

· 论著 ·

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征对肥胖患者非酒精性脂肪性肝病严重程度的影响

傅宇哲¹ 冯文煊¹ 张宁静¹ 孙喜太² 毕艳¹

¹南京医科大学鼓楼临床医学院内分泌科 210008; ²南京大学附属鼓楼医院普外科 210008

通信作者: 毕艳, Email: biyan@nju.edu.cn

【摘要】 目的 探究阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (OSA) 对肥胖患者非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 严重程度的影响。**方法** 选取自 2019 年 10 月至 2021 年 2 月南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科住院并经肝脏穿刺活检诊断 NAFLD 的肥胖患者 144 例 (OSA 组, 70 例; 非 OSA 组 74 例)。比较两组血清肝酶、肝脏病理结果等, 并分析其影响结果。**结果** 与非 OSA 组相比, OSA 组转氨酶、小叶炎症严重程度、NAFLD 活动性评分更高 (P 均 < 0.05), 非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 患病比例更高 ($P < 0.05$)。相关分析显示, NAFLD 活动性评分与呼吸暂停低通气指数 (AHI)、氧减指数 (ODI) 呈正相关, 与平均血氧饱和度 (SaO_2)、最低 SaO_2 呈负相关; 肝脂肪变与 AHI、ODI 呈正相关; 气球样变与 AHI、ODI 呈正相关; 小叶炎症与 AHI、ODI 呈正相关, 与平均 SaO_2 、最低 SaO_2 呈负相关。多因素 logistic 回归分析显示, OSA 是 NASH 的独立危险因素 ($OR = 8.397$, 95% CI : 2.504 ~ 28.160)。**结论** OSA 引起的慢性间歇性缺氧是肥胖患者 NASH 发病的重要危险因素。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病; 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; 慢性间歇性缺氧

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82030026); 江苏省自然科学基金面上项目 (BK20201115); 南京市卫生科技发展专项资金项目 (YKK18067)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20211019-10042

Effect of obstructive sleep apnea syndrome on the severity of nonalcoholic fatty liver disease in patients with obesity Fu Yuzhe¹, Feng Wenxuan¹, Zhang Ningjing¹, Sun Xitai², Bi Yan¹. ¹Department of Endocrinology, Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China; ²Deptment of General Surgery, Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Bi Yan, Email: biyan@nju.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the influence of obstructive sleep apnea syndrome (OSA) on the severity of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in obese patients. **Methods** A total of 144 obese patients (OSA group, 70 cases; non-OSA group, 74 cases) who were hospitalized in the Department of Endocrinology, Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School and biopsy-proven NAFLD from October 2019 to February 2021 were enrolled in this study. The serum liver enzymes and liver pathology of the two groups were compared, and the influence results were analyzed. **Results** Compared with the non-OSA group, the OSA group had higher serum levels of liver enzymes, severity of lobular inflammation, and NAFLD activity score (all $P < 0.05$), and a higher prevalence of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) ($P < 0.05$). The results showed that NAFLD activity score was positively correlated with apnea-hypopnea index (AHI) and oxygen desaturation index (ODI), and negatively correlated with mean and minimum oxygen saturation (SaO_2); hepatic steatosis was also positively associated with AHI and ODI; so was between the hepatocytes ballooning and AHI and ODI; the lobular inflammation was positively correlated with AHI and ODI, but negatively correlated with mean and lowest SaO_2 . Multivariate logistic regression analysis showed that OSA was an independent risk factor for NASH ($OR = 8.397$, 95% CI : 2.504 ~

28.160). **Conclusion** Chronic intermittent hypoxia caused by OSA is a crucial risk factor for NASH in obese patients.

【Keywords】 Nonalcoholic fatty liver disease; Obstructive sleep apnea syndrome; Chronic intermittent hypoxia

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82030026); General Project of Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20201115); Special Fund Project for Health Science and Technology Development in Nanjing (YKK18067)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20211019-10042

非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 是非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 进展为肝硬化、肝细胞癌等的重要环节, 增加代谢综合征和心血管疾病风险^[1]。研究表明, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (OSA) 与 NAFLD 密切相关^[2-3]。肥胖是 OSA 和 NAFLD 的主要危险因素, OSA 是否促进肥胖患者 NAFLD 发展仍存争议。本研究旨在分析肥胖患者 OSA 对 NAFLD 的影响。

