

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.07.009

OSAHS 患者血清 IGF-1、HIF-1 α 水平与病情及并发缺血性脑卒中的关系*

黄敏,葛珊珊,王祎,倪盼盼,成炜 Δ

江苏省南通市通州区人民医院呼吸与危重症医学科,江苏南通 226300

摘要:目的 分析血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)水平与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者病情及并发缺血性脑卒中的关系。**方法** 选取2023年1月至2024年1月于该院就诊治疗的110例 OSAHS 患者为研究对象,将 OSAHS 患者根据呼吸暂停低通气指数(AHI)分为轻度组与中重度组,根据是否发生缺血性脑卒中将 OSAHS 患者分为单纯 OSAHS 组(69例)与并发缺血性脑卒中组(41例)。比较不同病情程度 OSAHS 患者,以及单纯 OSAHS 组与并发缺血性脑卒中组血清 IGF-1、HIF-1 α 水平,采用 Pearson 相关分析血清 IGF-1、HIF-1 α 水平与 AHI 的相关性,采用多因素 Logistic 回归分析 OSAHS 患者并发缺血性脑卒中的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IGF-1、HIF-1 α 对 OSAHS 患者并发缺血性脑卒中的预测价值。**结果** 与轻度组比较,中重度组血清 IGF-1 水平明显降低,HIF-1 α 水平和 AHI 明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。OSAHS 患者血清 IGF-1 水平与 AHI 呈负相关($r = -0.389, P < 0.05$),OSAHS 患者血清 HIF-1 α 水平与 AHI 呈正相关($r = 0.431, P < 0.05$)。与单纯 OSAHS 组比较,并发缺血性脑卒中组血清 IGF-1 水平明显降低,HIF-1 α 水平明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,AHI、HIF-1 α 水平升高是 OSAHS 患者并发缺血性脑卒中的危险因素($P < 0.05$), $\text{Min}_{\text{SpO}_2}$ 、IGF-1 水平升高是 OSAHS 患者并发缺血性脑卒中的保护因素($P < 0.05$)。血清 IGF-1 和 HIF-1 α 联合预测 OSAHS 患者并发缺血性脑卒中的曲线下面积(AUC)为 0.900,明显大于二者单独预测的 AUC($P < 0.05$)。**结论** 血清 IGF-1 水平降低,HIF-1 α 水平升高可加重 OSAHS 患者病情,使 OSAHS 患者并发缺血性脑卒中的风险升高,血清 IGF-1、HIF-1 α 联合检测预测 OSAHS 并发缺血性脑卒中的价值较高。

关键词:阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 缺血性脑卒中; 胰岛素样生长因子-1; 缺氧诱导因子-1 α ; 呼吸暂停低通气指数

中图法分类号:R743.3;R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)07-0905-05

Serum IGF-1 and HIF-1 α levels in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and the relationship with the severity disease and complicated ischemic stroke*

HUANG Min, GE Shanshan, WANG Yi, NI Panpan, CHENG Wei Δ

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Tongzhou District People's Hospital, Nantong, Jiangsu 226300, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) levels, the severity of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) and the occurrence of ischemic stroke in patients. **Methods** A total of 110 patients with obstructive sleep apnea-syndrome (OSAHS) who received treatment at Tongzhou District People's Hospital from January 2023 to January 2024 were selected as the research subjects. OSAHS patients were divided into mild group and moderate to severe group based on the apnea hypopnea index (AHI), and divided into simple OSAHS group (69 cases) and complicated ischemic stroke group (41 cases) based on whether ischemic stroke occurred. The serum levels of IGF-1 and HIF-1 α were compared among OSAHS patients with different degrees of illness. Pearson correlation analysis was used to investigate the correlation between serum IGF-1 and HIF-1 α levels and AHI. Multivariate Logistic regression analysis was used to identify the infect factors complicating ischemic stroke in OSAHS patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum IGF-1 and HIF-1 α for complicating ischemic stroke in OSAHS patients. **Results** Compared with the mild group, the serum IGF-1 level in the moderate to severe group reduced significantly, while

