

miRNA在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征中的作用研究进展

黄家容^{1,2}, 张凤蕊², 平芬^{2*}

¹河北北方学院研究生学院, 河北张家口 075000; ²河北省人民医院老年呼吸内科, 河北石家庄 050051

[中图分类号] R766 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2023.06.0735

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 黄家容, 张凤蕊, 平芬. miRNA在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征中的作用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(6): 735-741.

[收稿日期] 2022-01-28 [录用日期] 2022-05-12 [上线日期] 2022-11-23

[摘要] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是一种常见的睡眠障碍, 由睡眠期间出现的上气道塌陷和阻塞引起, 伴有打鼾、白天嗜睡及睡眠结构紊乱, 与心血管疾病、代谢紊乱、糖尿病、认知功能障碍及肿瘤密切相关。OSAHS患病率较高, 增加了社会经济负担, 因此加强其早期诊断和治疗具有重要意义。微小核糖核酸(miRNA)是一种非编码的小RNA分子, 可通过调控相关靶基因的表达发挥多种重要生物学功能。近年研究显示, miRNA可作为高血压病、冠心病、糖尿病和肿瘤早期诊断的生物标志物, 也有望用于OSAHS及相关并发症的早期诊断、病情评估及治疗。本文综述miRNA在OSAHS及其并发症中的作用研究进展。

[关键词] miRNA; 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 生物标志物; 诊断

Research progress on the role of miRNA in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome

Huang Jia-Rong^{1,2}, Zhang Feng-Rui², Ping Fen^{2*}

¹Graduate School, Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

²Department of Geriatric Respiratory Medicine, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China

*Corresponding author, E-mail: pingfen2003@126.com

This work was supported by the Hebei Provincial Government Funded Excellent Talents Training Project of Clinical Medicine in 2019

[Abstract] Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) is a common sleep disorder, which is caused by collapse and obstruction of upper airway during sleep, accompanied by snoring, daytime drowsiness and sleep structure disorder. OSAHS is closely related to cardiovascular disease, metabolic disorder, diabetes, cognitive impairment and tumors. The prevalence rate of OSAHS is relatively high, which significantly increases the social and economic burden. Therefore, early diagnosis and treatment of OSAHS is necessary. miRNA is a non-coding small RNA molecule, which can play important role in a variety of important biological functions by regulating the expression of target genes. In recent years, some studies indicated that miRNA could be used as a biomarker for early diagnosis of hypertension, coronary heart disease, diabetes and tumors. Recently, a large number of studies showed that miRNA can be used in diagnosis, assessment, and therapeutic target of OSAHS with its complications. This review summarizes the research progress on the role of miRNA in OSAHS with its complications.

[Key words] miRNA; obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; biomarkers; diagnosis

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)是一种常见的呼吸系统疾病, 由睡眠期间的上气道塌陷和阻塞引起^[1]。反复出现上气道塌陷会导致慢性间歇性低

氧(chronic intermittent hypoxia, CIH)血症、胸内压变化及睡眠结构紊乱, 进而产生组织缺氧、氧化应激、线粒体功能障碍、炎症和交感神经系统过度激活及其他不良后果^[2-3]。未经治疗的OSAHS常与心

[基金项目] 河北省2019年政府资助临床医学优秀人才培养项目

[作者简介] 黄家容, 硕士研究生, 主要从事阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治方面的研究

[通信作者] 平芬, E-mail: pingfen2003@126.com

血管疾病、代谢紊乱、认知功能障碍或恶性肿瘤有关^[4-5]。其主要症状包括白天嗜睡、打鼾、夜尿、晨起头痛、注意力不集中、记忆力减退,这些症状及相应的不良后果会增加交通事故的风险和社会与经济负担^[6-7]。近年OSAHS的成人患病率为2%~26%,儿童患病率为2%~10%;OSAHS患病率可随体重、年龄增加而升高;有研究报告中国、美国、巴西、印度等国居民OSAHS的患病率较高^[8-11]。OSAHS的早期诊断和治疗有利于减轻患者痛苦,降低医疗费用。OSAHS是由遗传和环境因素共同作用的疾病,其发病机制尚不明确^[12]。

微小核糖核酸(microRNA, miRNA)是一类高度保守的内源性非编码小分子单链RNA,长度为19~25个核苷酸,具有转录后调控基因表达的功能^[13-14]。miRNA通过与靶基因的3'端非翻译区特定位点结合,互补碱基配对,可诱导或阻止靶mRNA的降解或翻译^[15]。miRNA可通过与多个靶基因的相互作用,参与细胞增殖、组织分化、胚胎发育和细胞凋亡等过程^[16-17]。miRNA可存在于组织、血液、尿液或其他体液中,且具有稳定性强、易测量、操作简单、检测价格低等特点,可能成为疾病早期诊断、病情及预后评估的生物标志物^[18]。近年研究发现,miRNA的差异性表达与OSAHS的诊断、病情及预后评估相关,且可能参与了OSAHS的发生发展,有望成为OSAHS诊断的生物标志物及候选治疗靶点^[19-20]。

