

· 论 著 ·

# 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与甲状腺转录因子-1 及甲状腺激素的相关性

张仙强<sup>1,2</sup>, 李南方<sup>2</sup>, 姚晓光<sup>2</sup>, 蒋文<sup>2</sup>

1. 新疆医科大学, 新疆 乌鲁木齐 830011;

2. 新疆维吾尔自治区人民医院高血压中心 新疆高血压研究所, 新疆 乌鲁木齐 830001

**摘要:** **目的** 探讨血清甲状腺激素、甲状腺转录因子-1(TTF-1)与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)的相关性。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月至 12 月在新疆维吾尔自治区人民医院高血压中心就诊的 262 例可疑 OSAHS 患者的临床资料。所有患者行多导睡眠(PSG)监测,根据呼吸暂停低通气指数(AHI)分为对照组( $n = 110$ )、轻度 OSAHS 组( $n = 56$ )、中度 OSAHS 组( $n = 47$ )和重度 OSAHS 组( $n = 49$ )。检测对照组和重度 OSAHS 组 TTF-1 水平,以及四组患者甲状腺功能 5 项;并分析其与 OSAHS 的相关性。**结果** 四组患者在性别、饮酒率、腹围、体质指数(BMI)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和甘油三酯的比较上,差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.01$ )。对照组与重度 OSAHS 组患者的 TTF-1 水平无明显差异( $P > 0.05$ );游离甲状腺素(FT4)水平在四组患者间差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),其中重度 OSAHS 组 FT4 水平较对照组、轻度 OSAHS 组和中度 OSAHS 组均明显升高( $P$  均  $< 0.05$ )。多元线性回归分析显示,男性、高 BMI 和高 AHI 可能是影响 OSAHS 患者 FT4 水平的危险因素( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。**结论** TTF-1 不能作为 OSAHS 的潜在生物标志物。OSAHS 可引起 FT4 的异常分泌,性别、BMI 和 AHI 可能是 OSAHS 患者 FT4 水平变化的影响因素,推测 OSAHS 可能与甲状腺疾病存在一定的相关性。

**关键词:** 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 甲状腺转录因子-1; 甲状腺激素; 多导睡眠监测

**中图分类号:** R 56 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2017)04-0433-04

## Correlation between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and thyroid transcription factor - 1, thyroid hormones

ZHANG Xian-qiang\*, LI Nan-fang, YAO Xiao-guang, JIANG Wen

\* Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China

Corresponding author: LI Nan-fang, E-mail: lnanfang2010@sina.com

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between serum thyroid hormones, thyroid transcription factor-1 (TTF-1) and obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods** Retrospective analysis was performed on the clinical data of 262 suspected OSAHS patients who visited the Hypertension Center in Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital between January 2015 and December 2015. Polysomnography (PSG) detection was performed in all patients. The patients were divided into control group ( $n = 110$ ), mild- ( $n = 56$ ), moderate- ( $n = 47$ ) and severe- ( $n = 49$ ) OSAHS groups according to apnea hypopnea index (AHI). TTF-1 levels in control group and severe-OAHS group and five thyroid functions in four groups were detected, and the correlation between them and OSAHS was analyzed. **Results** There were significant differences in sex, drinking rate, abdominal circumference, body mass index (BMI), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and triglyceride (TG) in four groups (all  $P < 0.01$ ). The TTF-1 levels were similar between control group and severe-OAHS group ( $P > 0.05$ ). There was significant difference in free thyroxine (FT4) levels of four groups ( $P < 0.01$ ), in which FT4 level of severe-OAHS group was significantly higher than those of other three groups (all  $P < 0.05$ ). Multiple linear regression analysis showed that male, high BMI and large AHI may be the risk factors influencing FT4 level of OSAHS patients ( $P < 0.01$  or  $P < 0.05$ ). **Conclusions** TTF-1 cannot be served as a potential biomarker of OSAHS. OSAHS can cause abnormal secretion of FT4, thus it is speculated that OSAHS may be associated with thyroid diseases. Sex, BMI and AHI may be the risk factors influencing FT4 level of OSAHS patients.

