

• OSA 的诊断与治疗 •

OSA 与肾功能关系的初步研究

宋凡¹ 易红良¹

[摘要] 目的:探索 OSA 与肾功能的关系。方法:收集 2013-01—2017-12 期间行睡眠监测并排除慢性心脏病史、急慢性肾小球肾炎、肾盂肾炎等病史的 487 例患者的临床资料。487 例患者中,54 例为对照组,433 例为 OSA 组,其中轻度 OSA 组 64 例,中度 OSA 组 77 例,重度 OSA 组 108 例,极重度 OSA 组 188 例。采用肌酐及胱抑素联合计算公式估计肾小球滤过率(eGFR),并使用倾向得分匹配法来减小各组的差异,比较对照组与不同程度 OSA 组之间肌酐、胱抑素及 eGFR 的差异,分析 OSA 严重程度与肾功能损害的关系。结果:OSA 组与对照组比较,肌酐水平差异无统计学意义。中度 OSA 组和极重度 OSA 组与对照组比较,血清胱抑素 C 水平较高[(0.90±0.18) mg/L、(0.82±0.21) mg/L, $P=0.026$; (0.92±0.22) mg/L、(0.82±0.21) mg/L, $P=0.006$],轻度 OSA 组和重度 OSA 组的胱抑素 C 与对照组相比差异无统计学意义。中度和极重度 OSA 组的 eGFR 与对照组相比较低(100.64±16.09、108.57±19.31, $P=0.012$; 102.03±18.39、108.57±19.31, $P=0.024$)。用倾向得分匹配法进行匹配之后,中度和极重度 OSA 组与对照组比较,血清胱抑素 C 水平较高[(0.91±0.19) mg/L、(0.82±0.21) mg/L, $P=0.028$; (0.91±0.23) mg/L、(0.82±0.21) mg/L, $P=0.031$],但仅有中度 OSA 组 eGFR 与对照组相比较低(100.86±17.31、108.57±19.31, $P<0.05$)。结论:OSA 患者的肾功能有不同程度的损伤,肾功能的损伤与 OSA 的严重程度并不呈单一的线性关系。

[关键词] 睡眠呼吸暂停,阻塞性;肾功能;胱抑素 C

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.04.004

[中图分类号] R563.8 **[文献标志码]** A

Preliminary study on the relationship between OSA and renal function

SONG Fan YI Hongliang

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Shanghai Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Otolaryngology Institute of Shanghai Jiaotong University, Shanghai, 200233, China)

Corresponding author: YI Hongliang, E-mail: 18930172215@126.com

Abstract Objective: To explore the relationship between obstructive sleep apnea(OSA) and renal function. **Method:** We collected the clinical data of 487 patients who underwent sleep monitoring in our hospital from January 2013 to December 2017 and excluded history of chronic heart disease, acute and chronic glomerulonephritis, and pyelonephritis. Among the 487 patients, 54 were in non-OSA control group and 433 were in OSA group, including 64 patients with mild OSA, 77 patients with moderate OSA, 108 patients with severe OSA, and 188 patients with extremely severe OSA. The eGFR was calculated using an equation combined serum creatinine and cystatin C. Then propensity score matching(PSM) was used to reduce differences in confounders among groups. The differences of creatinine, cystatin and eGFR between the control group and different degrees of OSA were compared, and the relationship between OSA severity and renal dysfunction was analyzed. **Result:** There was no statistically significant difference in creatinine between the OSA group and the control group. Serum cystatin C levels in the moderate OSA group and the extremely severe OSA group were higher compared with the control group, (0.90±0.18) mg/L, (0.82±0.21) mg/L, $P=0.026$; (0.92±0.22) mg/L, (0.82±0.21) mg/L, $P=0.006$, there was no statistically significant difference in cystatin C level of mild OSA group or severe OSA group compared with the control group. The eGFR levels in the moderate OSA group and extremely severe OSA group were lower than that in the control group, 100.64±16.09, 108.57±19.31, $P=0.012$; 102.03±18.39, 108.57±19.31, $P=0.024$. After matching with the PSM, the serum cystatin C levels in the moderate OSA group and in the extremely severe OSA group were higher compared with the control group, (0.91±0.19) mg/L, $P=0.028$; (0.91±0.23) mg/L, $P=0.031$; (0.82±0.21) mg/L, but only in moderate OSA group, eGFR was lower than the control group, 100.86±17.31, 108.57±19.31, $P<0.05$. **Conclusion:** The renal function of OSA patients has different degrees of impairment. Renal function impairment and the severity of OSA do not show a single linear relationship.

