

老年 OSAHS 并发急性脑梗死患者决策功能障碍与血清低氧诱导因子-1 的关系

樊蕴辉, 李立群, 郭霞, 张馨, 王红阳

华北理工大学附属医院呼吸内科, 河北 唐山 063000

摘要: **目的** 分析老年阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 并发急性脑梗死患者决策功能障碍血清低氧诱导因子-1 (HIF-1) 的相关性, 为 OSAHS 急性脑梗死患者认知障碍的早期识别提供依据。 **方法** 以 2013 年 3 月-2014 年 10 月华北理工大学附属医院确诊的 328 例 OSAHS 并发脑梗死患者为研究对象。根据爱荷华赌博任务 (IGT) 评测分为无和决策障碍组, 对两组患者年龄、性别、饮酒、文化程度、梗死部位、OSAHS 程度、是否合并慢性疾病以及 HIF-1 等决策障碍的潜在因素进行单因素和多因素分析; 运用 χ^2 检验和 Pearson 法分析决策功能障碍与血清 HIF-1 的相关性。 **结果** 单因素分析和 logistic 回归分析显示梗死部位在基底节 ($OR=2.227, 95\%CI: 1.507 \sim 3.291, P=0.000$)、OSAHS 程度高 ($OR=1.676, 95\%CI: 1.194 \sim 2.353, P=0.003$)、合并慢性疾病 ($OR=1.656, 95\%CI: 1.120 \sim 2.449, P=0.011$)、高水平 HIF-1 ($OR=1.701, 95\%CI: 1.147 \sim 2.764, P=0.032$) 是 OSAHS 并发急性脑梗死患者决策障碍的主要危险因素; 高 HIF-1 水平额叶梗死、轻度 OSAHS、合并有慢性疾病的 OSAHS 并发急性脑梗死患者决策功能障碍发生风险, 显著高于非高 HIF-1 水平额叶梗死、轻度 OSAHS、合并有慢性疾病的患者 ($RR=1.412, 1.350, 1.264$), 差异有统计学意义 (均 $P<0.01$)。Pearson 相关分析显示 HIF-1 水平与 IGT 各阶段及总分评分呈显著负相关 (均 $P<0.05$)。 **结论**

梗死部位、OSAHS 程度、慢性疾病以及高 HIF-1 水平是老年 OSAHS 并发急性脑梗死患者决策功能障碍的独立危险因素; HIF-1 水平与决策障碍程度有关。

关键词: 阻塞性睡眠呼吸暂停; 脑梗死; 决策障碍; 低氧诱导因子-1

中图分类号: R563 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2017)05-0540-04 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2017.05.008

Relationship between decision-making dysfunction and serum hypoxia inducible factor-1 in elderly patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome complicated by acute cerebral infarction

FAN Yun-hui, LI Li-qun, GUO Xia, ZHANG Xin, WANG Hong-yang

Department of Respiratory Medicine, the Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China

Corresponding author: WANG Hong-yang, E-mail: szg123@163.com

Abstract: **Objective** To analyze the correlation between decision-making dysfunction and serum hypoxia inducible factor-1 (HIF-1) in elderly patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) complicated by acute cerebral infarction (ACI), so as to provide a basis for early identifying decision-making dysfunction in them. **Methods** Three hundred and twenty-eight OSAHS patients with ACI confirmed in the Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology from March 2013 to October 2014 were recruited as the research objects, and divided into decision-making non-impairment group and decision-making impairment group according to the assessment of Iowa Gambling Task (IGT). Univariate and multivariate analyses were performed to analyze the potential factors of decision-making dysfunction, including age, gender, alcohol consumption, education background, infarct site, OSAHS degree, complication with chronic diseases and serum HIF-1. Chi square test and Pearson analysis were employed for analyzing the correlation between decision-making dysfunction and serum HIF-1. **Results** Univariate and multivariate regression analyses displayed that infarct site at basal ganglia ($OR=2.227, 95\%CI: 1.507 \sim 3.291, P=0.000$), high OSAHS degree ($OR=1.676, 95\%CI: 1.194 \sim 2.353, P=0.003$), complication with chronic diseases ($OR=1.656, 95\%CI: 1.120 \sim 2.449, P=0.011$) and high HIF-1 level ($OR=1.701, 95\%CI: 1.147 \sim 2.764, P=0.032$) were the major risk factors for decision-making impairment in the OSAHS patients complicated by ACI. Those who had frontal lobe infarction, mild OSAHS or

