

文章编号: 1005-0957 (2022) 06-0552-05

· 临床研究 ·

喉三针对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清 miR-233 表达的影响

魏妍荣, 岳俊楠

(新疆医科大学附属中医医院, 乌鲁木齐 830000)

【摘要】 目的 观察喉三针对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清 miR-233 表达的影响。方法 将 98 例阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者按照随机数字表法分为治疗组与对照组, 每组 49 例。对照组予西医常规治疗, 治疗组在对照组治疗基础上予针刺治疗。观察两组治疗前后多导睡眠监测 (PSG) 的变化。比较两组治疗前后血清 miR-233 表达水平、血清炎症因子、氧化应激指标及血管内皮功能水平。**结果** 治疗后, 两组 PSG 指标均较同组治疗前显著下降, 且治疗组优于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 miR-233 表达水平均较同组治疗前提高, 且治疗组高于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清炎症因子指标、氧化应激指标及血管内皮功能指标均较治疗前改善, 且治疗组优于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 在西医常规治疗基础上, 喉三针可有效改善阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的睡眠质量, 其作用机制可能与提高血清 miR-233 表达, 改善患者氧化应激状态, 降低炎症反应, 进而恢复血管内皮功能有关。

【关键词】 针刺疗法; 喉三针; 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 氧化应激; 炎症因子

【中图分类号】 R246.1 **【文献标志码】** A

DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2022.06.0552

Impact of Hou San Zhen on the Expression of Serum MiR-233 in Patients with Obstructive Sleep Apnea-hypopnea Syndrome WEI Yanrong, YUE Junnan. *Traditional Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China*

[Abstract] Objective To observe the impact of *Hou San Zhen* (acupuncture by selecting three throat-pertinent acupoints) on the expression of serum miR-233 in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS).

Method Ninety-eight OSAHS patients were divided into a treatment group and a control group using the random number table method, with 49 cases in each group. The control group was offered conventional Western medicine treatment, based on which the treatment group was given acupuncture intervention. Before and after treatment, polysomnography (PSG) was observed in the two groups. The levels of serum miR-233 level, serum inflammatory factors, oxidative stress indicators, and vascular endothelial function were compared before and after treatment. **Result** After treatment, the PSG parameters dropped significantly in both groups, and the treatment group was superior to the control group, showing statistical significance ($P < 0.05$). The expression level of serum miR-233 increased after treatment in both groups and was higher in the treatment group than in the control group, all showing statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, the serum inflammatory factors, oxidative stress indicators, and vascular endothelial function indicators showed improvements in both groups, and the treatment group was superior to the control group, showing statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Based on the conventional Western medicine treatment, *Hou San Zhen* can improve sleep quality in patients with OSAHS, and its mechanism of action maybe

基金项目: 新疆医科大学附属中医医院院级课题 (ZYY202019)

作者简介: 魏妍荣 (1976—), 女, 主治医师, 硕士, Email: ggww12344@163.com

associated with the increase in the expression of serum miR-233, improvement in oxidative stress level, down-regulation of inflammatory reactions, and the subsequent recovery of vascular endothelial function.

[Key words] Acupuncture therapy; *Hou San Zhen*; Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; Oxidative stress; Inflammatory factors

阻塞性睡眠暂停呼吸暂停低通气 (obstructive sleep apnea-hypopnea, OSAHS) 患者越来越多, 占成年人口的 4%~8%, 其特征是睡眠期间上呼吸道完全或部分塌陷, 导致间歇性缺氧和被动从睡眠中唤醒, 以重新建立呼吸道通畅性^[1]。OSAHS 的严重程度主要通过呼吸暂停低通气指数来衡量^[2]。长期患有 OSAHS 的人可能会导致多个器官和系统受损, 并且与代谢综合征相关的疾病 (例如高血压、2 型糖尿病和高脂血症) 密切相关^[3]。本病目前西医治疗多以无创呼吸机持续气道通气及手术治疗为主^[4-5]。近年来, 通过中药方剂^[6-8]、针刺治疗^[9-10]等中医疗法在改善 OSAHS 患者临床症状上取得不错的临床疗效。本研究采用针刺喉三针治疗 OSAHS 患者, 并观察其对血清 miR-233 表达的影响。

