

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.08.032

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、肥胖、代谢综合征的 病理生理联系及治疗进展^{*}

徐培成,张 红,程子敏,陈心雨 综述,马 丽[△]审校
武汉科技大学附属天佑医院心血管内科,湖北武汉 430064

摘 要:全球范围内超重和肥胖发生率持续上升,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)的首要危险因素是肥胖,在全世界肥胖人口数量升高的同时,OSAS 患病率也不断上调。OSAS 与肥胖密切相关,肥胖通过促进气道的可塌陷性等原因导致 OSAS,OSAS 通过睡眠减少、食欲亢进等机制加重肥胖。肥胖极易引发代谢综合征(MS),OSAS 对于 MS 具有促发效应,逆转肥胖可能是打破这一恶性循环的关键。对于 OSAS,主要的传统疗法为无创呼吸机持续正压通气治疗,此疗法虽然可使 OSAS 患者睡眠时的缺氧问题及呼吸暂停症状得到改善,但并不能改善患者的代谢状态。目前,对于 OSAS 治疗的最新进展包括运动、饮食控制等生活方式的干预,使用一些新上市的减肥药物及中药和中医点穴,同时使用设计的唱歌训练法等方式,以及目前仍处于研究阶段的棕色脂肪、基因靶向治疗等,这些新进展的发现可能是改善 OSAS 合并 MS 及肥胖患者预后的有效手段。

关键词:阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; 肥胖; 代谢综合征; 运动; 饮食控制; 减肥药物; 中医点穴; 唱歌训练

中图法分类号:R766.43;R589.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)08-1176-06

Progress in pathophysiology and treatment of obstructive sleep apnea syndrome, obesity, and metabolic syndrome^{*}

XU Peicheng, ZHANG Hong, CHENG Zimin, CHEN Xinyu, MA Li[△]

Department of Cardiovascular Medicine, Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University
of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430064, China

Abstract: The prevalence of overweight and obesity continues to rise globally, and the leading risk factor for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is obesity, while the number of obese people worldwide has increased, the prevalence of OSAS has also increased. OSAS is closely related to obesity. Obesity leads to the pathogenesis of OSAS by promoting airway collapsibility, and OSAS can aggravate obesity through mechanisms such as decreased sleep and increased appetite. Obesity is highly susceptible to metabolic syndrome (MS), OSAS has a precipitating effect on MS, and reversing obesity may be the key to break this vicious cycle. For OSAS, the main traditional therapy is non-invasive ventilator continuous positive airway pressure therapy. Although this therapy can improve the hypoxia and apnea symptoms of OSAS patients during sleep, it can not improve the metabolic status of patients. At present, the latest advances in the treatment of OSAS include lifestyle intervention such as exercise and diet control, the use of some newly marketed weight loss drugs, traditional Chinese medicine and Chinese acupoints, and the use of designed singing training methods and other methods, as well as brown fat and gene targeted therapy, etc, which are still in the research stage. These new findings may be an effective means to improve the prognosis of OSAS patients with MS and obesity.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome; obesity; metabolic syndrome; exercise; diet control; weight loss drug; TCM acupoint; singing training

在全世界公共卫生领域,肥胖已造成极大困扰,全世界超重与肥胖占比不断攀高。《中国居民营养与慢性病状况报告(2020 年)》^[1]表明,我国成年群体中肥胖或超重者占比大概为 1/2。流行病学研究证实,

肥胖与多种疾病密切相关,如阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)、代谢综合征(MS)等,三者常合并存在,近年来,对于肥胖、OSAS 及 MS 三者之间病理生理联系及治疗策略的研究取得了一定进展,本文对 OSAS

^{*} 基金项目:湖北省重点实验室资助项目(OHIC2022G02)。

[△] 通信作者, E-mail: mh3000@163.com。

合并肥胖及 MS 的病理生理联系及治疗进展进行综述。

1 流行病学特点

1.1 肥胖与 OSAS 肥胖与 OSAS 密切相关,肥胖受试者中 OSAS 患病率超过 30%,60%~90%的 OSAS 受试者处于肥胖状态^[2]。OSAS 的患病率因肥胖持续流行而不断上升。近期一项统计中国亚裔人群 OSAS 发病率的 Meta 分析提示,我国 OSAS 患病率约为 11%^[3]。美国威斯康星州睡眠队列研究结果显示,在 30~70 岁的美国成年人中,约 13%的男性和 6%的女性患有中至重度 OSAS^[4]。