**Key word:** Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; Thyroid transcription factor-1; Thyroid hormone; Polysomnography

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 是多种原因引起的睡眠状态下反复出现呼吸暂停和 (或) 低通气, 伴有缺氧、夜间打鼾、憋醒、白天嗜睡等症状的一种较复杂的临床综合征, 也是多种疾病的危险因素。目前诊断 OSAHS 的金标准是多导睡眠监测 (PSG), 但因其耗时费力、院外等待时间长, 很多患者得不到及时诊治, 且用其反复监测来判断病情进展和疗效并不现实。因此, 探索 OSAHS 的生物学标志物, 寻找便捷的指标势在必行。OSAHS 与甲状腺疾病有些相似的临床症状, OSAHS 引起的低氧血症和高碳酸血症可以通过体液及神经系统的机制导致神经内分泌轴的紊乱; 下丘脑-垂体-甲状腺轴是重要的神经内分泌调节激素轴, 参与多种生理功能的调节, 研究发现其可能参与了睡眠以及 OSAHS 疾病的调节<sup>[1-2]</sup>。本研究旨在分析 OSAHS 患者甲状腺转录因子-1 (thyroid transcription factor-1, TTF-1) 水平及甲状腺激素水平的变化, 探讨 TTF-1 能否作为 OSAHS 的潜在标志物及 OSAHS 与甲状腺疾病的相关性。

## 1 对象与方法

1.1 对象 本研究选取 2015 年 1 月到 12 月在新疆维吾尔自治区人民医院高血压中心就诊的年龄  $\geq 18$  岁的高血压患者, 并对疑似 OSAHS 患者行 PSG 监测。研究最终入选 262 例, 其中男性 163 例, 女性 99 例。根据呼吸暂停低通气指数 (AHI) 将入选患者分为四组: 非 OSAHS 组 (即对照组,  $AHI < 5$  次/h) 110 例、轻度 OSAHS 组 ( $5 \text{ 次/h} \leq AHI < 15 \text{ 次/h}$ ) 56 例、中度 OSAHS 组 ( $15 \text{ 次/h} \leq AHI < 30 \text{ 次/h}$ ) 47 例、重度 OSAHS 组 ( $AHI \geq 30 \text{ 次/h}$ ) 49 例。

1.2 诊断标准 (1) 高血压的诊断依据《中国高血压防治指南 2010》<sup>[3]</sup>; (2) OSAHS 的诊断标准及严重程度依据 2011 年修订版《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南》<sup>[4]</sup>。

1.3 排除标准 (1) 除 OSAHS 外的其他继发性高血压; (2) 严重颌面部畸形及正在进行持续正压通气治疗的患者; (3) 糖尿病、甲状腺疾病、肿瘤以及其他可影响甲状腺激素分泌的内分泌疾病; (4) 近 6 个月内出现急性心血管疾病、心力衰竭、急慢性肺部疾病、严重肝肾疾病、自身免疫性疾病; (5) 服用可能会影响甲状腺功能的药物, 如多巴胺、苯巴比妥、胺碘酮、糖皮质激素、保泰松等。

1.4 PSG 监测 PSG 采用澳大利亚康迪 E 系列 PSG

系统进行夜间连续 7 h 睡眠监测。监测前 72 h 禁止服用镇静和肌松药, 检查当天禁止服用咖啡因、镇静剂、催眠药及饮酒。PSG 包括二导联脑电图 (C3-A2, A4-A1)、二导联眼动图、下颌肌电图、口鼻气流、胸腹运动、脉搏、心电图、氧饱和度 ( $\text{SaO}_2$ )、鼾声、体位及左右腿动等项目, 由专业医师判读分析数据。依据脑电图记录, 对睡眠效率  $< 50\%$  的患者重复进行 PSG。