Key words sleep apnea, obstructive; renal function; cystatin C

¹上海交通大学附属第六人民医院耳鼻咽喉头颈外科 上海交通大学医学院耳鼻咽喉科研究所(上海,200233)
通信作者:易红良, E-mail:18930172215@126.com

OSA是最常见的一种睡眠呼吸紊乱,其主要病理特征是睡眠时上气道阻塞导致反复发作血氧饱和度下降、间歇性缺氧、睡眠片段化以及白天嗜睡^[1-3]。大量研究表明OSA是高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、充血性心力衰竭等心血管疾病的独立危险因素^[4-6]。最近有研究表明OSA可能增加慢性肾脏疾病^[7-8]和急性肾损伤^[9]的发病率,但也有研究认为OSA患者与对照组相比肾小球滤过率(eGFR)没有明显差异。以往研究中eGFR仅根据血清肌酐水平计算。最近的研究发现联合血清胱抑素C和肌酐水平计算得到的eGFR更加精确^[10],因此本研究采用联合计算所得到的eGFR来进一步探讨OSA与肾功能的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2013-01—2017-12期间在我院做睡眠监测的患者的病史资料。纳入标准:年龄18~60岁,无OSA相关治疗史。排除标准:慢性心脏病病史;肾结石、痛风、急慢性肾小球肾炎、肾盂肾炎、肾脏血管瘤、肾肿瘤、肾切除术病史等。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 查阅电子病历,收集患者身高、体重、BMI、是否有高血压及糖尿病病史,是否有吸烟、饮酒等病史资料。收集患者空腹血糖、血肌酐值、尿酸、尿素、胱抑素C等生化指标。按照公式^[10]计算eGFR的值。按照最新的美国高血压指南^[11],将收缩压 ≥ 130 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或舒张压 ≥ 80 mmHg者,以往有高血压病史者定义为高血压患者。空腹血糖 ≥ 7 mmol/L或以往有糖尿病病史者定义为糖尿病患者^[12]。

1.2.2 多导睡眠监测 采用多导睡眠监测仪(Alice 4 or 5, Respiromics Inc.; Pittsburgh, PA, USA)对研究对象进行整夜8 h的睡眠监测,记录眼动图、脑电图、肌电图、心电图、口鼻气流、胸腹运动等,并记录呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)、氧降指数(oxygen desaturation index, ODI)、最低血氧。呼吸暂停判定为口鼻气流停止时间在10 s以上^[13],低通气的判定标准为睡眠过程中呼吸气流强度下降 $\geq 50\%$ 并伴有血氧浓度下降 $\geq 3\%$ 或有微觉醒。微觉醒定义为脑电波转变成 α 或 θ 频率和(或)频率为16 Hz的波(但不是纺锤波)至少持续3 s,且在此变化之前至少有10 s的稳定睡眠。AHI为在睡眠过程中每小时发生的呼吸暂停和低通气的平均次数。ODI为平均每小时血氧浓度下降 $\geq 4\%$ 事件的发生次数。根据美国睡眠医学学会的标准^[14]和Guan等^[15]的研究结果,将OSA的严重程度分为5个等级:AHI <5 为对照组;5 $\leq$ AHI <15 为轻度OSA组;15 $\leq$ AHI $<$

