



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.05.020

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.05.020

• 继续教育园地 •

## 阻塞性睡眠呼吸暂停与代谢相关脂肪性肝病的研究进展

田晓彤 刘正印

**【摘要】** 阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)会伴随交感神经激活和氧化应激、全身炎症反应、免疫反应、胰岛素抵抗以及激素水平变化等病理生理改变,从而参与代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)的发生发展。OSA合并MAFLD的治疗是一个综合干预与长期管理的过程,基层医生需重视筛查。本文就OSA合并MAFLD的流行病学、发病机制及规范化管理等进行综述,旨在为临床医生提供新的诊疗思路。

**【关键词】** 阻塞性睡眠呼吸暂停; 非酒精性脂肪性肝病; 缺氧; 管理

**【中图分类号】** R767.13;R575.5

**【文献标识码】** A

阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是指睡眠过程中因上气道阻塞或塌陷而反复出现的呼吸暂停或低通气,导致睡眠片段、打鼾和白天嗜睡等,并伴有慢性间歇性缺氧(CIH)的一种疾病或综合征,在睡眠呼吸障碍患者中最为常见<sup>[1]</sup>。调查显示,全球OSA患者约9.36亿,其中我国约1.76亿,患病率约3.5%~5.1%<sup>[2]</sup>。

代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)是一种获得性代谢应激性肝损伤,被公认为与胰岛素抵抗(IR)和遗传易感性等密切相关。在多因素作用下,MAFLD由轻至重动态演变,包括单纯性

脂肪肝、代谢相关脂肪性肝炎(MASH),最终演变为肝硬化和肝癌。MAFLD的患病率随着人们饮食结构及生活环境的改变而逐年增加,现已成为全世界患病率最高的慢性肝脏疾病之一,是我们亟需重视的公共卫生问题。

有研究表明,OSA参与MAFLD的发生和发展,两者交互影响<sup>[3]</sup>。董艳彬等<sup>[4]</sup>的研究发现,中重度OSA患者合并MAFLD者较未合并MAFLD者仅指氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)明显下降,表明OSA合并MAFLD最重要的机制是CIH。CIH会引起交感神经激活、全身炎症反应、免疫反应、IR和内分泌代谢轴异常等,促使肝细胞发生损伤、炎性改变以及纤维化,最终发展为肝硬化、肝癌。本文对OSA合并MAFLD的流行病学、发病机制和规范化管理等进行综述,旨在为临床提供新的诊疗思路。

基金项目:北京协和医院中央高水平医院临床科研专项(2022-PUMCH-B-043)

作者单位:100006 北京,北京协和医学院 中国医学科学院 北京协和医院普通内科(田晓彤),感染内科(田晓彤、刘正印)

通讯作者:刘正印, E-mail:zhengyin@hotmail.com

### 一、OSA与MAFLD的流行病学

OSA合并MAFLD存在普遍性。国外有研究表明,在110例

### 参 考 文 献

- [1] Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease [J]. N Engl J Med, 2020, 383(15):1436-1446.
- [2] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy [J]. N Engl J Med, 2019, 380(24):2295-2306.
- [3] The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease [J]. N Engl J Med, 2023, 388(2):117-127.
- [4] Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials [J]. Lancet, 2022, 400(10365):1788-1801.
- [5] Staplin N, Roddick AJ, Emberson J, et al. Net effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in different patient groups: a meta-analysis of large placebo-controlled randomized trials [J]. EClinical Medicine, 2021, 41:101163.
- [6] Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials [J]. Lancet, 2022, 400(10354):757-767.
- [7] Roddick AJ, Wonnacott A, Webb D, et al. UK Kidney Association Clinical Practice Guideline: Sodium-Glucose Co-transporter-2 (SGLT-2) Inhibition in Adults with Kidney Disease 2023 UPDATE [J]. BMC nephrology, 2023, 24(1):310.
- [8] Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, et al. Dapagliflozin and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial [J]. JAMA Cardiol, 2023, 8(1):56-65.
- [9] Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced [J]. Circulation, 2021, 143(4):310-321.
- [10] Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF [J]. Circulation, 2021, 143(4):298-309.
- [11] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure [J]. N Engl J Med, 2020, 383(15):1413-1424.
- [12] Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction [J]. N Engl J Med, 2021, 385(16):1451-1461.
- [13] Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. Diabetes Care, 2022, 45(11):2753-2786.
- [14] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023 [J]. Diabetes Care, 2023, 46(Suppl 1):S140-S157.