1 OSAHS中miRNA的表达

1.1 miRNA与OSAHS的发病机制 近年来相关研究发现,OSAHS具有间歇性缺氧(intermittent hypoxia, IH)和高碳酸血症的特点,与活性氧和活性氮(ROS/RNS)的产生及氧化应激增强有关^[21]。有研究显示,miRNA可直接调节缺氧、代谢及炎症因子等相关靶基因,进而参与OSAHS的发生发展。例如,Li等^[19]检测了OSAHS患者和健康对照组的miRNA表达情况,结果显示miR-485-5p、miR-107、miR-574-5p、miR-127-3p、miR-199-3p和miR-139-3p存在显著的差异表达;这些miRNA通过调节Akt/GSK-3 β 信号通路、PANK基因及缺氧诱导因子-1(HIF-1)等,可在氧化应激、代谢及缺氧中发挥关键作用。Hou等^[20]研究发现,let-7家族的miRNA可通过上调IL-6导致OSAHS的局部炎症。Liu等^[22]发现,miRNA可通过与靶基因结合调控LKB1/AMPK和S1P/Akt/eNOS信号通路,而这两种信号通路在OSAHS的发展中起关键作用。以上研究提示,miRNA与OSAHS的发生发展密切相关。

1.2 miRNA在OSAHS诊断中的应用 目前OSAHS诊断的“金标准”为多导睡眠图

(polysomnography, PSG),然而该方法价格昂贵、操作繁琐,需要整夜佩戴设备,易出现入睡困难和数据缺失的可能。因此,操作简单、成本低廉、容易获取的miRNA进入了国内外学者的视线。Santamaria-Martos等^[23]分析了OSAHS患者和健康个体的血浆miRNA表达情况,筛选出188种miRNA,发现miRNA-106a联合miRNA-186用于检测OSAHS最为稳定。Santamaria-Martos等^[24]对230例疑似OSAHS患者进行研究,结果显示OSAHS组miR-181a、miR-199b、miR-345、miR-133a、miR-340和miR-486-3p的循环浓度降低,认为上述miRNA可用于筛查OSAHS,且与阻塞性睡眠呼吸暂停筛查评分表(neck circumference, obesity, snoring, age, sex, NoSAS)联合使用可提高OSAHS的诊断效能。Slouka等^[25]比较了194例OSAHS患者和50例非OSAHS患者血浆miRNA,认为miR-499可能成为诊断OSAHS的新型生物标志物。高东艳等^[26]报道miR-223、IL-18诊断OSAHS的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.801、0.767,二者联合诊断的AUC为0.861,二者联合可较好地反映患者病情,为疾病的早期识别提供帮助。上述研究提示,miRNA在OSAHS的诊断中具有重要意义,有望成为诊断该病的新型生物标志物。

1.3 miRNA在OSAHS治疗中的应用 Chen等^[27]检测了40例重度OSAHS和20例单纯鼾症患者的miR-21-5p和miR-23-3p表达水平,结果显示OSAHS患者miR-21-5p和miR-23-3p的表达水平均低于单纯鼾症患者;体外实验显示miR-21-5p可通过抑制炎症相关基因的表达而减少细胞毒性和细胞凋亡,提示过表达miR-21-5p可能成为一种新的OSA治疗方法。Du等^[28]报道miR-224-5p可通过调节NLRP3/IL-1 β 途径减轻炎症反应。Chen等^[29]也报道过度表达的miR-15b-5p和miR-92b-3p可通过直接靶向PTGS1-NF- κ B-SP1信号转导而减轻氧化应激。因此,miRNA可通过不同途径为OSAHS的治疗提供可能。

上述研究显示,miRNA对OSAHS的发生发展、诊断及治疗具有重要价值。目前已有针对miRNA的模拟物或分子进入临床开发阶段。例如,miR-34和miR-122已分别用于治疗癌症和肝炎的临床实验^[30]。但临床上尚无miRNA在OSAHS中应用的报道,尚需进一步探索。miRNA与OSAHS的部分相关内容见表1。

2 OSAHS及相关并发症中miRNA的表达

OSAHS以IH、高碳酸血症和睡眠片段化为特征,同时可有炎症因子释放增加、交感神经激活,导致血管内皮损伤、代谢紊乱及肿瘤生长,故OSAHS与心脑血管疾病、肿瘤、糖尿病的发生密切

