

赵莎,雷璇,熊佳敏,等.阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与炎症相关性研究进展[J].中国比较医学杂志,2022,32(11):101-106.

Zhao S, Lei X, Xiong JM, et al. Research progress on the correlation between obstructive sleep apnea syndrome and inflammation [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(11): 101-106.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.11.013

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与炎症相关性研究进展

赵莎^{1,2},雷璇^{1,3},熊佳敏^{1,3},杨树龙^{4,5},洪芬芳^{1*}

(1.南昌大学基础医学院病原生物学实验中心,南昌 330006;2.南昌大学第二临床医学院,南昌 330006;
3.南昌大学公共卫生学院,南昌 330006;4.南昌大学抚州医学院生理学教研室,江西 抚州 344000;
5.南昌大学抚州医学院慢性病研究重点实验室,江西 抚州 344000)

【摘要】 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 作为一种睡眠呼吸紊乱的慢性疾病,以睡眠时出现反复上气道的部分或完全塌陷,临床表现为睡眠片段化、严重打鼾和白天嗜睡。由于其发病率较高,常常影响患者生活质量和生存率,正被越来越多的人所重视。最近许多研究表明,OSAS 的特征是炎症反应,炎症相关因子水平的变化也提示 OSAS 合并心血管疾病的可能性。共同的危险因素的存在,以及一些共同的致病途径,证明了 OSAS 与炎症之间的潜在关系。因此,本研究的目的是综述 OSAS 与炎症相关性研究进展,有利于我们更好地了解 OSAS 的发病机制。

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;炎症;发病机制

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 09-0101-06

Research progress on the correlation between obstructive sleep apnea syndrome and inflammation

ZHAO Sha^{1,2}, LEI Xuan^{1,3}, XIONG Jiamin^{1,3}, YANG Shulong^{4,5}, HONG Fenfang^{1*}

(1. Pathogen Biology Experimental Center, College of Medicine, Nanchang University, Nanchang 330006, China. 2. the Second Clinical Medical College of Nanchang University, Nanchang 330006. 3. Public Health of Nanchang University, Nanchang 330006.
4. Department of Physiology Fuzhou Medical College, Nanchang University, Fuzhou 344000. 5. Key Research Laboratory of Chronic Disease, Fuzhou Medical College, Nanchang University, Fuzhou 344000)

【Abstract】 Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a chronic disease of sleep-disordered breathing characterized by repeated collapse of part or all of the upper respiratory tract during sleep. Its clinical manifestations include fragmentation of sleeping, severe snoring, and excessive daytime sleepiness. Because of its high incidence and ability to affect the quality of life and survival rate of patients, increasingly more people have been attaching clinical importance to OSAS. Many recent studies have shown that OSAS is characterized by inflammation, and changes in the levels of inflammatory-related factors suggest the possibility that OSAS is complicated by cardiovascular disease. The potential relationship between OSAS and inflammation is demonstrated by the presence of common risk factors between the two conditions as well as several common pathogenicity approaches. Therefore, this study was performed to summarize the research progress on the correlation between OSAS and inflammation and thus increase our understanding of the pathogenesis of OSAS.

【Keywords】 obstructive sleep apnea syndrome; inflammation; pathogenesis

【基金项目】 国家自然科学基金(81660151,81660751,82060661);江西省科学自然基金(0212BAB206092);南昌大学科研训练项目(4363)。