1.5 TTF-1 及甲状腺功能检测 所有受试者行 PSG 监测后, 于晨起 7:00 ~ 8:00 抽取空腹静脉血, 并于 24 h 内用于检测甲状腺功能, 剩余血  $-80 \text{ }^\circ\text{C}$  冻存备用。TTF-1 的检测采用 ELISA 法, 试剂盒由武汉云克隆科技股份有限公司提供, 操作步骤严格按照试剂盒说明进行。采用美国罗氏公司生产的罗氏 Cobase601 电化学发光免疫分析仪测定血清甲状腺功能, 包括: 血清促甲状腺激素 (TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3)、游离甲状腺素 (FT4)、抗甲状腺球蛋白抗体 (ATG)、抗甲状腺过氧化物酶抗体 (ATPO)。

1.6 统计学方法 数据分析使用 SPSS 17.0 软件进行。连续变量采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 符合正态分布且方差齐性者, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用  $q$  检验; 偏态分布资料多组间比较采用非参数秩和检验。分类变量用频数和百分比表示, 采用  $\chi^2$  检验, 两两比较采用  $\chi^2$  检验的分割。影响 OSAHS 患者 FT4 水平改变的多因素分析采用多元线性回归。检验水准取  $\alpha = 0.05$ , 采用  $\chi^2$  检验的分割法时,  $\alpha' = 0.0083$ 。

## 2 结果

2.1 一般资料的比较 四组患者在性别、饮酒率、腹围、体质指数 (BMI)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和甘油三酯的比较上, 差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.01$ )。其中, 男性患者比例四组不同 ( $P < 0.01$ ), 中、重度 OSAHS 组男性患者比例明显增高; 腹围、BMI 按对照组、轻、中、重度 OSAHS 组之序依次增大 ( $P < 0.01$ ); 重度 OSAHS 组患者 HDL-C 水平低于对照组及轻度 OSAHS 组 ( $P$  均  $< 0.05$ ); 甘油三酯水平按对照组、轻、中、重度 OSAHS 组之序依次增高 ( $P < 0.01$ )。四组患者的年龄、吸烟率、血糖、入院收缩压、入院舒张压、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和脂蛋白 A 差异均无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ ); 在重度 OSAHS 组与对照组血 TTF-1 水平的比较上, 差异也无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

2.2 各组甲状腺激素水平的比较 在四组患者甲状

表 1 四组患者一般资料比较

组别	例数	男性 [例(%)]	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	吸烟 [例(%)]	饮酒 [例(%)]	腹围 (cm, $\bar{x} \pm s$ )	BMI ( $\bar{x} \pm s$ )	血糖 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )
对照组	110	59(53.64)	45.98 $\pm$ 9.18	31(28.18)	33(30.00)	95.51 $\pm$ 10.71	26.89 $\pm$ 3.80	4.45 $\pm$ 0.50
轻度 OSAHS 组	56	25(44.64)	48.06 $\pm$ 8.42	22(39.29)	14(25.00)	98.25 $\pm$ 7.85	27.45 $\pm$ 3.56	4.49 $\pm$ 0.78
中度 OSAHS 组	47	37(78.72) <sup>①②</sup>	46.03 $\pm$ 7.74	20(42.55)	17(36.17)	100.41 $\pm$ 8.97 <sup>a</sup>	28.38 $\pm$ 3.46 <sup>a</sup>	4.57 $\pm$ 0.58
重度 OSAHS 组	49	42(85.71) <sup>①②</sup>	46.47 $\pm$ 9.01	25(51.02) <sup>①</sup>	30(61.22) <sup>①②③</sup>	105.01 $\pm$ 10.19 <sup>abc</sup>	29.72 $\pm$ 3.32 <sup>abc</sup>	4.41 $\pm$ 0.63
检验值		21.50 <sup>#</sup>	0.73	5.922 <sup>#</sup>	18.22 <sup>#</sup>	7.05	6.77	1.22
P 值		<0.01	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05

  

