

# 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征： 相关生物标志物的研究进展

张丹丹<sup>1</sup>, 刘东利<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>延安大学延安医学院, 陕西 延安

<sup>2</sup>延安大学附属医院呼吸内科二病区, 陕西 延安

收稿日期: 2026年4月22日; 录用日期: 2026年5月16日; 发布日期: 2026年5月26日

## 摘要

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)作为一类慢性病症, 核心表现为夜间睡眠时上气道反复塌陷, 在全球成年人群里, 患病比例约为10%至30%。其病理生理机制错综复杂, 涵盖上气道解剖结构异常、神经肌肉控制障碍、呼吸调控不稳定及觉醒阈值异常四大内表型维度, 并通过间歇性低氧驱动氧化应激、慢性炎症、交感神经持续激活及代谢紊乱等全身性损害通路, 进而引发心血管、代谢以及认知等多个系统出现相关并发症。随着对OSAHS系统性效应认识的深化, 生物标志物研究已从单一炎症指标拓展至涵盖炎症(CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ )、氧化应激(GGT、MDA、8-OHdG)、代谢(ApoB、脂联素、瘦素)、凝血与血液流变学(MPV、WMR、NLR)及心血管损伤(NT-proBNP、ADMA)等多维体系。本文系统梳理OSAHS的各类生物标志物的研究进展, 重点阐明标志物变化背后的病理生理逻辑, 以期为精准筛查、严重程度评估及治疗监测提供理论支撑。本文在系统梳理各类标志物研究进展的同时, 引入批判性视角, 重点讨论现有研究在方法学、混杂因素控制及结论一致性方面的不足, 并在此基础上提出一个多维整合理论框架及基于核心生物标志物的初步临床筛查流程建议, 以期为OSAHS的精准诊治提供更具操作性的参考。

## 关键词

OSAHS, 上气道, 间歇性低氧, 氧化应激, 炎症, 生物标志物, 多维评估

# Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome: Research Progress on Related Biomarkers

Dandan Zhang<sup>1</sup>, Dongli Liu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Yan'an Medical College of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

<sup>2</sup>Second Department of Respiratory Medicine, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

\*通讯作者。

文章引用: 张丹丹, 刘东利. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征: 相关生物标志物的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 2465-2474. DOI: 10.12677/acm.2026.1652056

## Abstract

**Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome (OSAHS) is a chronic disease characterized by the repeated collapse of the upper airway during nighttime sleep, with a prevalence of approximately 10% to 30% among adults worldwide. Its pathophysiological mechanism is intricate, involving four endophenotypic dimensions: abnormal anatomical structure of the upper airway, neuromuscular control disorders, unstable respiratory regulation, and abnormal arousal thresholds. Driven by intermittent hypoxia, it triggers systemic damage pathways such as oxidative stress, chronic inflammation, sustained sympathetic nerve activation, and metabolic disorders, thereby inducing complications in multiple systems including the cardiovascular system, metabolism, and cognition. With the deepening understanding of the systemic effects of OSAHS, research on its biomarkers has expanded from single inflammatory indicators to a multidimensional system covering inflammation (CRP, IL-6, TNF- $\alpha$ ), oxidative stress (GGT, MDA, 8-OHdG), metabolism (ApoB, adiponectin, leptin), coagulation and hemorheology (MPV, WMR, NLR), and cardiovascular injury (NT-proBNP, ADMA). This article systematically reviews the research progress of various biomarkers in OSAHS, focusing on clarifying the pathophysiological logic behind biomarker changes, so as to provide theoretical support for precise screening, severity evaluation and treatment monitoring. While summarizing the research advances of diverse biomarkers, this paper adopts a critical perspective, focusing on discussing the deficiencies of existing studies in methodology, confounding factor control and conclusion consistency. On this basis, it proposes a multidimensional integrated theoretical framework and preliminary clinical screening process based on core biomarkers, aiming to offer more operable references for the precise diagnosis and treatment of OSAHS.**

## Keywords

**OSAHS, Upper Airway, Intermittent Hypoxia, Oxidative Stress, Inflammation, Biomarkers, Multidimensional Assessment**

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 疾病概述

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)属于临床较为常见的睡眠呼吸类疾病,其主要特征为夜间睡眠时上气道反复出现部分或全部闭塞,导致间歇性低氧血症、高碳酸血症、胸腔内负压大幅波动及睡眠结构破坏,主要临床表现为打鼾、夜间憋醒和日间过度嗜睡。多导睡眠图(PSG)是诊断金标准,通常以睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI) $\geq 5$ 次/h为诊断阈值,并按严重程度分级:轻度( $5 \leq \text{AHI} < 15$ )、中度( $15 \leq \text{AHI} < 30$ )和重度( $\text{AHI} \geq 30$ )。