【作者简介】 赵莎(2000—),女,在读本科生,研究方向:炎症与心血管疾病机制研究。E-mail: zhaosha8@163.com

【通信作者】 洪芬芳(1974—),女,高级实验师,研究方向:肝缺血损伤病理与药理和心血管生理学。E-mail: hongfenfang@126.com

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 是一种夜间高发的临床综合征。通过 PubMed、Web of Science 等网站查阅大量文献了解, OSAS 常因上呼吸道塌陷、狭窄, 而发生呼吸暂停、慢性间歇性低氧血症、睡眠结构紊乱等一系列病理生理改变。患者夜间主要表现为打鼾、呼吸暂停、夜间醒来、多动、夜尿症、睡眠行为异常, 而白天主要表现为嗜睡、认知障碍、头痛、头晕、人格改变、警惕性下降、性功能下降等。重症 OSAS 会引发一系列的并发症, 比如, 增加全身高血压、肺血管疾病、心脑血管疾病、冠心病、中风、充血性心力衰竭和心律失常的心脑疾病风险。近年来还报道了其他系统相关疾病, 引起 2 型糖尿病、青光眼、眼睑松弛综合征等并发症^[1]。OSAS 的治疗包括一般治疗 (控制体重、改变睡眠姿势、戒烟和饮酒等等)、病因治疗、无创气道正压 (noninvasive positive pressure ventilation, NIPPV)、口腔矫治和手术治疗。

1 OSAS 与炎症的相关性

而有实验室数据表明, OSAS 的特征是炎症反应^[2]。全身炎症也是引起心血管疾病并发症的关键机制之一, 全身炎症引起的高凝状态, 血小板过度激活都是引起心血管疾病的高风险因素。炎症相关因子水平的变化也提示 OSAS 合并心血管疾病的可能性^[3], 氧化应激、内皮功能障碍和代谢综合征均与 OSAS 有关。可见, OSAS 与炎症某种程度相关, 其分子机制有待进一步研究, 可为 OSAS 及其并发症的治疗和预后提供新的方向和思路, 现就 OSAS 与炎症的相关性予以综述。

2 OSAS 潜在的炎性生物标志物

2.1 YKL-40

YKL-40 是由血管平滑肌、中性粒细胞、巨噬细胞分泌得到的被称为几丁质酶样蛋白, 与多种炎症疾病如类风湿性关节炎、哮喘、阻塞性肺疾病和各种癌症等有关。实验得出, 轻中度的 OSAS 患者血清 YKL-40 与呼吸暂停低通气指数 (apnea/hypopnea index, AHI) 相关, 而重度 OSAS 患者血清 YKL-40 则与总低通气时间、年龄相关^[4], 所以 YKL-40 可以作为全身性生物信息标志物可以预测 OSAS 合并炎症的发生^[5-6]。颈动脉内膜中层厚度作为早期动脉

粥样硬化的标志, 在 OSAS 患者中, 实验显示血清中的 YKL-40 水平升高, 提示 YKL-40 可能是颈动脉内膜中层的独立危险预测因子, 预兆心血管疾病的发生^[7]。研究表明, 与对照组相比轻、中及重度患者的 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 更高, 并且随着病情的严重程度升高而增加, 提示高水平的 YKL-40 与 OSAS 患者的严重程度相关, 可能作为 OSAS 疾病预测的非特异性生物标志物^[8]。

2.2 NLR

白细胞计数和中性粒细胞与淋巴细胞比值 (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) 都是反映炎症的有力标志物, 然而 NLR 比白细胞计数更精确, 通过淋巴细胞和中性粒细胞两种炎性介质来反映 OSAS 的全身炎症反应情况。淋巴细胞参与炎症反应的调节和趋化因子的分泌, 中性粒细胞参与大多数炎症反应的发生发展同时与心血管疾病发生有关。而最近有研究人员发现, 在 OSAS 患者中, 并发心血管疾病的患者 NLR 高于没有心血管疾病的患者, 进而表明 NLR 是 OSAS 患者心血管疾病的独立预测因子^[9]。一项研究证实了 OSAS 患者的炎症反应可导致 NLR 的增加, 随着疾病严重程度增加和缺氧时间的延长, 炎症指标也随之增加, 这些指标可以帮助评估 OSAS 患者炎症反应的严重程度^[10]。在一研究中发现患有严重 OSAS 的老年男性中, 全身性炎症严重程度的增加即 NLR 水平的升高, 同时也发现炎症因子与不良血管事件的发生有关, 可能作为 OSAS 疾病及其并发症发生发展的预测指标^[11]。由于 NLR 简便易测, 并且廉价, 值得在临床上推广, 但不能代替多导睡眠监测, 且对于治疗前后 NLR 水平的变化, 还需要进一步探讨^[12]。