表1 miRNA与OSAHS的相关研究
Tab.1 Research on miRNA and OSAHS

miRNA	靶基因	作用	参考文献
miR-199-3p、miR-574-5p、miR-127-3p	HIF-1 α	调节缺氧	[19]
miR-139-5-p	Akt/GSK-3 β 通路	抑制细胞凋亡	[19]
miR-485-5p	HIF-3 α	调节缺氧	[19]
miR-107	HIF-1 β 、PANK	调节缺氧及脂质代谢	[19]
let-7	IL-6	促进炎症反应	[20]
miR-486	-	调节葡萄糖代谢	[24]
miR-340	MITF、MAPK	与黑色素瘤相关	[24]
miR-133a	-	调节心肌细胞增殖, 抑制心脏平滑肌基因表达	[24]
miR-499	Myh7b	保护心脏细胞	[25]
miR-223	STAT3、NLRP3	抑制炎症反应	[26]
miR-21-5p、miR-23-3p	TNF- α	减少细胞凋亡	[27]
miR-224-5p	NLRP3/IL-1 β 通路	减轻炎症反应	[28]
miR-15b-5p、miR-92b-3p	PTGS1-NF- κ B-SP1通路	减轻氧化应激	[29]

HIF-1 α . 缺氧诱导因子-1 α ; Akt/GSK-3 β 通路. 蛋白激酶B/糖原合成酶激酶-3 β 通路; HIF-3 α . 缺氧诱导因子-3 α ; HIF-1 β . 缺氧诱导因子-1 β ; PANK. 泛酸激酶; IL-6. 白细胞介素-6; MITF. 小眼畸形相关转录因子; MAPK. 丝裂原活化蛋白激酶; Myh7b. 肌球蛋白重链7b; STAT3. 转录激活因子; NLRP3. Nod样蛋白受体蛋白3; TNF- α . 肿瘤坏死因子- α ; NLRP3/IL-1 β 通路. NLR家族热蛋白域蛋白3/白细胞介素-1 β 通路; PTGS1-NF- κ B-SP1通路. 前列腺素内过氧化物合成酶1-核转录因子- κ B-转录因子特异性蛋白1通路; “-”示无数据

相关^[31-34]。越来越多的研究显示, 早期识别OSAHS不仅可减轻患者痛苦, 减少交通意外事故, 还可延缓疾病进展, 减少并发症的发生。随着研究的深入, 发现miRNA不仅可用于OSAHS的诊断和治疗, 也为OSAHS相关并发症的早期筛查和治疗提供了可能。

2.1 OSAHS与心血管并发症

2.1.1 OSAHS合并心血管疾病的治疗

目前miRNA与心血管疾病的关系已有较多研究报道, 但miRNA与OSAHS合并心血管疾病的研究相对较少。Chen等^[35]发现, IH后人脐静脉内皮细胞miR-193a-3p表达水平升高, 而抑制miR-193a-3p可通过靶向Fas凋亡抑制分子2(FIAM2)来保护血管内皮细胞免受IH诱导的损伤; 下调FAIM2表达可逆转miR-193a-3p在IH时的作用, 为治疗OSAHS相关心脏疾病提供了潜在的靶点。Bi等^[36]发现, 在CIH小鼠模型中, miR-30a显著上调, 进而通过抑制Beclin-1减弱内皮细胞的自噬。这可能是导致内皮细胞损伤和功能障碍的一个重要原因。在儿童患者中, Khalyfa等^[37]报道, miRNA-360可作为OSAHS和(或)肥胖儿童血管功能和心血管疾病风险的治疗靶点, 据此可为未来面临心血管疾病风险的儿童制定个性化的治疗策略。因此, miRNA为OSAHS合并心血管疾病的治疗提供了一个新方向。

2.1.2 OSAHS与高血压

Khalyfa等^[38]检测46例高血压合并OSAHS患者的结果显示, 有27种miRNA在反构型高血压患者中表达上调, 荧光定量PCR结果显示, miR-1234-3p、miR-1304-3p、miR-4313

和miR-940在OSAHS的夜间高血压中发挥了作用。外泌体miRNA可能成为OSAHS相关高血压的生物标志物和治疗靶点。Takeda等^[39]的体外实验发现, 在IH处理的肾小球旁细胞中miR-203表达下调, 上调了肾素和CD38的表达水平, 提示miR-203有可能用于OSAHS合并高血压的筛查。He等^[40]发现, miR-126a-3p在OSAHS高血压大鼠中表达下调, 外源性过表达miR-126a-3p可对抗CIH诱导的收缩压升高、氧化应激、炎症及心脏与腹主动脉血管重构, 提示miR-126a-3p可能是OSAHS高血压的潜在治疗靶点。Yang等^[41]发现, 在伴有高血压的OSAHS中患者, miR-26a-5p、miR-107表达下调, 而在单纯OSAHS和合并高血压的OSAHS患者中miR-126-3p表达下调, 提示miR-126-3p、miR-26a-5p和miR-107具有较好的预测价值, 可能成为OSAHS伴高血压的早期预警和诊断标志物。上述研究提示, miRNA参与了OSAHS合并高血压的发生发展, 可能成为OSAHS伴高血压新的治疗靶点和预后评估指标。