OSAHS的流行病学负担不容忽视:全球成人患病率估计为9%~38%,男性患病率约为女性的2~3倍,肥胖、年龄增长及颅面结构异常是主要危险因素。其危害远不止于睡眠本身:未经治疗的OSAHS患者高血压患病率可达50%~80%,发生心房颤动的风险增加2~4倍,2型糖尿病风险增加约1.5倍,卒中风险增加约2倍,同时显著增加道路交通事故和认知障碍风险,造成巨大的个人与社会负担。

## 2. OSAHS 的发病机制分类

主要与气道解剖与结构性易感因素、神经肌肉控制机制、呼吸调控不稳定性、间歇性低氧(IH)的全身性损害通路(氧化应激、慢性炎症激活、交感神经系统持续激活、内皮功能障碍、代谢紊乱、凝血与血液流变学异常)这四大类有关。

## 3. OSAHS 相关生物标志物

### 3.1. 炎症标志物

#### 3.1.1. C 反应蛋白(CRP/hs-CRP)

CRP 是临床最广泛使用的炎症标志物, 由肝脏受 IL-6 驱动合成。高敏 CRP(hs-CRP)可检测到低水平的亚临床炎症状态(<3 mg/L 范围内的变化), 已被纳入心血管风险评估体系(hs-CRP > 3 mg/L 提示高风险)。

OSAHS 患者 hs-CRP 水平随 AHI 升高而升高, 中重度患者约为健康对照的 2~3 倍。研究表明, AHI 每增加 10 次/h, hs-CRP 约升高 0.10~0.15 mg/L [1]。经持续正压通气(CPAP)治疗后, hs-CRP 可出现有统计学意义的下降, 但幅度因研究而异(约 0.2~0.5 mg/L), 提示炎症状态部分可逆。需注意肥胖是 CRP 和 OSAHS 的共同驱动因素, 严格校正 BMI 后两者的独立关联有所减弱, 解读结果时需审慎。

【批判性分析】hs-CRP 与 OSAHS 的关联受到显著混杂, 核心问题是肥胖同时驱动 CRP 升高和 OSAHS 发生。多项研究在严格校正 BMI 后, CRP 与 AHI 的独立相关性消失或显著减弱, 提示单独使用 CRP 评估 OSAHS 严重程度存在高假阳性风险。此外, hs-CRP 在感染、自身免疫病、创伤等多种非 OSAHS 情况下同样升高, 特异性极低。研究结论不一致的另一重要原因是研究人群的肥胖率差异极大——在肥胖为主的队列中 CRP 与 AHI 关联较强, 而在相对非肥胖的亚洲人群中这一关联常不显著。因此, hs-CRP 更适合作为全身性炎症的背景指标, 而非 OSAHS 的特异性标志物。

#### 3.1.2. 白细胞介素家族

IL-6 [2]是 hs-CRP 升高的上游驱动因子, 在 OSAHS 患者中升高, 并与日间过度嗜睡程度(Epworth 嗜睡量表评分)及代谢紊乱相关。IL-6 可促进急性时相反应、破坏胰岛素信号通路, 并刺激肝脏合成纤维蛋白原, 在炎症 - 凝血 - 代谢三角中居于枢纽地位。IL-8 是强效中性粒细胞趋化因子, 在 OSAHS 患者呼出气冷凝液和血清中均有升高, 与上气道黏膜炎症反应相关。IL-1 $\beta$  和 IL-18 参与 NLRP3 炎症小体激活通路, 在间歇性低氧诱导的细胞损伤中发挥重要作用, 目前相关研究尚在快速发展阶段。

【批判性分析】细胞因子检测的主要方法学挑战在于: 血浆细胞因子水平极低、半衰期短、采血时间(夜间 vs 清晨)及冻存条件均可显著影响结果, 导致不同研究间绝对值可比性极差。更重要的是, 目前大多数研究基于单次横断面血样, 无法区分细胞因子升高是间歇性低氧的直接后果还是并存肥胖/代谢综合征的独立贡献。在非肥胖 OSAHS 患者的亚组分析中进行校验将是厘清因果关系的关键设计。

#### 3.1.3. 中性粒细胞同淋巴细胞的比值(NLR)以及单核细胞与高密度脂蛋白比值(MHR)

NLR 是通过常规血细胞计数即可获得的复合炎症指标, 整合了中性粒细胞(促炎效应)与淋巴细胞(免疫调节)的相对平衡信息。多项研究报道 NLR 与 AHI 独立正相关, 随 OSAHS 严重程度升高而升高, 且在中重度患者中具有较好的诊断参考价值。

MHR 将单核细胞(促炎细胞)与 HDL-C (抗炎、抗氧化功能)整合为一个比值, 近年来作为评估心血管风险的复合炎症 - 氧化应激指标受到关注。在 OSAHS 患者中, MHR 显著升高, 且与夜间低氧负荷的相关性优于单独的单核细胞计数或 HDL-C, 提示其可能更全面地反映 OSAHS 相关的氧化炎症状态。

【批判性分析】NLR 和 MHR 均缺乏标准化诊断截点, 不同研究采用的最优阈值差异较大(NLR 报道的截点在 1.8~3.0 之间波动), 限制了跨研究的可比性及临床直接应用。MHR 还受 HDL-C 检测方法