1.2 肥胖与 MS MS 的危险因素包括肥胖、遗传、久坐与中年等,与长期肥胖相关的甘油三酯(TG)上调、血压升高、高密度脂蛋白胆固醇下调及胰岛素抵抗(IR)等一系列不良健康结局统称为 MS。在中国,MS 的患病率由于肥胖的流行而急剧上升^[5]。2018 年广东省成人 MS 流行特征分析提示,男性 MS 患病率为 28.42%,女性 MS 患病率为 25.99%^[6]。

1.3 OSAS 与 MS OSAS 与 MS 是心血管疾病发生和发展的主要原因之一。OSAS 与 MS 之间的关联性是临床医务工作人员高度关注的内容。一项前瞻性纵向研究用于评估 OSAS 患者 MS 的患病率,这项调查结合了 Episono(巴西)和 HypnoLaus(瑞士)2 个队列的数据,两组数据经过 6 年随访,中、重度 OSAS 患者的 MS 患病率为 17.2%,与对照组(无 OSAS)比较,发生 MS 的风险增加了 2.5 倍,差异有统计学意义($P<0.05$)^[7]。详细分析表明,这一结果是由夜间间歇性缺氧(IH)介导的腰围增加引起的。一项基于韩国人群的全国性研究评估了 OSAS 的患病率,其中 10 113 560 人于 2009 年入选,并且随访至 2018 年,MS 患者 OSAS 的患病率(1.16%)高于无 MS 患者(0.82‰),差异有统计学意义($P<0.05$)。MS 患者 OSAS 的患病风险是非 MS 患者的 1.5 倍,即使在调整了混杂因素后,OSAS 的患病风险也比随着 MS 标准数量的增加而增加^[8]。在 MS 的诊断标准中,腹部肥胖(使用腰围测量)和高 TG 水平与 OSAS 的相关性最强^[8]。

2 OSAS、肥胖、MS 的病理生理联系

2.1 OSAS 与肥胖相互影响 OSAS 是一种慢性疾病,其致病原因为睡眠时上呼吸道反复塌陷。气流间歇性完全或部分停止可导致慢性 IH、睡眠碎片化、慢性炎症反应、交感神经活性增强等。OSAS 与肥胖密切相关,肥胖有多种途径促进 OSAS 发生。肥胖通过增加咽壁脂肪沉积和表面脂肪块可能受到的外部压迫,使上呼吸道截面面积缩小。此外,肥胖通过增加舌头体积,可能导致睡眠时舌根后坠阻塞上呼吸道^[9]。清醒时,患者可通过增加上气道肌肉活动来代偿,使气道保持通畅,然而在睡眠期间,上气道肌肉会松弛且不同步,可能加重气道阻塞^[10]。腹部脂肪增加

导致的肥胖也与肺总量减少有关,尤其是功能性残余容量,导致咽部纵向牵引力减少,并且还可通过破坏呼吸控制的反射机制间接导致上气道不稳定^[11]。

除肥胖对 OSAS 发病机制的明确影响外,OSAS 还可加重肥胖,二者形成恶性循环。OSAS 由于间歇性上呼吸道阻塞引起缺氧,而这种缺氧通常会以短暂性的觉醒终止,如此可导致患者睡眠碎片化、缩短有效睡眠时间,使患者白天出现明显嗜睡症状。睡眠不足也与肥胖、超重有紧密联系^[12]。睡眠不足会对患者的饮食行为产生改变,会导致胰岛素灵敏度降低,会使荷尔蒙分泌失调,并且会对大脑奖励系统激活产生影响,这一系列影响会导致患者摄入能量增加,远远超过额外觉醒所消耗的能量,从而加重肥胖^[13]。

