

· 前沿进展 ·

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与糖脂代谢紊乱的机制研究进展



扫描二维码
查看原文

王云, 何燕, 刘师节, 甘露路, 高慧芳, 梁敏, 左志恒, 杨莉*

【摘要】 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 是以呼吸暂停、低通气、血氧饱和度下降及睡眠结构紊乱为特征的一种疾病, 是心血管疾病的严重危险因素。近年来研究发现, OSAHS 患者合并高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、胰岛素抵抗、2型糖尿病、代谢综合征、非酒精性脂肪肝等疾病的发病率增加。诸多研究显示, OSAHS 患者常存在明显的糖脂代谢紊乱, 并在心血管疾病的发病率、死亡率中扮演着重要角色。因此, 本文从 OSAHS 与糖脂代谢的关系入手, 从病因学层面, 就 OSAHS 引起糖脂代谢紊乱及胰岛素抵抗的机制作一综述, 以期为临床治疗提供新的思路。

【关键词】 睡眠呼吸暂停, 阻塞性; 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 糖代谢; 脂代谢; 胰岛素抵抗; 心血管疾病; 综述

【中图分类号】 R 749.79 R 563.8 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.311

王云, 何燕, 刘师节, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与糖脂代谢紊乱的机制研究进展 [J]. 中国全科医学, 2022, 25 (2): 243-247. [www.chinagp.net]

WANG Y, HE Y, LIU S J, et al. Recent advances in the pathogenesis of glucolipid metabolism disorder in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome [J]. Chinese General Practice, 2022, 25 (2): 243-247.

Recent Advances in the Pathogenesis of Glucolipid Metabolism Disorder in Obstructive Sleep Apnea-hypopnea Syndrome

WANG Yun, HE Yan, LIU Shijie, GAN Lulu, GAO Hui Fang, LIANG Min, ZUO Zhiheng, YANG Li*

Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming 650051, China

*Corresponding author: YANG Li, Chief physician; E-mail: 13330466619@189.cn

【Abstract】 Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) is a disease marked by apnea, hypopnea, decreased oxygen saturation, and disordered sleep structure, which is a major risk for cardiovascular disease. Recent studies have found that OSAHS patients have an increased risk of hypertension, coronary atherosclerotic heart disease, insulin resistance, type 2 diabetes, metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, etc. And these patients have a high prevalence of obvious glucolipid metabolism disorder (GMD), which plays an important role in cardiovascular morbidity and mortality in OSAHS. We reviewed the latest advances in the association of GMD and OSAHS, and the potential pathogenesis of OSAHS-induced GMD and insulin resistance, aiming at providing new ideas for clinical treatment of GMD in OSAHS.

【Key words】 Sleep apnea, obstructive; OSAHS; Glucose metabolism; Lipid metabolism; Insulin resistance; Cardiovascular diseases; Review

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 是由于其上气道塌陷、狭窄和阻塞, 造成不同程度血氧饱和度降低、高碳酸血症和低氧血症的一类疾病, 其与许多慢性疾病的发病率、死亡率密切相关, 并且可引起高血压、冠心病、心房颤动、心力衰竭、糖尿病、脑卒中及认知功能下降等心脑血管疾病, 严重者甚至可导致猝死。流行病学调查显示, 世界约 25% 的男性和 13% 的女性患有 OSAHS^[1], 该疾病被证实

与代谢综合征和胰岛素抵抗独立相关, 与不良心血管事件的发生风险密切相关^[2]。其中, OSAHS 患者的间歇性缺氧、交感兴奋、炎症反应等与糖脂代谢紊乱密切相关, 也是导致心血管疾病的发病率、患病率、全因死亡率升高的危险因素之一。因此, OSAHS 患者糖脂代谢紊乱的机制值得深入探讨。

1 OSAHS 与脂质代谢紊乱

目前研究发现, OSAHS 患者更易出现血脂代谢紊乱, 如 LAVIE 等^[3]学者的研究发现, OSAHS 患者心血管疾病的发病率增高可能与血脂代谢紊乱有关。因此, 深入研究 OSAHS 与脂质代谢紊乱之间可能的机制具有必要性。