* 基金项目:江苏省南通市卫生健康委员会科研项目(QN2023070)。

作者简介:黄敏,女,主治医师,主要从事睡眠、呼吸危重症研究。 Δ 通信作者, E-mail:18962798228@163.com。

the levels of HIF-1 α and AHI increased significantly, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The serum IGF-1 level in OSAHS patients correlated negatively with AHI ($r = -0.389, P < 0.05$), while the serum HIF-1 α level in OSAHS patients correlated positively with AHI ($r = 0.431, P < 0.05$). Compared with the simple OSAHS group, the serum IGF-1 level in the complicated ischemic stroke group reduced significantly, while the HIF-1 α level increased significantly, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that elevated AHI and HIF-1 α levels were risk factors for complicating ischemic stroke in OSAHS patients ($P < 0.05$), while elevated $\text{Min}_{\text{SpO}_2}$ and IGF-1 levels were protective factors for complicating ischemic stroke in OSAHS patients ($P < 0.05$). The combined prediction of serum IGF-1 and HIF-1 α for the area under the curve (AUC) of ischemic stroke in OSAHS patients was 0.900, which was significantly higher than the AUC predicted by the two indicators alone ($P < 0.05$). **Conclusion** Decreased serum IGF-1 and elevated HIF-1 α aggravated the condition of OSAHS patients, and increased the risk of ischemic stroke in OSAHS patients. The value of combination of serum IGF-1 and HIF-1 α for predicting complicated ischemic stroke in OSAHS is significant.

Key words: obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; ischemic stroke; insulin-like growth factor-1; hypoxia-inducible factor-1 α ; apnea hypopnea index

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)属于睡眠呼吸疾病,我国约 11% 人口患 OSAHS,患病人数较多且患病率持续升高,年龄、肥胖、心血管疾病、遗传、代谢失常、氧化应激、气道狭窄等因素皆可能引发 OSAHS^[1-2]。OSAHS 患者睡眠时上气道塌陷易导致呼吸暂停,缺氧会对心脑血管系统造成不良影响,导致机体发生氧化应激,刺激红细胞生成,促进血栓形成,引起多种心脑血管疾病,威胁患者健康,OSAHS 是多种心脑血管疾病的危险因素^[3]。及时干预可以有效减轻患者病情,因此,寻找与 OSAHS 病情及并发缺血性脑卒中有关的生物标志物对 OSAHS 患者有着重要意义。胰岛素样生长因子-1(IGF-1)包含 70 个氨基酸,是神经营养因子,对维持中枢神经系统的稳定具有重要作用,是神经元生长存活和维持自身功能的必要成分。研究发现 IGF-1 能够保护缺氧缺血性脑损伤引起的神经细胞凋亡,促进神经细胞的增殖和血管生成^[4-5]。缺氧环境会影响与缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)降解有关的信号通路,导致 HIF-1 α 水平升高。研究发现 HIF-1 α 在缺血性脑卒中早期诱导细胞凋亡活动,通过多个信号通路调节缺血性脑卒中病情的发展^[6]。因此,本研究分析了 IGF-1、HIF-1 α 与 OSAHS 病情和并发缺血性脑卒中的关系,以期通过及时干预减少 OSAHS 并发缺血性脑卒中的发生。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2023 年 1 月至 2024 年 1 月于本院就诊治疗的 110 例 OSAHS 患者为研究对象。纳入标准:(1)符合 OSAHS 相关诊断标准^[7];(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)未接受过 OSAHS 相关治疗;(4)临床相关资料完整。排除标准:(1)其他因素引起的呼吸暂停,如中枢性呼吸暂停;(2)合并血液系统疾病;(3)合并肝、肾功能障碍;(4)合并精神疾病;(5)合并恶性肿瘤。将 OSAHS 患者根据呼吸暂停低通气指数(AHI)^[8]分为轻度组(AHI 为 5~14 次/h)与中重度

组(AHI 为 >14 次/h),根据是否发生缺血性脑卒中将 OSAHS 患者分为单纯 OSAHS 组(69 例)与并发缺血性脑卒中组(41 例)。所有研究对象均自愿参与本研究,并签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会审批(2023-K011)。