2.1.3 OSAHS与冠心病

Lv等^[42]发现, 在体外对人冠状动脉内皮细胞进行CIH处理后, miR-34a-5p呈过度表达, 并可抑制Bcl-2, 激活Beclin-1, 进而参与CIH诱导的自噬过程, 提示miR-34a-5p和(或)其下游靶基因可作为治疗CIH或OSAHS诱导的自噬的新靶点。Chen等^[43]发现, IH可诱导体外培养的心肌细胞损伤, 并导致miR-3574表达下调; miR-3574可通过与*Axin1*基因的3'非编码区结合而抑制其表达, miR-3574过表达则可通过靶向*Axin1*抑制IH诱导的心肌细胞凋亡; *Axin1*表达增强可部分逆

转miR-3574过表达对细胞损伤的影响。因此, miR-3574和Axin1可能成为治疗OSAHS相关心血管疾病的新靶点。Li等^[44]检测发现IH处理的心肌细胞胞外囊泡中63种miRNA存在差异表达, 其中miR125b-5p、miR-1a-3p、miR-22-3p、miR-23a-3p、miR-29a-3p和miR-494-3p表达上调, 主要参与Akt途径, 提示IH处理后的心肌细胞可抑制内皮细胞Akt/eNOS的表达, 显著损害内皮依赖的血管松弛, 为IH或OSAHS相关心血管并发症的诊断和治疗提供了有用线索。Lin等^[45]发现, IH条件下H9c2细胞中miR-146a-5p表达增加, 抑制miR-146a-5p对IH诱导的H9c2细胞损伤具有保护作用, 下调X连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)的表达可减轻miR-146a-5p对H9c2细胞的抑制作用, 提示miR-146a-5p和XIAP的检测有助于制定OSAHS相关心脏疾病的治疗策略。综上, 推测miRNA在OSAHS合并冠心病的发病过程中可发挥启动子作用, 因此, 靶向miRNA或其下游靶点可能成为OSAHS合并冠心病治疗研究的新方向。

2.1.4 OSAHS与动脉粥样硬化 Li等^[46]通过检测阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)患者的最大颈动脉内膜中层厚度(max-CIMT)和miR-664a-3p表达, 发现单纯OSA和伴max-CIMT增高的OSA患者miR-664a-3p表达水平明显高于健康对照组, 提示miR-664a-3p可作为OSAHS患者动脉粥样硬化的标志物。Du等^[47]通过小鼠实验发现, 在心肌梗死(MI)合并CIH的小鼠中miR-214-3p表达上调, 可抑制心脏CTRP9的表达, 加剧心脏重构, 提示可通过抑制miR-214-3p促进CTRP9的表达, 有望为抗MI合并OSA患者的病理重构提供新的治疗靶点。李坤等^[48]发现, OSAHS合并动脉粥样硬化患者血清miR-148a-5p、miR-365a-3p、miR-378c和miR-127-3p的表达上调, 可能是OSAHS患者发生动脉粥样硬化的早期预警标志。越来越多的证据显示, miRNA在OSAHS合并动脉粥样硬化中扮演着重要角色, 有望成为新的治疗靶点。

2.1.5 OSAHS与肺动脉高压(PAH) Hao等^[49]将小鼠暴露于CIH和常氧条件下, 发现miR-223在肺组织和肺动脉平滑肌细胞(PASMCs)中表达降低, 而miR-223可能通过调节胰岛素样生长因子1受体(IGF-1)和聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶-1(PARP-1)的表达参与肺动脉平滑肌细胞的增殖, 同时, 2-甲基雌二醇可通过调节miR-223减轻CIH诱导的PAH, 提示miR-223在CIH诱导PAH的过程中可能发挥重要作用。Xu等^[50]发现, OSAHS诱导的PAH大鼠miR-485-5p表达显著下调, 进一步研究显示, miR-485-5p过表达通过下调HIF3A的表达抑制PI3K/Akt信号通路, 可在体外减轻PASMCs的增殖和迁移, 并

在体内减轻OSAHS诱导的PAH。上述研究提示, miR-485-5p有望成为治疗OSAHS诱导PAH的一个新靶点。

2.2 OSAHS合并呼吸系统疾病 近年研究显示, IH会促进肿瘤生长, 提示OSAHS与肿瘤的发生发展有关^[51]。例如, Freitas等^[52]发现, 重度OSAHS与miR-1254和miR-320e的表达水平增加相关, 而miR-1254和miR-320e参与了多种癌症的发生。近期研究显示, miR-320b在肺癌合并OSAHS患者中呈低表达, IH可明显抑制miR-320b的表达, 但会导致肺癌细胞数目显著增加以及对周围血管和其他器官的破坏能力加强, 这是由于IH诱导的miR-320b下调通过泛素特异性肽酶37介导的Cdc10依赖性转录因子去泛素化促进了肺癌的发生^[53]。Zhang等^[54]采用二代测序技术检测暴露于常氧和IH的Lewis肺癌移植瘤小鼠肿瘤组织中差异性表达的miRNA, 发现IH组和常氧对照组之间共有485种miRNA呈差异表达, 其中154种miRNA上调, 331种miRNA下调, 提示这些差异表达的miRNA可能涉及OSA中肿瘤发生发展的分子机制。Almendros等^[55]研究了OSAHS患者的循环外来体对肿瘤恶性特性的影响, 结果显示, IH可使促肿瘤外泌体释放增加, 这不仅增强了肿瘤细胞增殖和迁移, 而且可破坏内皮屏障, 从而促进了肿瘤转移。上述研究提示, miRNA可能在OSAHS加重肺肿瘤进展的机制中发挥重要作用。