2.2 OSAS 促进 MS IH 为 OSAS 的一大临床表现,是导致代谢功能异常的主要原因。来自动物模型的证据表明,IH 促进交感神经激活,从而促进血压飙升,升高循环炎症反应产物,并且增加活性氧产生,这是将 OSAS 与 MS 联系起来的重要途径^[14]。最新流行病学研究发现,OSAS 与血脂异常存在一定联系。欧洲睡眠呼吸暂停数据库所提供的数据库表明,高脂血症患者患病率从无 OSAS 受试者的 15.1%增加到重度 OSAS 受试者的 26.1%($P<0.001$)^[15]。在中年非糖尿病受试者中,OSAS 与较高的总胆固醇水平独立相关,与睡眠持续时间、睡眠碎片化、失眠和白天嗜睡无关^[16]。在瘦小鼠模型中,IH 促进肝脏 TG 和磷脂生物合成途径上调、抑制胆固醇摄取途径,下调富含 TG 的脂蛋白清除率,由此引发高脂血症^[17]。在一项人体试验中,给人体注射碳-14 同位素标记的胆固醇油酸酯和氢离子放射性同位素标记的富含 TG 的乳糜微粒状乳液以确定放射性标记脂质的部分清除率(FCR),结果显示,与年龄、体质量指数(BMI)和腰围匹配的无 OSAS 的志愿者比较,严重 OSAS 患者胆固醇油酸酯的 FCR 与 TG 的 FCR 均明显下降^[18]。

OSAS 可以导致 IR 和 2 型糖尿病(T2DM),实验和临床数据支持 OSAS 与 IR 之间的因果关系。一项包含 16 项队列研究(中位随访时间 10.5 年)的 Meta 分析揭示了 OSAS 与 T2DM 之间可能存在线性关联,中、重度 OSAS 患者更易患 T2DM^[19]。一项研究在多导睡眠图期间用连续血糖监测装置每 5 分钟测量夜间血糖水平发现,中至重度 OSAS 患者入睡后血糖水平呈上升趋势^[20],而无或轻度 OSAS 患者入睡后血糖水平呈下降趋势。中、重度 OSAS 患者夜间血糖水平升高可能是因为觉醒、血氧饱和度下降及交感神经兴奋,夜间血糖趋势的改变可能反映葡萄糖耐受不良。OSAS 导致的 IH 是通过引起胰岛 β 细胞功能障碍和脂肪组织炎症反应,从而诱导 IR。动物实验结果显示,IH 会导致巨噬细胞的 M1-亚型偏向,引起内脏脂肪组织的炎症反应,造成脂肪因子大量表达及分泌,从而破坏胰岛素信号通路^[21]。IH 也会使肝脏中

葡萄糖的产出量增加,从而恶化葡萄糖的代谢^[22]。除 IH 对与代谢功能障碍相关的关键组织的直接影响外,通过颈动脉体诱发的交感神经兴奋也可能参与 MS 的发病机制,同时对系统性高血压及 IR 进行诱导^[23]。最近有研究表明,睡眠质量会对 IR 产生一定影响。睡眠时间缩短被发现与血糖控制不良有独立的联系,尤其是当慢波睡眠减少的时候^[24]。慢波睡眠持续时间下降与 OSAS 患者 IR 进行性恶化相关^[25]。

3 OSAS 合并 MS 的治疗新进展

OSAS 与 MS 存在紧密联系,但至今还未明确实施无创呼吸机持续正压通气(CPAP)治疗 OSAS 可使 MS 逆转与否,很多研究结果没有形成统一认知。这些相互矛盾的结果可能是由于使用 CPAP 的依从性差,或者是治疗持续时间不足。有研究表明,经过 CPAP 治疗后,肥胖合并严重 OSAS 患者的胰岛素敏感性和血糖控制情况均得到了改善^[26]。相反,其他研究发现,CPAP 治疗至少 3 个月后分别使用糖化血红蛋白(HbA1c)、稳态模型指数(评价糖尿病患者胰岛素敏感性、IR 和胰岛 β 细胞机能的常见指标)及正常血糖钳夹试验(高胰岛素)进行评估,结果显示,并没有使血糖控制不理想、胰岛素敏感性问题获得大幅度改善^[27]。

2022 年美国 REATOSA-MS 试验(一项随机安慰剂对照试验)纳入 100 例近期诊断为 MS 并伴有中度或重度 OSAS 的成年患者,其每小时呼吸睡眠暂停指数(AHI) ≥ 15 次,接受为期 6 个月的 CPAP 或鼻扩张条治疗(安慰剂组),平均 CPAP 依从性为每晚(5.5 $\pm$ 1.5)h。6 个月后大多数随机接受 CPAP 治疗的 OSAS 患者保留了 MS 诊断,但 MS 可逆性的发生率高于安慰剂组^[28]。目前还少有研究证实 CPAP 治疗可有效改善 OSAS 患者的代谢,同时也无法改善此类患者的 IR、炎症标志物、脂质状况及合并 MS 的概率^[29]。部分临床 OSAS 表型患者对 CPAP 治疗的接受程度较低。