1 临床资料

1.1 一般资料

纳入 2017 年 9 月至 2020 年 9 月于新疆医科大学附属中医医院就诊的 OSAHS 患者 98 例, 按照随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组 49 例。两组各有 1 例脱落, 最终纳入的对照组 48 例和治疗组 48 例。对照组中男 25 例, 女 23 例; 年龄 35~64 岁, 平均 (49±7) 岁; 病程 4~10 年, 平均 (6.58±1.83) 年; 身体质量指数 (body mass index, BMI) 为 23.78~33.61 kg/m², 平均 (27.24±3.12) kg/m²; 轻度 14 例, 中度 27 例, 重度 7 例。治疗组中男 24 例, 女 24 例; 年龄 35~65 岁, 平均 (50±8) 岁; 病程 5~10 年, 平均 (6.85±1.47) 年; BMI 为 23.92~34.15 kg/m², 平均 (26.97±3.44) kg/m²; 轻度 11 例, 中度 31 例, 重度 6 例。两组一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究经新疆医科大学附属中医医院伦理委员会批准 (伦理批号 2021XE0162-1)。

1.2 诊断标准

西医诊断标准参照《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南 (2011 年修订版)》^[11] 中的相关标准制定。中医证型诊断标准参照《鼾症中医诊疗专家共识意见》^[12] 中痰瘀互结证的相关标准制定。睡眠中出现

鼾声伴有气息堵塞不畅, 严重者伴有呼吸停止, 面色晦暗且咽中有堵塞感, 舌体多胖大, 舌苔白腻伴有瘀点, 脉多濡滑。

1.3 纳入标准

①符合上述诊断标准; ②入组前未接受其他外治治疗; ③患者签署知情同意书。

1.4 排除标准

①严重心、肝、肾功能不全者; ②有其他呼吸系统疾病如呼吸衰竭、呼吸道梗阻等者; ③有恶性肿瘤及其严重并发症者; ④有精神障碍或智力障碍者; ⑤呼吸道存在解剖结构异常者。

1.5 脱落与剔除标准

①因自身因素主动退出治疗者; ②出现严重晕针等不良反应者。

2 治疗方法

2.1 对照组

采用西医常规治疗。对患者进行宣教, 戒烟酒, 积极锻炼减轻体质量, 改变睡眠体位, 禁止使用镇静类药物并纠正引发 OSAHS 的基础病; 予持续气道正压通气治疗, 选用 S10 Autoset 无创呼吸机 (澳大利亚瑞思迈牌), 根据患者耐受情况在 4~20 cmH₂O 调整压力, 调整范围以 0.2 cmH₂O 进行调整, 使患者的血氧饱和度维持在 90% 以上, 每晚维持 7 h。共治疗 3 个月。

2.2 治疗组

在对照组西医常规治疗基础上予喉三针针刺治疗。主穴取喉三针 (廉泉、上廉泉和旁廉泉穴); 配穴取哑门、丰隆 (双)、阴陵泉 (双)、列缺 (双)、照海 (双)、血海 (双)、天枢 (双) 和中腕穴。用 0.25 mm×25 mm 针灸针, 穴位局部皮肤常规消毒, 廉泉、上廉泉及旁廉泉穴向舌根方向斜刺约 15~20 mm, 针感扩散到舌根部, 哑门穴向下颌和喉咙方向斜刺 15 mm, 针感扩散到喉部, 丰隆、阴陵泉、血海、天枢、中腕直刺 20 mm, 照海直刺 15 mm, 列缺平刺 10 mm。所有穴位行提插泻法, 以局部酸麻胀感为宜, 留针 30 min。每日治疗 1 次, 每周治疗 5 d, 共治疗 3 个月。

3 治疗效果

3.1 观察指标

3.1.1 多导睡眠监测(polysomnography, PSG)指标

包括呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)、呼吸暂停指数(apnea index, AI),低通气指数(hypopnea index, HI)。

3.1.2 血清miR-233水平、炎症因子水平、氧化应激指标和血管内皮功能相关指标的水平

治疗前后分别采集患者清晨空腹静脉血10 mL,以3 000 r/min的速度离心15 min,留取血清待测。用酶联免疫吸附法测定炎症因子指标[肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 和白细胞介素(interleukin, IL)-8]、氧化应激指标[超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和血管内皮功能指标[血管内皮生长因子(vascular endothelial growth

factor, VEGF)]水平,用硝酸还原法测定血管内皮功能指标[一氧化氮(NO)]水平,用荧光定量聚合酶链反应检测血清miR-233表达水平。

3.2 统计学方法

采用SPSS26.0统计软件进行数据处理分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示,组间比较用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料比较采用非参数秩和检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 两组治疗前后PSG指标比较

