

# 炎症因子水平及其基因多态性与阻塞性睡眠呼吸暂停发生的倾向性评分匹配分析\*

阿布利克木·依明<sup>1</sup> 阿不拉江·托合提<sup>1</sup> 艾力根·阿不都热依木<sup>1</sup> 唐亮<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**探讨炎症因子水平及其基因多态性与阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)发生之间的相关性。**方法:**选择2018年10月—2020年12月于新疆维吾尔自治区人民医院确诊的OSA患者79例作为研究组,并选择同期体检的健康成年人104例作为对照组。对两组患者的临床资料进行倾向性评分匹配(PSM),而后对纳入匹配的患者进行血清IL-6、IL-8及TNF- $\alpha$ 水平和外周血IL-6、IL-8及TNF- $\alpha$ 基因多态性分析比较。**结果:**匹配前研究组患者年龄、男性占比、BMI、颈围、吸烟史、收缩压和舒张压占比均高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者经PSM后有67例配对成功,在两组间的协变量经匹配后均达到平衡,经PSM各协变量的均衡性得到明显提高( $P > 0.05$ )。匹配后研究组患者空腹血糖、C反应蛋白、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、AHI及Ts90%显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Hardy-Weinberg平衡验证各组基因频率均符合遗传平衡法则(均 $P > 0.05$ );匹配后两组患者IL-6(rs1800795)及TNF- $\alpha$ (rs1800629)基因型分布情况比较,差异有统计学意义;研究组患者IL-6(rs1800795)等位基因C频率及TNF- $\alpha$ (rs1800629)等位基因A频率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论:**炎症因子TNF- $\alpha$ 和IL-6水平及其基因多态性与OSA易感性存在显著相关性。

**[关键词]** 睡眠呼吸暂停,阻塞性;白细胞介素;肿瘤坏死因子;基因多态性;倾向性评分匹配

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2021.08.012

**[中图分类号]** R766 **[文献标志码]** A

## Analysis of propensity score matching between inflammatory factor levels and gene polymorphisms and susceptibility to obstructive sleep apnea

ABULIKEMU Yiming ABULAJANG Tohti AILIGEN Abdureyimu TANG Liang

(Otorhinolaryngology Clinic, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, 830000, China)

Corresponding author: AILIGEN Abdureyimu, E-mail: arikiny@sina.com

**Abstract Objective:** To explore the correlation between the levels of inflammatory factors and their gene polymorphisms and the susceptibility to obstructive sleep apnea(OSA). **Methods:** Seventy-nine patients who were diagnosed with OSA in People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from October 2018 to December 2020 were selected as the study group, and 104 healthy adults who received physical examination during the same period were selected as the control group. After collecting the clinical data of the two groups of patients, the two groups of patients were matched by propensity scores. Then, the serum IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  levels and the peripheral blood IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  gene polymorphism analysis and comparison were performed on the included matched patients. **Results:** Before matching, the age, proportion of males, BMI, neck circumference, smoking history, SBP and DBP of the study group were higher than those of the control group, and the difference was statistically significant( $P < 0.05$ ). After the two groups of patients were matched by propensity scores, a total of 67 patients were successfully matched. The covariates between the two groups were all balanced after matching, and the balance of the PSM covariates was significantly improved( $P > 0.05$ ). After matching, the fasting blood glucose, C-reactive protein, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , AHI and Ts90% of the study group were significantly higher than those of the control group, and the difference was statistically significant( $P < 0.05$ ). Hardy-Weinberg balance verifies that the gene frequencies of each group are in accordance with the genetic balance rule( $P > 0.05$ ); after matching, the distribution of IL-6(rs1800795) and TNF- $\alpha$ (rs1800629) genotypes between the two groups is compared, and the difference is statistically significant scientific significance; the frequency of IL-6(rs1800795) allele C and the frequency of TNF- $\alpha$ (rs1800629) allele A in the study group were significantly higher than those in the control group, and the difference was statistically significant( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The levels of inflammatory factors TNF- $\alpha$  and IL-6 and their gene polymorphisms are significantly related to the susceptibility to OSA.