由于 CPAP 治疗的疗效有待肯定,OSAS、肥胖和 MS 相互促进,解决肥胖问题的重要性越来越得到人们的认可,可激发人们探索治疗 OSAS、肥胖或二者兼有的新药理学方法的兴趣。一些最初为 T2DM 开发的药物越来越多地用于治疗肥胖及其并发症,包括恩格列净、达格列净等钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLT)2 抑制剂、利拉鲁肽等胰高血糖素样肽(GLP)1 类似物及二甲双胍等。因为 AHI 和 BMI 之间存在线性关系,它们有助于降低严重肥胖患者的体质质量^[30],从而改善 OSAS 患者的 AHI,进而减少心血管疾病风险。

利拉鲁肽等 GLP1 类似物能够对中枢神经系统的饥饿调节中枢施以直接作用,导致胃排空速度下降,增强饱腹感,减弱食欲,促进胰腺分泌胰岛素,使胰高血糖素分泌受到抑制。在一项双盲随机临床试

验中,患有中度或重度 OSAS 的肥胖受试者在 32 周内随机服用利拉鲁肽 3.0 mg 或安慰剂,同时遵循饮食(每天 <500 千卡热量摄入)和生活方式推荐,这项研究表明,利拉鲁肽对 AHI 的降低程度比安慰剂更大,此外,体质量减轻的百分比也更大^[31],该药对 OSAS 的改善作用可能取决于治疗组体质量减轻的幅度更大和利拉鲁肽的直接代谢作用,如降低高血糖。目前一项大型随机对照多中心试验正在进行中,其对 T2DM 合并 OSAS 患者进行 26 周皮下注射利拉鲁肽,旨在进一步验证利拉鲁肽作为单独或辅助 CPAP 治疗的影响^[32]。

不仅仅是药物,饮食与运动锻炼对于 MS 合并 OSAS 患者同样重要。有研究表明,长期坚持控制饮食及锻炼减肥计划可有效减轻 OSAS 患者的病情严重程度^[33]。特别是肥胖伴 OSAS 合并 T2DM 患者,持续 1 年的强化生活方式干预可以降低 AHI,有效降低重度 OSAS 的患病率,实验组 OSAS 的临床缓解率是对照组的 3 倍以上^[34]。KUNA 等^[35]研究表明,在患有 T2DM 和 OSAS 的肥胖成人中,尽管有近 50% 的人出现体质量反弹,但强化生活方式干预在 1 年时对 AHI 的有益影响持续到 4 年,由此表明强化生活方式干预对 AHI 的影响在很大程度上是由于体质量减轻。在一项针对年龄 ≥ 60 岁的韩国老年人的随机对照试验中,实验组制订了一项为期 6 个月的生活方式改变计划,通过增加运动、改善膳食结构和体脂的减少控制 MS,实验组 MS 的逆转率为 61.9%,而对照组的 MS 逆转率为 47.6%,并且患者没有服用减轻体质量及控制血压、血糖的药物^[36]。

一些传统中医方法似乎也能改善 OSAS 患者的病情,改善患者的代谢状态。基于我国多项 Meta 分析结果可知,如果在实施健康指导的同时增加中药疗法能够大幅度下调 OSAS 患者的 AHI,对于患者的最低夜间血氧饱和度(LSaO₂)与白天嗜睡症状均表现出较好的改善效果^[37-38]。一项随机对照试验将研究对象分为两组,对照组实施常规干预,涉及指导患者建立良好的睡眠习惯,还对其实行 CPAP 治疗,实验组每天睡前实施中药熏洗+手指点穴治疗,连续干预 2 周,干预结束后,实验组呼吸暂停低通气指数、嗜睡量表(ESS)评分及呼吸紊乱指数均低于对照组,LSaO₂ 高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)^[39]。一项前后对照试验以 100 例 OSAS 合并 T2DM 患者作为研究对象,先逐一实施中医辨证分型,再实施中药治疗,经过 12 周的干预,患者空腹血糖、餐后血糖、ESS 评分、HbA1c 水平均明显降低,IR 改善($P < 0.05$)^[40]。由此说明中医治疗不仅可以改善 OSAS 患者的缺氧状况,同时还可以改善患者的代谢状态。