30为中度OSA组;30 $\leq$ AHI <55 为重度OSA组;AHI ≥ 55 为极重度OSA组。

487例患者纳入本研究,其中对照组54例,OSA组433例(轻度OSA组64例,中度OSA组77例,重度OSA组108例,极重度OSA组184例)。

1.3 统计方法

收集到的数据采用SPSS 20.0进行统计分析。所有的计量资料进行正态性检验,符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符正态分布的数据以中位数(四分位数)表示。分类资料用百分率表示。用 t 检验或者秩和检验比较OSA组与对照组各指标的差异。然后再用单因素方差分析和非参数检验比较5组各指标的差异。所有的分类资料用 χ^2 检验或Fisher精确检验进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

为了进一步缩小各组之间的影响因素的差异,我们用R语言(R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)进行倾向得分匹配(propensity score matching, PSM),以对照组为基准,其余4组与对照组1:1进行匹配^[16]。匹配的变量包括性别、年龄、BMI、高血压、糖尿病、吸烟、饮酒这些可能影响肾功能的因素。见表1。

2 结果

OSA组与对照组的年龄别是(40.39 $\pm$ 11.48)岁与(37.57 $\pm$ 12.33)岁($P=0.092$)。与对照组相比,OSA组有更多的男性 and 高血压患者。如表2所示,OSA组的AHI、ODI、微觉醒高于对照组,而最低血氧饱和度低于对照组,2组差异有统计学意义。与对照组相比,OSA组患者eGFR降低(108.57 $\pm$ 19.31、102.42 $\pm$ 18.46; $P=0.022$)。OSA组血清胱抑素C水平较对照组升高[(0.90 $\pm$ 0.21) mg/L、(0.82 $\pm$ 0.21) mg/L; $P=0.002$]。此外,OSA组患者收缩压、舒张压、血糖、尿酸也比对照组高。然而OSA组与对照组血肌酐值差异无统计学意义,如表2所示。对5组各个指标进行进一步分析发现,与对照组相比,中度OSA组和极重度OSA组胱抑素C水平明显上升[(0.90 $\pm$ 0.18) mg/L、(0.82 $\pm$ 0.21) mg/L, $P=0.026$; (0.92 $\pm$ 0.22) mg/L、(0.82 $\pm$ 0.21) mg/L, $P=0.006$],但是轻度组与重度组胱抑素C水平与对照组相比差异无统计学意义。中度组和极重度组的eGFR与对照组相比明显下降(100.64 $\pm$ 16.09、108.57 $\pm$ 19.31, $P=0.012$; 102.03 $\pm$ 18.39、108.57 $\pm$ 19.31, $P=0.024$)。

为减少各种混杂因素的差异,采用倾向得分匹配法,对性别、年龄、BMI、高血压、糖尿病、吸烟、饮酒情况进行匹配。匹配之后各组间除了BMI和性别分布的各个指标的差异基本消除。与对照组胱抑素C水平[(0.82 $\pm$ 0.21) mg/L]相比,中度OSA

表 1 对照组与 OSA 组体征、生化指标与睡眠监测指标的比较

	对照组(54 例)	OSA 组(433 例)	P
年龄/岁	37.57±12.33	40.39±11.48	0.092
BMI	24.60±2.90	27.89±3.86	<0.001
男性例数(%)	37(68.5)	376(86.8)	<0.001
吸烟例数(%)	15(27.8)	179(41.3)	0.055
饮酒例数(%)	10(18.5)	90(20.8)	0.697
高血压例数(%)	28(51.9)	303(68.0)	0.007
糖尿病例数(%)	2(3.7)	47(10.9)	0.159
AHI	2.41±1.43	47.07±26.46	<0.001
ODI	2.86±3.27	47.88±25.15	<0.001
微觉醒	18.30±14.02	35.46±21.75	<0.001
最低血氧饱和度/%	88.87±3.73	69.95±14.67	<0.001
收缩压/mmHg	118.61±13.69	128.33±15.34	<0.001
舒张压/mmHg	77.62±8.32	81.82±11.73	0.011
血糖/(mmol·L ⁻¹)	5.19(4.94~5.90)	5.38(5.06~5.95)	0.006
尿素/(mmol·L ⁻¹)	5.29±1.30	5.17±1.19	0.505
肌酐/(mg·dL ⁻¹)	0.81±0.16	0.84±0.16	0.165
胱抑素 C/(mg·L ⁻¹)	0.82±0.21	0.90±0.21	0.016
尿酸/(μmol·L ⁻¹)	356.27±75.83	395.39±88.35	0.002
eGFR	108.57±19.31	102.42±18.46	0.022