**Key words** sleep apnea, obstructive; interleukin; tumor necrosis factor; gene polymorphism; propensity score matching.

\*基金项目:国家自然科学基金(No:81760023)

<sup>1</sup>新疆维吾尔自治区人民医院耳鼻咽喉诊疗中心(乌鲁木齐,830000)

通信作者:艾力根·阿不都热依木,E-mail: arikiny@sina.com

阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是目前临床上较为常见的睡眠疾病,表现为白天精神不佳,影响患者的正常生活及工作<sup>[1-2]</sup>。国内外多个研究结果显示,OSA与患者年龄、体重指数(BMI)等基础指标显著相关,且是导致高血压、糖尿病、心脑血管意外的独立影响因素<sup>[3-4]</sup>。近年的基因研究结果显示,国外OSA人群中,IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 等炎症因子水平显著上升说明上述因子与OSA的发生和发展具有显著相关性,且该人群中上述因子的基因多态性也存在一定的差异<sup>[5]</sup>。而目前对于国人外周血中IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 等炎症因子基因多态性的研究较少,且已有的研究中存在其他因素的干扰,故本研究在既往研究的基础上,对患者进行了倾向性评分匹配(PSM),进一步明确上述因素对于OSA发生的影响,为下一步OSA的预防及治疗提供理论支持。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择2018年10月—2020年12月于我院就诊并确诊OSA的患者79例作为研究组,并选择同期于我院体检中心行全身体检的健康成年人104例作为对照组。纳入标准:①OSA符合《成人阻塞性睡眠呼吸暂停基层诊疗指南(2018年)》中相关诊断标准<sup>[6]</sup>;②年龄>18岁;③意识清楚,具有自主意识,可以完成相关问卷调查;④均签署知情同意书。排除标准:①半个月内有感染性疾病病史;②长期服用激素类药物及免疫抑制剂药物史;③合并甲状腺功能减退、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、免疫系统疾病、恶性肿瘤疾病等;④既往接受腭咽成形、鼻腔扩容等手术,长期持续气道正压通气治疗者,鼻、咽部结构改变或先天性缺陷;⑤具有明显的家族遗传性疾病病史。本研究符合医院伦理委员会相关要求,并通过相关审核(审批号:KY2018091307)。

### 1.2 方法

**1.2.1 临床资料** 收集患者纳入研究后首先对其年龄、性别构成、BMI、吸烟史、饮酒史、基础生命征(呼吸、心率、血压)、颈围的指标进行收集。

**1.2.2 PSM** 根据两组临床资料,以研究组为基准组,采用1:1最临近匹配法,卡钳值取0.02。

**1.2.3 实验室检查指标** 根据匹配结果,抽取最终纳入比较样本的外周血,通过美国贝克曼库尔特公司生产的AU5800型全自动生化仪检测患者总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖、C反应蛋白、IL-6、IL-8及TNF- $\alpha$ 等相关指标。

**1.2.4 IL-6、IL-8及TNF- $\alpha$ 基因多态性分析** 结合国际人类基因组单体型图计划和美国国家信息生物技术信息中心(<http://hapmap.org>、<http://www.ncbi.nlm.gov/sites/Entrez>)中IL-6、IL-8及

TNF- $\alpha$ 的单核苷酸多态性位点信息和文献复习,按照以下标准选择单核苷酸多态性:等位基因频率在中国人群中 $\geq 5\%$ ;尽量选择单核苷酸多态性的位置在5'UTR、3'UTR,移码突变、非同义突变等重要功能的位置;查找在文献报道中与某些其他免疫疾病相关的单核苷酸多态性。最终确定研究1个IL-6单核苷酸多态性位点(rs1800795),2个IL-8单核苷酸多态性位点(rs4073和rs2227306),2个TNF- $\alpha$ 单核苷酸多态性位点(rs1800629和rs1799724)。采用KASP基因分型原理,使用RT-PCR技术,参考有关方法分别对上述基因各位点进行检测。每个样品反应孔中分别加入3.86  $\mu\text{L}$ 纯水,1  $\mu\text{L}$ 浓度为5 ng/ $\mu\text{L}$ 的DNA模板,5  $\mu\text{L}$  2 $\times$ KASP Master Mix,0.14  $\mu\text{L}$  KASP引物 Mix,每个样本的反应体系为10  $\mu\text{L}$ 。PCR扩反应初始反应温度为94 $^{\circ}\text{C}$ ,反应时间为15 min。然后扩增10个循环,其中94 $^{\circ}\text{C}$  20 s,61 $^{\circ}\text{C}$  1 min(每循环温度降低0.6 $^{\circ}\text{C}$ )。再扩增26个循环,其中94 $^{\circ}\text{C}$  20 s,55 $^{\circ}\text{C}$  1 min。反应结束后,把各反应孔放置于ABI7500 fast荧光定量PCR仪上,分别读取各反应孔的终点荧光,然后利用分析软件检测5个位点中的基因分型。IL-6、IL-8及TNF- $\alpha$ 基因各位点PCR引物序列见表1。