1 对象与方法

1.1 对象 选取 2019 年 8 月至 2021 年 2 月在南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科住院, 肝脏活检诊断为 NAFLD 的肥胖患者 144 例, 平均年龄 (31±1) 岁, 男性 49 例 (34.0%)。根据是否合并 OSA 分为两组: OSA 组 (70 例, 48.6%) 和非 OSA 组 (74 例, 51.4%)。排除病毒性、自身免疫性、药物性或遗传性肝炎患者, 每日饮酒量男 > 40 g、女 > 20 g, 未接受多导睡眠检测者。

1.2 方法

1.2.1 肝脏病理 肝脏穿刺活检明确诊断。脂肪肝诊断标准: 肝脂肪变性细胞的比例 ≥ 5%。脂肪变性评分: 0 分 (<5%)、1 分 (5%~33%)、2 分 (34%~66%)、3 分 (>66%)。肝细胞气球样变评分: 0 分 (无)、1 分 (气球样变细胞少)、2 分 (明显气球样变)。小叶炎症病灶评分: 0 分 (无病灶)、1 分 (≤ 2 个坏死灶)、2 分 (3~4 个坏死灶)、3 分 (> 4 个坏死灶)。NAFLD 活动性评分 (NAS 评分): 脂肪变性、气球样变和小叶炎症评分之和, 分级如下: 轻度 (≤ 2 分)、中度 (3~4 分) 和重度 (≥ 5 分, 定义为 NASH)。肝纤维化评分: 0 分 (无)、1 分 (肝细胞周围轻度纤维化)、1.5 分 (肝细胞周围中度纤维化)、2 分 (门静脉及肝细胞周围纤维化) 或 3 分 (桥接纤维化)^[4]。

1.2.2 多导睡眠检测 多导睡眠检测诊断 OSA, 根据呼吸暂停低通气指数 (AHI), 判断是否存在 OSA, AHI ≥ 5/h 定义为 OSA。氧减指数 (ODI) 为每小时

氧饱和度 (SaO₂) 下降 > 3% 的次数^[5], 记录平均 SaO₂、最低 SaO₂。

1.2.3 数据收集 记录性别、年龄、疾病史等。测定身高、体重、体重指数 (BMI)、颈围、腰围。检测肝功能、糖脂代谢指标、C 反应蛋白 (CRP)、血清尿酸。使用稳态模型评估-胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 评估胰岛素抵抗水平^[6]。本研究经南京大学医学院附属鼓楼医院医学伦理委员会审批, 所有受试者均知情并签署知情同意书。

1.2.4 统计学处理 运用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布以及近似正态分布的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示。以百分比表示分类变量。采用独立样本 *t* 检验、非参数检验或卡方检验比较两组间临床资料、生化指标及肝脏病理。采用 *Pearson* 或 *Kendall's tau-b* 秩相关分析血清转氨酶水平和肝组织学参数与 OSA 相关指标之间的相关性。多因素回归分析 OSA 和 NASH 的关系。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NAFLD 合并 OSA 与未合并 OSA 临床特征比较 两组 BMI、糖代谢指标及合并 2 型糖尿病、代谢综合征比例相匹配 (*P* 均 > 0.05)。OSA 组患者丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 水平高于非 OSA 组 (*P* 均 < 0.05)。OSA 组男性比例、年龄更大 (*P* 均 < 0.05); 两组间收缩压、舒张压、脂代谢及高脂血症、高血压病、高尿酸血症合并比例无差异 (*P* 均 > 0.05), 见表 1。

2.2 NAFLD 合并 OSA 与未合并 OSA 肝脏病理比较 相较于非 OSA 组, OSA 组患者非酒精性脂肪性肝病治疗性 (NAS) 评分、NASH 患病率更高 (*P* 均 < 0.001)。OSA 组患者肝脂肪变、气球样变以及小叶炎症严重程度高于非 OSA 患者 (*P* 均 < 0.05); 两组间肝纤维化严重程度差异无明显统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 2。

