学第二附属医院呼吸内科,南昌 330006)

[摘要] **目的** 探讨血浆基质金属蛋白酶 9(MMP-9)和核转录因子 kappa B(NF-κB)在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)合并高血压发病中的作用。**方法** 选取 2014 年 1 月至 6 月在该院呼吸内科及神经内科行多导睡眠监测的受试者,根据睡眠监测检查结果及是否合并高血压进行分组,鼾症组 23 例,OSAHS 组 32 例,OSAHS 合并高血压组 31 例;并根据高血压级别对 OSAHS 合并高血压组进行亚组分型,其中 OSAHS 合并高血压 1 级组 9 例,2 级组 9 例,3 级组 13 例。分别采用酶联免疫吸附试验(ELISA)和实时荧光定量 PCR 的方法检测血浆 MMP-9 水平及单个核细胞中 MMP-9 和 NF-κB 基因的表达水平。**结果** OSAHS 合并高血压组血浆 MMP-9 水平、单个核细胞 MMP-9 mRNA 和 NF-κB mRNA 的表达水平均明显高于鼾症组和 OSAHS 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。OSAHS 合并高血压 3 级组血浆 MMP-9 水平、单个核细胞 MMP-9 mRNA 和 NF-κB mRNA 的表达水平均明显高于 OSAHS 合并高血压 1 级组及 2 级组,比较差异有统计学意义($P<0.05$)。血浆 MMP-9 水平、MMP-9 mRNA 及 NF-κB mRNA 的表达与呼吸暂停低通气指数(AHI)、氧减指数(ODI)呈正相关($P<0.05$),与最低血氧饱和度(LSaO₂)呈负相关($P<0.05$)。血浆 MMP-9 水平与单个核细胞 MMP-9 mRNA 的表达呈正相关($P<0.05$)。单个核细胞 MMP-9 mRNA 的表达与 NF-κB mRNA 的表达呈正相关($P<0.05$)。**结论** 血浆 MMP-9 水平、MMP-9 mRNA 及 NF-κB mRNA 的表达水平在 OSAHS 合并高血压患者中明显增高并与疾病的严重程度相关,MMP-9 在 OSAHS 合并高血压发病中起着重要作用,可能受 NF-κB 通路的调节。

[关键词] 睡眠呼吸暂停,阻塞性;睡眠呼吸暂停综合征;呼吸障碍;高血压;基质金属蛋白酶 9;NF-κB
[中图分类号] R563.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)14-1900-04

The expression and correlation of MMP-9 and NF-κB in obstructive sleep apnea syndrome patients with hypertension^{*}

Tan Xiaoyan, Kuang Jiulong[△]

(Department of Respiratory, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the role of plasma matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and nuclear factor kappa B (NF-κB) in the pathogenesis of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) complicated with hypertension. **Methods** The patients were selected in the respiratory medicine and neurology of our hospital from January 2014 to June 2014. Polysomnography(PSG) monitoring was employed to assess the patient. All patients were divided into 3 groups,including snoring group(23 cases),OSAHS group(32 cases),OSAHS with hypertension group(31 cases). And then according to the hypertension stage,OSAHS with hypertension group was divided into 3 groups,including OSAHS with stage 1 hypertension group(9 cases),OSAHS with stage 2 hypertension group(9 cases),OSAHS with stage 3 hypertension group(13 cases). The plasma MMP-9 was measured by ELISA. The mRNA expression levels of MMP-9 and NF-κB were detected by real-time quantitative PCR. **Results** The levels of MMP-9 and MMP-9 mRNA and NF-κB mRNA in OSAHS with hypertension group were significantly higher than those of snoring group and OSAHS group and the differences were statistically significant($P<0.05$). The expression of MMP-9,the MMP-9 and NF-κB mRNA expression of monocytes in OSAHS with stage 3 hypertension group was significantly higher than those of OSAHS with stage 1 hypertension group and OSAHS with stage 2 hypertension group and the differences were statistically significant($P<0.05$). The plasma MMP-9 was positively correlated with AHI and oxygen desaturation index and negatively correlated with LSaO₂ ($P<0.05$). The plasma MMP-9 was positively correlated with the MMP-9 mRNA expression($P<0.05$). The MMP-9 mRNA expression was positively correlated with the NF-κB mRNA expression($P<0.05$). **Conclusion** The plasma concentrations of MMP-9,the MMP-9 and NF-κB mRNA expression of monocytes in OSAHS with hypertension patients was significantly high,which is associated with disease severity and degree of hypoxia. The MMP-9 might play an important role in the pathogenesis of OSAHS with hypertension and be regulated by NF-κB pathway.