2.3 OSAHS合并糖尿病 Uchiyama等^[56]发现, IH应激时脂肪细胞的miR-452表达下调, 导致抵抗素、肿瘤坏死因子- α 和C-C基序趋化因子配体-2(CCL2)水平升高, 造成胰岛素抵抗和胰岛素敏感性降低, 提示miRNA-452可能在这些基因表达的调节中起关键作用, 有望用于OSAHS糖尿病的早期识别。林浩辉等^[57]发现, miR-24、血糖及C肽在健康对照组、OSAHS组、OSAHS合并肥胖组中呈进行性升高的趋势, 提示miR-24可能参与了OSAHS介导的胰岛 β 细胞功能损伤, 可作为OSAHS糖尿病早期识别的潜在生物标志物。何金花等^[58]的研究显示, miR-34a、沉默信息调节因子-1(SIRT-1)单独检测诊断2型糖尿病合并OSAHS的AUC分别为0.846、0.835, 二者联合诊断的AUC为0.935, 提示检测miR-34a与SIRT-1水平对临床上诊断2型糖尿病合并OSAHS可能具有一定的参考价值。总之, miRNA在早期识别OSAHS合并糖尿病中具有重要的临床意义。

2.4 OSAHS合并认知功能障碍 Targa等^[59]检测了17例阿尔茨海默病和12例阿尔茨海默病合并OSAHS患者的miRNA表达情况, 结果显示, 5种差异表达的miRNA(miR-26a-5p、miR-30a-3p、miR-374a-5p、

miR-377-3p和miR-545-3p)与OSA严重程度相关,其AUC为0.95,提示血浆miRNA与阿尔茨海默病患者OSAHS的存在有关。Ren等^[60]报道,IH对大鼠认知功能的损害比持续性低氧更严重,IH大鼠miR-125b表达下调,p38MAPK表达上调;体外实验显示,miR-125b表达下调和p38MAPK表达上调可促进细胞凋亡,并抑制其存活和增殖,靶向p38MAPK的miR-125b可能参与改善IH大鼠的学习、记忆和认知能力,为治疗IH性痴呆提供了理论依据。Gao等^[61]

发现,miR-26b在IH损伤后1、2、4周大鼠海马区呈持续高表达,而miR-207在IH后各时间点持续低表达,推测miR-26b和miR-207可能在IH所致认知功能障碍的复杂病理过程中起一定作用,提示miR-26b和miR-207可能参与了OSAHS所致的认知损害。因此,表达上调或下调的miRNA通过调控不同的信号通路,可能用于OSAHS合并认知功能障碍的诊断与治疗。miRNA与OSAHS并发症的相关研究见表2。

表2 miRNA与OSAHS并发症的相关研究

Tab.2 Research on miRNA and complications of OSAHS

miRNA	靶基因	作用	参考文献
miR-193a-3p	FIAM2	保护血管内皮细胞	[34]
miR-30a	Beclin-1	减轻内皮细胞自噬	[35]
miRNA-360	-	调节内皮细胞	[36]
miR-203	CD38-cADPR通路	调节肾素产生和释放	[38]
miR-126a-3p	HIF-1 α	调节氧化应激	[39]
miR-26a	TRPC6	抵抗内皮细胞凋亡	[40]
miR-34a-5p	Beclin-1	调节内皮细胞自噬	[41]
miR-3574	Axin1	调节心肌细胞凋亡	[42]
miR125b-5p、miR-1a-3p、miR-22-3p、miR-23a-3p、miR-29a-3p、miR-494-3p	Akt通路	调节内皮细胞	[43]
miR-146a-5p	XIAP	保护心肌细胞	[44]
miR-664a-3p	-	调节炎症反应	[45]
miR-214-3p	CTRP9	促进心脏重构	[46]
miR-223	IGF1R、PARP	参与肺动脉平滑肌细胞的增殖	[48]
miR-485-5p	PI3K/Akt通路	减少肺动脉平滑肌细胞增殖和迁移	[49]
miR-320b	USP37/CDT1轴	抑制肿瘤增殖和侵袭	[52]
miR-452	CCL2	调节胰岛素	[55]
miR-24	-	调节胰岛 β 细胞功能	[56]
miR-125b	p38MAPK	促进细胞凋亡	[59]