(收稿日期:2024-03-03)

(本文编辑:余晓曼)

OSA 患者中 MAFLD 患病率为 81.8% ,且 logistic 回归分析结果显示,呼吸暂停低通气指数(AHI) > 30 次/h 的患者合并 MAFLD 是轻度 AHI(5 ~ 15 次/h)的 52.77 倍( $P < 0.001$ )<sup>[5]</sup>。国内也有类似报道,曾美娥等<sup>[6]</sup>的研究发现,与 OSA 未合并 MAFLD 组相比,OSA 合并 MAFLD 组重度 OSA 患者比例更高(69.70% 比 30.30% , $P = 0.007$ )。

在一项纳入 308 例患者的前瞻性研究中,181 例被诊断为 OSA,其中 127 例完成了 6 个月的随访,发现在轻中度和重度 OSA 组患者中,MAFLD 的比例分别为 75.0% 和 96.0%<sup>[7]</sup>。然而应晨等<sup>[8]</sup>通过对因鼾症就诊患者不同程度 OSA 是否合并 MAFLD 的研究中,也发现 MAFLD 患病率随着患者 OSA 严重程度增大而升高;甚至与未合并 MAFLD 组相比,合并 MAFLD 患者 AHI 更高(32.03% 比 14.35% ),最低  $SpO_2$  ( $LSpO_2$ ) 偏低(78.87% 比 85.63% , $P < 0.05$ )。且该研究表明 AHI 是 MAFLD 发病的独立危险因素( $P < 0.05$ )。

作晨雨等<sup>[9]</sup>的研究发现,随着 OSA 严重程度的增加,合并 MAFLD 患者  $LSpO_2$  和平均  $SpO_2$  ( $MSpO_2$ ) 降低,氧减指数(ODI) 升高。有文献报道, $SpO_2$  是 OSA 患者合并 MAFLD 的独立危险因素; $SpO_2$  越低,MAFLD 越严重<sup>[10]</sup>。而且周作玲等<sup>[11]</sup>的研究也表明, $LSpO_2$ 、ODI 是 OSA 合并 MAFLD 的独立危险因素。由此可见,MAFLD 与 OSA 严重程度呈正相关,且 OSA 相关参数可能作为 OSA 合并 MAFLD 的临床预测因子。

此外,OSA 与肝纤维化密切相关,CIH 是 OSA 引起 MAFLD 向慢性肝病进展的重要作用机制<sup>[10]</sup>。既往动物实验研究表明,慢性低氧加重了 MASH 小鼠血清 ALT、AST 水平,以及肝指数上升和肝脏甘油三酯(TG)的沉积,甚至会加剧 MASH 小鼠肝脏的炎性细胞浸润和纤维化程度。事实上,通过重复给予 OSA 动物模型短暂缺氧,可直接诱发肝脏萎缩<sup>[12]</sup>。

目前,持续正压气道通气(CPAP)已广泛应用于 OSA 治疗。李峰等<sup>[13]</sup>通过研究 CPAP 治疗中重度 OSA 合并 MAFLD 患者的疗效时发现,血脂、肝功能以及脂肪肝病程度均有改善。李秋明<sup>[14]</sup>的前瞻性研究将 OSA 合并 MAFLD 患者分为治疗组和对照组,对照组仅常规健康指导加用保肝药物,治疗组在其基础上予夜间 CPAP 治疗 7 ~ 8 h,3 个月后发现两组患者 ALT 均较治疗前降低,但是治疗组患者 ALT 水平低于对照组,且好转率明显高于对照组(81.25% 比 58.82% , $P < 0.05$ )。

## 二、OSA 对肝酶及肝组织的影响

在肝酶水平和组织学改变方面,OSA 与 MAFLD 的发生发展独立相关。目前,OSA 对肝酶影响的研究结果存在争议。Jin 等<sup>[15]</sup>的一项 Meta 分析结果显示,OSA 的严重程度与 ALT 水平有关,与 AST 水平无关。然而最近的一项研究表明,OSA 的严重程度与 ALT、AST 及  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)水平均呈正相关,且 ALT、AST 是影响 OSA 发生的独立危险因素<sup>[16]</sup>。

OSA 与肝脏中的脂质积聚有关,并且加剧 MAFLD 向慢性肝病的演变<sup>[15]</sup>。肝脏脂肪变性和 OSA 的严重程度之间存在显著正相关( $r = 0.453$ , $P < 0.001$ )<sup>[12]</sup>;中重度 OSA 患者肝脏发生纤维化风险增加( $OR = 1.22$ , $P = 0.027$ )<sup>[17]</sup>。Meta 分析指出,OSA 与 MASH、纤维化和肝硬化的患病率增加有关,与众所周知