基金项目: 河北省卫生厅医学项目 (20150515)

作者简介: 樊蕴辉 (1978-), 河北唐山人, 硕士, 主治医师, 主要从事老年慢性疾病研究工作。

通信作者: 王红阳, 女, E-mail: szg123@163.com。

complication of chronic diseases had higher risk of decision-making dysfunction in the subgroup with higher serum HIF-1 level than that with lower one ($RR=1.412$, $RR=1.350$, $RR=1.264$, all $P<0.01$). Pearson correlation analysis revealed that serum HIF-1 level was significantly negatively correlated with the stage score and total score of IGT (all $P<0.05$). **Conclusions** Infarct site, OSAHS degree, chronic diseases and high level of serum HIF-1 are independent risk factors for decision-making dysfunction in the elderly patients with OSAHS complicated by ACI. Serum HIF-1 level is related to the degree of decision-making dysfunction.

Key words: obstructive sleep apnea hypopnea; cerebral infarction; decision-making dysfunction; hypoxia inducible factor-1

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 属于一种睡眠呼吸障碍类疾患,国内在 60 岁以上老年人的发病率为 20%~40%^[1]。OSAHS 患者因反复低氧-复氧以及睡眠结构被破坏,可导致全身多个器官损害。近期,临床资料显示 OSAHS 与脑梗死之间关系密切,不仅增加脑梗死的病发率、死亡率,且 OSAHS 患者发生脑梗死后遗留的认知障碍显著^[2-3],对后期的康复及生活质量造成严重影响,因此早期识别 OSAHS 并发脑梗死认知障碍的变化有重要临床意义。低氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 是一种重要机体缺氧应急蛋白,参与缺氧/缺血脑损伤病理进程,与神经功能障碍形成有关^[4]。但 HIF-1 与 OSAHS 并发脑梗死认知障碍变化的关系,报道尚少。本文以 OSAHS 并发急性脑梗死患者为研究对象,结合目前存在的危险因素 (包括年龄、性别、梗死部位、OSAHS 程度等),通过多因素回归及相关分析来论证 HIF-1 与 OSAHS 并发急性脑梗死患者决策功能 (决策功能是个体对某一具体事件作出适当选择的过程,包含了记忆、智力、学习等基本心理活动) 障碍发展的相关性,旨在为 OSAHS 并发急性脑梗死患者后认知障碍的临床诊疗策略提供可供参考的循证医学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2013 年 3 月-2014 年 10 月本院神经内科经 CT 或 MRI 证实为脑梗死,经多导睡眠仪进行睡眠监测 (PSG) 确诊的 328 例 OSAHS 患者为研究对象。纳入及排除标准: (1) 纳入标准: 均符合 2010 中国急性缺血性脑卒中诊治指南中脑梗死的诊断依据^[5],并经头颅 CT 或 MRI 证实。OSAHS 的诊断及严重程度分类标准: 参照 2012 年中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组制定的 OSAHS 诊治指南 (草案)^[6]。 (2) 排除标准: 卒中前有缺氧性疾病者; 卒中前有严重精神疾病者; 发病 2~3 周内有意志障碍、严重构音障碍、失语、耳聋和严重的视力障碍而影响检查者; 色盲或色弱者; 已确诊为糖尿病患者; 蛛网膜下腔出血者; 不能理解或完成测试者。