影响。两者的独立性有待在同时校正 CRP/IL-6 等炎症指标后重新验证, 以确认其信息增益是否超过单纯炎症指标。

### 3.1.4. 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

TNF- $\alpha$  是 OSAHS 研究史上被描述最多的促炎细胞因子之一, 在 OSAHS 患者血清和脂肪组织中均显著升高[3]。值得关注的是, TNF- $\alpha$  与嗜睡严重程度的相关性相对独立于 AHI 本身, 提示其在睡眠片段化与日间功能损害的介导过程中可能发挥直接作用。TNF- $\alpha$  还通过抑制脂蛋白脂酶活性参与 OSAHS 相关脂代谢异常的形成。

【批判性分析】脂肪组织本身就是 TNF- $\alpha$  的主要来源, 肥胖与 OSAHS 几乎无法解耦——在非肥胖患者亚组中 TNF- $\alpha$  升高幅度远小于肥胖患者, 提示肥胖可能贡献了绝大部分信号。CPAP 后下降的报道也受体重变化未控制等方法学问题影响。综合来看, TNF- $\alpha$  对嗜睡机制的阐释意义大于其作为严重程度标志物的诊断价值。

## 3.2. 氧化应激标志物

### 3.2.1. $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT)

GGT 是一种位于细胞膜的糖蛋白酶, 传统上用于评估肝胆疾病和酒精性肝损伤, 但越来越多的证据表明其是全身性氧化应激的灵敏综合指标。GGT 在谷胱甘肽(GSH)的分解代谢中起关键酶催化作用: 血清 GGT 升高提示细胞外 GSH 分解加速, 反映机体抗氧化防御体系的消耗与失衡。

OSAHS 患者血清 GGT 显著高于健康对照, 且与 AHI、氧减指数(ODI)及夜间低氧负荷( $\text{SaO}_2 < 90\%$  的时间占比, 即 T90%)呈正相关, 与夜间最低  $\text{SaO}_2$  呈负相关。即便在 GGT 处于正常参考范围内, 其水平与 OSAHS 严重程度仍呈线性正相关, 提示应将其视为连续变量处理。部分研究发现 CPAP 治疗后 GGT 下降, 尤其在治疗依从性好(每夜使用  $> 4$  小时)的患者中更为明显。GGT 与肥胖、饮酒及代谢综合征存在共线性, 解读时需充分校正上述混杂因素。

【批判性分析】GGT 是典型的多病因指标, 饮酒(即便是适量饮酒)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、代谢综合征、某些药物(他汀类、抗癫痫药)均可显著升高 GGT, 且这些状况在 OSAHS 患者中恰好高度流行, 构成严重的混杂。部分研究在同时存在 NAFLD 的患者中 GGT 与 AHI 的相关性消失, 提示肝脏疾病可能完全解释 GGT 升高。理想的研究设计应排除饮酒者和已知肝病患者后进行亚组验证, 或采用时间依赖性分析区分低氧贡献。尽管如此, GGT 作为氧化应激 - 肝脏损伤耦合的综合窗口, 在代谢背景完整的患者中仍具有独特价值。

### 3.2.2. 丙二醛(MDA)与脂质过氧化终产物

MDA 是多不饱和脂肪酸受 ROS 攻击后发生过氧化的终产物, 血清 MDA 水平是评估脂质过氧化程度的经典指标(硫代巴比妥酸反应性物质法, TBARS)。OSAHS 患者血浆 MDA 浓度显著升高, 且与 AHI 呈剂量 - 效应关系。4-羟基壬烯醛(4-HNE)是另一种主要的脂质过氧化醛类终产物, 毒性较 MDA 更强, 可通过与蛋白质形成加合物干扰细胞功能, 在 OSAHS 氧化损伤研究中受到关注。

### 3.2.3. 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)

8-OHdG 是 ROS 攻击 DNA 鸟嘌呤碱基所形成的氧化修饰产物, 是 DNA 氧化损伤的特异性标志物, 可通过尿液(排泄率)或血清(ELISA 法)检测。

OSAHS 患者尿液和血清 8-OHdG 水平显著高于健康对照[4], 并与 AHI 和夜间低氧程度相关, CPAP 治疗后可明显下降[5]。8-OHdG 除反映氧化应激外, 还提示 OSAHS 与癌症风险增加可能存在关联(DNA 损伤增加突变概率), 是近年研究的新兴方向。

【批判性分析】MDA 的检测方法(TBARS 法)特异性受到质疑——多种非脂质过氧化产物同样与硫代巴比妥酸反应, 导致 MDA 结果可能高估实际氧化应激程度。8-OHdG 的尿液检测易受肾小管重吸收效率影响, 血清检测则受样本处理过程中的体外 DNA 氧化污染影响。两类指标目前均无经过验证的临床参考区间, 难以实现常规临床应用, 研究价值大于诊断价值。