治疗前,两组PSG指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组PSG指标较同组治疗前均显著降低($P<0.05$);且治疗组治疗后PSG指标低于对照组($P<0.05$)。详见表1。

表1 两组治疗前后PSG指标比较

($\bar{x} \pm s$, 次/h)

组别	例数	时间	AHI	HI	AI
治疗组	48	治疗前	31.82 \pm 6.47	13.34 \pm 2.32	19.41 \pm 2.27
		治疗后	14.67 \pm 2.23 ¹⁾²⁾	5.14 \pm 1.31 ¹⁾²⁾	7.08 \pm 1.22 ¹⁾²⁾
对照组	48	治疗前	32.77 \pm 5.31	12.46 \pm 2.44	20.08 \pm 2.39
		治疗后	20.28 \pm 4.38 ¹⁾	7.85 \pm 1.67 ¹⁾	12.64 \pm 5.25 ¹⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较²⁾ $P<0.05$

3.3.2 两组治疗前后血清miR-233表达水平比较

治疗前,两组血清miR-233表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组血清miR-233表达水平较同组治疗前升高($P<0.05$),且治疗组高于对照组($P<0.05$)。详见表2。

血清SOD、NO、VEGF水平明显升高($P<0.05$),且治疗组治疗后优于对照组($P<0.05$)。详见表3。

表2 两组治疗前后血清miR-233表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	miR-233相对表达量
治疗组	48	治疗前	0.42 \pm 0.17
		治疗后	1.67 \pm 0.52 ¹⁾²⁾
对照组	48	治疗前	0.46 \pm 0.13
		治疗后	0.88 \pm 0.29 ¹⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较²⁾ $P<0.05$

3.3.3 两组治疗前后氧化应激及血管内皮功能水平比较

治疗前,两组血清SOD、NO、VEGF水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,两组治疗后

表3 两组治疗前后氧化应激及血管内皮功能水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	SOD(μ mol/mL)	NO(μ mol/L)	VEFG(pg/mL)
治疗组	48	治疗前	98.72 \pm 9.42	62.93 \pm 11.78	279.37 \pm 38.39
		治疗后	124.58 \pm 13.66 ¹⁾²⁾	94.69 \pm 14.23 ¹⁾²⁾	473.04 \pm 31.54 ¹⁾²⁾
对照组	48	治疗前	99.15 \pm 10.41	63.27 \pm 11.43	282.44 \pm 36.58
		治疗后	111.92 \pm 12.75 ¹⁾	83.87 \pm 14.78 ¹⁾	407.59 \pm 29.46 ¹⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较²⁾ $P<0.05$

3.3.4 两组治疗前后炎症因子水平比较

治疗前,两组血清炎症因子比较,差异无统计学意

义($P>0.05$)。治疗后,两组血清炎症因子水平明显降低($P<0.05$),治疗组低于对照组($P<0.05$)。详见表4。

表 4 两组治疗前后血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	例数	时间	IL-8	TNF- α
治疗组	48	治疗前	7.84 \pm 2.45	57.47 \pm 7.98
		治疗后	3.79 \pm 1.82 ¹⁾²⁾	29.69 \pm 5.87 ¹⁾²⁾
对照组	48	治疗前	7.92 \pm 2.33	59.81 \pm 7.39
		治疗后	5.84 \pm 1.76 ¹⁾	38.44 \pm 5.69 ¹⁾