注:血糖以中位数(四分位数)表示,其余计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,分类资料以 % 表示。

表 2 匹配之前各组之间一般体征、睡眠监测结果、生化指标的比较

	对照组 (54 例)	轻度 OSA 组 (64 例)	中度 OSA 组 (77 例)	重度 OSA 组 (108 例)	极重度 OSA 组 (184 例)
年龄/岁	37.57±12.33	42.95±14.03 ¹⁾	43.73±12.96 ¹⁾	40.47±10.90	38.07±9.55 ²⁾³⁾
BMI	24.46±2.90	26.22±3.43 ¹⁾	27.19±3.64 ¹⁾	27.33±3.88 ¹⁾	29.09±3.74 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾
男性例数(%)	37(68.5)	50(78.1)	63(81.8)	99(91.7) ¹⁾	164(89.1) ¹⁾²⁾
吸烟例数(%)	15(27.8)	19(29.7)	32(41.6)	47(43.5)	81(44.0) ¹⁾²⁾
饮酒例数(%)	10(18.5)	9(14.1)	21(27.3)	20(18.5)	40(20.5)
高血压例数(%)	28(51.9)	42(65.6)	44(57.1)	76(70.4) ¹⁾	141(76.6) ¹⁾³⁾
糖尿病例数(%)	2(3.7)	11(17.2) ¹⁾	7(9.1)	7(6.5) ²⁾	22(12.0)
AHI	2.41±1.42	9.73±3.11 ¹⁾	21.45±4.23 ¹⁾²⁾	43.14±7.83 ¹⁾²⁾³⁾	73.09±12.33 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾
ODI	2.86±3.27	10.43±5.42 ¹⁾	21.24±5.46 ¹⁾²⁾	42.65±11.18 ¹⁾²⁾³⁾	75.12±4.92 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾
微觉醒	18.30±14.02	21.26±13.38	22.02±12.05	30.62±16.12 ¹⁾²⁾³⁾	48.86±22.40 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾
最低血氧饱和度/%	88.87±3.73	84.25±5.90 ¹⁾	81.02±6.73 ¹⁾	71.73±10.60 ¹⁾²⁾³⁾	59.29±13.12 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾
收缩压/mmHg	118.61±13.69	122.95±14.19	123.32±15.12	127.98±14.92 ¹⁾²⁾³⁾	132.50±14.90 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾
舒张压/mmHg	77.62±8.31	78.51±9.83	77.68±10.99	84.42±12.03 ¹⁾³⁾	84.94±11.65 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾
血糖/(mmol·L ⁻¹)	5.19 (4.94~5.50)	5.43 (5.14~5.74) ¹⁾	5.22 (4.94~5.72)	5.26 (4.89~5.88) ²⁾	5.48 (5.14~5.48) ¹⁾
尿素/(mmol·L ⁻¹)	5.29±1.30	5.07±1.21	5.08±1.23	5.15±1.02	5.26±1.25
肌酐/(mg·dL ⁻¹)	0.81±0.16	0.82±0.19	0.81±0.16	0.85±0.15	0.85±0.15
胱抑素 C/(mg·L ⁻¹)	0.82±0.21	0.87±0.22	0.90±0.18 ¹⁾	0.87±0.22	0.92±0.22 ¹⁾
尿酸/(μmol·L ⁻¹)	356.27±75.83	373.40±87.49	356.50±79.99	355.55±87.26 ¹⁾³⁾	419.22±85.48 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾
eGFR	108.57±19.31	102.76±18.59	100.64±16.09 ¹⁾	104.16±20.10	102.03±18.39 ¹⁾