表1 IL-6、IL-8及TNF- $\alpha$ 基因各位点PCR引物序列

| 项目                           |    | 序列(5'-3')                |
|------------------------------|----|--------------------------|
| IL-6<br>(rs1800795)          | 上游 | TGACTTCAGCTTTACTCTTTGT   |
|                              | 下游 | CTGATTGGAAACCTTATTAAG    |
| IL-8<br>(rs4073)             | 上游 | CACTGGAATTAATGTCTTAG     |
|                              | 下游 | AAGCTTGTGTGCTCTGCTGTCTCT |
| IL-8<br>(rs2227306)          | 上游 | GTCGTATCACAGAGGATTATGC   |
|                              | 下游 | CAGTCATAACTGACAACATTGATC |
| TNF- $\alpha$<br>(rs1800629) | 上游 | AGGCAATAGGTTTTGAGGGCCAT  |
|                              | 下游 | GAGCGTCTGCTGGCTGGGTG     |
| TNF- $\alpha$<br>(rs1799724) | 上游 | GGCTCTGAGGAATGGGTTAC     |
|                              | 下游 | CCTCTACATGGCCCTGTCTAC    |

**1.2.5 PSG检查** 采用美国伟康公司生产的Alice-5睡眠呼吸监测系统,数据分析采用Eudro2.0版分析软件。所有患者于当日22:00至次日6:00间进行监测。记录患者的呼吸暂停低通气指数(AHI)、血氧饱和度( $\text{SaO}_2$ )<90%时间占总睡眠时间比例( $\text{Ts}_{90\%}$ )。

### 1.3 观察指标

记录两组实验室检查指标中相关指标含量,两组IL-6、IL-8及TNF- $\alpha$ 基因7个位点基因多态性情况,比较两组之间的差异。

### 1.4 统计学方法

使用SPSS 25.0软件对研究结果进行分析,对

比基线情况,计数资料采用  $n(\%)$  表示,采用  $\chi^2$  检验比较组间差异,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验;PSM 过程利用 PSM 扩展程序进行:以 OSA 发生情况为因变量,各协变量为自变量,通过 Logistics 回归分析估计倾向性评分值,采用 1:1 临近匹配法进行匹配,通过卡钳值为 0.02 保证匹配结果的优良性,然后比较组间协变量的标准差异在匹配前后的改变,匹配后的标准差异越接近 0,匹配

结果越满意,当标准差异绝对值小于 0.1 时,认为组间变量的均衡性较好。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组匹配前基线资料情况

匹配前研究组患者年龄、男性占比、BMI、颈围、吸烟史、收缩压和舒张压占比均高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组匹配前基线资料比较

| 组别  | 例数  | 年龄/岁                      | 性别 |                  | BMI                      | 颈围/cm                    | 吸烟史<br>/例(%)            | 饮酒史<br>/例(%) | 血压/mmHg      |                          |
|-----|-----|---------------------------|----|------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------|--------------|--------------------------|
|     |     |                           | 男  | 女                |                          |                          |                         |              | 收缩压          | 舒张压                      |
| 研究组 | 79  | 49.17±10.23 <sup>1)</sup> | 53 | 26 <sup>1)</sup> | 25.47±3.79 <sup>1)</sup> | 40.07±4.93 <sup>1)</sup> | 32(40.51) <sup>1)</sup> | 14(17.72)    | 131.24±14.03 | 71.21±8.73 <sup>1)</sup> |
| 对照组 | 104 | 44.52±9.78                | 53 | 51               | 23.07±2.54               | 37.54±4.02               | 24(23.08)               | 11(10.58)    | 126.34±15.32 | 77.04±9.51               |