1.2 方法 (1)血清 IGF-1、HIF-1 α 水平检测:OSAHS 患者入院次日抽取空腹静脉血 4 mL,以 3 500 r/min 离心处理 8 min,取上清液在 -20 $^{\circ}\text{C}$ 低温冰箱中保存待测。采用酶联免疫吸附试验检测血清 IGF-1、HIF-1 α 水平。(2)临床资料收集:收集所有研究对象临床资料,包括年龄、性别、体质量指数(BMI)、AHI、病程、吸烟史、饮酒史、高血压、高脂血症情况及最低血氧饱和度($\text{Min}_{\text{SpO}_2}$)、红细胞计数(RBC)、红细胞比容(Hct)、血红蛋白(Hb)、收缩压、舒张压。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 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,2 组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析血清 IGF-1、HIF-1 α 水平与 AHI 的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 OSAHS 患者并发缺血性脑卒中的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IGF-1、HIF-1 α 对 OSAHS 患者并发缺血性脑卒中的预测价值。

2 结果

2.1 轻度组与中重度组血清 IGF-1、HIF-1 α 水平及 AHI 比较 依据 AHI 将 OSAHS 患者分为轻度组 66 例,中重度组 44 例。与轻度组比较,中重度组血清 IGF-1 水平明显降低,HIF-1 α 水平和 AHI 明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 OSAHS 患者血清 IGF-1、HIF-1 α 水平与 AHI 的相关性 OSAHS 患者血清 IGF-1 水平与 AHI 呈负相关($r = -0.389, P < 0.05$),OSAHS 患者血清 HIF-1 α 水平与 AHI 呈正相关($r = 0.431, P < 0.05$)。

表 1 轻度组与中重度组血清 IGF-1、HIF-1 α 水平及 AHI 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IGF-1 ($\mu\text{g/L}$)	HIF-1 α (pg/mL)	AHI (次/h)
轻度组	66	99.14 \pm 18.53	21.49 \pm 4.05	9.48 \pm 3.86
中重度组	44	74.31 \pm 16.47	33.54 \pm 6.73	28.55 \pm 4.51
<i>t</i>		7.192	-11.721	-16.256
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 单纯 OSAHS 组与并发缺血性脑卒中组血清 IGF-1、HIF-1 α 水平比较 与单纯 OSAHS 组比较, 并发缺血性脑卒中组血清 IGF-1 水平明显降低, HIF-1 α 水平明显升高, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.4 单纯 OSAHS 组与并发缺血性脑卒中组临床资料比较 单纯 OSAHS 组与并发缺血性脑卒中组年龄、性别、BMI、病程、吸烟史、饮酒史、高血压、高脂血症情况及 RBC、Hct、Hb、收缩压、舒张压比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。单纯 OSAHS 组 AHI 明

显低于并发缺血性脑卒中组, 单纯 OSAHS 组 MinSpO_2 明显高于并发缺血性脑卒中组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.5 OSAHS 患者并发缺血性脑卒中的影响因素分析 以 OSAHS 患者是否并发缺血性脑卒中(否=0, 是=1)为因变量, 以 AHI、 MinSpO_2 、IGF-1、HIF-1 α 为自变量(均为原值输入)进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示: AHI、HIF-1 α 水平升高是 OSAHS 患者并发缺血性脑卒中的危险因素($P<0.05$), MinSpO_2 、IGF-1 水平升高是 OSAHS 患者并发缺血性脑卒中的保护因素($P<0.05$)。见表 4。

表 2 单纯 OSAHS 组与并发缺血性脑卒中组血清 IGF-1、HIF-1 α 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IGF-1($\mu\text{g/L}$)	HIF-1 α (pg/mL)
单纯 OSAHS 组	69	98.19 \pm 18.73	23.57 \pm 4.15
并发缺血性脑卒中组	41	74.09 \pm 16.40	30.92 \pm 5.48
<i>t</i>		6.827	-7.954
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 3 单纯 OSAHS 组与并发缺血性脑卒中组临床资料比较($\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	性别		BMI (kg/m^2)	AHI (次/h)	病程 (年)	吸烟史	
			男	女				有	无
单纯 OSAHS 组	69	59.72 \pm 9.46	35(50.72)	34(49.28)	24.47 \pm 1.91	18.91 \pm 3.40	6.25 \pm 1.12	29(42.03)	40(57.97)
并发缺血性脑卒中组	41	61.05 \pm 9.74	23(56.10)	18(43.90)	24.61 \pm 1.63	23.73 \pm 4.27	6.07 \pm 1.53	16(39.02)	25(60.98)
t/χ^2		-0.705	0.298		-0.392	-6.526	0.709		0.096
<i>P</i>		0.482	0.585		0.696	<0.001	0.480		0.757