注:血糖以中位数(四分位数)表示,其余计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,分类资料以 % 表示。与对照组相比,¹⁾ $P < 0.05$;与轻度 OSA 组相比,²⁾ $P < 0.05$;与中度 OSA 组相比,³⁾ $P < 0.05$;与重度 OSA 组相比,⁴⁾ $P < 0.05$ 。

组和极重度 OSA 组的胱抑素 C 水平 $[(0.91 \pm 0.19) \text{ mg/L}, (0.91 \pm 0.23) \text{ mg/L}]$ 明显升高($P=0.028, 0.031$)。这与匹配之前的结果一致。另外还发现中度组的 eGFR 水平明显低于对照组($P<0.05$),而极重度组 eGFR 水平与对照组相比虽然有所降低,但差异无统计学意义。见表 3。

3 讨论

本研究发现 OSA 组 eGFR 和胱抑素 C 与对照组相比有明显差异。对 OSA 组进一步分组研究后发现,与对照组相比,中度 OSA 组和极重度 OSA 组血清胱抑素 C 水平明显上升,但是轻度组和重度组胱抑素 C 水平并无明显上升;eGFR 也具有相同的趋势,中度 OSA 组和极重度 OSA 组 eGFR 比对照组低。应用倾向得分匹配法减少各组间混杂因素的差异后,各组间除 BMI 和性别比例还存在一定的差异外,其他影响因素的差异基本消除,结果显示中度和极重度 OSA 组胱抑素 C 水平仍然高于对照组,中度 OSA 组 eGFR 水平低于对照组,提示 OSA 可导致肾功能损害。

国内外相关研究也表明 OSA 与肾损伤有关^[9,17-19],但其机制尚不清楚,可能与以下几个方面有关。①OSA 引起的缺氧会损伤肾小球内皮细胞,还会引起肾小管间质的损伤。近期有研究表明肾小管间质损伤在肾功能损伤的早期也有重要作

用^[20]。缺氧会引起肾小管上皮细胞向间质细胞分化,并且会激活成纤维细胞,从而引起肾间质纤维化的发生与发展和外周小血管的损伤^[21]。此外慢性缺氧会引起肾小管细胞线粒体功能紊乱,能量供应减少,最终坏死。②OSA 导致的氧化应激反应会导致活性氧自由基和抗氧化物质失衡,进而引起肾脏组织结构的改变和肾功能的损伤。③肾脏组织缺氧和氧化应激反应都会激活 RAAS 系统,引起血压升高,又会进一步损伤内皮细胞。有研究表明 OSA 会引起交感神经活动增加^[22],此外有动物实验发现缺氧会增加肾脏的交感神经的活动^[23],交感神经活动也会引起血压升高,肾脏血管收缩,肾组织血液供应减少,加重缺氧。但是 OSA 与肾功能损伤的关系可能并不是线性的。Guan 等^[15]研究发现 OSA 与血脂代谢紊乱的关系并不是线性的,而是呈一种非线性的曲线关系。在心功能不全和肝功能不全等疾病进展过程中,心脏和肝脏会通过一些机制进行功能代偿。所以我们推测在 OSA 早期阶段,肾功能发生损伤,随后伴随肾功能代偿,但随着 OSA 疾病的进展和严重程度的增加,肾功能可能发生进行性损伤。