[Key words] sleep apnea,obstructive;sleep apnea syndromes;respiration disorders;matrix metalloproteinase 9;NF-κB

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome,OSAHS)是一种主要表现为睡眠时伴有打鼾,甚至呼吸暂停等特点,易导致白天嗜睡,记忆力下降的疾病^[1]。流行病学数据表明,OSAHS 与心血管疾病如高血压、缺血性心脏病、充血性心力衰竭和中风之间有明确的关联^[2]。高血压患者中伴有 OSAHS 的大约占 30%~50%,而在

^{*} 基金项目:江西省教育厅科学技术研究项目(14071)。 作者简介:谭小燕(1990—),住院医师,硕士,主要从事睡眠呼吸暂停低通气综合征方面研究。 [△] 通信作者,E-mail:kuangjl2004@aliyun.com。

OSAHS 的患者中,合并患有高血压约占 50%~60%^[3]。然而,目前对于 OSAHS 引起高血压的确切病理机制尚不清楚,其中炎症反应可能是其重要机制之一^[4]。基质金属蛋白酶 9 (MMP-9)是一种蛋白水解酶,研究发现在 OSAHS 患者血浆中 MMP-9 表达增加,并且与患者病情的严重程度有关^[5]。而核转录因子 kappa B(NF-κB)是一种重要的促炎转录因子,研究表明在 OSAHS 患者中,炎症因子白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、IL-8 等的表达上调,均受 NF-κB 的调控^[6]。但目前对于 OSAHS 合并高血压患者中 MMP-9 和 NF-κB 的表达及其之间相关性尚不明确。本研究旨在探讨 MMP-9 和 NF-κB 在 OSAHS 合并高血压发病中的作用,为进一步研究 OSAHS 与高血压之间的相关机制提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 6 月在本院呼吸内科及神经内科行多导睡眠监测(PSG)的受试者。所有入选患者均签署知情同意书。OSAHS 的诊断标准参照 2002 年中华医学会呼吸病学组制订的《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南》,高血压的诊断标准参照 2005 年制订的《中国高血压防治指南》。根据睡眠监测检查结果及是否合并高血压进行分组,鼾症组 23 例,OSAHS 组 32 例,OSAHS 合并高血压组 31 例,总共 86 例患者,其中男 65 例,女 21 例。并根据高血压级别对 OSAHS 合并高血压组进行亚组分型,其中 OSAHS 合并高血压 1 级组 9 例,OSAHS 合并高血压 2 级组 9 例,OSAHS 合并高血压 3 级组 13 例。排除标准:(1)具有慢性或近期(包括近 1 个月内)感染性疾病,如哮喘、风湿性疾病、周围血管性疾病、凝血功能障碍性疾病及肝肾疾病;(2)近期(3 个月内)有创伤及手术史;(3)在睡眠监测过程中,夜间睡眠时间未达到 4 h 或睡眠监测过程中发生严重的低氧血症而需要中途吸氧者;(4)多导睡眠检测前因血压高需临时加服降压药物者。入选患者均需测量身高、体质量、颈围、腰围、血压,记录 PSG 结果,次日清晨收集外周静脉血。

1.2 方法

1.2.1 引物序列的设计与合成 使用 Premier5.0 软件设计引物,设计的引物经局部序列比对基本检索工具(BLAST)验证合适后采纳,引物由上海生物工程合成,序列如下。MMP-9 基因上游引物为:5'-ACC CTT GTG CTC TTC CCT-3'(18 bp),下游引物为:5'-GGT TCG CAT GGC CTT CAG-3'(18 bp);NF-κB 基因上游引物为:5'-TCT CGC CTG CCT CCA CAA G-3'(19 bp),下游引物为:5'-TGT CTC CAC GCC GCT GTC-3'(18 bp);内参 GAPDH 基因上游引物为:5'-GGT TCG CAT GGC CTT CAG-3'(18 bp),下游引物为:5'-AGG AGT GGG TGT CGC TGT-3'(18 bp)。

1.2.2 血浆和单个核细胞提取 清晨空腹用含乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管收集受试者外周血标本 8 mL,取 4 mL 血置于离心机上 3 500 r/min 离心 10 min,吸取上层血浆于干净 EP 管中,立即放入-80 ℃冰箱保存。另取 4 mL 静脉血按照人淋巴细胞分离液(北京索莱宝公司)操作步骤分离单个核细胞,并加入 1 mL Trizol 试剂(北京索莱宝公司)后放入-80 ℃冰箱保存。