组别	例数	入院收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	入院舒张压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	总胆固醇 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	甘油三酯 (mmol/L)	脂蛋白 A (mmol/L)	TTF-1 (ng/ml)
对照组	110	141.90 $\pm$ 19.00	90.89 $\pm$ 13.56	4.36 $\pm$ 0.09	1.04 $\pm$ 0.03	2.65 $\pm$ 0.08	1.45(1.02)	99.47(118.91)	0.46(0.57)
轻度 OSAHS 组	56	143.89 $\pm$ 20.27	90.49 $\pm$ 14.83	4.17 $\pm$ 0.11	1.07 $\pm$ 0.10	2.43 $\pm$ 0.10	1.59(0.70)	94.79(126.99)	
中度 OSAHS 组	47	146.02 $\pm$ 20.86	94.21 $\pm$ 17.01	4.49 $\pm$ 0.12	0.98 $\pm$ 0.03	2.68 $\pm$ 0.09	1.85(1.17)	102.29(144.31)	
重度 OSAHS 组	49	140.26 $\pm$ 21.01	87.98 $\pm$ 17.59	4.41 $\pm$ 0.10	0.87 $\pm$ 0.03 <sup>ab</sup>	2.68 $\pm$ 0.09	2.14(1.79) <sup>abc</sup>	94.58( 95.08)	0.47(0.55)
检验值		0.441	0.85	1.49	2.79	0.51	13.96 <sup>*</sup>	1.07 <sup>*</sup>	0.09 <sup>*</sup>
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>①</sup> $P < 0.0083$ ;与轻度 OSAHS 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ,<sup>②</sup> $P < 0.0083$ ;与中度 OSAHS 组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,<sup>③</sup> $P < 0.0083$ ;

<sup>#</sup>为  $\chi^2$  值; \* 为 Z 值;其余检验值为 F 值。

表 2 各组甲状腺激素水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	TSH( $\mu$ IU/ml)	FT3(pg/ml)	FT4(ng/ml)	ATG( $\mu$ g/dl)	ATPO(IU/ml)
对照组	2.40 $\pm$ 1.28	2.95 $\pm$ 0.35	1.19 $\pm$ 0.17 <sup>a</sup>	19.68( 7.58)	11.55( 8.34)
轻度 OSAHS 组	2.40 $\pm$ 1.38	2.95 $\pm$ 0.50	1.19 $\pm$ 0.18 <sup>a</sup>	21.18(15.94)	12.57(12.34)
中度 OSAHS 组	2.45 $\pm$ 1.14	2.96 $\pm$ 0.32	1.24 $\pm$ 0.17 <sup>a</sup>	18.80(11.57)	10.84(10.99)
重度 OSAHS 组	2.38 $\pm$ 1.09	3.09 $\pm$ 0.40	1.31 $\pm$ 0.16	19.18( 7.05)	10.76( 8.22)
检验值	0.032	1.60	6.13	6.41 <sup>*</sup>	3.00 <sup>*</sup>
P 值	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05

注:与重度 OSAHS 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ; \* 为 Z 值;其余检验值为 F 值。

表 3 OSAHS 患者血清 FT4 水平变化影响因素的多元线性回归分析

自变量	B 值	标准误	标准系数	t 值	P 值
常量	1.301	0.129		10.107	0.000
年龄	-0.002	0.001	-0.121	-1.905	0.058
性别	0.075	0.026	0.203	2.832	0.005
吸烟	-0.001	0.002	-0.042	-0.699	0.485
饮酒	-0.002	0.025	-0.005	-0.069	0.945
入院收缩压	0.001	0.001	0.181	1.757	0.080
入院舒张压	0.000	0.001	-0.070	-0.654	0.514
BMI	-0.007	0.003	-0.149	-2.390	0.018
AHI	0.034	0.010	0.223	3.469	0.001

腺激素的比较中,FT4 水平随 OSAHS 严重程度加重而升高( $P < 0.01$ ),且重度 OSAHS 组 FT4 水平较对照组、轻度 OSAHS 组和中度 OSAHS 组均明显升高,差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ );而 TSH、FT3、ATG 和 ATPO 水平在四组间差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 2。

2.3 多因素线性回归分析 以 FT4 为因变量,以年龄、性别、吸烟、饮酒、入院收缩压、入院舒张压、BMI 和 AHI 等指标为自变量,行多元线性回归分析,结果显示:性别、BMI 和 AHI 是 OSAHS 患者 FT4 水平的影响因素( $P < 0.01, P < 0.05$ )。见表 3。