的危险因素如年龄、性别、BMI 或腰围无关<sup>[15]</sup>。OSA 严重程度和肝脏小叶炎症存在相关性,OSA 较非 OSA 患者发生 MASH 的风险增加 3 倍<sup>[18]</sup>。李春仙等<sup>[19]</sup>的研究结果表明,ODI、AHI 为影响肝脏硬度的独立危险因素,且 AHI 是影响脂肪衰减指数的独立危险因素,由此我们得出 AHI 与肝脏硬度及脂肪衰减参考值呈正相关。更值得注意的是,重度 OSA 合并 MAFLD 患者更易被记录到高 MAFLD 纤维化评分(NFS)和肝纤维化指数(FIB)-4 评分,且  $MSPo_2$  是 FIB-4 的危险因素,这可能提示 CIH 在 OSA 促进 MAFLD 进展为肝纤维化之间发挥着重要作用。上述研究主要是基于肝脏非侵入性检查方法,虽然病理检查是确诊 MAFLD 的金标准,但 Schwenger 等<sup>[20]</sup>在研究 MAFLD 患者的 OSA 参数和肝脏病理结果相关性中亦表明,AHI 与小叶炎症呈正相关( $P < 0.05$ )。

## 三、OSA 合并 MAFLD 的发生机制

1. 交感神经激活和氧化应激:组织或细胞在缺氧状态下会刺激颈动脉窦和主动脉体,使交感神经被激活,脂肪分解增加,导致大量游离脂肪酸通过氧化应激途径代谢,加剧肝细胞损伤,发生细胞变性和死亡,引起肝脏慢性病理改变,促使 MAFLD 的形成。此外,睡眠剥夺(SD)间接通过氧化应激机制参与 MAFLD 的发生和发展<sup>[21]</sup>。SD 可以通过引发肝脏的氧化应激反应,促进肝细胞自噬,进而加重肝损伤<sup>[22]</sup>。

2. 全身炎症反应:炎症与 CIH 引起的代谢并发症存在相关性。CIH 可导致大量活性氧类产生,激活核因子(NF)- $\kappa$ B 信号通路,导致下游 TNF(肿瘤坏死因子)- $\alpha$ 、IL-1 和 IL-6 等炎症因子水平明显升高,而诱导肝细胞炎症<sup>[20]</sup>。同时,SD 是 MAFLD 发病的危险因素,可以通过上调肝脏内 TNF- $\alpha$  等炎症因子的表达水平,进而加剧肝脏纤维化<sup>[23]</sup>。此外,组织或细胞在缺氧状态下,参与和介导炎症反应的化学物质被激活,造成大量趋化因子被吸引聚集的巨噬细胞释放,导致炎症失控,带来级联放大的瀑布效应,最终发生肝星形细胞激活及肝纤维化<sup>[20]</sup>。

3. 先天免疫反应:先天免疫机制参与了肝纤维化的促炎途径。Kang 等<sup>[24]</sup>通过 CIH 对饮食诱导的小鼠肥胖模型研究中发现,暴露于 CIH 的饮食诱导肥胖(DIO)小鼠的  $\alpha 1(I)$ -胶原 mRNA 显著高于对照组。CIH 小鼠表现出肝纤维化,肝脏中 Toll 样受体 4(TLR4)、髓样分化因子 88(MyD88)、磷酸化 I- $\kappa$ B 和磷酸-ERK1/2 活化的蛋白表达显著高于对照组,NF- $\kappa$ B 的表达也高于对照组。表明 CIH 通过 TLR4/MyD88/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/NF- $\kappa$ B 信号通路导致肝纤维化,并且免疫细胞表面的 TLR4 抑制可能是 OSA 患者预防肝纤维化的策略。

4. IR:大约 40% 的 OSA 患者合并 IR<sup>[20]</sup>,IR 作为代谢综合征常见的临床表现,也是 MAFLD 发生和发展的重要环节。OSA 低通气综合征(OSAHS)与 IR 和糖耐量异常有关<sup>[11]</sup>,主要是由于 OSAHS 患者血糖、TG、血清胰岛素水平升高,胰岛素受体敏感性降低所致。IR 会使游离脂肪酸被大量释放,肝脏清除游离脂肪酸的能力被降低,最终导致肝脏内脂肪物质过度聚集而诱导肝脂肪变性,形成脂肪肝。同时 IH 促进胰岛  $\beta$  细胞凋亡,造成葡萄糖不耐受和胰岛素敏感性降低<sup>[25]</sup>。Bhatt 等<sup>[26]</sup>对亚洲印第安人合并 OSA 和 MAFLD 的研究中发现,胰岛素受体底物