1.2.3 RNA 抽提 根据 Trizol 总 RNA 提取试剂的操作步骤进行操作,用紫外分光光度计测量 260 和 280 nm 下的光密度(OD)值并进行定量,计算 OD₂₆₀/OD₂₈₀,所有标本的比值要求在 1.8~2.0。低于此值者表明其含有蛋白质杂质,用三氯甲烷重新提纯。总 RNA 样品于-80 ℃冰箱保存备用。

1.2.4 逆转录反应 按照 Takara 逆转录试剂盒配制逆转录反应体系,将配制好的逆转录反应液低速离心混匀,进行逆转录反应。逆转录反应的条件为:37 ℃ 30 min,85 ℃ 15 s。反应完成后将产物保存于-20 ℃。

1.2.5 实时荧光定量 PCR 按 Takara 荧光定量 PCR 试剂盒配制实时荧光定量 PCR 反应体系,选择还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)为内参基因,每份标本内参基因和待测基因均做 3 个复孔,所有操作均应置于冰上实施。体系配制完后先低速离心混匀。使用 ABI 7300 定量 PCR 扩增仪采用两步法扩增。扩增条件如下,预变性循环:1 95 ℃ 30 s;PCR 反应循环:40 95 ℃ 5 s,62 ℃ 31 s。反应结束后读取并记录结果。以 SYBR Green 实时定量 PCR 为基础,实验数据以 GAPDH 为内参,计算 MMP-9 mRNA 及 NF-κB mRNA 的相对表达量,计算公式:目的基因相对表达量 = 2^{-△△Ct},其中 △△Ct=[CT(实验组目的基因)-CT(实验组内参基因)]-[CT(对照组目的基因)-CT(对照组内参基因)]。

1.2.6 酶联免疫吸附试验(ELISA)反应 按照 ELISA 试剂盒(购自武汉伊莱瑞特公司)操作步骤进行加样,最后用酶标仪在 450 nm 波长下测定 OD,根据测定的 OD 值,在标准曲线绘制软件绘制标准曲线,并计算出样品中 MMP-9 的最终浓度。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,鼾症组、OSAHS 组、OSAHS 合并高血压组及各亚组间的多组间计量资料的比较采用单因素方差分析,血浆 MMP-9、外周血单个核细胞 MMP-9 mRNA、外周血 NF-κB mRNA 与患者一般资料等变量间相关性分析采用线性相关分析。检验水准 α=0.05,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实时荧光定量 PCR 检测 应用荧光定量 PCR 检测 MMP-9 mRNA 及 NF-κB mRNA,结果见图 1,可见溶解曲线为特异性单峰,扩增曲线平滑,说明引物合格,结果可以使用。

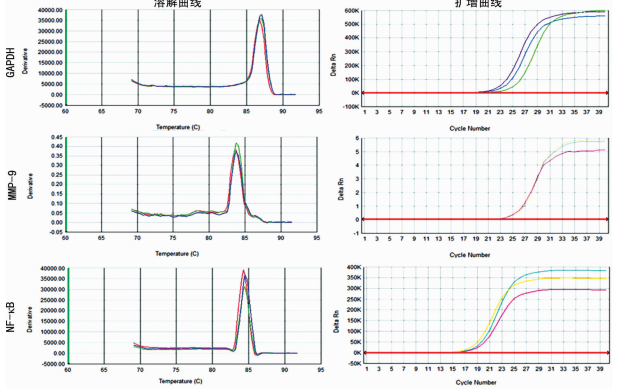


图 1 实时荧光定量 PCR 检测各基因的溶解曲线和扩增曲线图

2.2 各组患者一般资料和睡眠监测指标比较 鼾症组、OSAHS 组、OSAHS 合并高血压组 3 组之间年龄差异无统计学意义(P>0.05),与鼾症组相比,OSAHS 组及 OSAHS 合并高血压组在 BMI、颈围、腰围中比较差异有统计学意义(P<0.05),但 OSAHS 组与 OSAHS 合并高血压组之间比较差异无统计学意义(P>0.05)。在 PSG 指标方面,与鼾症组相比,OSAHS 组及 OSAHS 合并高血压组在嗜睡评分(ESS)、氧减指数(ODI)、最低血氧饱和度(LSaO₂)中差异有统计学意义(P<0.05),但 OSAHS 组与 OSAHS 合并高血压组之间差异无统