2.3 海普西丁与 IL-6

海普西丁作为一种由肝产生的肽类激素, 在肥胖患者中, 海普西丁的表达增强, 而肥胖是 OSAS 患者的危险因素, 这表明海普西丁可能通过在肥胖和 OSAS 之间起联系作用而参与 OSAS 的发病。然而, 其确切的机制还有待于进一步的研究^[13]。IL-6 是炎症的重要调节因子, 能够促进中性粒细胞的募集、内皮损伤和组织破坏等。IL-6 还与肥胖水平呈正相关, 能促进肥胖^[14]。不仅如此, IL-6 的基因多态性也被认为参与肥胖和 OSAS 的发病机制。有研究使用单倍型标记单核苷酸多态性方法, 在 IL-6 启动子区鉴定了 rs1800796 (-572C/G) 的 G 等位基因,

该等位基因与非肥胖 OSAS 发生风险的降低有关,并且在非肥胖个体中,IL-6-572G/C 多态性的 C 变体的携带者中,睡眠呼吸障碍的严重程度线性增加^[15]。这两者在肥胖高危因素的存在情况下,与 OSAS 发生发展有着密切的联系,同时可以作为指导肥胖患者 OSAS 的预测风险指标。

2.4 CRP 与 IL-23

在有关儿童 OSAS 的研究中,发现 CRP、IL-17 和 IL-23 的水平显著升高,尤其是 IL-23 会对神经认知测试有显著的影响,引起相关并发症^[16]。由于伴有睡眠呼吸紊乱的儿童 CRP 的值升高,提示与 AHI,血氧饱和度(SaO₂)和觉醒指数有关,可能会导致儿童出现认知,行为疾病和心血管疾病等并发症^[17]。OSAS 患者 CRP 水平的升高与 AHI 呈正相关,同时 OSAS 患者易并发心血管疾病的风险可以用 CRP 解释。根据某一随机对照研究的分析显示,持续的正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)可以显著降低 AHI,但不会显著改变血浆炎症因子水平。在成年人中,促炎因子水平与体重指数,尤其是内脏肥胖呈正相关。研究显示身体组成的性别差异在青春期开始显现,青春期男孩比女孩有更多的内脏脂肪,成年男性的内脏脂肪至少是女性的 2 倍,男孩的腰臀比更大,男孩从童年到青春期腰围的纵向增加与 CRP 和后续 CRP 升高相关,表明来自内脏脂肪组织的炎症先于疾病的发展^[18-20]。炎症因子的水平的变化与 OSAS 的发展严重程度有着明显的关系,但是具体分子机制以及特异性的生物标志物还待进一步研究。

3 炎症与 OSAS 并发症

炎症因子不仅与 OSAS 疾病发展的严重程度密切相关,同时也对 OSAS 疾病相关并发症起重要作用,对于并发症的研究探讨,更深入了解炎症与 OSAS 的共同发病机制,从而指导疾病的治疗与预后。

3.1 高血压

许多研究表明,OSAS 的严重程度与血压的升高有直接的联系,可能与慢性间歇性缺氧、血小板活化、全身炎症等机制有关,其中炎症的标志物水平的改变提示高血压的发生,血小板与淋巴细胞比(platelet to lymphocyte ratio, PLR)的升高与 OSAS 的严重程度成正相关,同时也可以作为 OSAS 患者合并高血压的炎症标志物^[21]。OSAS 患者血清 γ -谷

氨酰转移酶(γ -glutamyl transferase, GGT)升高也与合并高血压密切相关,GGT 也可以作为 OSAS 严重程度的分级指标^[22]。同时,GGT 也是 OSAS 心血管疾病的独立预测因子^[23]。