注:1 mmHg=0.133 kPa。与对照组比较,<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 两组匹配后基线资料比较

两组患者经过 PSM 后共 67 例患者配对成功,在两组间的协变量经匹配后均达到平衡,经 PSM 各协变量的均衡性得到明显提高( $P > 0.05$ ),且匹配后样本量经过计算符合正态分布( $P > 0.05$ )。见图 1、表 3。

### 2.3 匹配后两组实验室检查指标比较

匹配后研究组患者空腹血糖、C 反应蛋白、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、AHI 及 Ts90% 显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 4。

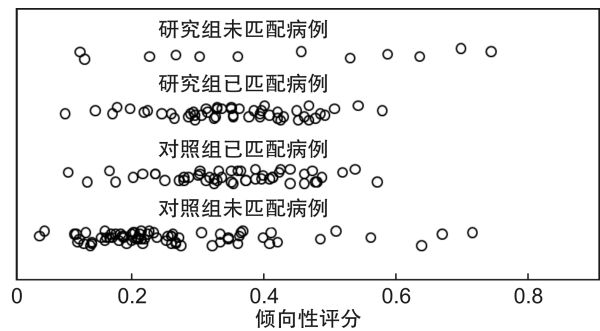


图 1 两组患者匹配前后倾向性评分分布情况

表 3 两组匹配后基线资料比较

| 组别  | 例数 | 年龄/岁        | 性别 |    | BMI        | 颈围/cm      | 吸烟史<br>/例(%) | 饮酒史<br>/例(%) | 血压/mmHg      |            |
|-----|----|-------------|----|----|------------|------------|--------------|--------------|--------------|------------|
|     |    |             | 男  | 女  |            |            |              |              | 收缩压          | 舒张压        |
| 研究组 | 67 | 47.51±9.64  | 39 | 28 | 24.13±2.97 | 39.42±5.01 | 19(25.36)    | 7(10.45)     | 119.53±11.62 | 78.43±9.21 |
| 对照组 | 67 | 45.93±10.01 | 34 | 33 | 23.94±2.85 | 38.64±4.73 | 14(20.90)    | 5(7.46)      | 117.54±10.72 | 77.65±8.47 |

表 4 两组实验室检查指标比较

| 项目                                    | 研究组( $n=67$ )             | 对照组( $n=67$ ) |
|---------------------------------------|---------------------------|---------------|
| TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )            | 1.82±0.53                 | 1.67±0.42     |
| TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )            | 4.57±0.73                 | 4.35±0.89     |
| HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )         | 1.32±0.35                 | 1.41±0.41     |
| LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )         | 3.22±0.78                 | 2.97±0.82     |
| 空腹血糖/(mmol·L <sup>-1</sup> )          | 5.56±1.43 <sup>1)</sup>   | 4.97±1.39     |
| C 反应蛋白/(mg·L <sup>-1</sup> )          | 3.07±0.79 <sup>1)</sup>   | 2.43±0.62     |
| IL-6/(pg·mL <sup>-1</sup> )           | 30.21±12.94 <sup>1)</sup> | 9.37±2.04     |
| IL-8/(pg·mL <sup>-1</sup> )           | 31.52±14.24 <sup>1)</sup> | 11.74±3.97    |
| TNF- $\alpha$ /(pg·mL <sup>-1</sup> ) | 29.43±13.64 <sup>1)</sup> | 11.47±3.86    |
| AHI/(次·h <sup>-1</sup> )              | 27.34±4.87 <sup>1)</sup>  | 4.31±1.05     |
| Ts90%                                 | 18.47±4.92 <sup>1)</sup>  | 0.71±0.25     |

与对照组比较,<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.4 匹配后两组 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$ 基因各位点情况比较