由于药物和外科手术治疗不能完全解决 OSAS,

这引起了人们通过生理方法改善 OSAS 的兴趣。软腭肥大下垂在睡眠时阻塞上气道可能引起呼吸暂停,外科治疗方法为手术切除减少软腭体积从而改善睡眠呼吸暂停,但手术存在风险,且费用贵、复发率高,在一项研究中,研究人员鼓励慢性打鼾患者进行唱歌等声乐训练,并采用声控录音机记录患者治疗前后 7 晚的打鼾持续时间,结果证明,打鼾者平均打鼾时间减少^[41]。国外一项 Meta 分析表明,双簧管演奏者及歌手患 OSAS 的风险较低,演奏迪吉里杜管对 AHI、日间嗜睡具有积极影响^[42]。以上 2 项研究说明唱歌或声乐训练可改善睡眠呼吸暂停,唱歌或声乐训练作为生理锻炼方法可能成为治疗 OSAS 的手段。

随着 PET-CT 在临床上的广泛应用,有研究证实,成人体内存在棕色脂肪,且具有功能活性^[43]。棕色脂肪组织是由棕色脂肪细胞和血管基质成分组成的一种特殊脂肪,参与糖、脂代谢,在 IR 中发挥重要作用^[44]。棕色脂肪组织可以通过调控产热基因增加线粒体内膜解偶联蛋白 1 的表达,分泌调节因子(如脂联素、胰岛素样生长因子 1)等多种途径增强人体对胰岛素的敏感性,促进对葡萄糖的摄取和利用,改善 IR^[45]。通过增加棕色脂肪组织的数量或增强其活性,诱导白色脂肪组织棕色化,有望成为一种新的应对肥胖及代谢障碍的治疗手段。

基因靶向治疗作为传统药物治疗的一个重要分支,通过遗传学等技术操纵预定义神经元群中的神经活性,从而达到调控和治疗神经系统疾病的目的。有研究表明,通过化学遗传学、光遗传学、生物发光-光遗传学方法靶向激活舌下神经运动核,可增加颈舌肌张力,改善睡眠时上气道的通畅性^[46]。靶向激活舌下神经运动核的方法有望成为人类治疗 OSAS 的新方法。另一项研究表明,IH 暴露后可上调固醇调节元件结合蛋白 1 及其下游关键酶促进异常脂质代谢、IR,且导致动脉粥样硬化,加速 OSAS 相关脂质代谢性疾病的发生和发展^[47]。阻断固醇调节元件结合蛋白 1 相关通路有望成为防治 IH 相关病理损害、预防和延缓 OSAS 相关代谢性疾病的一个新靶点。虽然这些研究目前大多数仍停留在基础实验阶段,但基因靶向治疗作为一种明显有别于传统疗法的策略,给 OSAS 合并 MS 的患者带来了更大希望。

4 目前存在的问题

肥胖、OSAS、MS 三者存在互相影响、互相促进的关系,肥胖是 OSAS 最大的风险因子,OSAS 加重肥胖,二者相互促进,且共同促进 MS。改善肥胖是改善 OSAS 和 MS 的核心,上气道 CPAP 治疗虽然能改善 OSAS 患者的缺氧状态,但对 OSAS 患者代谢状态的改善效果并不明显。目前,对 OSAS 治疗的最新进展包括运动、饮食控制等生活方式干预,使用一些新上市的减肥药物,中药和中医点穴,同时使用设计的唱歌训练法等方式,以及目前仍处于研究阶段的棕色