组别	<i>n</i>	饮酒史		高血压		高脂血症	
		有	无	有	无	有	无
单纯 OSAHS 组	69	36(52.17)	33(47.83)	22(31.88)	47(68.12)	19(27.54)	50(72.46)
并发缺血性脑卒中组	41	23(56.10)	18(43.90)	14(34.15)	27(65.85)	15(36.59)	26(63.41)
χ^2/t			0.159		0.060		0.986
<i>P</i>			0.69		0.807		0.321

组别	<i>n</i>	MinSpO_2 (%)	RBC ($\times 10^{12}/\text{L}$)	Hct	Hb (g/L)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
并发缺血性脑卒中组	41	72.56 \pm 9.75	4.65 \pm 0.76	0.42 \pm 0.08	144.05 \pm 14.63	125.17 \pm 12.41	76.15 \pm 9.17
χ^2/t		5.461	-0.192	-0.474	-0.565	-0.296	-0.982
<i>P</i>		<0.001	0.848	0.636	0.573	0.768	0.328

表 4 OSAHS 患者并发缺血性脑卒中的影响因素

指标	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR</i> 的 95% <i>CI</i>
AHI	1.017	0.445	5.223	0.022	2.765	1.156~6.614
MinSpO_2	-0.978	0.481	4.136	0.042	0.376	0.146~0.965
IGF-1	-0.334	0.131	6.503	0.011	0.716	0.554~0.926
HIF-1 α	0.610	0.226	7.293	0.007	1.840	1.182~2.867

2.6 血清 IGF-1、HIF-1 α 对 OSAHS 患者并发缺血性脑卒中的预测价值 以单纯 OSAHS 组患者为阴性样本, 以 OSAHS 患者并发缺血性脑卒中患者为阳性样本, 绘制 ROC 曲线, 分析血清 IGF-1、HIF-1 α 对 OSAHS 患者并发缺血性脑卒中的预测价值。结果显示血清 IGF-1、HIF-1 α 联合预测 OSAHS 患者并发缺血性脑卒中的 AUC 明显大于二者单独预测的 AUC

($Z = 2.690, 2.007, P = 0.007, 0.045$)。见表 5 与 图 1。

表 5 血清 IGF-1、HIF-1 α 对 OSAHS 患者并发缺血性脑卒中的预测价值

变量	AUC	cut-off 值	AUC 的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数	P
IGF-1	0.800	85.23 $\mu\text{g/L}$	0.713~0.886	75.61	81.16	0.568	<0.05
HIF-1 α	0.835	28.21 pg/mL	0.752~0.918	78.05	79.71	0.578	<0.05
二者联合	0.900	—	0.842~0.958	87.80	78.26	0.661	<0.05

注：—为无数据。

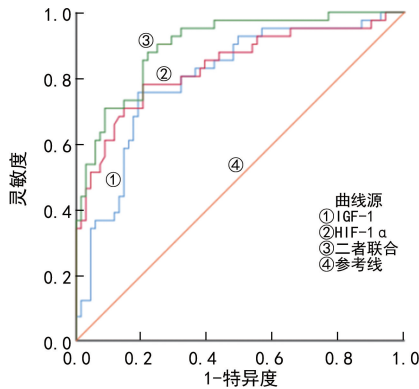


图 1 血清 IGF-1、HIF-1 α 预测 OSAHS 患者并发缺血性脑卒中的 ROC 曲线

3 讨论

OSAHS 是全球公共卫生问题,我国 OSAHS 患病率较高,且患病人数最多,多数患者未能及时诊治^[9]。OSAHS 患者在睡眠时存在上气道阻塞,导致患者出现低通气、低氧血症、呼吸暂停、高碳酸血症,引起患者打鼾、疲劳、嗜睡、记忆力减退、憋气等,严重影响患者生活质量,同时可能导致患者发生多种心脑血管疾病,包括脑卒中、心力衰竭、心律失常等,导致患者死亡风险升高^[10]。OSAHS 对血液流速造成一定影响,使患者大脑中缺血缺氧等情况加重,从而导致缺血性脑卒中的患病风险增加,及时检查和早期干预可以有效降低患心脑血管疾病的风险^[11],因此本研究探讨血清 IGF-1、HIF-1 α 水平与 OSAHS 患者病情程度和并发缺血性脑卒中的关系,为患者临床诊治提供参考。