1.1 缺氧对肝脏脂质合成的影响 从脂肪的合成分解来看, OSAHS 主要通过促进脂肪的合成、抑制脂肪分解从而影响脂

基金项目: 云南省重大科技专项计划项目 (2017ZF027); 云南省科技厅-昆医联合专项重点项目 (2017FE468 (-008)); 云南省重大科技专项计划项目 (2017ZF024-12)

650051 云南省昆明市, 昆明医科大学附属延安医院

*通信作者: 杨莉, 主任医师; E-mail: 13330466619@189.cn

本文数字出版日期: 2021-11-04

肪的代谢。阻塞性睡眠呼吸暂停和间歇性缺氧 (intermittent hypoxia, IH) 使机体产生过多硬脂酰-辅酶 a 去饱和酶-1 (stearoyl-CoA desaturase-1, SCD-1) 和活性氧化物^[4], 导致脂质过氧化和交感神经系统功能障碍。其中, SCD-1 使脂肪组织向肝脏的脂质输送增加, 胆固醇和三酰甘油 (TG) 的合成增加^[5]。SAVRANSKY 等^[6]在动物实验中证实, 慢性 IH 通过诱导肝脏 SCD 过度表达, 影响 TG 和磷脂的生物合成途径受阻, 使 TG 水平增高, 抑制胆固醇的吸收, 导致胆固醇水平增高, 其中脂质过氧化的程度则受低氧刺激程度的影响。OSAHS 和 IH 在禁食状态下还可增加脂肪组织的脂解和肝脏生物合成, 而在餐后状态下, 还可延迟脂蛋白的清除, 对肝脏脂质代谢具有深远影响。

既往研究表明, IH 可能是通过影响颈动脉体、心肌细胞和肝脏中缺氧诱导因子-1 (hypoxia inducing factor-1, HIF-1) 的转录调控来影响脂质代谢^[7]; 体内实验研究表明转录因子 P3 (forkhead box P3, FOXP3) 是 HIF-1 α 的直接靶基因, 而 FOXP3 直接参与调节性 T 淋巴细胞 (Treg) 的分化, Treg 能通过调节脂蛋白代谢来抑制动脉粥样硬化^[8]。而一项欧洲研究发现, OSAHS 患者在缺氧情况下, HIF-1 α /SREBP-1c/FAS 通路的激活是导致肝细胞脂质代谢异常的关键分子机制^[9]; 其中 SREBP-1c 介导脂肪生成基因, 如脂肪酸合成酶和酰基辅酶 α 羧化酶的表达, 从而促进游离脂肪酸 (free fatty acids, FAA) 和 TG 的合成^[10], 加速 OSAHS 患者非酒精性脂肪肝形成, 进一步导致非酒精性肝炎, 甚至肝硬化。上述研究结果说明, HIF-1 在 OSHAS 患者的脂质代谢中起到动态平衡的作用。

1.2 缺氧对脂肪组织及其脂解的影响 肥胖状态下, 脂肪组织缺氧, 引起脂肪组织炎症和功能障碍, 导致脂代谢紊乱; IH 还增强了炎症基因的表达和炎性细胞因子的释放, 介导脂肪组织功能障碍和促炎脂肪因子的释放, 这不仅影响脂代谢, 也参与了非酒精性脂肪肝的病理生理过程^[9]; 内脏脂肪组织是 OSAHS 的关键危险因素, 每小时睡眠中出现的呼吸暂停和低通气事件数与内脏脂肪区大小呈显著相关关系, 内脏脂肪区大的患者则 OSAHS 的发生率增加^[11-12]。IH 能够增加交感神经活性, 促使 FAA 通过线粒体的 β 氧化依赖性代谢, 使其生产过量, 并通过抑制线粒体 β 氧化减少其生物利用^[10]; 缺氧使交感系统激活, 还可调节脂肪组织中激素敏感脂肪酶的活性并引发脂肪分解^[13], 导致 FAA 增加, 而大量 FAA 可用于 TG 和胆固醇酯的合成; 脂肪组织脂解后 FFA 的增加, 这一机制可能是通过缺氧诱导脂肪 TG 脂肪酶激活剂, 如蛋白激酶 A 来增加脂肪分解, 且夜间低氧血症则进一步加剧上述过程, 增加了 FFA 的释放^[14]。