### 3.2.4. 抗氧化防御能力标志物

超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)和过氧化氢酶(CAT)活性在 OSAHS 患者中普遍降低, 反映抗氧化防御被氧化应激消耗殆尽[6]。血浆总抗氧化能力(TAC/FRAP)同样显著低于健康对照, 且与夜间低氧负荷呈负相关。抗氧化标志物的检测在临床实践中尚未标准化, 不同检测方法的结果可比性有限, 是当前的方法学局限之一。

【批判性分析】抗氧化酶活性检测方法学差异极大, 不同实验室间标准化程度低。SOD、GPx 活性还受到血红蛋白浓度、叶酸/维生素 B12 水平及基础疾病的影响。目前尚无单一抗氧化指标被证明可准确预测 OSAHS 严重程度, 更多作为机制研究工具而非临床标志物使用。

## 3.3. 代谢相关标志物

### 3.3.1. 载脂蛋白 B (ApoB)与致动脉粥样硬化脂蛋白

ApoB 是 LDL、VLDL、IDL 和 Lp(a)等所有致动脉粥样硬化脂蛋白颗粒的唯一结构蛋白(每颗粒一个 ApoB 分子), 因此血清 ApoB 浓度精准反映循环中具有进入动脉壁潜力的脂蛋白颗粒总数目。多项大型研究证实 ApoB 预测 ASCVD 风险的能力优于 LDL-C (后者受颗粒大小影响而存在偏差), 已被多个指南推荐为心血管风险评估的优选指标。

OSAHS 患者血清 ApoB 显著升高, 机制涉及: HIF-1 $\alpha$  激活肝脏 VLDL/ApoB-100 的合成基因(MTP/APOB); 胰岛素抵抗状态下肝脏 ApoB 降解减少; ROS 诱导 LDL 氧化修饰, 干扰受体介导的清除; 炎症因子(TNF- $\alpha$ )抑制脂蛋白脂酶, 减缓 TG-rich 脂蛋白的代谢分解。非肥胖 OSAHS 患者中同样可见 ApoB 升高, 提示 AHI 驱动的低氧效应可独立于肥胖影响 ApoB 代谢, 这一发现对理解 OSAHS 心血管风险具有重要意义。

【批判性分析】ApoB 同样与肥胖高度相关, 在严格校正 BMI 和代谢综合征后, 部分研究中 ApoB 与 AHI 的独立关联减弱。区分低氧驱动的 ApoB 升高与肥胖本身导致的 ApoB 升高仍是当前研究的方法学难点。值得注意的是, 在非肥胖 OSAHS 患者亚组中 ApoB 仍升高的发现为间歇性低氧的独立效应提供了较强支持, 但此类亚组样本量普遍偏小, 需更大样本量的专项研究验证。此外, ApoB 检测目前在我国基层医院尚未普及, 临床推广面临现实障碍。

### 3.3.2. 脂联素与瘦素(脂肪因子)

脂联素(adiponectin)由脂肪组织分泌, 具有胰岛素增敏、抗炎和抗动脉粥样硬化效应, 其血浆水平与内脏脂肪量呈反比。OSAHS 患者(尤其合并肥胖者)脂联素水平显著低于健康对照, 且与 AHI 独立负相关。低脂联素血症可能是 OSAHS 与代谢综合征、胰岛素抵抗及心血管疾病风险之间的重要中介变量。CPAP 治疗对脂联素的影响在各研究中结论尚不一致, 可能与治疗持续时间和体重变化相关。

瘦素(leptin)由脂肪组织分泌, 调节食欲、能量消耗及呼吸驱动。OSAHS 患者血清瘦素水平显著升高, 且在校正 BMI 后仍与 AHI 独立正相关, 提示间歇性低氧本身可直接刺激瘦素分泌[7]。慢性高瘦素血症导致瘦素抵抗, 丧失其对上气道扩张肌的神经激活效应, 形成功能性恶性循环。

【批判性分析】脂肪因子与 OSAHS 关系的研究面临严峻的共线性挑战: 肥胖是脂联素下降和 OSAHS 发生的共同驱动, 几乎不可能在临床研究中实现完全校正。现有 CPAP 治疗研究结论高度矛盾——部分

研究报告脂联素升高, 另一些则无显著变化, 差异可能与治疗持续时间、体重控制情况及基线肥胖程度有关。未来研究应采用在配对非肥胖 OSAHS 与非肥胖对照之间进行比较的设计, 并控制体重变化, 才能真正厘清间歇性低氧对脂肪因子的独立效应。

### 3.3.3. 胰岛素抵抗指标

稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR = 空腹胰岛素 × 空腹血糖/22.5)在 OSAHS 患者中普遍升高, 且与 AHI 和夜间低氧负荷独立相关。其机制涵盖: 交感激活抑制胰岛素信号; 促炎细胞因子介导胰岛素受体后信号障碍; 脂肪因子失衡(脂联素减少/瘦素抵抗)。胰岛素抵抗既是 OSAHS 的下游后果, 又可能通过促进上气道软组织脂肪沉积而加重上气道易塌陷性, 形成双向互促关系。