血肌酐曾经是最常用的反映肾功能的生化指标,也是计算 eGFR 最常用的唯一指标。但是血肌酐的浓度受年龄、肌肉代谢、运动、饮食等因素的影

表 3 匹配之后各组之间一般体征、睡眠监测结果、生化指标的比较

	对照组 (54 例)	轻度 OSA 组 (54 例)	中度 OSA 组 (54 例)	重度 OSA 组 (54 例)	极重度 OSA 组 (54 例)
年龄/岁	37.57±12.33	41.09±12.50	41.57±12.39	38.70±10.40	38.44±10.19
BMI	24.60±2.90	25.67±2.87 ¹⁾	25.95±3.49 ¹⁾	25.23±2.57	25.54±2.55 ¹⁾
男性例数(%)	37(68.5)	42(77.8)	41(75.9)	46(85.2) ¹⁾	46(85.2) ¹⁾
吸烟例数(%)	15(27.8)	16(29.6)	18(33.3)	20(37.0)	18(33.3)
饮酒例数(%)	10(18.5)	8(14.8)	12(22.2)	13(24.1)	13(24.1)
高血压例数(%)	28(51.9)	34(63.0)	33(61.1)	32(59.3)	29(53.7)
糖尿病例数(%)	2(3.7)	3(5.6)	3(5.6)	2(3.7)	1(1.9)
AHI	2.41±1.43	9.77±3.18 ¹⁾	21.46±4.14 ¹⁾²⁾	42.46±7.86 ¹⁾²⁾³⁾	70.20±11.70 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾
ODI	2.86±3.27	10.39±5.69 ¹⁾	20.82±5.56 ¹⁾²⁾	40.63±9.61 ¹⁾²⁾³⁾	70.73±14.70 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾
微觉醒	18.30±14.02	21.48±13.55	20.96±11.11	31.48±17.42 ¹⁾²⁾³⁾	46.04±19.45 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾
最低血氧饱和度/%	88.87±3.73	84.87±5.86 ¹⁾	80.83±7.54 ¹⁾²⁾	72.76±9.20 ¹⁾²⁾³⁾	62.41±13.19 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾
收缩压/mmHg	118.61±13.69	120.38±13.22	121.64±14.62	125.59±14.66 ¹⁾	128.72±17.09 ¹⁾²⁾³⁾
舒张压/mmHg	77.62±8.32	77.07±9.34	78.85±11.20	79.59±11.35	83.14±13.06 ¹⁾²⁾³⁾
血糖/(mmol·L ⁻¹)	5.19 (4.94~5.90)	5.37 (5.09~5.60)	5.20 (4.93~5.61)	5.19 (4.86~5.80)	5.38 (5.05~5.71)
尿素/(mmol·L ⁻¹)	5.29±1.30	5.17±1.22	5.02±1.25	5.12±1.04	5.39±1.10
肌酐/(mg·dL ⁻¹)	0.81±0.16	0.83±0.19	0.81±0.16	0.84±0.16	0.85±0.13
胱抑素 C/(mg·L ⁻¹)	0.82±0.21	0.88±0.22	0.91±0.19 ¹⁾	0.84±0.21	0.91±0.23 ¹⁾
尿酸/(μmol·L ⁻¹)	356.27±75.83	377.57±85.62	363.61±81.93	386.93±89.30	389.6±78.38 ¹⁾
eGFR	108.57±19.31	103.26±18.21	100.86±17.31 ¹⁾	106.47±19.75	102.25±18.14

注:血糖以中位数(四分位数)表示,其余计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,分类资料以%表示。与对照组相比,¹⁾ $P<0.05$;与轻度 OSA 组相比,²⁾ $P<0.05$;与中度 OSA 组相比,³⁾ $P<0.05$;与重度 OSA 组相比,⁴⁾ $P<0.05$ 。

响。因此单独用血肌酐计算得到的 eGFR 值会导致实际的 GFR 被高估。胱抑素 C 在肾小球被完全滤过,并且不被肾小管分泌,不再进入血液循环,不受年龄、性别、肌肉代谢等因素的影响。很多研究表明血清胱抑素 C 是比肌酐更好的一种反映肾功能的生化指标^[24-26]。最近发现联合使用肌酐和胱抑素 C 来计算 eGFR 比单独用肌酐或胱抑素 C 更加精确^[10]。Uyar 等^[27]发现 OSA 组与对照组 eGFR 值没有明显差异,尽管 2 个组血肌酐值差异有统计学意义。而本研究显示 2 个组的肌酐值无明显差异,但是 OSA 组患者的 eGFR 水平比对照组低,OSA 组患者血清胱抑素 C 的水平比对照组高,这与 Archontogeorgis 等^[28]的研究结果一致。此外本研究还发现,与对照组相比,中度 OSA 组及极重度 OSA 组患者的胱抑素 C 水平升高,eGFR 水平下降。因此我们推测 OSA 与肾功能损害可能存在一种非线性关系。在 OSA 的初始阶段,肾功能已经受损,随后出现肾功能代偿,但随着 OSA 严重程度的增加,肾功能持续损伤。此外,本研究采用倾向得分匹配法来减少各组间混杂因素的差异,使得研究结果更加可靠。