1.3 缺氧对脂肪细胞因子的影响 脂肪组织是个活跃的内分泌器官, 可分泌一系列脂肪细胞因子和激素, 如瘦素、脂联素、抵抗素等; 间歇低氧还能升高瘦素、抵抗素水平, 降低脂联素水平^[15-17]。瘦素是一种由肥胖基因编码的肽激素, 通过与瘦素受体结合来调节食欲、肥胖和胰岛素敏感。长期缺氧情况下, 脂肪细胞可上调瘦素 mRNA 水平, 使瘦素水平升高, 影响糖脂代谢^[18]。IH 增加血管紧张素 II 水平, 而血管紧张

素 II 可促进瘦素的合成和分泌, 有研究发现, 血管紧张素 II 通过激活血管紧张素 II 1 型受体使 IH 过程中瘦素水平升高、瘦素的蛋白表达增加及下游瘦素信号变化^[19]。而脂联素是一种存在于不同构型的细胞和脂肪组织中, 由 244 个氨基酸构成的分泌型蛋白, 其降低可能与 OSAHS 有关。有研究显示缺氧条件下, HIF-1 增加, 通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的功能, 而过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的激活, 可抑制核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 通路^[20]。有学者表示脂肪组织缺氧可能通过 TNF- α 直接或间接抑制脂联素的表达, 脂肪组织缺氧可能是慢性 IH 诱导脂肪因子分泌异常的机制之一^[17]。脂联素通过脂联素受体 1 和脂联素受体 2 激活 MPK 等信号通路, 在维持糖脂代谢稳态中发挥关键作用^[21]。抵抗素是一种分泌半胱氨酸的脂肪因子, 本身具有促炎作用, 且在缺氧条件下, OSAHS 患者体内炎性因子的释放, 可上调抵抗素 mRNA 的表达, 使抵抗素水平升高。抵抗素可通过激活 NF- κ B 等途径促进肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6) 和其他炎性细胞因子的表达导致胰岛素抵抗的发生^[22]。而脂肪因子卷曲相关蛋白 5 (secreted rizzledrelated protein 5, Sfrp5) 在白色脂肪组织中高表达, 作为一种抗炎脂肪因子, 通过 C-Jun 氨基端激酶信号通路的非典型调控抑制脂肪组织中活化巨噬细胞的极化, 改善肥胖和 2 型糖尿病动物模型中的葡萄糖不耐受^[23-24], 说明 Sfrp5 有可能是 OSAHS 中胰岛素抵抗的治疗靶点。

2 OSAHS 与糖代谢紊乱

OSAHS 患者常合并严重的糖代谢紊乱, 包括空腹血糖受损、胰岛素抵抗及糖尿病, 其引起糖代谢紊乱的机制可能与 IH、交感神经系统激活、炎症反应、下丘脑-垂体-肾上腺轴和生长激素及睡眠状态等相关。OSAHS 与糖代谢紊乱是多种机制的共同作用结果。

2.1 缺氧对糖代谢的影响 IH 诱发 2 型糖尿病的所有典型特征, 包括空腹高血糖、肝葡萄糖输出增加、胰岛素抵抗和 β 细胞功能障碍。POLAK 等^[25]的研究显示, IH 使空腹血糖水平升高达 67%, 糖耐量异常达 27%。80%~90% 葡萄糖在胰岛素诱导下于骨骼肌吸收, IH 可改变骨骼肌无氧糖酵解途径, 扰乱糖代谢, 其机制可能为: IH 降低胰岛素敏感性, 使 β 细胞功能受损, 肝糖原增加, 而肝细胞葡萄糖输出增加和胰腺氧化应激增加; 有研究显示, 在患者清醒状态下, IH 使胰岛素敏感性降低达 17%, 而胰岛素分泌没有相应的增加^[26]。IH 也可直接作用于肝脏、骨骼肌及脂肪组织等胰岛素靶器官, 影响胰岛素分泌。且在缺氧情况下, 脂肪细胞中的低氧诱导因子可上调 pla2g16 (一种新的 HIF-1 α 靶基因) 基因表达, 激活 NLRP3 炎症小体通路, 引起胰岛素抵抗^[27]; 缺氧条件下, HIF-2 α 还可促进编码唾液酸酯酶 3 的编码基因 Neu3 的表达来增加神经酰胺的产生, 神经酰胺表达增加能诱导胰岛素抵抗^[27]。