【批判性视角】核心挑战是肥胖同时驱动胰岛素抵抗与 OSAHS, 严格校正 BMI 后 HOMA-IR 与 AHI 的独立相关性在部分研究中显著衰减, “低氧直接诱发胰岛素抵抗”的因果证据并不充分。方法学上, 空腹胰岛素检测变异系数高达 20%~30%, 且 HOMA-IR 仅反映肝脏胰岛素抵抗, 对外周抵抗敏感性欠佳。未排除已确诊糖代谢异常患者的研究, 其结果更多反映合并疾病而非 OSAHS 独立效应。HOMA-IR 更适合作为代谢负担的背景参考指标。

### 3.3.4. 尿酸(UA)

尿酸是嘌呤代谢终产物, 由黄嘌呤氧化酶(XO)催化次黄嘌呤和黄嘌呤氧化生成。间歇性低氧激活 XO 并加速 ATP 降解为 AMP, 嘌呤底物大量增加, UA 生成增加。血清 UA 升高与内皮功能障碍、RAAS 激活及炎症促进相关, 是 OSAHS 相关高血压发生的潜在中介因素之一。研究显示 UA 与 AHI 及夜间低氧程度呈正相关, CPAP 治疗可使部分患者 UA 水平下降[8]。

【批判性视角】肥胖通过增加嘌呤合成、减少肾脏排泄升高尿酸, 与间歇性低氧激活黄嘌呤氧化酶的路径并行存在, 两者在临床研究中极难拆解。饮食、饮酒及肾功能亦构成显著混杂, CPAP 后尿酸下降的报道未能排除体重变化的贡献。尿酸特异性本就偏低, 痛风、慢性肾病同样可致其升高, 鉴别价值有限。其意义更多在于揭示“低氧→嘌呤代谢加速”的机制链条, 作为独立标志物的价值有待孟德尔随机化研究验证。

## 3.4. 血液流变学与凝血标志物[9]

### 3.4.1. 平均血小板体积(MPV)

MPV 反映血小板的平均体积大小, 体积较大的血小板代谢活性更强, 含更多致密颗粒(ATP、ADP、血清素)和  $\alpha$  颗粒(vWF、P 选择素、血栓素 A<sub>2</sub>), 聚集和释放反应更强。MPV 升高提示血小板活化增强, 是血栓前状态的标志物之一。OSAHS 患者 MPV 显著升高, 与 AHI 独立正相关, 重度患者 MPV 高于轻中度患者; CPAP 治疗后 MPV 可明显下降, 是评价治疗反应的有效指标之一。

### 3.4.2. 白细胞/平均血小板体积比(WMR)

WMR 由常规血细胞计数的两项参数直接计算得出, 整合了全身性炎症(白细胞计数升高)与血小板活化(MPV 增大)两个维度, 理论上可同时捕捉 OSAHS 诱导的炎症-凝血耦合异常。研究发现 WMR 与 AHI、ODI 正相关, 与最低 SaO<sub>2</sub> 负相关, 在校正年龄、BMI、高血压等混杂因素后仍保持独立相关性。WMR 的临床优势在于: 数据来源于常规血常规, 无需额外检验成本, 适合作为基层 OSAHS 风险筛查的辅助指标。

【批判性分析】MPV 与 WMR 的主要局限在于: MPV 参考范围仅约 7.5~12.5 fL, 正常人群的生理变异本身即可覆盖相当大的范围, 用于个体判别的灵敏度有限; MPV 还受到抗凝剂种类(EDTA vs 枸橼酸盐)、血液储存时间及血细胞分析仪型号的显著影响, 严格标准化要求较高。WMR 作为新兴复合指标,

目前缺乏多中心大样本外部验证, 现有证据多来自单中心研究, 发表偏倚风险不容忽视。尽管如此, 两者的低成本特性使其在资源有限的筛查场景中仍具独特价值。

### 3.5. 心血管损伤标志物

#### 3.5.1. N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)

脑钠肽(BNP)及其无活性代谢产物 NT-proBNP 由心肌细胞在室壁张力增加时释放, 是心室压力负荷和容量负荷的敏感指标。OSAHS 通过以下机制增加心脏负荷: ① 吸气时胸腔内大幅负压增加左室后负荷; ② 肺动脉高压导致右室压力负荷升高; ③ 夜间反复低氧引起肺血管收缩, 加重右心负担。中重度 OSAHS 患者血浆 NT-proBNP 较健康对照升高, 且 CPAP 治疗后可显著下降, 提示其是评价 OSAHS 相关心脏负荷改善的有效动态指标。