脂肪、基因靶向治疗等,这些新进展的发现可能是改善 OSAS 合并 MS 及肥胖患者预后的有效手段。OSAS 合并 MS 及肥胖的治疗仍存在问题与挑战:(1)传统的治疗方案通常为上气道 CPAP 治疗,一些新的治疗方式,如运动、饮食控制等生活方式干预,使用一些新上市的减肥药物,中药和中医点穴,同时使用设计的唱歌训练法等方式未得到充分重视;(2)棕色脂肪、基因靶向治疗等新的治疗方法目前仍处于基础实验阶段,将来用于临床仍需经过更多研究和推广;(3)国内尚缺乏随机对照试验评估国人使用一些新上市的减肥药物、设计的唱歌训练治疗 OSAS 合并 MS 及肥胖的有效性;(4)中药和中医点穴等方法改善 OSAS 合并 MS 的生物机制尚不明确,缺乏相关循证研究;(5)CPAP 治疗对于 OSAS 合并 MS 患者的代谢状态是否具有逆转作用仍存在争议,其存在的矛盾结果可能与部分患者依从性差及治疗时间不足有关,仍需进一步研究。

5 展 望

5.1 CPAP 治疗仍将作为治疗 OSAS 的必要手段 CPAP 治疗可明显改善 OSAS 患者夜间睡眠时的缺氧状态,提高睡眠质量,改善白天嗜睡、记忆力减退等症状。CPAP 治疗通过改善夜间缺氧状态,降低一氧化氮水平和氧化应激水平,减少夜间交感神经过度激活,降低血压。但 CPAP 治疗对 OSAS 患者的代谢状态的影响仍需进一步研究。

5.2 肥胖是 OSAS 和 MS 的首要病因,减肥是未来的治疗核心 肥胖、OSAS、MS 三者存在互相影响、互相促进的关系,改善肥胖是改善 OSAS 和 MS 的核心。长期坚持控制饮食、锻炼减肥计划及使用 GRP1 类似物、SGLT-2 抑制剂可有效减轻 OSAS 患者的病情严重程度,并且改善患者的代谢状态。

5.3 声乐练习可改善睡眠呼吸暂停 通过长期坚持“声乐训练”(如唱歌)不仅可改善睡眠质量,还能大幅度减小打鼾的频度及严重程度。虽然目前呼吸锻炼法治疗 OSAS 在国内应用较少,但这种治疗方法未来存在推广应用价值。

5.4 传统中医方法可用于改善 OSAS 合并 MS 在实施常规治疗的同时增加中医疗法能够明显改善患者的睡眠状况及 IH^[37-38]。而且中医治疗也能改善患者的代谢状态,未来传统中医治疗用于改善 OSAS 合并 MS 应得到相应的重视和应用。

5.5 棕色脂肪治疗未来可能成为治疗肥胖合并代谢障碍的新希望 人体内存在棕色脂肪,且具有改善代谢障碍的功能。未来通过增加棕色脂肪组织的数量或增强其活性,诱导白色脂肪组织棕色化,有望成为一种新的应对肥胖及代谢障碍的治疗手段。

5.6 基因靶向治疗将来可能用于治疗 OSAS 及 MS 通过化学遗传学、光遗传学、生物发光-光遗传学方法靶向激活特定靶点,可改善 OSAS 病情、改善代

谢状态^[46]。这些方法目前大多处于基础实验阶段,作为明显区别于传统治疗方法的策略,有望成为治疗 OSAS 合并 MS 的新方法。

综上所述,未来对于 OSAS 合并 MS 及肥胖的治疗,应以 CPAP 治疗为基石,以减肥为核心,必要时予以外科手术或基因靶向治疗,同时辅以呼吸训练及中医中药的综合治疗方法,可能给 OSAS 合并 MS 及肥胖的患者带来更好的疗效及与预后。