IGF-1 是单链多肽分子,在神经系统中广泛分布,可维持神经系统的稳定,对缺血缺氧引起的脑部疾病造成的神经细胞损伤起保护作用^[12]。研究发现 IGF-1 对缺血性脑损伤的修复发挥着重要作用,能够激活磷脂酰肌醇-3 激酶及 β -连环蛋白的表达,通过磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路及 Wnt/ β -连环蛋白信号通路修复缺血性脑损伤引起的神经元损伤,抑制神经元凋亡^[13]。臧卫平等^[14]采用药物治疗缺血性脑卒中患者,发现治疗后患者血清 IGF-1 水平较治疗前明显升高,血浆黏度、红细胞聚集指数降低,神经功能及日常生活能力得到改善,并且神经功能及日常生

活能力改善程度更大的患者血清 IGF-1 水平更高,血浆黏度、红细胞聚集指数更低。研究发现缺血缺氧对中枢神经系统造成影响时,大脑中 IGF-1 水平上调,进而提高了细胞活力,使部分神经元细胞活力恢复,对缺血缺氧引起的神经细胞损伤起保护作用^[15]。研究发现缺血性脑卒中后注射 IGF-1,使脑部梗死面积减小,改善了感觉与运动能力,还能够抑制缺血半球诱导型一氧化氮合酶和白细胞介素-1 β 的表达,减少对神经细胞的损伤^[16]。本研究发现,中重度组血清 IGF-1 水平较轻度组明显降低,OSAHS 患者血清 IGF-1 水平与 AHI 呈负相关,表明血清 IGF-1 水平升高有利于 OSAHS 患者病情改善。并发缺血性脑卒中组血清 IGF-1 水平较单纯 OSAHS 组明显降低。IGF-1 水平升高降低了炎症因子的分泌,对神经细胞起到保护作用,是 OSAHS 患者并发缺血性脑卒中的保护因素,并且 IGF-1 对 OSAHS 患者并发缺血性脑卒中具有一定预测价值。

谌治安等^[17]的研究发现,缺血再灌注损伤大鼠模型中 HIF-1 α 蛋白及 mRNA 表达升高,诱发了线粒体自噬,HIF-1 α /BNIP3 信号通路与缺血再灌注损伤模型中线粒体自噬有关。李晶晶等^[18]的研究发现,缺氧缺血性脑病患儿较健康新生儿血清 HIF-1 α 水平明显升高,HIF-1 α 在正常环境中水平较低,但当机体发生缺氧时,其水平升高,HIF-1 α 水平升高是新生儿发生缺氧缺血性脑病的危险因素,HIF-1 α 能够与 HIF-1 β 结合,从而调节细胞代谢,促进炎症因子的转录。周德聪等^[19]给脑卒中模型大鼠注射 HIF-1 α 激活剂,发现脑卒中模型大鼠脑梗死面积增大,神经功能缺损更严重,神经元受损导致凋亡率增加,炎症因子白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18、Caspase-1 水平明显升高,加重机体炎症反应,HIF-1 α 能够诱导 NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3(NLRP3)转录,形成炎症小体,导致神经元损伤和凋亡。研究发现,星形胶质细胞中 HIF-1 α 的缺失可以保护神经元避免缺氧导致的凋亡和神经损伤,HIF-1 α 水平也与血管生成、红细胞生成等过程相关,敲除 HIF-1 α 基因能够促进大脑中动脉栓塞大鼠恢复,减少神经元凋亡和海马体中的浸润性小胶质细胞,减轻缺血缺氧引起的代谢异常和应激反

应^[20-21]。本研究发现,中重度组 HIF-1 α 水平较轻度组明显升高,OSAHS 患者血清 HIF-1 α 水平与 AHI 呈正相关,表明 HIF-1 α 水平升高加重了 OSAHS 患者病情,并发缺血性脑卒中组较单纯 OSAHS 组 HIF-1 α 水平明显升高,HIF-1 α 水平升高促进炎症因子的释放及应激反应,导致神经元受损,是 OSAHS 患者并发缺血性脑卒中的危险因素,血清 HIF-1 α 对 OSAHS 患者并发缺血性脑卒中的预测有参考意义。

综上所述,血清 IGF-1 水平降低、HIF-1 α 水平升高可加重 OSAHS 患者病情,并且使 OSAHS 患者并发缺血性脑卒中的风险增加,血清 IGF-1 和 HIF-1 α 联合预测 OSAHS 患者并发缺血性脑卒中的价值较高,对 OSAHS 患者并发缺血性脑卒中的临床应用具有重要意义。

参考文献

[1] 程建琴,赵丹,张湘燕. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的流行病学及临床研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2023,22(12):899-903.