#### 3.5.2. 不对称二甲基精氨酸(ADMA)

ADMA 是 eNOS 的内源性竞争性抑制剂, 血浆 ADMA 浓度升高直接减少 NO 生成, 是评估内皮功能障碍的分子生物标志物。OSAHS 患者 ADMA 水平显著高于健康对照, 与 AHI 和夜间低氧负荷正相关, 与流量介导的血管舒张(FMD)负相关。ADMA 升高是连接 OSAHS、氧化应激与内皮功能障碍的重要分子纽带, 也是 OSAHS 相关高血压和动脉粥样硬化加速的机制之一。

#### 3.5.3. 高敏心肌肌钙蛋白(hs-cTnT/I)

高敏肌钙蛋白检测技术可识别正常参考范围内的心肌微损伤。部分研究在无明显器质性心脏病的重度 OSAHS 患者中观察到 hs-cTnT 轻微但有统计学意义的升高, 提示间歇性低氧可引起亚临床心肌损伤。目前相关证据仍较有限, 需在大样本前瞻性研究中进一步验证 hs-cTnT 在 OSAHS 无创评估中的临床价值。

【批判性分析】NT-proBNP 用于 OSAHS 评估面临的主要混杂是合并器质性心脏病(尤其是左室功能不全和肺动脉高压)对其影响远大于 OSAHS 本身, 因此在未排除基础心脏病的患者中其特异性显著下降。ADMA 检测目前尚无广泛普及的商业化检验套餐, 临床应用存在实际障碍。hs-cTnT 证据基础较弱, 在重度 OSAHS 患者中观察到的升高幅度通常仍在参考范围上限附近, 临床意义需进一步评估。

## 4. 生物标志物比较与整合理论框架

### 4.1. 各维度标志物的优劣比较

通过上述批判性分析, 可以对五大维度标志物的临床价值与局限性进行系统性比较:

炎症标志物(hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ )的最大优势是检测成熟、临床普及率高, 但其致命弱点是与肥胖的高度共线性导致特异性极低, 在校正 BMI 后独立性大幅减弱, 不宜单独用于 OSAHS 诊断或分层, 更多扮演「背景炎症水平监测」的角色。

氧化应激标志物(GGT、MDA、8-OHdG)在机制上与 OSAHS 的核心病理(间歇性低氧 $\rightarrow$ ROS)最为直接对应, 理论特异性较好, 但方法学挑战(检测稳定性差、缺乏参考区间标准)限制了其临床转化。GGT 是其中唯一在临床常规检验中已有成熟检测的指标, 但受饮酒/肝病混杂严重。

代谢标志物(ApoB、HOMA-IR、脂联素)与 OSAHS 相关的心血管代谢风险关联最为密切, 且部分(ApoB、HOMA-IR)已纳入心血管风险管理指南, 具有一石二鸟的双重临床价值, 但同样面临肥胖共线性问题。

血液流变学指标(MPV、WMR、NLR)的最大优势是成本极低(来源于常规血常规)、临床可及性最高, 在资源有限的基层筛查场景具有独特价值; 主要劣势是各指标诊断截点尚未标准化, 大样本外部验证不

足。

心血管损伤标志物(NT-proBNP、ADMA、hs-cTnT)对 OSAHS 相关心脏合并症的评估价值最高,但其本身被器质性心脏病混杂的风险最严重,且检测成本相对较高,更适合已确诊 OSAHS 后的合并症评估而非初筛。

## 4.2. 整合理论框架: 间歇性低氧驱动的多维损害级联模型

基于现有证据,可构建一个以间歇性低氧(IH)为核心驱动、以氧化应激为枢纽中介、以炎症-代谢-凝血-心血管为并行下游损害臂的多维级联损害模型:

第一层——核心触发(IH): 反复低氧-复氧形成氧化应激核心(ROS 大量产生,抗氧化防御耗竭),生物标志物窗口: MDA ↑、8-OHdG ↑、SOD/GPx ↓、GGT ↑(反映抗氧化消耗)。

第二层——枢纽放大(NF-κB/HIF-1α 激活): 氧化应激激活 NF-κB 和 HIF-1α 两条核心转录因子通路,NF-κB 驱动炎症臂,HIF-1α 驱动代谢/血管臂,两臂相互交织,在第三层产生多系统下游效应。

第三层——并行损害臂: ① 炎症臂(TNF-α ↑、IL-6 ↑、hs-CRP ↑、NLR ↑); ② 代谢臂(ApoB ↑、HOMA-IR ↑、脂联素 ↓、瘦素 ↑、尿酸 ↑); ③ 凝血/血液流变学臂(MPV ↑、WMR ↑、纤维蛋白原 ↑); ④ 内皮/心血管臂(ADMA ↑、NO ↓、NT-proBNP ↑)。

第四层——终末损害(临床合并症): 高血压、动脉粥样硬化、糖尿病、NAFLD、认知障碍——此层标志物(如 hs-cTnT、BNP)更多反映已发生的器官损伤而非早期风险。

该框架的核心意义在于: 不同维度标志物在层级上的差异决定了其不同的临床用途——第一层氧化应激标志物最贴近病因,适合机制研究; 第三层多维标志物适合风险分层与早期评估; 第四层标志物适合合并症严重程度评估与预后判断。理想的临床应用应从不同层级各选一个可及性最高、混杂最少的代表性指标进行组合,而非堆砌全部指标。