本研究也存在一定的缺陷。首先本研究为回顾性研究,不能充分证明 OSA 与胱抑素 C 和 eGFR 的因果关系,需要前瞻性长期的随访研究以证实。其次,肾功能损伤及其代偿机制仍需要进一步实验研究。最后,本研究采用胱抑素肌酐联合计算 eGFR,没有直接测定 GFR,eGFR 与真实的肾小球滤过率可能存在一定的差异。

4 结论

OSA 与肾功能损伤有关,但并不是简单的线性关系。OSA 导致肾功能损害的发展趋势及代偿机制仍需要进一步研究。

参考文献

- [1] YOUNG T, PEPPARD P E, GOTTLIEB D J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165: 1217-1239.
- [2] LEE W, NAGUBADI S, KRYGER M H, et al. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population-based perspective[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2008, 2: 349-364.
- [3] LURIE A. Obstructive sleep apnea in adults: epidemiology, clinical presentation, and treatment options[J]. *Adv Cardiol*, 2011, 46: 1-42.
- [4] YOUNG T, PEPPARD P. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: epidemiologic evidence for a relationship[J]. *Sleep*, 2000, 23: S122-126.
- [5] PUNJABI N M, NEWMAN A B, YOUNG T B, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: an outcome-based definition of hypopneas[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177: 1150-1155.
- [6] MARTINEZ D, KLEIN C, RAHMEIER L, et al. Sleep apnea is a stronger predictor for coronary heart disease than traditional risk factors[J]. *Sleep Breath*, 2012, 16: 695-701.
- [7] CASEY K R. Sleep disorders in chronic kidney disease[J]. *Sleep Med*, 2010, 11: 231-232.
- [8] ISEKI K, TOHYAMA K, MATSUMOTO T, et al. High Prevalence of chronic kidney disease among patients with sleep related breathing disorder (SRBD)[J]. *Hypertens Res*, 2008, 31: 249-255.
- [9] DOU L, LAN H, REYNOLDS D J, et al. Association between Obstructive Sleep Apnea and Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: A Propensity-Matched Study[J]. *Nephron*, 2017, 135: 137-146.
- [10] INKER L A, SCHMID C H, TIGHIOUART H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367: 20-29.
- [11] WHELTON P K, CAREY R M, ARONOW W S, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2018, 138: e484-e594.
- [12] American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41: S55-S64.
- [13] BERRY R B, BUDHIRAJA R, GOTTLIEB D J, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine[J]. *J Clin Sleep Med*, 2012, 8: 597-619.
- [14] SCHULZ H. Phasic or transient? Comment on the terminology of the AASM manual for the scoring of sleep and associated events[J]. *J Clin Sleep Med*, 2007, 3: 752-753.
- [15] GUAN J, YI H, ZOU J, et al. Distinct severity stages of obstructive sleep apnoea are correlated with unique dyslipidaemia: large-scale observational study[J]. *Thorax*, 2016, 71: 347-355.
- [16] LITTLE R J, RUBIN D B. Causal effects in clinical and epidemiological studies via potential outcomes: concepts and analytical approaches[J]. *Ann Rev Public Health*, 2000, 21: 121-145.
- [17] KATO K, TAKATA Y, USUI Y, et al. Severe obstructive sleep apnea increases cystatin C in clinically latent renal dysfunction[J]. *Respir Med*, 2011, 105: 643-649.
- [18] ZHANG X B, LIN Q C, DENG C S, et al. Elevated serum cystatin C in severe OSAHS younger men with-