表 1 OSA 组与对照组的临床特点比较 $[(\bar{x}\pm s), n(\%)]$

指标	非 OSA 组 (<i>n</i> = 74)	OSA 组 (<i>n</i> = 70)	<i>t</i> 值/ χ^2 值	<i>P</i> 值
性别(男)	18(24.3)	31(44.3)	6.385	0.012
年龄(岁)	28±1	34±1	-4.459	<0.001
BMI(kg/m ²)	40.6±0.5	40.8±0.6	-0.199	0.843
收缩压(mmHg)	145±2	148±2	-1.366	0.174
舒张压(mmHg)	91±1	93±1	-0.803	0.424
颈围(cm)	43.9±0.3	44.4±0.4	-1.117	0.266
腰围(cm)	122.9±1.3	126.0±1.6	-1.534	0.127
代谢综合征	60(81.1)	53(75.7)	0.613	0.434
T2DM	24(32.4)	31(44.3)	2.141	0.143
高血压病	55(74.3)	58(82.9)	1.550	0.213
高脂血症	40(54.8)	40(57.1)	0.80	0.777
高尿酸血症	59(79.7)	47(67.1)	2.934	0.087
AHI/(h)	1.2±0.1	31.3±3.4	-8.915	<0.001
ODI/(h)	4.9±0.5	35.0±3.5	-8.446	<0.001
平均 SaO ₂ (%)	95.4±0.1	92.1±0.6	5.004	<0.001
最低 SaO ₂ (%)	82.2±0.6	68.6±1.6	7.920	<0.001
空腹血糖(mmol/L)	6.2±0.3	6.3±0.2	-0.147	0.883
HbA1c(%)	6.3±0.3	6.5±0.1	-0.610	0.543
FINS(mU/L)	34.5±1.8	33.7±2.1	0.288	0.774
HOMA-IR	9.2±0.5	9.4±0.7	-0.156	0.876
TG(mmol/L)	1.9±0.1	2.2±0.2	-1.339	0.183
TC(mmol/L)	4.9±0.1	5.0±0.1	-1.429	0.155
HDL-C(mmol/L)	1.0±0.0	1.0±0.0	-0.469	0.640
LDL-C(mmol/L)	3.1±0.1	3.1±0.1	-0.495	0.622
ALT(U/L)	48.0±5.2	77.4±6.2	-3.657	<0.001
AST(U/L)	31.4±3.7	44.3±3.2	-2.607	0.010
ALP(U/L)	75.4±2.3	81.8±3.3	-1.622	0.107
GGT(U/L)	41.4±2.9	73.7±6.4	-4.605	<0.001
UA(μmol/L)	449.6±11.8	476.9±16.4	-1.349	0.180
CRP(mg/L)	9.2±1.0	8.7±1.1	0.336	0.737

注:OSA;阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;BMI;体重指数;T2DM;2 型糖尿病;AHI;睡眠呼吸暂停低通气指数;ODI;氧减指数;SaO₂;血氧饱和度;HbA1c;糖化血红蛋白 A1c;FINS;空腹胰岛素;HOMA-IR;稳态模型评估-胰岛素抵抗指数;TG;甘油三酯;TC;总胆固醇;HDL-C;高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C;低密度脂蛋白胆固醇;ALT;丙氨酸氨基转移酶;AST;天冬氨酸氨基转移酶;ALP;碱性磷酸酶;GGT;γ-谷氨酰转肽酶;UA;尿酸;CRP;C 反应蛋白;1 mmHg = 0.133 kPa

表 2 OSA 组与对照组的肝脏组织病理学特征比较

$[(\bar{x}\pm s), n(\%)]$				
肝脏组织 病理学特征	非 OSA 组 (<i>n</i> = 74)	OSA 组 (<i>n</i> = 70)	<i>t</i> 值/ χ^2 值	<i>P</i> 值
脂肪变	0 期	—	—	11.245 0.004
	1 期	35(47.3)	15(21.4)	
	2 期	21(28.4)	25(35.7)	
气球样变	0 期	18(24.3)	30(42.9)	6.918 0.031
	1 期	20(27.0)	13(18.6)	
	2 期	49(66.2)	42(60.0)	
小叶炎症	0 期	5(6.8)	15(21.4)	7.378 0.025
	1 期	37(50.0)	20(28.6)	
	2 期	33(44.6)	42(60.0)	
纤维化	0 期	4(5.4)	8(11.4)	2.784 0.393
	1 期	25(33.8)	19(27.1)	
	2 期	43(58.1)	47(67.1)	
NAS 评分	1 期	6(8.1)	3(4.3)	23.423 <0.001
	2 期	0(0)	1(1.4)	
	3 期	3.1±0.1	4.1±0.2	
NASH	4(5.4)	27(38.6)		

注:OSA;阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;NAS;非酒精性脂肪性肝病活动性;NASH;非酒精性脂肪性肝炎