[2] 郑毅,石平,田丰丹,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征血清氧化应激标志物研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2024,23(4):293-299.

[3] 陈杏雨,谢少为,吕小涵,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对皮质下缺血性脑血管病病理机制的可能影响[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2023,30(1):65-69.

[4] SHANDILYA A, MEHAN S, KUMAR S, et al. Activation of IGF-1/GLP-1 signalling via 4-hydroxyisoleucine prevents motor neuron impairments in experimental ALS-Rats exposed to methylmercury-induced neurotoxicity[J]. *Molecules*, 2022, 27(12):3878.

[5] LI S L, LI J, ZHOU H S, et al. Research progress of IGF-1 and cerebral ischemia[J]. *Ibrain*, 2021, 7(1):57-67.

[6] 余秀,涂星,陈嘉碧,等. 基于 HIF-1 α /VEGF 通路探讨土家族麝针疗法“活血生新”干预缺血性脑卒中大鼠的作用机制[J]. 中国老年学杂志,2024,44(7):1722-1725.

[7] 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.

[8] 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.

[9] BENJAFIELD A V, AYAS N T, EASTWOOD P R, et al. Estimation of the global prevalence and burden of ob-

structive sleep apnoea: a literature-based analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(8):687-698.

[10] 刘毅,肖冰,高丽,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者日间脑功能状态与血清标志物和认知功能的相关性[J]. 医学研究与战创伤救治,2023,36(4):350-356.

[11] YEGHIAZARIANS Y, JNEID H, TIETJENS J R, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a scientific statement from the american heart association[J]. *Circulation*, 2021, 144(3):e56-e67.

[12] 刘燕,高春辰,厉励,等. 基于 OPN/IGF-1/mTOR 探讨左归丸对缺血性脑卒中小鼠神经功能恢复作用及其机制[J]. 中国中药杂志,2023,48(19):5250-5258.

[13] 吕威力,邢雪松. IGF-1 和 LY294002 在大鼠脑缺血再灌注损伤中的相互作用机制[J]. 中国老年学杂志,2023,43(2):436-439.

[14] 臧卫平,张志军,封倩,等. 盐酸氟西汀联合三七通舒胶囊对缺血性脑卒中老年患者 NIHSS 评分及血清 CGRP、IGF-1 水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2021,41(19):4178-4181.

[15] BALTAZAR-LARA R, ÁVILA-MENDOZA J, MARTÍNEZ-MORENO C G, et al. Neuroprotective effects of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor type 1 (IGF-1) after hypoxic-ischemic injury in chicken cerebellar cell cultures[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1):256.

[16] SERHAN A, AERTS J L, BODDEKE E, et al. Neuroprotection by insulin-like growth factor-1 in rats with ischemic stroke is Associated with microglial changes and a reduction in neuroinflammation[J]. *Neuroscience*, 2020, 426(1):101-114.

[17] 谌治安,袁颖,孙晗,等. 参附注射液调控 HIF-1 α /BNIP3 通路介导线粒体自噬抗心肌缺血再灌注损伤作用[J]. 中国中西医结合杂志,2024,44(9):1086-1093.

[18] 李晶晶,卢志华,王可可,等. 血清 HIF-1 α 、NSE、GFAP 及相关临床特征与新生儿缺氧缺血性脑病发生风险的关系分析[J]. 中国现代医学杂志,2024,34(7):73-78.

[19] 周德聪,贝宁,李建红,等. miR-138 靶向 HIF-1 α 介导 NLRP3 炎症小体对脑卒中大鼠神经元凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志,2024,44(1):127-132.

[20] DAVIS C K, JAIN S A, BAE O N, et al. Hypoxia mimetic agents for ischemic stroke[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 6(1):1-12.

[21] MITROSHINA E V, SAVYUK M O, PONIMASKIN E, et al. Hypoxia - Inducible Factor (HIF) in Ischemic Stroke and Neurodegenerative Disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:703084.