参考文献

- [1] 心洁,壹图.《中国居民营养与慢性病状况报告(2020 年)》国务院新闻办公室 2020 年 12 月 23 日新闻发布会(摘要)[J]. 中老年保健,2021,36(2):14-21.
- [2] PEPPARD P E, YOUNG T, PALTA M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing[J]. JAMA, 2000, 284(23):3015-3021.
- [3] 苏小凤,刘霖,仲琳,等.中国阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患病率的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志,2021,21(10):1187-1194.
- [4] 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.
- [5] LIU J F, LIU Q P, LI Z W, et al. Prevalence of metabolic syndrome and risk factors among chinese adults: results from a population-based study-Beijing, China, 2017—2018[J]. China CDC Wkly, 2022, 4(29):640-645.
- [6] 宋秀玲,许燕君,效拟,等.广东省 2018 年成人代谢综合征流行特征分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2023, 31(7):523-526.
- [7] HIROTSU C, HABA-RUBIO J, TOGEIROSM E A. Obstructive sleep apnoea as a risk factor for incident metabolic syndrome[J]. Eur Respir J, 2018, 52(5):1801150.
- [8] KIM D H, KIM B, HAN K, et al. The relationship between metabolic syndrome and obstructive apnea syndrome: a nationwide population-based study[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):8751.
- [9] SHIGETA Y, OGAWA T, ANDO E, et al. Influence of tongue/mandible volume ratio on oropharyngeal airway in Japanese male patients with obstructive sleep apnea[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2011, 111(2):239-243.
- [10] OLIVEN R, COHEN G, DOTAN Y, et al. Alteration in upper airway dilator muscle coactivation during sleep: comparison of patients with obstructive sleep apnea and healthy subjects[J]. J Appl Physiol(1985), 2018, 124(2):421-429.
- [11] GIFFORD A H, LEITER J C, MANNING H L. Respiratory function in an obese patient with sleep-disordered breathing[J]. Chest, 2010, 138(3):704-715.
- [12] VANDERVEKEN O M. Associations between sleep health and obesity and weight change in adults: the daily24 multisite cohort study[J]. Sleep Health, 2023, 9(5):767-773.
- [13] HAWKINS M S, LEVINE M D, BUYASSE D J, et al. Sleep health characteristics among adults who attempted weight loss in the past year: NHANES 2017—2018[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(19):10170.
- [14] PENG Y J, YUAN G, KHAN S, et al. Regulation of hypoxia-inducible factor- α isoforms and redox state by carotid body neural activity in rats[J]. J Physiol, 2014, 592(17):3841-3858.
- [15] GUNDUZ C, BASOGLU O K, HEDNER J, et al. Hyperlipidaemia prevalence and cholesterol control in obstructive sleep apnoea: data from the European sleep apnea database (ESADA)[J]. J Intern Med, 2019, 286(6):676-688.
- [16] SILVA W A, ALMEIDA-PITITTO B, SANTOS R B, et al. Obstructive sleep apnea is associated with lower adiponectin and higher cholesterol levels independently of traditional factors and other sleep disorders in middle-aged adults: the ELSA-Brasil cohort[J]. Sleep Breath, 2021, 25(4):1935-1944.
- [17] LI J, THORNE L N, PUNJABINM E A. Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice[J]. Circ Res, 2005, 97(7):698-706.
- [18] DRAGER L F, TAVONI T M, SILVA V M, et al. Obstructive sleep apnea and effects of continuous positive airway pressure on triglyceride-rich lipoprotein metabolism[J]. J Lipid Res, 2018, 59(6):1027-1033.
- [19] QIE R, ZHANG D, LIU L E. Obstructive sleep apnea and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies[J]. J Diabetes, 2020, 12(6):455-464.
- [20] BYUN J I, CHA K S, JUN J E, et al. Dynamic changes in nocturnal blood glucose levels are associated with sleep-related features in patients with obstructive sleep apnea[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):17877.
- [21] MURPHY A M, THOMAS A, CRINION S J, et al. Intermittent hypoxia in obstructive sleep apnoea mediates insulin resistance through adipose tissue inflammation[J]. Eur Respir J, 2017, 49(4):1601731.
- [22] SHIN M K, HAN W, JOO H, et al. Effect of adrenal medullectomy on metabolic responses to chronic intermittent hypoxia in the frequently sampled intravenous glucose tolerance test[J]. J Appl Physiol (1985), 2017, 122(4):767-774.
- [23] SHIN M K, YAO Q, JUN J C, et al. Carotid body denervation prevents fasting hyperglycemia during chronic intermittent hypoxia[J]. J Appl Physiol (1985), 2014, 117(7):765-776.
- [24] AHN S H, LEE M, KU B J, et al. Slow-wave sleep and obstructive sleep apnea in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Sleep Breath, 2022, 26(2):793-801.
- [25] HUANG W, LIU Y, WANG X, et al. Effect of interaction between slow wave sleep and obstructive sleep apnea on insulin resistance: a large-scale study[J]. Nat Sci Sleep, 2021, 13:739-749.
- [26] LAM J C, LAM B, YAO T J, et al. A randomised con-