3.2 心血管疾病

3.2.1 炎症增加 OSAS 患者合并心血管发病率

OSAS 患者由于慢性间歇性的低氧血症而更易患有心血管疾病,其中可能由于交感神经过度激活、血管炎症、氧化应激、代谢紊乱和血管运动反应性受损等机制而引起的心血管疾病。相关持续性通气治疗虽不能治疗 OSAS 患者并发心血管疾病,但是对于预防并发症的发生有很大价值^[24]。检测 OSAS 患者血清乙酰肝素酶水平,发现乙酰肝素酶随着 OSAS 患者的严重程度而递增,而测量血流介导的扩张(flow-mediated vasodilatation, FMD)则随 OSAS 患者的严重程度递减,FMD 作为内皮功能的指标,同时血清乙酰肝素酶又是 FMD 的独立预测因子,提示 OSAS 患者血清乙酰肝素酶的水平升高可能与并发心血管疾病风险升高有关^[25]。实验发现,OSAS 患者有较高的房性早搏发生率,其严重程度与左心房房内径和血清 C 反应蛋白有关,由于 C 反应蛋白参与的炎症可能构成 OSAS 合并房性早搏患者的心房重构和电重构的危险性增高,因此早期应用 24 h 动态心电图监测 OSAS 患者房性早搏的发生以及测定左房大小对降低心血管发病率具有显著意义^[26]。

3.2.2 Lp-PLA2 和 Fractalkine

脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)是一种蛋白,它具有促进炎症发生和产生动脉粥样硬化的产物的功能。因此,若血液中 Lp-PLA2 水平升高,则会引发血管炎症,心血管疾病的患病风险也大大增加,有研究表明 OSAS 患者合并代谢综合征的 Lp-PLA2 水平明显高于无代谢综合征,心脏功能障碍发生率也明显升高,Lp-PLA2 的水平高低可以作为代谢综合征(the metabolic syndrome, METS)和 OSAS 患者心脏代谢功能障碍的血管炎症标志物^[27]。Fractalkine 是一种趋化因子,具有黏附性和趋化性,也是动脉粥样硬化的相关标志物。实验表明其水平与 OSAS 密切相关。因此,fractalkine 水平升高是 OSAS 患者动脉粥样硬化导致心血管疾病的危险因素^[28]。

3.2.3 胱抑素 C 与 Galectin-3

胱抑素 C(cyst C)是一种半胱氨酸蛋白酶抑制

剂,由肾小球自由过滤,胱抑素 C 水平的改变与肾损害相关,同时实验证明,在无并发症的患者中,潜在的胱抑素 C 水平的升高增加肾损害和心血管疾病的风险^[29]。Galectin-3 是 β 一半乳糖苷酶结合凝集素家族的一种,与炎症、心脏纤维化和心脏重构等有关,增加动脉粥样硬化风险,也与 OSAS 患者的严重程度相关^[30]。还有其他实验表明,OSAS 患者的红细胞粘附性和聚集性更强,发生心血管疾病的风险更大^[31]。

3.3 动脉粥样硬化

脂质代谢障碍为动脉粥样硬化的病变基础,累及动脉内膜,中层直至动脉壁增厚变硬,血管腔狭窄,使所供应的组织或器官将缺血或坏死,引发心血管疾病,而 OSAS 患者由于炎症的参与,氧化应激等作用,影响微循环,从而更易引起动脉粥样硬化导致心血管疾病。呼吸暂停低通气指数越高的患者,血清 C 反应蛋白越高,冠状动脉血流储备越低,微循环功能相对改变,而引发心血管疾病,提示在动脉粥样硬化中,OSAS 与微循环功能密切相关^[32]。重度 OSAS 患者的 IL-6、C 反应蛋白、总胆固醇、甘油三酯等高于对照组,而 FMD 低于对照组,这些危险因素都与颈动脉内中膜厚度显著相关,提示动脉内皮损伤和炎症可能在 OSAS 患者的动脉粥样硬化发生发展中起作用^[33]。自我诊断的睡眠呼吸暂停与外周动脉疾病的发生发展有一定关系,患外周动脉疾病(peripheral artery disease, PAD) 的风险更高,虽然种族/民族之间没有什么交互作用,但是证据表明与客观测量黑人睡眠呼吸暂停和横断性 PAD 有较强相关性,提示睡眠呼吸障碍是 PAD 的潜在风险,引发心血管疾病的可能^[34]。