FIAM2. Fas凋亡抑制因子2; Beclin-1. 自噬相关蛋白; CD38-cADPR通路. CD38-环腺苷二磷酸核糖通路; TRPC6. 瞬时感受器电位通道6; Axin1. 轴抑制因子1; XIAP. X连锁凋亡抑制蛋白; Akt通路. 蛋白激酶B通路; CTRP9. 肿瘤坏死因子相关蛋白9; IGF1R. 胰岛素样生长因子1受体; PARP. 聚腺苷酸二磷酸核糖转移酶-1; PI3K/Akt通路. 磷酸肌醇-3激酶/蛋白激酶B信号通路; USP37/CDT1轴. 泛素特异性肽酶37/Cdc10依赖性转录因子轴; CCL2. C-C基序趋化因子配体-2; p38MAPK. p38丝裂原活化蛋白激酶;“-”示无数据

3 总结与展望

综上所述,miRNA可通过调控靶基因参与胚胎发育和细胞增殖、分化、凋亡等,与OSAHS的发生发展密切相关,同时miRNA的表达水平也发生相应变化。miRNA在OSAHS患者中的表达变化及调节作用使其有望成为OSAHS诊断、治疗的新型生物标志物,如miRNA-106a、miRNA-186、miR-21-5p、miR-223、miRNA-92a等,可作为OSAHS早期诊断、治疗和预后评估的参考指标。miRNA也可作为OSAHS合并早期心血管疾病、呼吸系统疾病、糖尿病、认知功能障碍的潜在生物标志物。OSAHS可能存在多种miRNA标志物,加之目前miRNA与OSAHS及相

关并发症的研究多数尚处于早期阶段,如何筛选高效的检测指标、降低检测成本及提高早期诊断的敏感度与特异度,尚有待进一步探索。miRNA相关研究的不断进步有望推动OSAHS及其并发症的早期发现、早期诊断和早期治疗。

【参考文献】

- [1] Zhang X, Wang S, Xu H, *et al.* Metabolomics and microbiome profiling as biomarkers in obstructive sleep apnoea: a comprehensive review[J]. *Eur Respir Rev*, 2021, 30(160): 200220.
- [2] Mesarwi OA, Loomba R, Malhotra A. Obstructive sleep apnea, hypoxia, and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(7): 830-841.
- [3] Bikov A, Meszaros M, Schwarz EI. Coagulation and fibrinolysis