2.2 交感神经系统激活对糖代谢的影响 缺氧和二氧化碳潴留可刺激动脉化学感受器, 引起化学反射过度活跃, 激活交感神经系统, 且 OSAHS 患者睡眠过程中的反复觉醒再氧合作用进一步增加交感神经系统活性。交感神经系统活性增加,

可能通过介导 β (β 3)-肾上腺素能受体, 释放大甲肾上腺素, 增加骨骼肌和脂肪组织对葡萄糖的摄取。肾上腺素可增加肝脏葡萄糖的产生, 抑制胰岛素的分泌和由胰岛素诱导的组织对葡萄糖的摄取^[28]。儿茶酚胺分泌^[29]也可诱发葡萄糖生成、促进胰岛素分泌及胰岛素抵抗, 升高血糖; 还可增加脂肪分解速度, 使游离脂肪酸增加, 损伤血管内皮功能, 促进肝葡萄糖的输出和骨骼肌胰岛素抵抗^[30], 引起糖代谢紊乱。

2.3 炎性反应对糖代谢的影响 IH本身就是一种有效的促炎刺激条件, 在动物实验中, IH显著增加单核细胞趋化蛋白-1的表达, 引起M1型巨噬细胞的激活及极化, 促进促炎细胞因子(如IL-6和TNF- α)的释放^[31]; IH还能激活NF- κ B介导的炎症通路, 增加TNF- α 、IL和其他免疫蛋白的基因转录^[32], 从而引起级联炎症反应。在肥胖儿童患者中发现, TNF- α 表达上调可激活IKK β /IK β /NF- κ B通路, 有效诱导胰岛素抵抗, 从而降低胰岛素受体底物和葡萄糖转运体4型胰岛素反应的表达水平^[33]。OSAHS患者反复的呼吸暂停及IH还能使机体单核细胞及中性粒细胞爆发性增多, 发生系统性炎症反应, 增加促炎细胞因子(如IL-1 α 、IL-1 β 、IL-4、IL-6和IL-13)的释放^[34], 抑制脂肪组织和肌肉组织对糖的摄取, 并升高抗胰岛素激素水平, 促进胰岛素抵抗, 引发糖代谢紊乱。

2.4 睡眠片段化(sleep fragmentation, SF)对糖代谢的影响 SF指睡眠中在呼吸暂停终止处反复发生短暂的脑电微觉醒, OSAHS患者的SF使皮质醇水平升高, 交感神经张力增加, 其通过减少胰腺的胰岛素分泌、抑制胰岛素介导的葡萄糖摄取和肝糖原异位增加来促进胰岛素抵抗。在KARACA等^[35]的研究中, OSAHS患者严重程度越重, 血清皮质醇基础、峰值下降越明显。在睡眠不足情况下, 唾液和血清皮质醇水平可升高, 加快肝脏、肌肉糖原分解, 引起血糖升高; 皮质醇还通过影响胰岛 β 细胞功能, 抑制胰岛素分泌, 增加肝脏糖异生, 激活脂蛋白脂肪酶, 调节非酯化脂肪酸, 从而降低胰岛素敏感性, 最终干扰糖代谢^[36]。SF还可引起糖皮质激素分泌增加, 促进高血糖的产生。此外, 有研究显示OSAHS患者的SF和夜间频繁发生的IH对机体形成一种慢性、持续性的应激, 使下丘脑-垂体-肾上腺轴的活性升高, 其负反馈调节系统敏感性增加, 血浆皮质醇释放增加。而过高的皮质醇通过促进脂肪分解, 促进糖原异生, 减少细胞对葡萄糖的摄取等途径削弱胰岛素作用, 加重组织的胰岛素抵抗, 使糖代谢紊乱。