4 其他高危因素

4.1 性别

女孩的平均 AHI 比男孩低。在世界范围内,男女病人的比例大约为(2~4):1,绝经期后女性的患病率明显升高。睡眠呼吸暂停的妇女比无睡眠呼吸暂停的妇女有更高水平的炎症标志物^[35]。在女性中,阻塞性睡眠呼吸暂停与快速眼动(rapid eye movement, REM)睡眠时 AHI 升高相关。此外,某研究结果显示绝经是阻塞性睡眠呼吸暂停妇女 REM 睡眠期间 AHI 和 TNF- α 水平升高的主要原因。可能雌性激素在通气化学反应和上呼吸道肌肉扩张中发挥重要作用。与绝经前女性相比,绝经后女性

AHI 更高,平均 SaO₂ 更低,除了 TNF- α 水平升高外,REM 睡眠潜伏期更长,REM 睡眠时 AHI 更高。在 OSAS 女性中,绝经后女性的腰围、炎症指标和血脂水平高于绝经前女性。OSAS 严重程度与女性的高敏感性肌钙蛋白 T 水平显著相关,但与男性无关。持续气道正压治疗后,男性患者的 TNF- α 均下降。然而,在接受持续气道正压治疗的妇女中没有观察到变化。患有 OSAS 的男性由于中枢事件而出现较高的 AHI,较低的深度睡眠和较短的睡眠起病潜伏期,这与瘦素水平升高有关。AHI 与瘦素水平直接相关,而低呼吸指数是 TNF- α 浓度的预测因子^[36]。年龄大于 50 岁的女性 CRP 较高,与男性相比,女性在上呼吸道阻塞(upper airway obstruction, UAO)期间需要更大程度的 UAO 才能引起鼾声。在 UAO 期间,女性与男性相比,有更大的上呼吸道和呼吸定时反应和更低的通气需求,严重的睡眠呼吸障碍女性患者的闭合压力明显低于男性患者^[37]。

4.2 高凝状态

OSAS 患者高凝状态的增强可能与血小板有关。作为血小板活化的标志,OSAS 患者的平均血小板体积明显高于对照组,且与疾病的严重程度和炎症反应独立相关^[38]。有学者利用代谢指纹图技术检测到血小板聚集因子和溶血磷脂的变化模式的变化,认为与 OSAS 患者的严重程度相关,为我们研究更加简便又经济的标志物以及检测手法提供了新的思路^[39]。血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)也与 OSAS 的严重程度有关。PDW 越高,OSAS 患者越严重,对 OSAS 患者的分级诊断和治疗具有重要价值^[40]。

4.3 空气污染

长期暴露在高水平的空气污染中会损害肺部的正常免疫防御和气道黏膜,长期的上呼吸道刺激可引起水肿,增加系统炎症的炎性反应微粒,使气道狭窄。慢性阻塞性肺病和哮喘都因为空气污染而恶化。但需要更多研究辨别邻近区域和区域特征性污染物的影响以及降低空气污染水平是否会改善睡眠情况^[41]。

4.4 吸烟

吸烟影响呼吸道黏膜,吸烟时间越长,呼吸道黏膜的病理改变越明显。吸烟也可能是习惯性打鼾的独立危险因素,而且打鼾的频率随着吸烟的数量或吸烟时间的延长而增加。吸烟的 OSAS 患者 AHI 和血氧饱和度下降指数较高,且随着吸烟史的

延长而增高,故吸烟增加了呼吸暂停和低通气发生的频率,降低了睡眠时的血氧饱和度^[42]。

5 总结与展望

OSAS 是一种机制复杂的疾病,炎症可作为危险因素之一,促使阻塞性睡眠呼吸暂停患者并发心血管疾病、代谢性疾病和慢性全身性疾病等。同时性别或环境等其他外在因素也会通过改变全身炎症水平从而引发 OSAS,两者具有明确的相关关系,但是确切机制还不明了。因此这些研究提示我们对于相关炎症因子的分子水平研究,生物标志物的检测等,可以对于 OSAS 的发生机制有进一步的探讨,进而早期实施持续的气道正压通气治疗或是采用其他外科手术,非手术治疗等,而达到早期治疗,预防并发症的目的。虽然多导睡眠监测是诊断 OSAS 的金标准,但探索阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的确切相关生物标志物,同时也可联系其相关基因的调控,观察生物标志物水平高低变化,是提早预防和监测 OSAS 发生发展的分子层面的重要诊断。