表 1 各组一般资料和 PSG 指标比较(̄±s)

组别	n	年龄(岁)	BMI(kg/m²)	颈围(cm)	腰围(cm)	ESS	ODI	LSaO₂(%)
鼾症组	23	45.5±8.9	24.1±5.7	36.22±3.30	91.48±7.00	4.70±2.88	1.70±1.17	83.00±4.69
OSAHS 组	32	42.4±13.1	28.5±3.3 ^a	40.59±3.00 ^a	100.42±9.16 ^a	7.28±3.73 ^a	29.63±22.29 ^a	69.16±12.66 ^a
OSAHS 合并高血压组	31	54.6±11.7	27.5±3.7 ^a	40.11±3.60 ^a	100.11±13.37 ^a	8.45±4.22 ^a	36.47±22.09 ^a	67.39±11.89 ^a

^a:*P*<0.05,与鼾症组比较。

表 2 各组 MMP-9、NF-κB 表达水平比较(̄±s)

组别	n	MMP-9 浓度(ng/mL)	MMP-9 mRNA	NF-κB mRNA
鼾症组	23	94.53±14.63	2.42±1.56	2.30±1.71
OSAHS 组	32	122.49±17.78 ^a	4.06±2.19 ^a	3.91±1.76 ^a
OSAHS 合并高血压组	31	147.92±17.16 ^{ab}	5.92±2.44 ^{ab}	5.12±2.23 ^{ab}

^a:*P*<0.05,与鼾症组比较;^{ab}:*P*<0.05,与 OSAHS 组比较。

表 3 OSAHS 合并高血压组亚组分析(̄±s)

组别	n	MMP-9 水平(ng/mL)	MMP-9 mRNA	NF-κB mRNA
OSAHS 合并高血压 1 级组	9	128.68±5.15	4.36±2.23	3.95±1.34
OSAHS 合并高血压 2 级组	9	136.97±3.36 ^a	5.87±2.12 ^a	4.28±1.86 ^a
OSAHS 合并高血压 3 级组	13	166.42±8.27 ^{ab}	6.43±1.98 ^{ab}	6.12±2.13 ^{ab}

^a:*P*<0.05,与 OSAHS 合并高血压 1 级组比较;^b:*P*<0.05,与 OSAHS 合并高血压 2 级组比较。

计学意义(*P*>0.05),见表 1。

2.3 各组 MMP-9、NF-κB 表达水平比较 OSAHS 组血浆中 MMP-9 水平,单个核细胞中 MMP-9 mRNA、NF-κB mRNA 明显高于鼾症组,且 OSAHS 合并高血压组较 OSAHS 组更高,各组间比较差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

2.4 OSAHS 合并高血压组亚组分析 本研究对 OSAHS 合并高血压组中高血压的级别进行亚组分析后发现,随着 OSAHS 合并高血压级别的升高,血浆中 MMP-9 水平,单个核细胞 MMP-9 mRNA 的表达水平及 NF-κB mRNA 表达水平也随之增高,各组间比较差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 3。

2.5 相关性分析 血浆 MMP-9 的表达与呼吸暂停低通气指数(AHI)呈正相关(*r*=0.439,*P*<0.05),与 LSaO₂ 呈负相关(*r*=-0.315,*P*<0.05),与 ODI 呈正相关(*r*=0.352,*P*<0.05),而与 BMI、颈围、腹围、ESS 无明显相关性;外周血单个核细胞 MMP-9 的表达与 AHI 呈正相关(*r*=0.239,*P*<0.05),与 LSaO₂ 呈负相关(*r*=-0.268,*P*<0.05),与 ODI 呈正相关(*r*=0.216,*P*<0.05),而与 BMI、颈围、腹围、ESS 无明显相关性。外周血单个核细胞 NF-κB 的表达与 AHI 呈正相关(*r*=0.369,*P*<0.05),与 LSaO₂ 呈负相关(*r*=-0.489,*P*<0.05),与 ODI 呈正相关(*r*=0.354,*P*<0.05),而与 BMI、颈围、腹围、ESS 无明显相关性。血浆 MMP-9 的表达与外周血单个核细胞 MMP-9 mRNA 的表达呈正相关(*r*=0.568,*P*<0.05)。外周血单个核细胞 MMP-9 mRNA 的表达与 NF-κB mRNA 的表达呈正相关(*r*=0.479,*P*<0.05)。