Hardy-Weinberg 平衡验证各组基因频率均符合遗传平衡法则(均  $P > 0.05$ );匹配后两组患者 IL-6(rs1800795)及 TNF- $\alpha$ (rs1800629)基因亚型分布情况比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );研究组患者 IL-6(rs1800795)等位基因 C 频率及 TNF- $\alpha$ (rs1800629)等位基因 A 频率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );其余基因亚型分布及单核苷酸占比情况比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 5。

## 3 讨论

OSA 的发病机制尚无准确定论<sup>[7]</sup>。既往研究指出,炎性因子在 OSA 的发生过程中起到了关键性的作用,而炎性因子升高也会导致 OSA 相关疾病的发生率上升,故目前对于炎性因子与 OSA 之

间的关系研究已经成为 OSA 病因学研究的热点<sup>[8-9]</sup>。有研究指出,炎性因子白细胞介素、肿瘤坏死因子的升高与 OSA 的病情严重程度、并发症及预后等有显著关系<sup>[10-12]</sup>,但上述研究均建立在单纯比较的基础上,对于年龄、肥胖、高血压及糖尿病等基础疾病等因素的影响无法排除,而以上因子也会导致体内炎性因子升高,同时影响相关基因的表达,而本研究通过倾向性评分对纳入样本进行匹配,尽可能消除了上述因素对于 OSA 发病产生的影响,有效提升了研究结论的可靠性。

表 5 匹配后两组 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  基因各位点情况比较

| 位点                        | 研究组<br>(n=67) | 对照组<br>(n=67) | 统计值    | P 值    |
|---------------------------|---------------|---------------|--------|--------|
| IL-6(rs1800795)           |               |               |        |        |
| CC                        | 19            | 11            | 6.064  | 0.014  |
| CG                        | 39            | 36            |        |        |
| GG                        | 9             | 20            |        |        |
| C                         | 77            | 58            | 5.328  | 0.020  |
| G                         | 57            | 76            |        |        |
| IL-8(rs4073)              |               |               |        |        |
| AA                        | 17            | 19            | 0.013  | 0.909  |
| AT                        | 32            | 29            |        |        |
| TT                        | 18            | 19            |        |        |
| A                         | 66            | 67            | 0.015  | 0.903  |
| T                         | 68            | 67            |        |        |
| IL-8(rs2227306)           |               |               |        |        |
| CC                        | 20            | 24            | 0.986  | 0.321  |
| CT                        | 26            | 27            |        |        |
| TT                        | 21            | 16            |        |        |
| C                         | 66            | 75            | 1.212  | 0.271  |
| T                         | 68            | 59            |        |        |
| TNF- $\alpha$ (rs1800629) |               |               |        |        |
| GG                        | 42            | 60            | 13.271 | <0.001 |
| GA                        | 20            | 6             |        |        |
| AA                        | 5             | 1             |        |        |
| G                         | 104           | 128           | 18.483 | <0.001 |
| A                         | 30            | 6             |        |        |
| TNF- $\alpha$ (rs1799724) |               |               |        |        |
| CC                        | 54            | 59            | 1.421  | 0.233  |
| CT                        | 11            | 7             |        |        |
| TT                        | 2             | 1             |        |        |
| C                         | 119           | 125           | 1.648  | 0.199  |
| T                         | 15            | 9             |        |        |

既往研究提出,OSA 患者通常伴有糖、脂代谢紊乱,故其血脂、血糖指标会发生一定改变<sup>[13]</sup>,而本研究结果显示,匹配后两组患者血脂指标并无显著异常。比较两次研究的不同发现,本研究排除了伴有基础疾病的 OSA 患者,故其代谢异常程度相