- in obstructive sleep apnoea[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 2834.
- [4] Osman AM, Carter SG, Carberry JC, *et al.* Obstructive sleep apnea: current perspectives[J]. *Nat Sci Sleep*, 2018, 10: 21-34.
 - [5] Zeng XJ, Wen HZ, Zhu HH, *et al.* Correlation between atrial arrhythmia and V1 lead P wave terminal potential and left atrial diameter in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Med J Chin PLA*, 2020, 45(6): 627-632. [曾晓杰, 温华知, 朱红红, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者房性心律失常与V₁导联P波终末电势及左心房直径的相关性[J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(6): 627-632.]
 - [6] Patel SR. Obstructive sleep apnea[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 171(11): ITC81-ITC96.
 - [7] Leger D, Stepnowsky C. The economic and societal burden of excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Med Rev*, 2020, 51: 101275.
 - [8] Tsukada E, Kitamura S, Enomoto M, *et al.* Prevalence of childhood obstructive sleep apnea syndrome and its role in daytime sleepiness[J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0204409.
 - [9] Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, *et al.* Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review[J]. *Sleep Med Rev*, 2017, 34: 70-81.
 - [10] Loo GH, Rajan R, Mohd Tamil A, *et al.* Prevalence of obstructive sleep apnea in an Asian bariatric population: an underdiagnosed dilemma[J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2020, 16(6): 778-783.
 - [11] Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, *et al.* Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(8): 687-698.
 - [12] Szily M, Tarnoki AD, Tarnoki DL, *et al.* Genetic influences on the onset of obstructive sleep apnoea and daytime sleepiness: a twin study[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1): 125.
 - [13] Salimnejad K, Khorram Khorshid HR, Soleymani Fard S, *et al.* An overview of microRNAs: biology, functions, therapeutics, and analysis methods[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5451-5465.
 - [14] Lu TX, Rothenberg ME. MicroRNA[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4): 1202-1207.
 - [15] Anfossi S, Babayan A, Pantel K, *et al.* Clinical utility of circulating non-coding RNAs - an update[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(9): 541-563.
 - [16] Chen L, Heikkinen L, Wang C, *et al.* Trends in the development of miRNA bioinformatics tools[J]. *Brief Bioinform*, 2019, 20(5): 1836-1852.
 - [17] Liu JB, Lin XY, Li WL, *et al.* Effect of miR-205 expression in cervical squamous cell carcinoma on cancer cell migration and invasion[J]. *Med J Chin PLA*, 2022, 47(7): 694-700. [刘建兵, 林晓雨, 李文龙, 等. miR-205在宫颈鳞癌中的表达及其对癌细胞迁移、侵袭能力的影响[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(7): 694-700.]
 - [18] Wu Y, Li Q, Zhang R, *et al.* Circulating microRNAs: biomarkers of disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 516: 46-54.
 - [19] Li K, Wei P, Qin Y, *et al.* MicroRNA expression profiling and bioinformatics analysis of dysregulated microRNAs in obstructive sleep apnea patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(34): e7917.
 - [20] Hou J, Zhao L, Yan J, *et al.* MicroRNA expression profile is altered in the upper airway skeletal muscle tissue of patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(9): 4163-4182.
 - [21] Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia--revisited--the bad ugly and good: implications to the heart and brain[J]. *Sleep Med Rev*, 2015, 20: 27-45.
 - [22] Liu Z, Ai L, Li R, *et al.* Analysis of miRNA expression profile in lung tissues of an intermittent hypoxia rat model[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2021, 294: 103741.
 - [23] Santamaria-Martos F, Benitez I, Zapater A, *et al.* Identification and validation of circulating miRNAs as endogenous controls in obstructive sleep apnea[J]. *PLoS One*, 2019, 14(3): e0213622.
 - [24] Santamaria-Martos F, Benitez I, Ortega F, *et al.* Circulating microRNA profile as a potential biomarker for obstructive sleep apnea diagnosis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13456.
 - [25] Slouka D, Windrichova J, Rezackova H, *et al.* The potential of miR-499 plasmatic level as a biomarker of obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Biomark Med*, 2021, 15(12): 1011-1019.
 - [26] Gao DY, Liu WY, Dong N. Changes in levels of serum miR-223 and IL-18 in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome patients and their clinical significance[J]. *Shandong Med J*, 2021, 26(1): 35-39. [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, 26(1): 35-39.]
 - [27] Chen YC, Hsu PY, Su MC, *et al.* miR-21-5p under-expression in patients with obstructive sleep apnea modulates intermittent hypoxia with re-oxygenation-induced-cell apoptosis and cytotoxicity by targeting pro-inflammatory TNF-alpha-TLR4 signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 999.
 - [28] Du P, Wang J, Han Y, *et al.* Blocking the LncRNA MALAT1/miR-224-5p/NLRP3 axis inhibits the hippocampal inflammatory response in T2DM with OSA[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 97.
 - [29] Chen YC, Hsu PY, Su MC, *et al.* MicroRNA sequencing analysis in obstructive sleep apnea and depression: anti-oxidant and MAOA-inhibiting effects of miR-15b-5p and miR-92b-3p through targeting PTGS1-NF-kappaB-SP1 signaling[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(11): 1854.
 - [30] Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(3): 203-222.
 - [31] Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive sleep apnea and diabetes: a state of the art review[J]. *Chest*, 2017, 152(5): 1070-1086.
 - [32] Seijo LM, Perez-Warnisher MT, Giraldo-Cadavid LF, *et al.* Obstructive sleep apnea and nocturnal hypoxemia are associated with an increased risk of lung cancer[J]. *Sleep Med*, 2019, 63: 41-45.
 - [33] Catalan Serra P, Soler X. Obstructive sleep apnea and cardiovascular events in elderly patients[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2022, 16(2): 197-210.
 - [34] Shieu MM, Dunietz GL, Paulson HL, *et al.* The association between obstructive sleep apnea risk and cognitive disorders: a population-based study[J]. *J Clin Sleep Med*, 2022, 18(4): 1177-1185.
 - [35] Chen Q, Lin G, Huang J, *et al.* Inhibition of miR-193a-3p protects human umbilical vein endothelial cells against intermittent hypoxia-induced endothelial injury by targeting FAIM2[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(2): 1899-1909.
 - [36] Bi R, Dai Y, Ma Z, *et al.* Endothelial cell autophagy in chronic