2.3 相关分析 NAS 评分与 AHI、ODI 呈正相关,与平均 SaO₂、最低 SaO₂ 呈负相关;肝脂肪变与 AHI、ODI 呈正相关;气球样变与 AHI、ODI 呈正相关;小叶炎症与 AHI、ODI 呈正相关,与平均 SaO₂、最低 SaO₂ 呈负相关,见表 3。

2.4 OSA 患者 NASH 发生风险分析 多元线性回归分析显示,校正年龄、性别、BMI、HOMA-IR、CRP、代谢综合征比例后,合并 OSA 是 NAS 评分升高的独立危险因素($\beta=0.816, P<0.001$,表 4)。二元 logistic 回归分析显示,校正传统因素后,合并 OSA 者伴发 NASH 风险是未合并者的 8.698 倍($OR=8.698, 95\% CI: 2.371\sim 31.911$),且 CRP 升高也是 NASH 发生的独立危险因素($OR=1.074, 95\% CI: 1.012\sim 1.040$),见表 5。

表 3 OSA 相关参数与 NAFLD 疾病严重程度指标的相关性分析

	ALT		AST		脂肪变性		气球样变		小叶炎症		纤维化		NAS 评分	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
AHI(/h)	0.213	0.010	0.192	0.021	0.164	0.012	0.153	0.021	0.158	0.018	0.050	0.456	0.253	<0.001
ODI(/h)	0.202	0.015	0.178	0.032	0.139	0.031	0.139	0.035	0.227	0.001	0.017	0.794	0.258	<0.001
平均 SaO ₂ (%)	-0.115	0.169	-0.088	0.293	-0.107	0.099	-0.134	0.043	-0.153	0.022	-0.098	0.143	-0.195	0.002
最低 SaO ₂ (%)	-0.136	0.103	-0.145	0.083	-0.131	0.047	-0.093	0.163	-0.212	0.002	0.028	0.677	-0.214	0.001

注:OSA;阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;ALT;丙氨酸氨基转移酶;AST;天冬氨酸氨基转移酶;NAS;非酒精性脂肪性肝病活动性;AHI;睡眠呼吸暂停低通气指数;ODI;氧减指数;SaO₂;血氧饱和度;NAFLD;非酒精性脂肪性肝病

表 4 NAFLD 患者中 NAS 评分影响因素的

多元线性回归分析

	β 值	SE(β) 值	P 值
性别(男)	-0.354	-0.136	0.132
年龄(岁)	0.006	0.045	0.478
BMI(kg/m^2)	0.025	0.097	0.254
代谢综合征	0.016	0.005	0.949
HOMA-IR	0.039	0.169	0.039
CRP	0.013	0.097	0.236
OSA	0.816	0.331	<0.001

注:NAFLD:非酒精性脂肪性肝病;NAS:非酒精性脂肪性肝病活动性;BMI:体重指数;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数;OSA:阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;CRP:C 反应蛋白

表 5 NAFLD 患者中发生 NASH 的独立危险因素分析

	OR	95% CI	P 值
性别(男)	0.501	0.159~1.577	0.237
年龄(岁)	1.040	0.983~1.101	0.174
BMI(kg/m^2)	0.981	0.884~1.089	0.718
代谢综合征	0.919	0.282~2.996	0.889
HOMA-IR	1.040	0.958~1.128	0.349
CRP	1.074	1.012~1.140	0.018
OSA	8.698	2.371~31.911	0.001

注:NAFLD:非酒精性脂肪性肝病;NASH:非酒精性脂肪性肝炎;BMI:体重指数;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数;OSA:阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;CRP:C 反应蛋白

3 讨论

近年来中国肥胖流行引起 NAFLD 高发,重度肥胖患者 NAFLD 患病率达 95% 以上^[7]。OSA 作为肥胖相关并发症之一,发病率也随之升高^[1]。OSA 是多种心血管疾病和代谢紊乱的危险因素,研究其与 NAFLD 的关系至关重要。

本研究匹配 OSA 组与非 OSA 组 BMI、合并 2 型糖尿病比例和糖代谢指标,发现与 NAFLD 未合并 OSA 者相比,NAFLD 合并 OSA 者肝脂肪变性、气球样变、小叶炎症占比、NAS 评分、NASH 患病率、血清转氨酶水平更高;相关分析提示,AHI、ODI 与肝功能、肝脂肪变、小叶炎症、气球样变、NAS 评分呈正相关;logistic 回归分析显示,OSA 是 NASH 的独立危险因素,由此可见,OSA 增加 NAFLD 患者 NASH 发病风险。