1.2 研究工具

1.2.1 多导睡眠图监测 (polysomnography, PSG) 受试者采用澳大利亚 Compumedics 公司生产的便携式多导睡眠监测仪进行连续 7 h 的 PSG 监测,选择呼吸紊乱指数 (apnea hypoventilation index, AHI) 反映患者 OSAHS 的客观严重程度。AHI: 5~20 次/h 为轻度, AHI: 21~40 次/h 属中度, AHI ≥ 41 次/h 属重度; 检查者试验前 1 周禁用兴奋、催眠类药物。

1.2.2 临床量表测评 内容包括: 姓名、性别、年龄、身高、体重、吸烟和饮酒情况 (吸烟 6 个月以上, 每天吸烟 >10 支者为吸烟人群; 饮酒超过 6 个月, 摄入酒精量至少每天 30 g 或每周 210 g 者为酗酒人群); 文化程度、既往病史 (是否合并高血压、心脏病、糖尿病等慢性疾病)、梗死部位 (基底节、其他)。

1.2.3 决策功能测评 采用计算机版本的爱荷华赌博任务 (Iowa Gambling Task, IGT) 评测。IGT 是一种模拟实际生活场景的实验室博弈任务, 最开始是纸质版, 后来出现了该范式的计算机版本, 既简化了实验, 又为研究决策的神经机制提供了便利。大量应用于研究临床疾病, 如研究脑梗死、注意缺陷多动障碍儿童、精神病患者、网络成瘾者的决策功能^[7-8]。IGT 最大的特点是可以模拟真实问题的情境来提高测验的理论的真实性及有效性, 在很大程度上反映现实生活任务所需要的决策功能; 实际操作中, IGT 检测对环境要求不高, 任务简单有趣, 不易受外界因素的干扰, 只要可以听懂简单的提示语, 患者就能完成该项评测。

计算机版本的 IGT 评测程序如下: 在屏幕最上呈现四张纸牌, 分别用牌 1、牌 2、牌 3 和牌 4 标记。统计指标: 将 100 次选择分为 5 个阶段, 从开始起, 每 20 次选择为 1 个决策阶段, 计算每个决策阶段中的净分数也就是有利纸牌 (3+4) 的选择次数减掉不利纸牌 (1+2) 的选择次数。以所有研究对象的 IGT 总净分数分的平均数大小为界值分为有决策功能障碍者和无决策功能障碍者。

1.2.4 血清 HIF-1 检测 所有患者于入院后次日清晨取空腹静脉血 5 ml 注入含 EDTA 的抗凝管中混匀, 分离血清, 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测患者血

清中的 HIF-1 水平,根据本文中 HIF-1 平均值,将 \geq 平均值的定义为 HIF-1 高水平组; $<$ 平均值的定义为 HIF-1 非高水平组。

1.3 统计学处理 所有数据采用 SPSS17.0 统计软件进行分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料以频数表示;分别采用 t 检验、 χ^2 检验、logistic 回归分析和 Pearson 相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 有、无决策功能障碍老年 OSAHS 并发急性脑梗死患者各因素的比较

| 组别 | 例数 | 年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$) | 性别(女) (n , %) | 文化程度(>9 年) (n , %) | 吸烟 (n , %) | 饮酒 (n , %) | 额叶梗死 (n , %) | OSAHS 程度 (次/h, $\bar{x}\pm s$) | 合并慢性疾病 (n , %) | HIF-1 水平 (ng/L, $\bar{x}\pm s$) |
|--------------|-----|----------------------------|---------------------|--------------------------|------------------|------------------|--------------------|------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|
| 无决策功能障碍 | 150 | 60.92 \pm 10.35 | 68(45.3) | 58(38.6) | 82(54.6) | 38(25.3) | 60(40.0%) | 13.92 \pm 4.35 | 78(52.0%) | 40.54 \pm 5.36 |
| 有决策功能障碍 | 178 | 61.16 \pm 9.47 | 62(34.8) | 44(24.7) | 96(53.9) | 56(31.5) | 96(53.9%) | 26.78 \pm 9.32 | 112(62.9%) | 51.21 \pm 9.19 |
| χ^2/t 值 | | 0.22 | 0.738 | 0.751 | 0.010 | 0.059 | 5.616 | -3.54 | 4.582 | -12.877 |
| P 值 | | 0.82 | 0.391 | 0.404 | 0.919 | 0.808 | 0.018 | 0.01 | 0.032 | 0.00 |