对较低。SaO<sub>2</sub> 降低是 OSA 患者均会发生的并发症,既往研究报道,缺氧导致缺氧相关基因的激活,从而使血管内皮发生损伤,导致血液中炎性因子水平升高<sup>[14]</sup>。而本研究中研究组患者 C 反应蛋白、IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  显著高于对照组,与该研究结果类似。而 OSA 所致的缺氧相关基因激活导致炎性因子水平上升可能有两个途径:① OSA 导致的缺氧可以诱导 HIF-1 和 NF- $\kappa$ B 启动子区域被激活,导致大量 HIF-1 及 NF- $\kappa$ B 释放至细胞外,从而刺激 VEGF、EPO、Endothelin-1 等因子含量上升,进一步增加氧气的运输以满足人体需求<sup>[15-17]</sup>;其中 NF- $\kappa$ B 在增加氧气运输的同时还会通过反向激活 TLR4/NF- $\kappa$ B 途径促使 Toll 样受体激活,最终导致 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、ICAM-1 细胞因子释放增加<sup>[18]</sup>。② 缺氧还会使机体发生应激反应,导致交感神经活性增强、副交感神经活性抑制,从而促使心率增加,血管收缩达到提升氧气输送的效果,但应激反应会导致局部炎性反应程度增加,致炎性因子分泌上升<sup>[19-20]</sup>。通过以上两个途径可以看出,OSA 可以促使机体炎性反应进一步增强,但炎性反应是否会导致 OSA 的发生,需要进一步从基因层面分析。

既往研究指出,IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  基因中,启动子区域的多态性是调节体内上述 3 种因子水平的重要影响因素,通过分析人群中上述基因启动子的多态性,可以充分了解该类患者体内炎性因子水平及受到刺激后上升幅度情况<sup>[21-22]</sup>。本研究在借鉴既往研究的基础上筛选出可能与 OSA 发生有关的 5 个基因进行分析,得到了 TNF- $\alpha$  (rs1800629) 及 IL-6(rs1800795) 与 OSA 具有相关性的结论,其中 TNF- $\alpha$ (rs1800629) 基因多态性与 OSA 发生相关性较强( $P < 0.01$ )。Murdaca 等<sup>[23]</sup> 研究指出,TNF- $\alpha$  是内源性细胞因子和炎性介质中最重要的影响因子之一,其对于免疫炎症的信号网络的构建和调节具有关键性作用,其中 TNF- $\alpha$  介导的 T 细胞活化所致的 IL-6、IL-8 等促炎性因子的释放是炎性网络发展过程中最重要的途径之一。结合本研究结果可以看出,OSA 患者 TNF- $\alpha$  (rs1800629) 表达为 AA 或 AG 占比显著升高,其中等位基因 A 的表达占比也较多。而在 Wu 等<sup>[24]</sup> 的研究中,同为 OSA 患者 TNF- $\alpha$ (rs1800629) 等位基因 A 的表达越高,其血液中 TNF- $\alpha$  含量也相对较高,这充分说明了 TNF- $\alpha$  在导致 OSA 发生的同时,也会受到 OSA 的影响。而既往研究中对于相同疾病 IL-6(rs1800795) 基因单核苷酸表达为 C 型患者血清 IL-6 含量较 G 型患者高的结论也是肯定的<sup>[25]</sup>。以上结果充分说明炎性反应机制可能是诱发 OSA 的重要因素,原因可能有以下几点:① 炎性反应升高会导致鼻、咽、喉部的局部水肿程度加重,

长期慢性炎症甚至会导致局部增厚肥大,从而达到发生 OSA 的解剖条件;②炎性反应会导致上气道肌纤维的神经病变,从而诱发异常上气道反射、上气道塌陷以及腭帆张肌、颏舌肌等腭咽扩大肌功能障碍,最终形成气道塌陷。

本研究为单中心、小样本量研究,数据可能存在一定偏倚,同时对于具体作用途径及关键靶点的研究尚不明确,故对于 IL-6、IL-8 及 TNF- $\alpha$  与 OSA 的具体关系还需要大量基础研究予以阐明。但这不影响本次研究对于 TNF- $\alpha$  及 IL-6 基因多态性与 OSA 发生显著相关的结论,这也为今后进一步弄清 OSA 的具体发病途径提供了选择方向。