## 5. 基于生物标志物的临床筛查流程建议

### 5.1. 筛查流程设计原则

理想的 OSAHS 生物标志物辅助筛查流程应满足以下条件: ① 指标来源于临床常规检验,无需额外成本; ② 各指标在校正核心混杂因素(BMI、年龄、性别)后与 AHI 的独立关联具有较强证据支持; ③ 组合指标能覆盖多个病理维度(不完全重叠的信息来源); ④ 最终产出可操作的风险分层(低/中/高风险),指导 PSG 转诊决策。

基于上述原则,以下筛查流程建议整合了临床评估参数、常规血液指标及核心生物标志物,形成三步递进式评估架构。

### 5.2. 三步递进式初步筛查流程

【第一步: 基础临床参数快速评估(适用于所有门诊患者,5分钟内完成)】

采集以下4项参数: ① BMI(体质指数); ② 颈围(男性 ≥ 43 cm, 女性 ≥ 38 cm 为阳性); ③ 日间嗜睡——Epworth 嗜睡量表(ESS)评分(≥10分为阳性); ④ 打鼾病史(配偶/同伴报告,每周 ≥ 3次为阳性)。

评分规则: BMI ≥ 28 kg/m<sup>2</sup> 计 2 分; 颈围阳性计 2 分; ESS ≥ 10 分计 2 分; 打鼾史阳性计 1 分。总分 0~2 分为低风险(建议随访); 3~4 分为中风险(进入第二步); 5~7 分为高风险(建议直接转诊 PSG)。

【第二步: 核心生物标志物联合评估(适用于第一步中风险人群)】

在常规生化检验基础上,重点关注以下3项来源于不同病理维度的核心标志物:

① hs-CRP(炎症维度): >3 mg/L 为阳性(注意排除近期感染、自身免疫病等急性升高情况);

② GGT(氧化应激维度): 男性 > 50 U/L、女性 > 35 U/L 为阳性(注意排除近 1 月内饮酒史及肝胆疾病);

③ MPV(血液流变学/凝血维度): >11.5 fL 为阳性(使用 EDTA 抗凝管, 采血后 2 小时内检测)。

第二步判读: 3 项均阴性——维持低风险管理; 1 项阳性——中低风险, 每年随访并重复评估; 2 项阳性——中高风险, 建议转诊睡眠专科评估(可先行家庭便携监测); 3 项均阳性——高风险, 建议优先安排 PSG 确诊。

【第三步: 补充指标精细化评估(适用于合并代谢疾病或心血管高危患者)】

在合并 2 型糖尿病、代谢综合征或心血管疾病的患者中, 可进一步纳入以下补充指标提升评估精度: NLR(炎症/免疫复合指标, 来源于血常规); ApoB(代谢维度, 心血管风险双重评估); NT-proBNP(心脏负荷评估, 适用于合并高血压/心功能不全者)。补充指标存在≥2 项异常者, 合并症风险极高, 应紧急转诊 PSG 并同步启动心血管代谢综合管理。

### 5.3. 本流程的局限性与应用注意事项

需要特别指出的是, 上述筛查流程目前仅为基于现有证据的专家建议性框架, 尚缺乏大规模前瞻性队列研究的临床验证, 其灵敏度、特异度及净重新分类改善(NRI)有待系统评估。生物标志物的诊断截点均来自不同研究人群, 直接应用于具体人群时可能存在偏差。肥胖是所有指标的核心混杂因素, 在 BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> 的重度肥胖患者中, 生物标志物的鉴别价值显著下降, 此类患者建议直接进入 PSG 评估而非依赖生物标志物流程。该流程设计目标是辅助 PSG 资源的合理分配, 而非替代 PSG 确诊, 临床医生在实际应用中应结合整体临床判断灵活使用。

## 6. 研究局限与未来方向

### 6.1. 当前研究的主要局限

现有 OSAHS 生物标志物研究存在若干共同局限: ① 研究设计多为横断面, 难以厘清标志物变化与 OSAHS 之间的因果方向; ② 样本量普遍偏小, 统计效能受限, 外部推广性存疑; ③ 混杂因素(肥胖、年龄、吸烟、饮酒、合并代谢疾病等)处理方法不统一, 导致不同研究间结论异质性较大; ④ 生物标志物检测方法尚无统一标准, 不同实验室间结果可比性有限; ⑤ 多数研究将 OSAHS 视为同质性疾病, 忽视了内表型异质性对生物标志物水平的调节作用。

### 6.2. 多组学整合与内表型细分

转录组学(包括 lncRNA 和 miRNA)、蛋白质组学、代谢组学及肠道微生物组学的整合分析, 有望从系统层面解析 OSAHS 的分子病理网络, 并识别各内表型(解剖结构型、神经肌肉型、高 loop gain 型、低觉醒阈值型)的特征性生物标志物图谱, 为精准分型和靶向干预提供基础。