2.2 老年 OSAHS 并发急性脑梗死患者决策功能障碍影响因素的 logistic 回归分析 以有无决策功能障碍(有=1,无=0)作为因变量,单因素分析中有统计学意义的四个变量梗死部位(基底节=1,其他=0)、OSAHS 程度(AHI>20=1,AHI \leq 20=0)、慢性病(合并=1,无=0)、HIF-1(高水平=1,非高水平=0)自变量,判定标准 $P=0.05$,结果显示梗死部位(基底节)、OSAHS 程度(AHI>20)、合并慢性病、高水平 HIF-1 是老年 OSAHS 并发急性脑梗死患者决策功能障碍的影响因素。见表 2。

表 2 老年 OSAHS 并发急性脑梗死患者决策功能障碍影响因素的 logistic 回归分析

| 因素 | β | Wald χ^2 值 | P 值 | OR 值 | 95%CI | |
|----------|---------|-----------------|-------|-------|-------|-------|
| | | | | | 下限 | 上限 |
| 梗死部位 | 0.801 | 16.134 | 0.000 | 2.227 | 1.507 | 3.291 |
| OSAHS 程度 | 0.516 | 8.914 | 0.003 | 1.676 | 1.194 | 2.353 |
| 慢性病 | 0.505 | 6.393 | 0.011 | 1.656 | 1.120 | 2.449 |
| HIF-1 | 0.531 | 4.597 | 0.032 | 1.701 | 1.147 | 2.764 |
| 常量 | -3.934 | 9.461 | 0.002 | 0.020 | | |

2.3 HIF-1 水平与老年 OSAHS 并发急性脑梗死患者决策功能障碍发生的关系 高 HIF-1 水平额叶梗死、轻度 OSAHS、合并有慢性疾病的 OSAHS 并发急性脑梗死患者决策功能障碍发生风险,显著高于非高 HIF-1 水平额叶梗死、轻度 OSAHS、合并有慢性疾病的患者(均 $P<0.01$),见表 3。Pearson 相关分析结果显示 HIF-1 水平与 IGT 各阶段及总评分呈显著负相关(均 $P<0.01$),见表 4。

2 结果

2.1 有、无决策功能障碍的老年 OSAHS 并发急性脑梗死患者影响因素的比较 经 IGT 比较,328 例老年 OSAHS 并发急性脑梗死患者中,有决策功能障碍的患者有 178 例,占 54.3%。有、无决策功能障碍两组患者在梗死部位、OSAHS 程度、是否合并慢性疾病以及 HIF-1 水平方面比较,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 1。

表 3 额叶、轻度 OSAHS 和合并慢性病的高 HIF-1 和非高 HIF-1 水平老年 OSAHS 并发急性脑梗死患者决策障碍发生情况比较

| 组别 | 例数 | 高 HIF-1 (n , %) | 非高 HIF-1 水 平(n , %) | χ^2 值 | P 值 | RR | 95%CI |
|----------|-----|-----------------------|---------------------------|------------|-------|-------|-------------|
| 额叶 | 156 | | | | | | |
| 有决策障碍者 | 116 | 76(95) | 40(52.6) | 6.59 | 0.010 | 1.412 | 1.25~1.771 |
| 无决策障碍者 | 40 | 4(5) | 36(47.4) | | | | |
| 轻度 OSAHS | 268 | | | | | | |
| 有决策障碍者 | 128 | 70(80.5) | 58(32.4) | 7.16 | 0.007 | 1.350 | 1.098~1.699 |
| 无决策障碍者 | 140 | 17(19.5) | 123(67.6) | | | | |
| 慢性疾病 | 190 | | | | | | |
| 有决策障碍者 | 163 | 104(95.4) | 59(72.8) | 4.19 | 0.032 | 1.264 | 1.125~1.900 |
| 无决策障碍者 | 27 | 5(4.6) | 22(27.2) | | | | |