### 参考文献

- [1] Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics[J]. *Cleve Clin J Med*, 2019, 86(9 Suppl 1):2-9.
- [2] 贾怡松,吕思莹,白尚杰.阻塞性睡眠呼吸暂停与嗅觉功能的相关性研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 35(1):34-37.
- [3] Veasey SC, Rosen IM. Obstructive Sleep Apnea in Adults[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(15):1442-1449.
- [4] 孙楷,聂洪玉,徐东兰,等.鼾症患者中阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的筛查及危险因素分析[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2019, 18(1):26-30.
- [5] Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obstructive Sleep Apnea and Inflammation: Proof of Concept Based on Two Illustrative Cytokines[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3):459.
- [6] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,中华医学会呼吸病学会睡眠呼吸障碍学组,中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会,呼吸系统疾病基层诊疗指南编写专家组.成人阻塞性睡眠呼吸暂停基层诊疗指南(2018年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(1):21-29.
- [7] Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22(2):6.
- [8] Lu D, Abulimiti A, Wu T, et al. Pulmonary surfactant-associated proteins and inflammatory factors in obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Breath*, 2018, 22(1):99-107.
- [9] 李杰茹,高秀华,韩聚强,等.阻塞性睡眠呼吸暂停患者血浆脂联素、炎症因子与心功能早期损伤相关[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(9):1445-1449.
- [10] Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obstructive Sleep Apnea and Inflammation: Proof of Concept Based on Two Illustrative Cytokines[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3):459.
- [11] 许萍,刘晓静,徐春燕,等.重叠综合征患者血清白介素-6水平与肺功能的关系[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(21):3308-3311.
- [12] Wu BG, Sulaiman I, Wang J, et al. Severe Obstructive Sleep Apnea Is Associated with Alterations in the Nasal Microbiome and an Increase in Inflammation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(1):99-109.
- [13] 周斌,蒋晓真,陈蕊华,等.男性代谢综合征伴睡眠呼吸暂停患者血清代谢指标及脂肪因子变化[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(1):79-83.
- [14] Caballero-Eraso C, Muñoz-Hernández R, Asensio Cruz MI, et al. Relationship between the endothelial dysfunction and the expression of the  $\beta$ 1-subunit of BK channels in a non-hypertensive sleep apnea group[J]. *PLoS One*, 2019, 14(6):e0217138.
- [15] Belaidi E, Morand J, Gras E, et al. Targeting the ROS-HIF-1-endothelin axis as a therapeutic approach for the treatment of obstructive sleep apnea-related cardiovascular complications[J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 168:1-11.
- [16] Liu W, Zhang W, Wang T, et al. Obstructive sleep apnea syndrome promotes the progression of aortic dissection via a ROS-HIF-1 $\alpha$ -MMPs associated pathway[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(13):2774-2782.
- [17] Prabhakar NR, Peng YJ, Nanduri J. Hypoxia-inducible factors and obstructive sleep apnea[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(10):5042-5051.
- [18] Yu LM, Zhang WH, Han XX, et al. Hypoxia-Induced ROS Contribute to Myoblast Pyroptosis during Obstructive Sleep Apnea via the NF- $\kappa$ B/HIF-1 $\alpha$  Signaling Pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:4596368.
- [19] Goya TT, Silva RF, Guerra RS, et al. Increased Muscle Sympathetic Nerve Activity and Impaired Executive Performance Capacity in Obstructive Sleep Apnea[J]. *Sleep*, 2016, 39(1):25-33.
- [20] 谢小晨,张希龙,黄茂,等.重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者脉氧下降率与日间嗜睡的相关性[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(28):2181-2185.
- [21] Bielicki P, MacLeod AK, Douglas NJ, et al. Cytokine gene polymorphisms in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome[J]. *Sleep Med*, 2015, 16(6):792-795.
- [22] Mohan S, Gupta D. Crosstalk of toll-like receptors signaling and Nrf2 pathway for regulation of inflammation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108:1866-1878.
- [23] Murdaca G, Negrini S, Pellicchio M, et al. Update upon the infection risk in patients receiving TNF alpha inhibitors[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2019, 18(3):219-229.
- [24] Wu JC, Zhang X, Wang JH, et al. Gene polymorphisms and circulating levels of the TNF-alpha are associated with ischemic stroke: A meta-analysis based on 19, 873 individuals[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75:105827.
- [25] Wang XQ, Hu M, Chen JM, et al. Effects of gene polymorphism and serum levels of IL-2 and IL-6 on endometriosis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(9):4635-4641.