参考文献:

- [1] Vijayan VK. Morbidities associated with obstructive sleep apnea [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2012, 6(5): 557-566.
- [2] Arter JL, Chi DS, Girish M, et al. Obstructive sleep apnea, inflammation, and cardiopulmonary disease [J]. *Front Biosci*, 2004, 9: 2892-2900.
- [3] Gabryelska A, Lukasiak ZM, Makowska JS, et al. Obstructive sleep apnea; From intermittent hypoxia to cardiovascular complications via blood platelets [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 635.
- [4] Duru S, Yuce G, Firat H, et al. YKL-40: may be use as a new inflammatory biomarker in obstructive sleep apnea syndrome? [J]. *Tuberk Toraks*, 2015, 63(3): 158-164.
- [5] Mutlu LC, Tülübas F, Alp R, et al. Serum YKL-40 level is correlated with apnea hypopnea index in patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(18): 4161-4166.
- [6] Wang X, Xing GH. Serum YKL-40 concentrations are elevated and correlated with disease severity in patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2014, 74(1): 74-78.
- [7] Bakirci EM, Unver E, Degirmenci H, et al. Serum YKL-40/chitinase 3-like protein 1 level is an independent predictor of atherosclerosis development in patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 2015, 43(4): 333-339.
- [8] Li W, Yu Z, Jiang C. Association of serum YKL-40 with the presence and severity of obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Lab Med*, 2014, 45(3): 220-225.
- [9] Uygun F, Tanriverdi H, Aktop Z, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and its relationship with cardiovascular disease [J]. *Heart Lung*, 2016, 45(2): 121-125.
- [10] Oyama J, Nagatomo D, Yoshioka G, et al. The relationship between neutrophil to lymphocyte ratio, endothelial function, and severity in patients with obstructive sleep apnea [J]. *J Cardiol*, 2016, 67(3): 295-302.
- [11] Friedlander AH, Bostrom KI, Tran HA, et al. Severe sleep apnea associated with increased systemic inflammation and decreased serum bilirubin [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2019, 77(11): 2318-2323.
- [12] 牟嘉砾, 沈蓓. NLR、PLR 与儿童 OSAHS 的相关性研究 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(22): 1732-1734, 1739.
- [13] Liu Y, Yu Z, Hua D, et al. Association of serum hepcidin levels with the presence and severity of obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 27-31.
- [14] Imagawa S, Yamaguchi Y, Ogawa K, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome [J]. *Respiration*, 2004, 71(1): 24-29.
- [15] Zhang X, Liu RY, Lei Z, et al. Genetic variants in interleukin-6 modified risk of obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Int J Mol Med*, 2009, 23(4): 485-493.
- [16] Huang YS, Guilleminault C, Hwang FM, et al. Inflammatory cytokines in pediatric obstructive sleep apnea [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(41): e4944.
- [17] Tauman R, Ivanenko A, O'Brien LM, et al. Plasma C-reactive protein levels among children with sleep-disordered breathing [J]. *Pediatrics*, 2004, 113(6): 564-569.
- [18] Gaines J, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, et al. Increased inflammation from childhood to adolescence predicts sleep apnea in boys: A preliminary study [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 64: 259-265.
- [19] Sarinc Ulasli S, Sariaydin M, Gunay E, et al. Effects of nondipping pattern on systemic inflammation in obstructive sleep apnea [J]. *Sleep Breath*, 2015, 19(4): 1185-1190.
- [20] Andaku DK, D'almeida V, Carneiro G, et al. Sleepiness, inflammation and oxidative stress markers in middle-aged males with obstructive sleep apnea without metabolic syndrome: A cross-sectional study [J]. *Respir Res*, 2015, 16: 3.
- [21] Song YJ, Kwon JH, Kim JY, et al. The platelet-to-lymphocyte ratio reflects the severity of obstructive sleep apnea syndrome and concurrent hypertension [J]. *Clin Hypertens*, 2015, 22: 1.
- [22] Bozkus F, Dikmen N, Demir LS. Gamma-glutamyl transferase activity as a predictive marker for severity of obstructive sleep apnea syndrome and concomitant hypertension [J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(5): 1964-1973.
- [23] Kanbay A, Kaya E, Buyukoglan H, et al. Serum γ -glutamyl transferase activity is an independent predictor for cardiovascular