(IRS)1(Gly972Arg) Gly/Arg 基因型与 OSA 和 MAFLD 受试者的血脂、肝酶、空腹胰岛素和 IR 指数(HOMA-IR)水平显著升高相关。与 IRS2(Gly1057Asp) Gly/Asp 基因型相比,携带 IRS1 Gly/Arg 基因型的受试者患 OSA 和 MAFLD 的风险更高( $P=0.005$ )。表明 OSA 和 MAFLD 可能与 IRS1 等位基因 Gly972Arg 多态性有关,未来仍需大量研究证实。

5. 脂肪代谢相关激素水平:炎症因子参与机体代谢过程,会影响内分泌轴功能,促使激素水平,尤其是脂代谢相关激素发生变化。在其刺激下,脂联素、瘦素等会被大量释放入血,导致肝细胞、血管内皮细胞等外周组织对脂联素及瘦素产生抵抗,血脂利用障碍。有研究发现,OSAHS 合并 MAFLD 患者较 OSAHS 或 MAFLD 患者脂联素和瘦素水平显著升高<sup>[20]</sup>。同时,50.9% 的 OSA 患者脂蛋白 a[Lp(a)]水平明显高于 75 nmol/L,与 MAFLD 1 级组和非 MAFLD 组相比,MAFLD 2 级组的 Lp(a)水平最高[(92.21 ± 48.80)nmol/L 比 (79.30 ± 56.07)nmol/L 比 (23.55 ± 23.70)nmol/L,  $P<0.001$ ]<sup>[4]</sup>。

#### 四、OSA 合并 MAFLD 规范化管理

OSA 和 MAFLD 患者均易合并肥胖、高血压病、糖尿病、血脂异常等,显著增加心脑血管疾病的发生风险<sup>[27]</sup>,且 OSA 是 MAFLD 合并肿瘤的独立危险因素<sup>[28]</sup>。二者可严重降低患者的生活质量,增加医疗支出,并给国家和社会带来沉重的负担。

肥胖<sup>[29]</sup>、BMI 增加、总胆固醇(TC)升高、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低及 AHI 升高均是 OSA 合并 MAFLD 的危险因素<sup>[5]</sup>。此外,OSA、MAFLD 与收缩压均呈正相关<sup>[4]</sup>。因此,通过控制体重、纠正血脂代谢紊乱、改善缺氧状态和控制血压,在一定程度上能够有效预防 OSA 合并 MAFLD 的发生。

减重代谢手术(MBS)是治疗肥胖症一种新的手段。有研究表明,MBS 能有效改善睡眠呼吸暂停、夜间缺氧、肝脏脂肪变性 & 纤维化( $P<0.05$ ),但仍需大量研究进一步证实<sup>[6]</sup>。此外,心理治疗可提高患者自尊,增加治疗肥胖症的动力,也是一种有效治疗肥胖症的辅助方法。但建议将心理治疗与其他临床治疗方法相结合<sup>[30]</sup>。基层医生应重视对肥胖患者的管理,以患者为中心,充分体现“生物-心理-社会”的现代医学模式。

总之,OSA 合并 MAFLD 很常见,与心脑血管疾病密切相关,二者相互促成,必须重视筛查。基层医生需加强健康教育,重视疾病预防,做到早诊断、早治疗。临床上在治疗 OSA 合并 MAFLD 的患者时,除常规运动、饮食指导及保肝药物治疗外,夜间睡眠给予 CPAP 治疗,也能取得满意的临床效果,值得基层医院推广和使用。未来应重点研究 OSA 与 MAFLD 严重程度的病理机制,并评估治疗 OSA 对与 MAFLD 相关肝脏参数的影响。

#### 参 考 文 献

- [1] 邹毅,李娜,李亚锐,等.中高危阻塞性睡眠呼吸暂停与腹腔镜手术患者术后谵妄的关系研究[J].中国医药,2023,18(4):516-520.
- [2] 《中国心血管健康与疾病报告 2020》编写组,王增武,胡盛寿.《中国心血管健康与疾病报告 2020》要点解读[J].中国心血管杂志,2021,26(3):209-218.
- [3] Randerath W, Bonsignore MR, Herkenrath S. Obstructive sleep apnoea in acute coronary syndrome [J]. Eur Respir Rev, 2019, 28 (153): 180114.
- [4] 董艳彬,苏梅,张希龙.中重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与非酒精性脂肪性肝病相关性研究[J].内科理论与实践,2019,14(1):