既往研究 OSA 与 NAFLD 相关性的文章多使用 B 超、CT 等无创性方法来诊断 NAFLD,很少应用肝脏活检病理这种诊断 NAFLD、区分 NASH 国际公认的金标准技术^[8-10],在肥胖患者中 OSA 是否促发 NASH 仍存争议^[11-13]。本研究应用肝脏病理评估肝脂肪变性、小叶炎症、气球样变、肝纤维化分级以及诊断 NASH,探究 OSA 对 NAFLD 病情及 NASH 发生的影响,结论更为准确可信。Aron-Wisniewsky 等^[11]对 101

例接受代谢手术的肥胖患者进行肝活检和多导睡眠监测,发现随着 ODI 升高,NAS 评分、肝细胞损伤和纤维化严重程度也随之增加,与本研究结果相一致。本研究在校正促发 NAFLD 传统因素后,进一步发现 OSA 显著增加 NAFLD 患者 NASH 发生风险,OSA 造成的慢性间歇性缺氧超越了肥胖本身的影响,提示对合并 OSA 的肥胖 NAFLD 患者,改善 OSA,可能有助于减少 NASH 发生风险。

间歇性缺氧对 NAFLD 患者肝功能的影响存在争议。Tanné 等^[14]观察到,AHI>50/h 是血清转氨酶异常的危险因素,与肥胖无关。同样,Zhang 等^[15]研究发现,随着 OSA 严重程度的增加,ALT 和 γ -谷氨酰转肽酶水平升高,超敏 CRP 水平与肝酶升高呈正相关。本研究发现,OSA 患者血清转氨酶水平高于非 OSA 者,缺氧程度越重,血清转氨酶水平越高,CRP 水平升高是 NASH 的独立危险因素,提示缺氧可能通过炎症反应增加 NAFLD 患者 NASH 发生风险。

此外,OSA 引发缺氧致胰岛 β 细胞凋亡,降低胰岛素敏感性,促发 IR,在 NAFLD 发生、发展中起到重要作用^[16-17]。另一方面,在动物研究中,高脂饮食小鼠暴露于慢性缺氧环境,促炎性细胞因子白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6、巨噬细胞炎症蛋白-2 及肿瘤坏死因子- α 水平升高,呈现肝小叶炎症和纤维化,血清转氨酶水平明显升高^[18]。慢性间歇性缺氧促进活性氧产生,引发氧化应激,激活核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路,致肝细胞炎症、凋亡或坏死^[19]。一些研究表明,缺氧诱导因子-1 α 和缺氧诱导因子-2 α 在肝脏炎症和纤维化中发挥重要作用^[20-21]。慢性间歇性缺氧致脂代谢异常,引起线粒体 β 氧化障碍,阻碍游离脂肪酸分解代谢,促进甘油三酯和胆固醇合成^[22]。慢性间歇性缺氧导致肠道菌群失调、肠道通透性增加、体内脂多糖水平升高,Toll 样受体水平上调,致脂肪性肝炎和肝纤维化^[23]。

本研究还存在一定的局限性。首先,由于本研究是一项回顾性研究,未能得出 OSA 和 NAFLD 严重程度之间的因果关系。其次,因肝脏活检的有创性导致临床病例数有限。