- trolled trial of nasal continuous positive airway pressure on insulin sensitivity in obstructive sleep apnoea[J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(1):138-145.
- [27] WEST S D, NICOLL D J, WALLACE T M, et al. Effect of CPAP on insulin resistance and hba1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes[J]. *Thorax*, 2007, 62(11):969-974.
- [28] GIAMPÀ S, FURLAN S F, FREITAS L S, et al. Effects of CPAP on metabolic syndrome in patients with OSA: a randomized trial[J]. *Chest*, 2022, 161(5):1370-1381.
- [29] JULIAN-DESAYES I, JOYEUX-FAURE M, TAMISIER R, et al. Impact of obstructive sleep apnea treatment by continuous positive airway pressure on cardiometabolic biomarkers: a systematic review from sham CPAP randomized controlled trials[J]. *Sleep Med Rev*, 2015, 21: 23-38.
- [30] RUBINO D, ABRAHAMSSON N, DAVIES M, et al. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2021, 325(14):1414-1425.
- [31] BLACKMAN A, FOSTER G D, ZAMMIT G, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE sleep apnea randomized clinical trial[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2016, 40(8):1310-1319.
- [32] SPRUNG V S, KEMP G J, WILDING J P, et al. Randomised, controlled multicentre trial of 26 weeks subcutaneous liraglutide (a glucagon-like peptide-1 receptor agonist), with or without continuous positive airway pressure (CPAP), in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and obstructive sleep apnoea (OSA) (ROMANCE): study protocol assessing the effects of weight loss on the apnea-hypnoea index (AHI)[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(7):e38856.
- [33] ANANDAM A, AKINNUSI M, KUFEL T, et al. Effects of dietary weight loss on obstructive sleep apnea: a meta-analysis[J]. *Sleep Breath*, 2013, 17(1):227-234.
- [34] FOSTER G D, BORRADAILE K E, SANDERS M H, et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the sleep AHEAD study[J]. *Arch Intern Med*, 2009, 169(17):1619-1626.
- [35] KUNA S T, REBOUSSIN D M, Borradaile K E, et al. Long-term effect of weight loss on obstructive sleep apnea severity in obese patients with type 2 diabetes[J]. *Sleep*, 2013, 36(5):641-649.
- [36] YOO S, KIM H, CHO H I. Improvements in the metabolic syndrome and stages of change for lifestyle behaviors in Korean older adults[J]. *Osong Public Health Res Perspect*, 2012, 3(2):85-93.
- [37] 司一妹, 张海龙, 李宣霖, 等. 中药治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征疗效与安全性的 Meta 分析[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(6):2120-2128.
- [38] 包君丽, 韩宇博, 张可, 等. 中药治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合征随机对照试验的 Meta 分析[J]. *海南医学院学报*, 2020, 26(22):1717-1728.
- [39] 李媛. 中药熏洗结合手指点穴治疗睡眠呼吸暂停综合征患者的效果及对睡眠质量的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2023, 8(17):126-129.
- [40] 苏浩, 甄仲, 白煜, 等. 2 型糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的临床特征分析[J]. *吉林中医药*, 2023, 43(2): 174-177.
- [41] OJAY A, ERNST E. Can singing exercises reduce snoring? a pilot study[J]. *Complement Ther Med*, 2000, 8(3):151-156.
- [42] VAN DER WEIJDEN F N, LOBBEZOO F, SLOT D E. The effect of playing a wind instrument or singing on risk of sleep apnea: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Sleep Med*, 2020, 16(9):1591-1601.
- [43] VIRTANEN K A, LIDELL M E, ORAVA J, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(15):1518-1525.
- [44] STANFORD K I, MIDDELBEEK R J, TOWNSEND K L, et al. Brown adipose tissue regulates glucose homeostasis and insulin sensitivity[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1):215-223.
- [45] FEDORENKO A, LISHKO P V, KIRICHOK Y. Mechanism of fatty-acid-dependent UCP1 uncoupling in brown fat mitochondria[J]. *Cell*, 2012, 151(2):400-413.
- [46] FLEURY C T, PHO H, FREIRE C, et al. Designer receptors exclusively activated by designer drugs approach to treatment of sleep-disordered breathing[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(1):102-110.
- [47] MA L, ZHANG J, QIAO Y, et al. Intermittent hypoxia composite abnormal glucose metabolism-mediated atherosclerosis in vitro and in vivo: the role of SREBP-1[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:4862760.

(收稿日期:2023-09-26 修回日期:2024-01-05)