- out complications[J]. *Sleep Breath*, 2013, 17: 235—241.
- [19] CANALES M T, TAYLOR B C, ISHANI A, et al. Reduced renal function and sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly men[J]. *Sleep Med*, 2008, 9: 637—645.
- [20] PALM F, NORDQUIST L. Renal tubulointerstitial hypoxia: cause and consequence of kidney dysfunction[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2011, 38: 474—480.
- [21] TANG R, YANG C, TAO J L, et al. Epithelial-mesenchymal transdifferentiation of renal tubular epithelial cells induced by urinary proteins requires the activation of PKC- α and β 1 isozymes[J]. *Cell Biol Int*, 2011, 35: 953—959.
- [22] SOMERS V K, DYKEN M E, CLARY M P, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea[J]. *J Clin Invest*, 1995, 96: 1897—1904.
- [23] DENTON K M, SHWETA A, ANDERSON W P. Preglomerular and postglomerular resistance responses to different levels of sympathetic activation by hypoxia[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13: 27—34.
- [24] DHARNIDHARKA V R, KWON C, STEVENS G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40: 221—226.
- [25] GRUBB A, NYMAN U, BJORK J, et al. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children[J]. *Clin Chem*, 2005, 51: 1420—1431.
- [26] LATERZA O F, PRICE C P, SCOTT M G. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate[J]? *Clin Chem*, 2002, 48: 699—707.
- [27] UYAR M, DAVUTOGLU V, GUNDOGDU N, et al. Renal functions in obstructive sleep apnea patients[J]. *Sleep Breath*, 2016, 20: 191—195.
- [28] ARCHONTOGEORGIS K, NENA E, TSIGALOU C, et al. Cystatin C levels in middle-aged patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Pulmonary Med*, 2016, 2016: 8081723.

(收稿日期: 2018-11-20)

(上接第 291 页)

- [17] WOODSON B T. Innovative technique for lingual tonsillectomy and midline posterior glossectomy for obstructive sleep apnea[J]. *Oper Tech Otolaryngol*, 2007, 18: 20—28.
- [18] FRIEDMAN M, ROHIT S, BERK G, et al. Evaluation of submucosal minimally invasive lingual excision technique for treatment of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 139: 378—384.
- [19] MATURO S C, USAF C, ERIC A, et al. Submucosal minimally invasive lingual excision (SMILE): Technique for tongue base reduction[J]. *Oper Tech Otolaryngol*, 2007, 18: 29—32.
- [20] WOODSON B T, SUPAWAN L. Lingual tonsillectomy and midline posterior glossectomy for obstructive sleep apnea[J]. *Oper Tech Otolaryngol*, 2012, 23: 155—161.
- [21] GUNAWARDENA I, ROBINSON S, MACKAY S. Submucosal lingualplasty for adult obstructive sleep apnea[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 148: 157—165.
- [22] ROBINSON S, KRISHNA S, CHARLES J, et al. Conventional tongue base volumetric reduction for obstructive sleep apnea[J]. *Oper Tech Otolaryngol*, 2012, 23: 36—44.
- [23] MURPHEY A W, KANDL J A, NGUYEN S A, et al. The effect of glossectomy for obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 153: 334—342.
- [24] FRIEDMAN M, HAMILTON C, SAMUELSON C G, et al. Transoral robotic glossectomy for the treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 146: 854—862.
- [25] LEE J M, WEINSTEIN G S, O'MALLEY B W Jr, et al. Transoral robot-assisted lingual tonsillectomy and uvulopalatopharyngoplasty for obstructive sleep apnea[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2012, 121: 635—639.
- [26] VICINI C, MONTEVECCHI F, CAMPANINI A, et al. Clinical outcomes and complications associated with TORS for OSAHS: a benchmark for evaluating an emerging surgical technology in a targeted application for benign disease[J]. *ORL*, 2014, 76: 63—69.

(收稿日期: 2018-11-07)