### 3 讨论

TTF-1 是肺发育过程中一个具有组织特异性的细胞核转录因子,作为肺组织特异性转录因子,在维持肺功能方面有重要作用<sup>[5]</sup>。在人类,单纯缺乏 TTF-1 可导致呼吸功能不良和反复的肺部感染<sup>[6]</sup>。而肺表面活性蛋白(SPs),包括 SP-A、SP-B、SP-C、SP-D 是维持肺功能的重要载体。研究显示:TTF-1 是 SPs 基因表达的关键核转录因子,具有结合并激活 SPs 基因转录的作用,并认为 TTF-1 因子可通过结合 SPs 基因的 5'端调控区实行对 SPs 蛋白分泌的调控,同时也可调控支气管上皮 Clara 细胞分泌蛋白的作用<sup>[7-11]</sup>。先前我们分析了 OSAHS 患者血清 SPs 水平,发现 AHI 高的 OSAHS 患者血清 SP-A 和 SP-D 水平下降;而对比非 OSAHS 或轻度 OSAHS 患者,中重度 OSAHS 患者的 SP-B 水平明显降低<sup>[12-13]</sup>。据此,推测 OSAHS 患者 SPs 水平的下降可能是因 TTF-1 减少所致,TTF-1 可能是 OSAHS 的潜在生物标志物。

本研究对比了对照组与重度 OSAHS 组患者的 TTF-1 水平,结果显示其并无明显差异。可能原因:(1)SPs 的表达不仅受 TTF-1 的调控,还受其他多种因子的调节,如肝细胞核因子、肿瘤坏死因子- $\alpha$

(TNF- $\alpha$ )、表皮生长因子、白介素-1<sup>[14]</sup>。(2)TTF-1 调控 SPs 基因的表达还需其他因子的协同,共同调节 SPs 的表达<sup>[9,11]</sup>。如糖皮质激素、环磷酸腺苷和转化生长因子- $\beta$  对 TTF-1 表达有刺激作用,而 TNF- $\alpha$  和神经酰胺对 TTF-1 与 DNA 结合活性有抑制作用<sup>[6]</sup>。(3)OSAHS 是一种氧化应激性疾病<sup>[15]</sup>,长期慢性间歇性低氧血症可导致活性氧生成增多,引起氧化应激,进而抑制 TTF-1 活性,导致 SPs 表达减少<sup>[16]</sup>。

OSAHS 是临床常见的睡眠障碍性疾病,患者可因反复发生呼吸暂停和(或)低通气,造成间歇低氧、二氧化碳潴留,导致机体出现低氧(复氧)损伤、全身氧化应激损伤反应,引起代谢及内分泌紊乱<sup>[17]</sup>。实验研究显示,间歇缺氧可导致受试大鼠血清 FT4 和 TSH 水平降低,可能与下丘脑-垂体-甲状腺轴及甲状腺本身功能的异常有关<sup>[18]</sup>。而 OSAHS 导致的睡眠呼吸暂停、间歇低氧所致的氧化应激反应也可引起下丘脑-垂体-甲状腺轴及甲状腺本身功能的下降或异常,进而导致某些甲状腺疾病的发生。

本研究对 OSAHS 患者甲状腺功能进行分析,结果显示:OSAHS 患者 FT4 水平随 OSAHS 的严重程度有增高趋势,特别是重度 OSAHS 组 FT4 水平较对照组、轻度和中度 OSAHS 组均明显升高,与既往的研究相似。多元线性回归分析发现,男性、高 BMI 和高 AHI 可能是影响 OSAHS 患者 FT4 水平变化的危险因素。OSAHS 患者 FT4 增高的原因可能是:(1)OSAHS 患者的间歇性缺氧可引起皮质醇水平上升,进而对下丘脑-垂体-甲状腺轴产生反馈抑制,引起激素水平变化<sup>[19]</sup>。(2)甲状腺、垂体为高代谢器官,OSAHS 患者夜间睡眠时反复低氧,可能对这些高代谢器官造成长期慢性的影响,使其功能异常<sup>[2]</sup>。