2.5 表观遗传对糖代谢的影响 表观遗传学被定义为不涉及DNA序列改变的可遗传表型变化, 包括组蛋白修饰、非编码RNA和DNA甲基化。长期IH可引起颈动脉体化学反射通路中的DNA高甲基化, 通过调节组蛋白去乙酰化酶5(histone deacetylase 5, HDAC5)诱导交感神经的激活, 由IH诱发的HDAC活性降低则会增加HIF-1 α 亚基赖氨酸乙酰化和组蛋白(H3)的乙酰化, 增加HIF-1转录活性, 引起HIF-1依赖的NADPH氧化酶(NOX)-4转录增加, 升高血浆儿茶酚胺及去甲肾上腺素水平^[37], 最终引起交感激活, 进而引起糖脂代谢异常。

在缺氧条件下, 还会诱导miRNAs上调, 其是HIF-1 α 、HIF-2 α 、NF- κ B或其相关基因的直接靶点, 具有稳定HIF-1 α 蛋白的正反馈回路。上调的miR-218、miR-26b、miR-21、miR-31和miR-155, 及下调的miR-365、miR-207、miR-223、miR-145、miR-203和miR-452可能参与了慢性间歇性低氧或慢性间歇性低氧伴复氧诱导的胰岛素抵抗以及心血管疾病发病机制^[38]。由此可见OSAHS患者在IH条件下, 表观遗传发生改变, 影响交感神经、儿茶酚胺及去甲肾上腺素等因素, 导致胰岛素抵抗, 升高血糖, 影响糖代谢。

3 问题与展望

虽然目前有动物模型及临床研究显示, OSAHS与糖脂代谢紊乱密切相关, 其中可能的机制与IH、交感神经功能障碍、炎症反应、表观遗传等相关, 这些机制在非酒精性脂肪肝、2型糖尿病、心血管疾病中也发挥了重要作用。但目前临床研究的数据有限, OSAHS与糖脂代谢及其并发症的相互作用机制尚存在争议, 需要更多的大样本前瞻性研究来证实。目前研究发现了OSAHS与糖脂代谢紊乱的可能机制, 但在相关机制基础上的干预方法及治疗措施的研究发展缓慢, 仍面临巨大挑战。

基于目前OSAHS与糖脂代谢紊乱的研究, 其中还有许多方面需进一步研究和探讨: 一方面, OSAHS与糖脂代谢的机制除上述外, 可能存在更多的未知机制尚未被发现, 需继续其基础研究及大样本的临床研究来探讨; 另一方面, 在现有的病因学研究基础上, 相关药物或治疗措施相对有限, 从脂肪细胞因子、NF- κ B等炎症通路、HIF- α 、交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、表观遗传等方面入手的治疗研究拥有广阔前景, 可能是未来研究的一个方向。

作者贡献: 王云进行文章的构思与设计, 撰写论文; 何燕、刘师节进行研究的实施与可行性分析; 高慧芳、梁敏进行资料收集; 甘露路、左志恒进行资料整理; 何燕、刘师节、杨莉进行论文的修订; 杨莉负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

本文文献检索策略:

以“OSAHS, lipid metabolism, glucose metabolism, Insulin resistance”为英文关键词, 检索PubMed、Medline、Web of Science、SCI-hub; 以“阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征、糖脂代谢、胰岛素抵抗、脂肪因子、表观遗传”为中文关键词, 检索中国知网、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献数据库。为防止遗漏, 查询所获文献的参考文献。检索时间为建库至2021年8月。纳入标准: 包含阻塞性睡眠呼吸暂停、缺氧、糖脂代谢、交感神经系统、炎症反应、脂肪因子、表观遗传等主题词的实验室或临床研究文章。排除标准: 数据信息少、重复发表或无法获得全文的文献, 文献质量差的文献。

参考文献

- [1] PEPPARD P E, YOUNG T, BARNET J H, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults [J]. Am J