综上,本研究发现,NAFLD 合并 OSA 患者伴有更严重的肝细胞损伤,校正了混杂因素后,OSA 诱发的慢性间歇性缺氧仍然是 NASH 发生重要的独立危险因素。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis; a review [J]. JAMA, 2020, 323 (12) : 1175-1183. DOI: 10. 1001/jama. 2020. 2298.
- [2] Umbro I, Fabiani V, Fabiani M, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and obstructive sleep apnea [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26 (20) : 2669-2681. DOI: 10. 3748/wjg. v26. i20. 2669.
- [3] 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. DOI: 10. 1164/rccm. 201806-1109TR.
- [4] Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease [J]. Hepatology, 2005, 41 (6) : 1313-1321. DOI: 10. 1002/hep. 20701.
- [5] 何权瀛, 王莞尔. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南 (基层版) [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2015, 14 (4) : 398-405. DOI: 10. 7507/1671-6205. 2015100.
- [6] Tang Q, Li X, Song P, et al. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening; developments in research and prospects for the future [J]. Drug Discov Ther, 2015, 9 (6) : 380-385. DOI: 10. 5582/ddt. 2015. 01207.
- [7] Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia [J]. J Hepatol, 2017, 67 (4) : 862-873. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2017. 06. 003.
- [8] Trzepizur W, Boursier J, Le Vaillant M, et al. Increased liver stiffness in patients with severe sleep apnoea and metabolic comorbidities [J]. Eur Respir J, 2018, 51 (6) : 1800601. DOI: 10. 1183/13993003. 00601-2018.
- [9] Trzepizur W, Boursier J, Mansour Y, et al. Association between severity of obstructive sleep apnea and blood markers of liver injury [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016, 14 (11) : 1657-1661. DOI: 10. 1016/j. cgh. 2016. 04. 037.
- [10] Agrawal S, Duseja A, Aggarwal A, et al. Obstructive sleep apnea is an important predictor of hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease in a tertiary care center [J]. Hepatol Int, 2015, 9 (2) : 283-291. DOI: 10. 1007/s12072-015-9615-3.
- [11] Aron-Wisniewsky J, Minville C, Tordjman J, et al. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese [J]. J Hepatol, 2012, 56 (1) : 225-233. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2011. 04. 022.
- [12] Benotti P, Wood GC, Argyropoulos G, et al. The impact of obstructive sleep apnea on nonalcoholic fatty liver disease in patients with severe obesity [J]. Obesity (Silver Spring), 2016, 24 (4) : 871-877. DOI: 10. 1002/oby. 21409.
- [13] Schwenger KJP, Ghorbani Y, Li C, et al. Obstructive sleep apnea and non-alcoholic fatty liver disease in obese patients undergoing bariatric surgery [J]. Obes Surg, 2020, 30 (7) : 2572-2578. DOI: 10. 1007/s11695-020-04514-3.
- [14] Tanné F, Gagnadoux F, Chazouillères O, et al. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea [J]. Hepatology, 2005, 41 (6) : 1290-1296. DOI: 10. 1002/hep. 20725.
- [15] Zhang L, Zhang X, Meng H, et al. Obstructive sleep apnea and liver injury in severely obese patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Sleep Breath, 2020, 24 (4) : 1515-1521. DOI: 10. 1007/s11325-020-02018-z.
- [16] Ryan S, Arnaud C, Fitzpatrick SF, et al. Adipose tissue as a key player in obstructive sleep apnoea [J]. Eur Respir Rev, 2019, 28 (152) : 190006. DOI: 10. 1183/16000617. 0006-2019.
- [17] Sherwani SI, Aldana C, Usmani S, et al. Intermittent hypoxia exacerbates pancreatic β -cell dysfunction in a mouse model of diabetes mellitus [J]. Sleep, 2013, 36 (12) : 1849-1858. DOI: 10. 5665/sleep. 3214.
- [18] Savransky V, Bevans S, Nanayakkara A, et al. Chronic intermittent hypoxia causes hepatitis in a mouse model of diet-induced fatty liver [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2007, 293 (4) : G871-877. DOI: 10. 1152/ajpgi. 00145. 2007.
- [19] Kumar D, Dwivedi DK, Lahkar M, et al. Hepatoprotective potential of 7,8-Dihydroxyflavone against alcohol and high-fat diet induced liver toxicity via attenuation of oxido-nitrosative stress and NF- κ B activation [J]. Pharmacol Rep, 2019, 71 (6) : 1235-1243. DOI: 10. 1016/j. pharep. 2019. 07. 002.
- [20] Qu A, Taylor M, Xue X, et al. Hypoxia-inducible transcription factor 2 α promotes steatohepatitis through augmenting lipid accumulation, inflammation, and fibrosis [J]. Hepatology, 2011, 54 (2) : 472-483. DOI: 10. 1002/hep. 24400.
- [21] Wang X, de Carvalho Ribeiro M, Iracheta-Vellve A, et al. Macrophage-specific hypoxia-inducible factor-1 α contributes to impaired autophagic flux in nonalcoholic steatohepatitis [J]. Hepatology, 2019, 69 (2) : 545-563. DOI: 10. 1002/hep. 30215.
- [22] Parikh MP, Gupta NM, McCullough AJ. Obstructive sleep apnea and the liver [J]. Clin Liver Dis, 2019, 23 (2) : 363-382. DOI: 10. 1016/j. cld. 2019. 01. 001.
- [23] Doulberis M, Kotronis G, Gialamprinou D, et al. Non-alcoholic fatty liver disease; an update with special focus on the role of gut microbiota [J]. Metabolism, 2017, 71 : 182-197. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2017. 03. 013.

(收稿日期: 2021-10-19)