表 4 老年 OSAHS 并发急性脑梗死患者 IGT 评分与 HIF-1 水平的相关性分析

| IGT 项目 | HIF-1 (ng/L) | |
|--------|--------------|-------|
| | r 值 | P 值 |
| 第一阶段 | -0.495 | 0.000 |
| 第二阶段 | -0.306 | 0.000 |
| 第三阶段 | -0.388 | 0.000 |
| 第四阶段 | -0.429 | 0.000 |
| 第五阶段 | -0.493 | 0.000 |
| 总净分数 | -0.684 | 0.000 |

3 讨论

本研究中老年 OSAHS 并发急性脑梗死患者决策功能障碍发生比例为 54.3%,与国内外相关报道基本一致^[9]。临床资料报道老年 OSAHS 或脑梗死患者认知障碍的发生受多方面因素影响,吴永斌等^[10]对 150 例脑梗死患者进行认知功能评测,发现年龄、吸烟、高

血脂、糖尿病是脑梗死后痴呆的危险因素($OR=1.107$ 、 1.961 、 1.146 、 1.148 , $P<0.05$);李振华等^[11]通过病例对照组研究指出文化程度、反复低氧、睡眠紊乱直接影响着 OSAHS 患者的认知能力。本研究中入组的人群均为老年患者,年龄相对集中在 65 岁左右,同时这部分老年人文化程度大多为初中水平,因而本研究中年龄、性别及文化程度等未表现出对老年 OSAHS 并发急性脑梗死患者决策功能障碍的影响。个体决策功能的维持涉及多个脑区,特别是大脑额叶区与个体认知功能关系密切,当额叶部位受损时,可造成皮质神经环路或脑区之间互相联系受到明显破坏,患者出现明显思维能力障碍;而 OSAHS 可导致脑内特定区域如与决策功能有关脑区的海马、额叶外侧面、顶叶、扣带回、杏仁核等部位对氧敏感性较高,脑组织结构改变或萎缩,且与缺氧程度有关^[12-13],因此梗死部位和 OSAHS 程度可影响老年 OSAHS 并发急性脑梗死患者决策功能障碍的发生。OSAHS 反复低氧或高碳酸可直接导致患者全身血管的痉挛、机体组织缺血缺氧,诱导形成高血压、糖尿病、心脏疾病等慢性疾病^[14];而当患者血压或血糖升高、心脏泵血功能受损后,可进一步加重大脑皮质灌注降低、脑实质的病变如形成脑萎缩,以及增加神经元纤维缠结的数量和神经炎性斑^[15-16],因而合并慢性疾病时,可影响老年 OSAHS 并发急性脑梗死患者决策功能障碍的发生。

HIF-1 由对氧敏感的 α 亚基和稳定表达的 β 亚基组成的异源二聚体,机体缺氧时,心、脑、肺、肾组织中的 HIF-1 的表达显著增加;来自动物实验的研究显示 HIF-1 通过转录调控促红细胞生成素和血管内皮生长因子等,提高机体对缺氧的耐受能力,对神经元有保护作用^[16]。但来自临床的数据显示 HIF-1 水平是反映重要脏器损伤的重要指标,例如 Lee 等采集 37 例行冠状动脉旁路移植手术患者的心室活组织标本,发现在急性缺血或早期梗死的心肌标本中 HIF-1 的 mRNA 含量上升,且其水平高低与急性心肌梗死范围呈现正相关^[17]。罗玲等^[18]在临床中以中、重度 OSAHS 患者为研究对象,发现 OSAHS 患者的 HIF-1 基因和蛋白水平均显著上调,且 HIF-1 水平与 AHI 呈正相关。本研究以 OSAHS 并发急性脑梗死患者为研究对象,单因素和多因素分析均显示 HIF-1 是影响老年 OSAHS 并发急性脑梗死患者决策功能障碍的独立因素,高水平 HIF-1 可使患者决策功能障碍风险增加,且 HIF-1 水平与决策功能障碍程度相关。有研究表明长期或严重缺氧时, HIF-1 则通过调控诱导型一氧化氮合酶、凋亡基因 BNIP3、p53 基因,促进相关病理基因表达,增加对组织