- Epidemiol, 2013, 177 (9) : 1006–1014. DOI: 10.1093/aje/kws342.
- [2] DRAGER L F, POLOTSKY V Y, DONNELL C P, et al. Translational approaches to understanding metabolic dysfunction and cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309 (7) : H1101–1111. DOI: 10.1152/ajpheart.00094.2015.
- [3] LAVIE L, VISHNEVSKY A, LAVIE P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea [J]. *Sleep*, 2004, 27 (1) : 123–128.
- [4] SONG S O, HE K, NARLA R R, et al. Metabolic consequences of obstructive sleep apnea especially pertaining to diabetes mellitus and insulin sensitivity [J]. *Diabetes Metab J*, 2019, 43 (2) : 144–155. DOI: 10.4093/dmj.2018.0256.
- [5] BARROS D, GARCÍA-RÍO F. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: from animal models to clinical evidence [J]. *Sleep*, 2019, 42 (3) : zsy236. DOI: 10.1093/sleep/zsy236.
- [6] SAVRANSKY V, JUN J, LI J, et al. Dyslipidemia and atherosclerosis induced by chronic intermittent hypoxia are attenuated by deficiency of stearoyl coenzyme A desaturase [J]. *Circ Res*, 2008, 103 (10) : 1173–1180. DOI: 10.1161/circresaha.108.178533.
- [7] YUAN G, NANDURI J, BHASKER C R, et al. Ca²⁺/calmodulin kinase-dependent activation of hypoxia inducible factor 1 transcriptional activity in cells subjected to intermittent hypoxia [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280 (6) : 4321–4328. DOI: 10.1074/jbc.m407706200.
- [8] SANZ-RUBIO D, SANZ A, VARONA L, et al. Forkhead box P3 methylation and expression in men with obstructive sleep apnea [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (6) : E2233. DOI: 10.3390/ijms21062233.
- [9] SUN Z, SHEN W. Effect of intermittent hypoxia on lipid metabolism in liver cells and the underlying mechanism [J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2014, 22 (5) : 369–373. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.05.010.
- [10] PARIKH M P, GUPTA N M, MCCULLOUGH A J. Obstructive sleep apnea and the liver [J]. *Clin Liver Dis*, 2019, 23 (2) : 363–382. DOI: 10.1016/j.cld.2019.01.001.
- [11] YUAN H B, SCHWAB R J, KIM C, et al. Relationship between body fat distribution and upper airway dynamic function during sleep in adolescents [J]. *Sleep*, 2013, 36 (8) : 1199–1207. DOI: 10.5665/sleep.2886.
- [12] BOZKURT N C, BEYSEL S, KARBEK B, et al. Visceral obesity mediates the association between metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2016, 14 (4) : 217–221. DOI: 10.1089/met.2015.0086.
- [13] LAFONTAN M, LANGIN D. Lipolysis and lipid mobilization in human adipose tissue [J]. *Prog Lipid Res*, 2009, 48 (5) : 275–297. DOI: 10.1016/j.plipres.2009.05.001.
- [14] XIONG Y L, QU Z, CHEN N, et al. The local corticotropin-releasing hormone receptor 2 signalling pathway partly mediates hypoxia-induced increases in lipolysis via the cAMP-protein kinase A signalling pathway in white adipose tissue [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 392 (1/2) : 106–114. DOI: 10.1016/j.mce.2014.05.012.
- [15] YUAN H B, SCHWAB R J, KIM C, et al. Relationship between body fat distribution and upper airway dynamic function during sleep in adolescents [J]. *Sleep*, 2013, 36 (8) : 1199–1207. DOI: 10.5665/sleep.2886.
- [16] LI M, LI X Y, LU Y. Obstructive sleep apnea syndrome and metabolic diseases [J]. *Endocrinology*, 2018, 159 (7) : 2670–2675. DOI: 10.1210/en.2018-00248.
- [17] FU C, JIANG L, ZHU F, et al. Chronic intermittent hypoxia leads to insulin resistance and impaired glucose tolerance through dysregulation of adipokines in non-obese rats [J]. *Sleep Breath*, 2015, 19 (4) : 1467–1473. DOI: 10.1007/s11325-015-1144-8.
- [18] ULUKAVAK CIFTCI T, KOKTURK O, BUKAN N, et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Respiration*, 2005, 72 (4) : 395–401. DOI: 10.1159/000086254.
- [19] MOREAU J M, MESSENGER S A, CIRIELLO J. Effects of angiotensin II on leptin and downstream leptin signaling in the carotid body during acute intermittent hypoxia [J]. *Neuroscience*, 2015, 310 : 430–441. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.09.066.
- [20] CHEN B Y, LAM K S, WANG Y, et al. Hypoxia dysregulates the production of adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1 independent of reactive oxygen species in adipocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 341 (2) : 549–556. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.01.004.
- [21] POLYZOS S A, KOUNTOURAS J, MANTZOROS C S. Adipokines in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Metabolism*, 2016, 65 (8) : 1062–1079. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.11.006.
- [22] GREENHILL C. Obesity: Adiponectin receptor agonists—possible therapeutic approach? [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10 (1) : 4. DOI: 10.1038/nrendo.2013.231.
- [23] OUCHI N, HIGUCHI A, OHASHI K, et al. Sfrp5 is an anti-inflammatory adipokine that modulates metabolic dysfunction in obesity [J]. *Science*, 2010, 329 (5990) : 454–457. DOI: 10.1126/science.1188280.
- [24] SUN S, ZHAI H, ZHU M, et al. Insulin resistance is associated with Sfrp5 in obstructive sleep apnea [J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2019, 85 (6) : 739–745. DOI: 10.1016/j.bjorl.2018.07.002.
- [25] POLAK J, SHIMODA L A, DRAGER L F, et al. Intermittent hypoxia impairs glucose homeostasis in C57BL6/J mice: partial improvement with cessation of the exposure [J]. *Sleep*, 2013, 36 (10) : 1483–1490; 1490A–1490B. DOI: 10.5665/sleep.3040.
- [26] XIA Q S, LU F E, WU F, et al. New role for ceramide in hypoxia and insulin resistance [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26 (18) : 2177–2186. DOI: 10.3748/wjg.v26.i18.2177.
- [27] BROUSSARD J, BRADY M J. The impact of sleep disturbances on adipocyte function and lipid metabolism [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2010, 24 (5) : 763–773. DOI: 10.1016/j.beem.2010.08.007.
- [28] NONOGAKI K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism [J]. *Diabetologia*, 2000, 43 (5) : 533–