注:与同组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组比较²⁾ $P < 0.05$

4 讨论

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)被认为是容易诱发多疾病的独立危险因素,其潜在发病机制与血管内皮功能损伤,血压和压力反射敏感性增加,炎症反应增加,脑血流减少引发缺氧反应以及脑自动调节受损有关^[13]。OSAHS 患者因气道受阻最易诱发缺氧状态,长期间断性缺氧状态会引发机体出现氧化应激反应,体内氧化与抗氧化反应失衡,引发中性粒细胞浸润进而产生炎症反应,而 SOD 是作用于超氧阴离子自由基的专一歧化反应催化剂,有较强的抗氧化反应,可抑制炎症反应的发生^[14]。OSAHS 患者不及时治疗,引发长期氧化应激与炎症反应,导致血管内皮功能受损,NO 可引发血管平滑肌的松弛,增加回脑血流量,改善机体的缺氧状态,同时可修复血管内皮保持血管弹性^[15],VEGF 作为内皮细胞生长因子,可以增加血管通透性,促进血管内皮增生,促进血管再生^[16]。本研究结果发现,针刺可改善 OSAHS 患者氧化应激状态,提高 SOD 活性,降低炎症反应,恢复血管内皮功能。

多导睡眠检测最为主要的指标为 AI、HI 和 AHI。AI 代表每小时睡眠呼吸暂停的次数,HI 则为每小时低通气量次数,AHI 是 AI 与 HI 的总和,在睡眠呼吸暂停综合征的诊断中起到重要作用。AHI 指数越低则病越轻。本研究结果显示,在西医常规治疗基础上联合喉三针针刺治疗可显著降低患者的 AI、HI、AHI 指数。

miR-223 是一种抗血管生成和缺氧相关的 miRNA,靶向影响血管重塑和缺氧诱导的 PH 的多种成分。miR-223 的表达升高抑制了牵张应力增强的增殖,并阻止了血管平滑肌细胞中胰岛素样生长因子 1 受体功能和下游 PI3K-AKT 信号的激活,进一步降低 IL-8、TNF- α 炎症因子,促进 VEGF 表达^[17]。miR-223 在 OSAHS 患者中表达上调以直接抑制聚合酶-1 (PARP-1),改善炎症及氧化应激反应,miR-223 表达的上调可能促进细胞增殖与凋亡过程,减轻炎症反应^[18]。研究^[19-20]发

现,miR-233 可通过抑制 LRP3 等多个信号通路活性,参与 OSAHS 炎症疾病的发生和进展,OSAHS 的发生与 miR-223 水平的降低密切相关。加强 miR-223 表达可下调 Irak1 等信号通路,进一步减轻巨噬细胞的炎症反应^[21]。本研究结果显示,针刺治疗可显著提高患者血清 miR-233 表达水平,进一步减轻机体炎症反应。

中医学认为本病病位在咽喉,因痰瘀互结引发气道不利,故针刺选穴以咽喉局部取穴为主,遵循循经取穴、对症取穴的原则进行治疗。咽喉处取穴以廉泉、上廉泉及旁廉泉的喉三针为主,解剖位置处于舌下神经分支,通过针刺可通利咽喉、通达气机、减轻症状,同时针刺舌下神经可支配颏舌肌收缩完成舌外伸动作,可开放气道,减轻缺氧状态。脾经连舌本、散舌下,肾经连咽喉、夹舌本,选取脾经的阴陵泉和血海穴及肾经的照海穴,发挥循经取穴的作用。依据对症取穴原则,取天枢、中脘可健脾化湿,加之丰隆可祛痰湿。列缺穴为治疗头项诸疾的要穴,可调畅气机。周洪波等^[22]通过针刺廉泉、迎香等可改善患者的夜间氧饱和度及呼吸低通气指数,改善患者睡眠情况。余平波等^[23]通过针药并用治疗 OSAHS,选穴以迎香、印堂、廉泉为主,可改善患者的夜间氧饱和度及 AHI 指数,疗效显著。梁瑞琰等^[24]研究针刺对 OSAHS 患者睡眠呼吸的调节作用,发现针刺廉泉、风府等穴位可改善多导睡眠检测指标,减轻鼾声及嗜睡症状,提高睡眠质量及生存质量。本研究结果发现,通过针刺喉三针治疗可降低呼吸暂停低通气指数、呼吸低通气指数及呼吸暂停指数,疗效显著;其作用机制可能与增加血清 miR-233 表达,降低炎症反应,进一步改善氧化应激及血管内皮功能有关。

综上,在西医常规治疗基础上,喉三针可有效改善阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的睡眠质量,可能与提高血清 miR-233 表达,改善氧化应激状态,降低炎症反应,进而恢复血管内皮功能有关。