器官的损害^[19]。OSAHS 是典型的反复低氧-复氧疾病,并发性急性脑梗死时脑组织缺氧更加显著, HIF-1 水平越高,脑损害越严重^[20];因而患者表现为决策功能障碍越明显。

总之,本研究发现 HIF-1 水平是老年 OSAHS 并发急性脑梗死患者决策功能障碍的独立影响因素,且与决策障碍程度有关,这就提示临床上应注意^[17]水平变化情况,这有助于早期识别患者决策功能障碍的发生,以预防痴呆的形成。本研究样本量小、对产生的问题有待扩大样本作进一步研究。

参考文献

- [1] 陈宝元,何权瀛. 重视睡眠呼吸暂停模式的间歇低氧研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(12): 881-882.
- [2] 谭韬,殷梅. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征及脑卒中与认知功能障碍的关系[J]. 神经疾病与精神卫生, 2014, 14(1): 86-88.
- [3] Arzt M, Yong T, Finn L, et al. Association of sleep-disorder breathing and the occurrence of stroke[J]. Am Respir Crit Care Med, 2005, 17(11): 1447-1451.
- [4] 刘维英,余勤. 低氧诱导因子-1 在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征病理机制研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(5): 370-372.
- [5] 中华医学会神经病学分会心血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(1): 146-152.
- [6] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(1): 9-12.
- [7] Yamano M, Akamatsu N, Tsuji S, et al. Decision-making in temporal lobe epilepsy examined with the Iowa Gambling Task[J]. Epilepsy Res, 2011, 93(1): 33-38.
- [8] 宋道辉,朱幼玲,席春华,等. 颞叶脑梗死患者的决策认知障碍[J]. 安徽医药, 2012, 16(5): 626-628.
- [9] 黄勉,姚涛,何静,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)对急性缺血性脑卒中患者认知功能障碍的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(1): 21-22.
- [10] 吴永斌,赵丽,杨昕. 脑梗死后痴呆的危险因素分析及多奈哌齐的治疗效果研究[J]. 中国全科医学, 2014, 17(13): 1499-1501, 1510.
- [11] 李振华,承欧梅,李增友,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的认知功能特点及影响因素研究[J]. 中国全科医学杂志, 2012, 15(5c): 1671-1676.
- [12] 赵雅宁,陈长香,李建民,等. 不同梗死部位脑卒中患者执行功能与记忆功能的研究[J]. 中华物理与康复医学, 2012, 34(3): 205-207.
- [13] 王英. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与脑白质改变的关系研究[J]. 实用预防医学, 2009, 16(4): 1187-1188.
- [14] 张鑫,李荣,黄玉晓,等. OSAHS 对冠心病合并高血压患者动态血压及心率变异性的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(1): 35-37.
- [15] 乔晋,马爱群,陆文惠,等. 海马组织 β 淀粉样蛋白 42 表达增多与自发性高血压大鼠学习记忆功能损害有关[J]. 中华高血压杂志, 2014, 22(1): 47-50.
- [16] 毛新发,吴志国,蔡亮. HIF-1 α 在新西兰兔脑组织局灶性缺血再灌注中的表达及意义[J]. 实用预防医学, 2009, 16(2): 557-559.
- [17] Lee S H, Wolf P L, Escudero R, et al. Early expression of angiogenesis factor in acute myocardial ischemia and infarction[J]. Nrsnl J Med, 2000, 342(9): 626-633.
- [18] 罗玲,高兴林,李东风,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者缺氧激活通路的研究[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(24): 3902-3905.
- [19] Bergeron M. Role of hypoxia-inducible factor-1 in hypoxia-induced ischemic tolerance in neonatal rat brain[J]. Ann Neurol, 2000, 48(3): 285-296.
- [20] 王赞峰,代冰,康健. 慢性间断低氧对大鼠脑内缺氧诱导因子-1 α 表达和神经细胞凋亡的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(3): 593-595.