3 讨 论

OSAHS 不仅影响患者的生存质量,而且与多种疾病密切相关,如心血管疾病、糖尿病、记忆力减退等,甚至可能诱发夜间心源性猝死^[7]。OSAHS 主要以反复慢性夜间缺氧为特征,通过激活炎症反应、氧化应激等多种机制,参与心脏疾病的发生、发展,是高血压的独立危险因素。

MMP-9,也被称为 92×10³ IV 型胶原酶或明胶酶 B,属于

基质金属蛋白酶家族成员之一^[8]。循环中的 MMP-9 表达在急性心肌梗死及不稳定型心绞痛中升高^[9]。而循环 MMP-9 还被认为是急性冠状动脉综合征病死率的预测指标,在心脏血管的重塑中发挥着重要作用,是急性冠状动脉综合征猝死的重要危险因素之一^[10]。MMP-9 的异常表达及其对细胞外基质的降解与心血管疾病的发生关系密切。Chuang 等^[5]和 Feng 等^[11]研究均发现,在 OSAHS 患者中,血浆 MMP-9 的表达水平明显高于对照组,并且与 AHI 和 LSaO₂ 显著相关。这点与本研究是一致的。同时本研究还发现在 OSAHS 合并高血压的患者中血浆 MMP-9 表达更高,且随着高血压的级别越高,MMP-9 的表达也越高。这表明 MMP-9 可能与 OSAHS 合并高血压的发生、发展关系密切。

外周血单个核细胞被认为参与了动脉粥样硬化的发病过程。Minoguchi 等^[12]研究发现,在中、重度 OSAHS 患者外周血单个核细胞 TNF-α 的表达明显高于对照组,且经过呼吸机有效治疗后,血浆中 TNF-α 及单个核细胞 TNF-α 的表达可降低。这表明 OSAHS 患者单个核细胞可被激活。由于外周血单个核细胞的激活,进而可刺激多种炎症因子的释放,从而导致一系列的炎症反应。MMP-9 也是炎症因子之一,Chuang 等^[5]研究发现在 OSAHS 循环中 MMP-9 及单个核细胞 MMP-9 mRNA 的表达水平明显高于对照组,且两者呈相关性,但其研究的标本量较少。故本研究在其研究的基础上扩大研究的样本量,与其结果是一致的,表明血浆中 MMP-9 的异常增加可能与 OSAHS 患者循环中单个核细胞激活相关。但本研究还发现,在 OSAHS 合并高血压的患者中,外周血单个核细胞 MMP-9 的表达水平明显增高,表明 OSAHS 合并高血压患者罹患动脉粥样硬化的风险可能更大。

NF-κB 是一种可通过与多种基因的启动子上 κB 序列特异性结合而启动基因转录功能的蛋白,在机体防御反应、炎症反应、组织损伤、细胞分化、细胞黏附和凋亡等各个方面起着重要作用^[13]。Ryan 等^[6]将内皮细胞分别给予间断性缺氧及持续

缺氧,发现慢性间断缺氧主要以激活 NF- κ B 为主。另外多个临床研究也发现,在 OSAHS 患者中血浆及外周血单个核细胞中 NF- κ B 的表达明显高于对照组,并且随着疾病越严重,NF- κ B 的表达越高^[14-15],这点与本研究一致。同时,本研究还发现,在 OSAHS 合并高血压的患者外周血 NF- κ B mRNA 较单纯 OSAHS 表达更高。并且把其与单个核细胞 MMP-9 mRNA 的表达进行相关性分析,发现两者具有相关性,这表明在 OSAHS 患者中 MMP-9 的表达可能与 NF- κ B 相关,MMP-9 可能受促炎转录因子 NF- κ B 的调节,从而在 OSAHS 合并高血压的发病中发挥关键作用。

综上所述,血浆 MMP-9 水平、MMP-9 mRNA 及 NF- κ B mRNA 的表达水平在 OSAHS 合并高血压患者中明显增高,并与疾病的严重程度相关。MMP-9 在 OSAHS 合并高血压发病中起着重要作用,可能受 NF- κ B 通路的调节。OSAHS 合并高血压患者是 ACS 心血管死亡的一个重要危险因素,在未来可能将干预 NF- κ B 及其 MMP-9 的表达作为诊治 OSAHS 及其并发症的一个重要突破点。

参考文献

[1] Sforza E,Roche F. Chronic intermittent hypoxia and obstructive sleep apnea: an experimental and clinical approach[J]. Hypoxia,2016(4):99.