549. DOI: 10.1007/s001250051341.
- [29] KUMAR G K, RAI V, SHARMA S D, et al. Chronic intermittent hypoxia induces hypoxia-evoked catecholamine efflux in adult rat adrenal medulla via oxidative stress [J]. *J Physiol*, 2006, 575 (Pt 1): 229-239. DOI: 10.1113/jphysiol.2006.112524.
- [30] BODEN G. Fatty acid-induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle and liver [J]. *Curr Diab Rep*, 2006, 6 (3): 177-181. DOI: 10.1007/s11892-006-0031-x.
- [31] MESARWI O A, SHARMA E V, JUN J C, et al. Metabolic dysfunction in obstructive sleep apnea: a critical examination of underlying mechanisms [J]. *Sleep Biol Rhythms*, 2015, 13 (1): 2-17. DOI: 10.1111/sbr.12078.
- [32] GAINES J, VGONTZAS A N, FERNANDEZ-MENDOZA J, et al. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome: The road to clinically-meaningful phenotyping, improved prognosis, and personalized treatment [J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 42: 211-219. DOI: 10.1016/j.smrv.2018.08.009.
- [33] ZHAO L, LIU Y, WANG X R. TNF- α promotes insulin resistance in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21 (6): 568. DOI: 10.3892/etm.2021.10000.
- [34] LEE E J, HEO W, KIM J Y, et al. Alteration of inflammatory mediators in the upper and lower airways under chronic intermittent hypoxia: preliminary animal study [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 4327237. DOI: 10.1155/2017/4327237.
- [35] KARACA Z, ISMAILOGLU S, KORKMAZ S, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome is associated with relative hypocortisolemia and decreased hypothalamo-pituitary-adrenal axis response to 1 and 250 μ g ACTH and glucagon stimulation tests [J]. *Sleep Med*, 2013, 14 (2): 160-164. DOI: 10.1016/j.sleep.2012.10.013.
- [36] ADEDAYO A M, OLAFIRANYE O, SMITH D, et al. Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: evidence and underlying mechanism [J]. *Schlaf Atmung*, 2014, 18 (1): 13-18. DOI: 10.1007/s11325-012-0760-9.
- [37] WANG N, PENG Y J, SU X Y, et al. Histone deacetylase 5 is an early epigenetic regulator of intermittent hypoxia induced sympathetic nerve activation and blood pressure [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 688322. DOI: 10.3389/fphys.2021.688322.
- [38] CHEN Y C, HSU P Y, HSIAO C C, et al. Epigenetics: a potential mechanism involved in the pathogenesis of various adverse consequences of obstructive sleep apnea [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (12): E2937. DOI: 10.3390/ijms20122937.
- (收稿日期: 2021-08-06; 修回日期: 2021-10-09)
(本文编辑: 李婷婷)