- disease in obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Respir Med*, 2011, 105(4): 637–642.
- [24] Destors M, Tamisier R, Baguet JP, et al. Cardiovascular morbidity associated with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Rev Mal Respir*, 2014, 31(4): 375–385.
- [25] Ozkok A, Ozkok S, Takir M, et al. Serum heparanase levels are associated with endothelial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea [J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(4): 1693–1699.
- [26] Kaviraj B, 白书昌, 苏亮, 等. 睡眠呼吸暂停综合症对 C-反应蛋白、左房及房性早搏的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31(2): 197–200.
- [27] Moise LG, Marta DS, Rascu A, et al. Serum lipoprotein-associated phospholipase A2 in males with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea [J]. *Acta Endocrinol (Buchar)*, 2018, 14(1): 36–42.
- [28] Wang Y, Li Y, Chen P, et al. Elevated fractalkine in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome [J]. *Sleep Breath*, 2013, 17(1): 203–208.
- [29] Archontogeorgis K, Nena E, Tsigalou C, et al. Cystatin C levels in middle-aged patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Pulm Med*, 2016, 2016: 8081723.
- [30] Pusuroglu H, Somuncu U, Bolat I, et al. Galectin-3 is associated with coronary plaque burden and obstructive sleep apnoea syndrome severity [J]. *Kardiol Pol*, 2017, 75(4): 351–359.
- [31] Peled N, Kassirer M, Kramer MR, et al. Increased erythrocyte adhesiveness and aggregation in obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Thromb Res*, 2008, 121(5): 631–636.
- [32] Wang N, Li SB, Zhao LS, et al. Relationship between obstructive sleep apnea and coronary microcirculatory function among patients with cardiac syndrome X [J]. *Coron Artery Dis*, 2014, 25(1): 35–39.
- [33] Kong D, Qin Z, Wang W, et al. Effect of obstructive sleep apnea on carotid artery intima media thickness related to inflammation [J]. *Clin Invest Med*, 2017, 40(1): E25–E33.
- [34] Nagayoshi M, Lutsey PL, Benkeser D, et al. Association of sleep apnea and sleep duration with peripheral artery disease: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 251: 467–475.
- [35] Svensson M, Venge P, Janson C, et al. Relationship between sleep-disordered breathing and markers of systemic inflammation in women from the general population [J]. *J Sleep Res*, 2012, 21(2): 147–154.
- [36] Hirotsu C, Albuquerque RG, Nogueira H, et al. The relationship between sleep apnea, metabolic dysfunction and inflammation: the gender influence [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 59: 211–218.
- [37] Gouveris H, Bahr K, Jahn C, et al. The apnea-hypopnea index underestimates systemic inflammation in women with sleep-disordered breathing [J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2018, 27(7): 920–926.
- [38] Akyol S, Çörtük M, Baykan AO, et al. Mean platelet volume is associated with disease severity in patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Clinics*, 2015, 70(7): 481–485.
- [39] Ferrarini A, Ruperez FJ, Erazo M, et al. Fingerprinting-based metabolomic approach with LC-MS to sleep apnea and hypopnea syndrome: a pilot study [J]. *Electrophoresis*, 2013, 34(19): 2873–2881.
- [40] Kurt OK, Yildiz N. The importance of laboratory parameters in patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2013, 24(4): 371–374.
- [41] Billings ME, Gold D, Szpiro A, et al. The association of ambient air pollution with sleep apnea: the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2019, 16(3): 363–370.
- [42] Kim KS, Kim JH, Park SY, et al. Smoking induces oropharyngeal narrowing and increases the severity of obstructive sleep apnea syndrome [J]. *J Clin Sleep Med*, 2012, 8(4): 367–374.

[收稿日期]2022-02-11