[2] Yüksel M,Kuzu-Okur H,Velioglu-ögünç A,et al. Matrix metalloproteinase-9 level and gene polymorphism in sleep disordered breathing patients with or without cardiovascular disorders[J]. Balkan Med J,2013,30(1):8-12.

[3] Vijayan VK. Morbidities associated with obstructive sleep apnea[J]. Expert Rev Respir Med,2012,6(5):557-566.

[4] Pham LV,Schwartz AR. The pathogenesis of obstructive sleep apnea[J]. J Thorac Dis,2015,7(8):1358-1372.

[5] Chuang LP,Chen NH,Lin SW,et al. Increased matrix metalloproteinases-9 after sleep in plasma and in monocytes of obstructive sleep apnea patients[J]. Life Sci,2013,93(5/6):220-225.

[6] Ryan S,Taylor CT,McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in ob-

structive sleep apnea syndrome[J]. Circulation,2005,112(17):2660-2667.

[7] Zhang W,Si LY. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and hypertension: pathogenic mechanisms and possible therapeutic approaches[J]. Ups J Med Sci,2012,117(4):370-382.

[8] Parvănescu V,Georgescu M,Georgescu I,et al. The role of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a prognostic factor in epithelial and lymphatic neoplasia[J]. Chirurgia,2014,110(6):506-510.

[9] Hamed GM,Fattah MF. Clinical relevance of matrix metalloproteinase 9 in patients with acute coronary syndrome[J]. Clin Appl Thromb Hemost,2015,21(8):705-711.

[10] Popovic S,Canovic F,Ilic M,et al. Matrix metalloproteinase-9 index as a possible parameter for predicting acute coronary syndrome in diabetics[J]. Vojnosanit Pregl,2015,72(5):421-426.

[11] Feng X,Liu B,Wang J,et al. Research on the serum levels of matrix metalloproteinase-9 and free fatty acids in OSAHS cases[J]. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi,2011,25(3):109-113.

[12] Minoguchi K,Tazaki T,Yokoe T,et al. Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Chest,2004,126(5):1473-1479.

[13] Israel L P,Benharoch D,Gopas J,et al. A pro-inflammatory role for nuclear factor kappa B in childhood obstructive sleep apnea syndrome[J]. Sleep,2013,36(12):1947.

[14] 罗玲,高兴林,李东风,等. 核因子 κ B 和缺氧诱导因子 1 在慢性阻塞性肺疾病患者外周血单个核细胞中的表达[J]. 国际呼吸杂志,2012,32(3):188-192.

[15] 岳红梅,余勤,张佳宾. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清细胞因子水平变化与高血压的关系研究[J]. 中国全科医学,2012,15(12):1338-1341.

(收稿日期:2016-11-21 修回日期:2017-01-09)

(上接第 1899 页)

Automated insufflation of carbon dioxide for MDCT colonography:distension and patient experience compared with manual insufflation[J]. AJR Am J Roentgenol,2006,186(1):96-103.

[8] Shinnars TJ,Pickhardt PJ,Taylor AJ,et al. Patient-controlled room air insufflation versus automated carbon dioxide delivery for CT colonography[J]. AJR Am J Roentgenol,2006,186(6):1491-1496.

[9] Taylor SA,Halligan S,Goh V,et al. Optimizing colonic distention for multi-detector row CT colonography:effect of hyoscine butylbromide and rectal balloon catheter[J]. Radiology,2003,229(1):99-108.

[10] Dachman AH. Advice for optimizing colonic distention and minimizing risk of perforation during CT colonography[J]. Radiology,2006,239(2):317-321.

[11] de Haan MC,Boellaard TN,Bossuyt PM,et al. Colon distension,perceived burden and side-effects of CT-colonography for screening using hyoscine butylbromide or glucagon hydrochloride as bowel relaxant[J]. Eur J Radiol,2012,81(8):e910-916.

[12] Morrin MM,Farrell RJ,Keogan MT,et al. CT colonography:colonic distention improved by dual positioning but not intravenous glucagon[J]. Eur Radiol,2002,12(3):525-530.

[13] Kim SY,Park SH,Choi EK,et al. Automated carbon dioxide insufflation for CT colonography: effectiveness of colonic distention in cancer patients with severe luminal narrowing[J]. AJR Am J Roentgenol,2008,190(3):698-706.

(收稿日期:2016-11-18 修回日期:2017-01-06)