(上接第 242 页)

- [13] 许文元. 大株红景天注射液联合曲美他嗪片治疗冠心病心力衰竭的疗效观察 [J]. *中国实用医药*, 2019, 14 (14): 112-114. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2019.14.061.
- XU W Y. Observation on the efficacy of large Rhodiola injection combined with trimetazidine tablets in the treatment of heart failure in patients with coronary heart disease [J]. *China Pract Med*, 2019, 14 (14): 112-114. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2019.14.061.
- [14] 张妍. 大株红景天注射液联合曲美他嗪治疗冠心病心力衰竭的临床研究 [J]. *中国保健营养*, 2018, 28 (23): 8. DOI: 10.3969/j.issn.1004-7484.2018.23.008.
- ZHANG Y. Clinical study of large Rhodiola injection combined with trimetazidine in the treatment of heart failure in patients with coronary heart disease [J]. *China Health Care Nutrition*, 2018, 28 (23): 8. DOI: 10.3969/j.issn.1004-7484.2018.23.008.
- [15] 张志亮, 张鑫, 高卫芳, 等. 大株红景天注射液治疗冠心病合并心力衰竭疗效及对患者血清 HCY、Gal-3、NT-proBNP 水平的影响 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12 (5): 611-615.
- ZHANG Z L, ZHANG X, GAO W F, et al. Efficacy of Sofren injection in the treatment of coronary heart disease with heart failure and its effects on the serum levels of HCY, Gal-3 and NT-proBNP [J]. *J Mol Diagn Ther*, 2020, 12 (5): 611-615.
- [16] 陈可冀, 吴宗贵, 朱明军, 等. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36 (2): 133-141.
- CHEN K J, WU Z G, ZHU M J, et al. Consensus of experts on diagnosis and treatment of chronic heart failure with integrated traditional Chinese and western medicine [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2016, 36 (2): 133-141.
- [17] 毛静远. 中医药在心力衰竭治疗中的应用研究述评 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13 (1): 3-5, 38.
- MAO J Y. Review of the clinical application and researches for traditional Chinese medicine in heart failure [J]. *Chin J Integr Med Cardio-/cerebrovascular Dis*, 2015, 13 (1): 3-5, 38.
- [18] KHANNA K, MISHRA K P, GANJU L, et al. Golden root: a wholesome treat of immunity [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 87: 496-502. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.12.132.
- [19] TAO H, WUX, CAO J, et al. Rhodiola species: a comprehensive review of traditional use, phytochemistry, pharmacology, toxicity, and clinical study [J]. *Med Res Rev*, 2019, 39 (5): 1779-1850. DOI: 10.1002/med.21564.
- [20] 曹磊, 平芬, 韩书芝, 等. 大株红景天在不同系统疾病中的应用进展 [J]. *河北医药*, 2020, 42 (4): 608-612.
- CAO L, PING F, HAN S Z, et al. Application progress of Rhodiola wallichiana in treatment of different systemic diseases [J]. *Hebei Med J*, 2020, 42 (4): 608-612.
- [21] 李佳, 何俊. 大株红景天注射液对心肌缺血-再灌注损伤的保护作用及机制的临床研究 [J]. *中药药理与临床*, 2016, 32 (1): 175-178. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.2016.01.050.
- LI J, HE J. Clinical study on the Protective effect and Mechanism of large Rhodiola injection on Myocardial Ischemia-reperfusion injury [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2016, 32 (1): 175-178. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.2016.01.050.
- (收稿日期: 2021-08-05; 修回日期: 2021-09-08)
(本文编辑: 程圣)