### 6.3. 机器学习与多维模型

将多维生物标志物与临床参数(BMI、颈围、嗜睡评分)整合, 通过 LASSO、随机森林、XGBoost 等方法构建预测模型, 并使用 SHAP 分析量化各标志物的贡献度, 有望建立兼具预测精度和临床可解释性的 OSAHS 严重程度评估工具, 推动 PSG 资源短缺环境下的大规模筛查。

### 6.4. 动态监测与治疗应答生物标志物

识别能够可靠反映 CPAP 治疗应答的生物标志物(如 NT-proBNP、MPV、GGT)及其最优监测时间点, 对指导临床决策(评估治疗依从性和效果、识别治疗无效患者)具有重要意义, 是未来纵向研究的核心方向之一。

## 7. 结论

OSAHS 是以上气道反复塌陷为核心、以间歇性低氧为系统性损害引擎的复杂慢性疾病。其发病机制涵盖解剖结构异常、神经肌肉功能缺陷、呼吸调控不稳定及全身性氧化应激 - 炎症 - 代谢 - 凝血级联损害四大维度, 各维度相互交织, 共同驱动多系统合并症的发生发展。

相应地, OSAHS 相关生物标志物体系亦涵盖炎症(CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、NLR)、氧化应激(GGT、MDA、8-OHdG、SOD)、代谢(ApoB、脂联素、瘦素、HOMA-IR、UA)、血液流变学(MPV、WMR、纤维蛋白原)及心血管损伤(NT-proBNP、ADMA)五大维度, 每类标志物的变化方向及幅度均有明确的病理生理学逻辑支撑。

单一标志物难以全面反映 OSAHS 异质性病理进程的复杂性; 多生物标志物的整合评估, 尤其是结合机器学习与多组学技术构建的预测模型, 代表了该领域精准诊疗研究的重要发展方向。推动标志物研究从描述性相关走向机制性因果、从横断面快照走向纵向动态追踪, 是实现 OSAHS 精准管理的关键路径。批判性视角的核心结论是: 肥胖和代谢综合征是贯穿所有标志物研究的最大混杂因素, 在未严格校正或采用非肥胖亚组验证前, 任何单一标志物均难以被视为 OSAHS 的特异性指标。未来研究应优先从横断面走向纵向动态设计, 从单一指标走向多维整合模型, 并在不同内表型亚组中分别验证标志物的诊断价值。

在临床转化层面, 本文提出的三步递进式筛查流程以 hs-CRP (炎症)、GGT (氧化应激)及 MPV (血液流变学)为核心生物标志物组合, 结合基础临床参数(BMI、颈围、ESS 评分、打鼾史), 构建了一个从常规门诊评估到 PSG 转诊的可操作性路径。该流程目前仍需大规模前瞻性队列研究验证其实际临床效能, 但其整合不同病理维度、依托常规检验的设计思路代表了 OSAHS 精准管理的重要探索方向。

## 参考文献

- [1] 李晓琳. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的血浆超敏 C 反应蛋白水平的研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [2] 陈公平, 丁海波, 林其昌, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清白介素-6 的变化[J]. 国际呼吸杂志, 2006(6): 412-414.
- [3] Li, Q. and Zheng, X. (2017) Tumor Necrosis Factor Alpha Is a Promising Circulating Biomarker for the Development of Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis. *Oncotarget*, **8**, 27616-27626. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15203>
- [4] Yamauchi, M., Nakano, H., Maekawa, J., Okamoto, Y., Ohnishi, Y., Suzuki, T., *et al.* (2005) Oxidative Stress in Obstructive Sleep Apnea. *Chest*, **127**, 1674-1679. <https://doi.org/10.1378/chest.127.5.1674>
- [5] Jurado-Gámez, B., Fernandez-Marin, M.C., Gómez-Chaparro, J.L., Muñoz-Cabrera, L., Lopez-Barea, J., Perez-Jimenez, F., *et al.* (2011) Relationship of Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Sleep Apnoea. *European Respiratory Journal*, **37**, 873-879. <https://doi.org/10.1183/09031936.00027910>
- [6] 洗乐武, 李涛平, 梁宗安, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者晚期氧化蛋白产物测定的临床意义[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2011, 10(3): 220-223.
- [7] Magalhães, C.A., Ferreira, C.N., Loures, C.M.G., Fraga, V.G., Chaves, A.C., Oliveira, A.C.R., *et al.* (2018) Leptin, Hscrp, TNF- $\alpha$  and IL-6 Levels from Normal Aging to Dementia: Relationship with Cognitive and Functional Status. *Journal of Clinical Neuroscience*, **56**, 150-155. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.08.027>
- [8] 晓梅, 邱炜, 欧小华, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者早期肾损伤生物标志物的研究[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2018, 25(10): 558-560.
- [9] 侯赞, 折宁宁. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与血液学指标相关性[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2019, 26(11): 613-616.