综上所述,TTF-1 不能作为 OSAHS 的潜在生物标志物。OSAHS 可引起 FT4 的异常分泌,男性、高 BMI 和高 AHI 可能是影响 OSAHS 患者 FT4 水平的危险因素,推测 OSAHS 可能与甲状腺疾病存在相关性。因此临床应注意 OSAHS 合并甲状腺疾病的可能,必要时行甲状腺功能和超声检查;对甲状腺疾病尤其是有打鼾、夜间呼吸暂停、晨起头痛、白天嗜睡的患者,应注意排除 OSAHS,避免误诊漏诊。

#### 参考文献

[1] Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial[J]. *Lancet*, 2002, 359(9302): 204-210.

[2] 徐鹏,余勤. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与甲状腺疾病的研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2014, 34(17): 1349-1352.

[3] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(7): 579-616.

[4] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 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.

[5] 高宗伟,郭春宝,金先庆. 人肺癌中甲状腺转录因子-1 DNA 结合活性的意义[J]. *中国肺癌杂志*, 2009, 12(2): 127-130.

[6] 樊继全,伍钢. TTF-1 在肺癌诊断与鉴别诊断及预后的研究现状[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2009, 14(11): 1043-1047.

[7] Bohinski RJ, Di Lauro R, Whitsett JA. The lung-specific surfactant protein B gene promoter is a target for thyroid transcription factor 1 and hepatocyte nuclear factor 3, indicating common factors for organ-specific gene expression along the foregut axis[J]. *Mol Cell Biol*, 1994, 14(9): 5671-5681.

[8] Benhabib H, Mendelson CR. Epigenetic regulation of surfactant protein A gene (SP-A) expression in fetal lung reveals a critical role for Suv39h methyltransferases during development and hypoxia[J]. *Mol Cell Biol*, 2011, 31(10): 1949-1958.

[9] Boggaram V, Chandru H, Gottipati KR, et al. Transcriptional regulation of SP-B gene expression by nitric oxide in H441 lung epithelial cells[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2010, 299(2): L252.

[10] 邓飞涛,葛凉芳,杨响,等. PLAGL2 对 TTF-1 结合 SP-C 基因启动子能力影响的研究[J]. *医学分子生物学杂志*, 2012, 9(4): 262.

[11] Davé V, Childs T, Whitsett JA. Nuclear factor of activated T cells regulates transcription of the surfactant protein D gene (Sftpd) via direct interaction with thyroid transcription factor-1 in lung epithelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(33): 34578-34588.

[12] Liang S, Li N, Heizhati M, et al. What do changes in concentrations of serum surfactant proteins A and D in OSA mean? [J]. *Sleep Breath*, 2015, 19(3): 955-962.

[13] Shao L, Li N, Yao X, et al. Relationship between surfactant proteins B and C and obstructive sleep apnea: is serum SP-B concentration a potential biomarker of obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Breath*, 2016, 20(1): 25-31.

[14] Yang YS, Yang MC, Wang B, et al. BR22, a novel protein, interacts with thyroid transcription factor-1 and activates the human surfactant protein B promoter[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2001, 24(1): 30.

[15] Badran M, Ayas N, Laher I. Cardiovascular complications of sleep apnea: role of oxidative stress[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 985258.

[16] 蔡保欢,李文斌,刘伟,等. 地塞米松对氧化应激状态下 H441 细胞肺表面活性蛋白 A、B、C 和 D 的 mRNA 及蛋白质表达的影响[J]. *中华围产医学杂志*, 2013, 16(11): 682-686.

[17] 曹永生,戴煌,倪竟全,等. 老年人阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与多器官疾病关系的长期随访[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(2): 95-98.

[18] 徐鹏. 间歇缺氧大鼠模型的实验研究 研究一:氧化应激、炎症反应的机制研究 研究二:对甲状腺的相关影响[D]. 兰州:兰州大学, 2014.

[19] 叶夏云,程晓文,戴永利. 慢性阻塞性肺病患者血清甲状腺激素水平变化的临床意义[J]. *中国医药*, 2014, 9(11): 1579.