- intermittent hypoxia is impaired by miRNA-30a-mediated translational control of Beclin-1[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 4214-4224.
- [37] Khalyfa A, Kheirandish-Gozal L, Khalyfa AA, *et al.* Circulating plasma extracellular microvesicle microRNA cargo and endothelial dysfunction in children with obstructive sleep apnea[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(9): 1116-1126.
- [38] Khalyfa A, Gozal D, Chan WC, *et al.* Circulating plasma exosomes in obstructive sleep apnoea and reverse dipping blood pressure[J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(1): 1901072.
- [39] Takeda Y, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, *et al.* Intermittent hypoxia upregulates the renin and CD38 mRNAs in renin-producing cells *via* the downregulation of miR-203[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 10127.
- [40] He L, Liao X, Zhu G, *et al.* miR-126a-3p targets HIF-1 α and alleviates obstructive sleep apnea syndrome with hypertension[J]. *Hum Cell*, 2020, 33(4): 1036-1045.
- [41] Yang X, Niu X, Xiao Y, *et al.* MiRNA expression profiles in healthy OSAHS and OSAHS with arterial hypertension: potential diagnostic and early warning markers[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 194.
- [42] Lv X, Wang K, Tang W, *et al.* miR-34a-5p was involved in chronic intermittent hypoxia-induced autophagy of human coronary artery endothelial cells *via* Bcl-2/beclin 1 signal transduction pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(11): 18871-18882.
- [43] Chen Q, Lin G, Chen Y, *et al.* miR-3574 ameliorates intermittent hypoxia-induced cardiomyocyte injury through inhibiting Axin1[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(6): 8068-8077.
- [44] Li Y, Zhang H, Du Y, *et al.* Extracellular vesicle microRNA cargoes from intermittent hypoxia-exposed cardiomyocytes and their effect on endothelium[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 548: 182-188.
- [45] Lin G, Huang J, Chen Q, *et al.* miR-146a-5p mediates intermittent hypoxia-induced injury in H9c2 cells by targeting XIAP[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 6581217.
- [46] Li K, Chen Z, Qin Y, *et al.* MiR-664a-3p expression in patients with obstructive sleep apnea: A potential marker of atherosclerosis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(6): e9813.
- [47] Du Y, Wang X, Li L, *et al.* miRNA-mediated suppression of a cardioprotective cardiokine as a novel mechanism exacerbating post-MI remodeling by sleep breathing disorders[J]. *Circ Res*, 2020, 126(2): 212-228.
- [48] Li K, Chen ZT, Qin YW, *et al.* Expression profiles of microRNA related to atherosclerosis in patients with OSA[J]. *J Clin Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2019, 33(4): 304-310. [李坤, 陈志婷, 秦彦文, 等. OSA患者动脉粥样硬化相关microRNA的表达谱探索分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(4): 304-310.]
- [49] 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.
- [50] Xu Y, Hu T, Ding H, *et al.* miR-485-5p alleviates obstructive sleep apnea syndrome with hypertension by inhibiting PI3K/AKT signaling pathway *via* downregulating HIF3A expression[J]. *Sleep Breath*, 2022. doi: 10.1007/s11325-022-02580-8.
- [51] Nieto FJ, Peppard PE, Young T, *et al.* Sleep-disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(2): 190-194.
- [52] Freitas LS, Silveira AC, Martins FC, *et al.* Severe obstructive sleep apnea is associated with circulating microRNAs related to heart failure, myocardial ischemia, and cancer proliferation[J]. *Sleep Breath*, 2020, 24(4): 1463-1472.
- [53] Li W, Huang K, Wen F, *et al.* Intermittent hypoxia-induced downregulation of microRNA-320b promotes lung cancer tumorigenesis by increasing CDT1 *via* USP37[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 24: 528-541.
- [54] Zhang XB, Lin XL, Wu XY, *et al.* Differential expression of microRNAs in xenografted Lewis lung carcinomas subjected to intermittent hypoxia: a next-generation sequence analysis[J]. *Transl Cancer Res*, 2020, 9(7): 4354-4365.
- [55] Almendros I, Khalyfa A, Trzepizur W, *et al.* Tumor cell malignant properties are enhanced by circulating exosomes in sleep apnea[J]. *Chest*, 2016, 150(5): 1030-1041.
- [56] Uchiyama T, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, *et al.* Intermittent hypoxia up-regulates CCL2, RETN, and TNF α mRNAs in adipocytes *via* down-regulation of miR-452[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8): 1960.
- [57] Lin HH, Su J, Zheng WQ, *et al.* Study of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome-induced pancreatic β -cell dysfunction based on miR-24 expression[J]. *Jiangxi Med J*, 2021, 56(9): 1358-1361. [林浩辉, 苏杰, 郑伟强, 等. 基于miRNA-24表达探讨阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者胰岛 β 细胞功能受损状况的研究[J]. *江西医药*, 2021, 56(9): 1358-1361.]
- [58] He JH, Liu DF, Gao LJ, *et al.* Detection and significance of miR-34a and SIRT1 levels in patients with type 2 diabetes mellitus and OSAHS[J]. *Int J Lab Med*, 2021, 42(8): 1006-1009. [何金花, 刘丹枫, 高丽娟, 等. 2型糖尿病合并OSAHS患者miR-34a、SIRT1水平的检测及意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(8): 1006-1009.]
- [59] Targa A, Dakterzada F, Benitez ID, *et al.* Circulating microRNA profile associated with obstructive sleep apnea in Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(11): 4363-4372.
- [60] Ren H, Qiu W, Lu Q, *et al.* Potential contribution of microRNA-125b targeting p38MAPK to relieving intermittent hypoxia-induced dementia of rat models[J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 64: 234-241.
- [61] Gao H, Han Z, Huang S, *et al.* Intermittent hypoxia caused cognitive dysfunction relate to miRNAs dysregulation in hippocampus[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 335: 80-87.

(责任编辑: 蒋铭敏)