- 30-34.
- [5] Sukahri S, Mohamed Shah FZ, Ismail AI, et al. Significantly higher atherosclerosis risks in patients with obstructive sleep apnea and non-alcoholic fatty liver disease [J]. PLoS One, 2021, 16(6): e0253298.
- [6] 曾美娥,叶水芬,丘汉忠,等.阻塞性睡眠呼吸暂停综合征合并非酒精性脂肪性肝病危险因素分析[J].社区医学杂志,2020,18(12):851-854.
- [7] Zhang YX, Yang L, Yang CC, et al. Correlation between Obstructive Sleep Apnea and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease before and after Metabolic Bariatric Surgery [J]. Obes Surg, 2020, 30(10): 3803-3812.
- [8] 应晨,刘彩虹,胡家安,等.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并非酒精性脂肪性肝病患者血清脂代谢相关激素水平的研究[J].上海交通大学学报(医学版),2018,38(10):1203-1207.
- [9] 仵晨雨.阻塞性睡眠呼吸暂停与非酒精性脂肪性肝病相关性分析[D].兰州:兰州大学,2022.
- [10] Parikh MP, Gupta NM, McCullough AJ. Obstructive Sleep Apnea and the Liver [J]. Clin Liver Dis, 2019, 23(2): 363-382.
- [11] 周作玲,陈希胜.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征相关肝损害的危险因素研究[J].中华全科医学,2020,18(11):1860-1863.
- [12] 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.
- [13] 李峰,秦勇,魏龙,等.阻塞性睡眠呼吸暂停综合征引起的非酒精性脂肪肝病治疗前后生化指标变化[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2017,10(5):567-568.
- [14] 李秋明,张东常,杨培文.非酒精性脂肪肝病并睡眠呼吸暂停低通气综合征使用无创呼吸机的疗效分析[J].中国医学创新,2016,13(16):39-42.
- [15] Jin S, Jiang S, Hu A. Association between obstructive sleep apnea and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Sleep Breath, 2018, 22(3): 841-851.
- [16] Fu Y, Zhang N, Tang W, et al. Chronic intermittent hypoxia contributes to non-alcoholic steatohepatitis progression in patients with obesity [J]. Hepatol Int, 2022, 16(4): 824-834.
- [17] Krolow GK, Garcia E, Schoor F, et al. Obstructive sleep apnea and severity of nonalcoholic fatty liver disease. [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2021, 33(8): 1104-1109.
- [18] Asfari MM, Niyazi F, Lopez R, et al. The association of nonalcoholic steatohepatitis and obstructive sleep apnea [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2017, 29(12): 1380-1384.
- [19] 李春仙.通过 Fibroscan 探讨阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与非酒精性脂肪肝病的关系[D].福州:福建医科大学,2018.
- [20] 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.
- [21] Li Y, Zhang Y, Ji G, et al. Autophagy Triggered by Oxidative Stress Appears to Be Mediated by the AKT/mTOR Signaling Pathway in the Liver of Sleep-Deprived Rats [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 13(2): 6181630.
- [22] 刘露,刘辉国.睡眠剥夺对消化系统疾病影响的研究进展[J].临床消化病杂志,2022,34(2):153-156.
- [23] Liu L, Zhang L, Li L, et al. Sleep deprivation aggravated lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute liver injury by suppressing melatonin production [J]. Inflamm Res, 2020, 69(11): 1133-1142.
- [24] Kang HH, Kim IK, Lee HI, et al. Chronic intermittent hypoxia induces liver fibrosis in mice with diet-induced obesity via TLR4/MyD88/MAPK/NF-kB signaling pathways [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 490(2): 349-355.
- [25] Newhouse LP, Joyner MJ, Curry TB, et al. Three hours of intermittent hypoxia increases circulating glucose levels in healthy adults [J]. Physiol Rep, 2017, 5(1): e13106.
- [26] Bhatt SP, Guleria R. Association of IRS1 (Gly972Arg) and IRS2 (Gly1057Asp) genes polymorphisms with OSA and NAFLD in Asian Indians [J]. PLoS One, 2021, 16(8): e0245408.
- [27] Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association [J]. Circulation, 2021, 144(3): e56-e67.
- [28] Chung GE, Cho EJ, Yoo JJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with the development of obstructive sleep apnea. [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 13473.
- [29] Ji Y, Liang Y, Mak JCW, et al. Obstructive sleep apnea, intermittent hypoxia and non-alcoholic fatty liver disease [J]. Sleep Med, 2022, 95(6): 16-28.
- [30] Filipovic BF, Latas M, Kiurski S, et al. The Role of Psychotherapy in the Treatment of Patients with Non- alcoholic Fatty Liver Disease and Obstructive Sleep Apnea [J]. J Gastrointest Liver Dis, 2021, 30(4): 477-484.

(收稿日期:2023-04-23)

(本文编辑:李昊阳)