参考文献

- [1] LAI C C, LIN P W, LIN H C, *et al.* Computer-assisted quantitative analysis of drug-induced sleep endoscopy for obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 163 (6) :1274-1280.
- [2] CALDERÓN J M, ÁLVAREZ-PITTI J, CUENCA I, *et al.* Development of a minimally invasive screening tool to identify obese pediatric population at risk of

- obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome[J]. *Bioengineering (Basel)*, 2020, 7(4):131.
- [3] MING X, YANG M, CHEN X. Metabolic bariatric surgery as a treatment for obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: review of the literature and potential mechanisms[J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2021, 17(1):215-220.
- [4] 宋富存, 杨阳, 杨相立. 持续气道正压通气对重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者骨密度及血清骨转换标志物的影响[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2020, 27(12):705-708.
- [5] 刘永收, 胡鹏刚, 张昌明, 等. 改良悬雍垂腭咽成形术联合鼻腔扩容手术对 OSAHS 患者睡眠质量、认知功能及生活质量的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(24):4623-4626, 4605.
- [6] 季宏, 李苏玲, 陈华山, 等. 复聪汤治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的疗效及其机制研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(1):91-97.
- [7] 李斌, 严桂珍. 严桂珍自拟“鼾症一号方”治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征经验[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1):214-216.
- [8] 王震, 孙理军, 冯盟盟, 等. 消鼾利气方对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征痰湿阻滞型患者血浆纤维蛋白原、炎症因子、C 反应蛋白及氧化应激的影响[J]. 河北中医, 2020, 42(6):842-847.
- [9] 余平波, 丁丽凤, 陈洁. 针药并用治疗轻中度阻塞性呼吸睡眠暂停低通气综合征的疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2021, 40(2):163-167.
- [10] 梁瑞琮, 徐佳, 曹前, 等. 针刺对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征睡眠呼吸的调节作用[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(9):144-146.
- [11] 张希龙. 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.
- [12] 陈志斌, 兰岚. 鼾症中医诊疗专家共识意见[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(1):1-5.
- [13] QIN L, LI N, TONG J, *et al.* Impact of mandibular advancement device therapy on cerebrovascular reactivity in patients with carotid atherosclerosis combined with OSAHS[J]. *Sleep Breath*, 2021, 2021:02230.
- [14] 刘彦洁, 郝伟华, 姜芳, 等. 硫辛酸用于阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征抗炎治疗的临床疗效及对 SOD、丙二醛水平影响[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2020, 17(4):28-30.
- [15] 杨亚云, 任寿安, 梁瑞玲. 阻塞型睡眠呼吸暂停合并高血压病人血清 3-NT、NO 水平变化及其相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(24):4100-4103.
- [16] ZHU D, KANG W, ZHANG S, *et al.* Effect of mandibular advancement device treatment on HIF-1 α , EPO and VEGF in the myocardium of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome rabbits[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):13261.
- [17] HAO S, JIANG L, FU C, *et al.* 2-Methoxyestradiol attenuates chronic-intermittent-hypoxia-induced pulmonary hypertension through regulating microRNA-223[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5):6324-6335.
- [18] HOU X, YIN S, REN R, *et al.* Myeloid-cell-specific IL-6 signaling promotes microRNA-223-enriched exosome production to attenuate NAFLD-associated fibrosis[J]. *Hepatology*, 2021, 74(1):116-132.
- [19] 李琳, 金鹏, 刘亚. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征外周血 miR-223、MMP-9 的表达及意义[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(3):342-346.
- [20] 高东艳, 刘维英, 董娜. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清 miR-223、IL-18 水平变化及临床意义[J]. 山东医药, 2021, 61(1):35-39.
- [21] WANG H, HAO P, ZHANG H, *et al.* MicroRNA-223 inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response by directly targeting Irak1 in the nucleus pulposus cells of intervertebral disc[J]. *IUBMB Life*, 2018, 70(6):479-490.
- [22] 周洪波, 李安洪, 胡竞雅. 针刺治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的临床观察[J]. 上海针灸杂志, 2021, 40(4):390-393.
- [23] 余平波, 丁丽凤, 陈洁. 针药并用治疗轻中度阻塞性呼吸睡眠暂停低通气综合征的疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2021, 40(2):163-167.
- [24] 梁瑞琮, 徐佳, 曹前, 等. 针刺对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征睡眠呼吸的调节作用[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(9):144-146.