

• 慢病专题:呼吸系统相关疾病 •

多组学生物标志物在高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停中的研究进展

王 奥¹,方志敏^{2△}

(新疆医科大学第二附属医院心血管内科,新疆 乌鲁木齐 830000)

[摘要] 高血压和阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)共病现象普遍,二者并存显著增加动脉粥样硬化及心脑血管事件风险。尽管 24 h 动态血压监测及多导睡眠监测是该病的诊断“金标准”,但临床应用受限,且缺乏该共病预警、分层及精准干预的生物标志物。近年来,组学技术的发展推动生物标志物研究从单一组学拓展至涵盖基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学及微生物组学等的多组学整合。该文综述了多组学生物标志物在高血压合并 OSA 方面的最新研究进展,重点探讨其在风险预测、辅助诊断、疾病分层及靶向治疗中的转化潜力,为推进该共病的精准医疗实践提供依据。

[关键词] 高血压; 阻塞性睡眠呼吸暂停; 生物标志物; 多组学; 综述
DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.10.012 **中图法分类号:**R446.1
文章编号:1009-5519(2025)10-2316-06 **文献标识码:**A

Research progress of multi-omics biomarkers for hypertension with obstructive sleep apnea

WANG Ao¹,FANG Zhimin^{2△}

(1.Department of Cardiovascular Medicine,the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University,Urumqi,Xinjiang 830000,China)

[Abstract] The comorbidity of hypertension and obstructive sleep apnea (OSA) is prevalent,and their coexistence significantly elevates the risk of atherosclerosis and cardio-cerebrovascular events. Although 24-hour ambulatory blood pressure monitoring and polysomnography are the “gold standard” for the diagnosis of the disease,the clinical application is limited,and there is a lack of biomarkers for early warning,stratification and precise intervention of the comorbidity. In recent years,the advancement of omics technologies has propelled biomarker research beyond single-omics approaches to encompass integrated multi-omics strategies,including genomics,transcriptomics,proteomics,metabolomics,and metagenomics/microbiomics. This review summarized the latest research progress in multi-omics biomarkers for hypertension-OSA comorbidity. It focused on elucidating their translational potential in risk prediction,auxiliary diagnosis,disease stratification,and targeted therapy,aiming to provide a foundation for advancing precision medicine practices for this comorbid condition.

[Key words] Hypertension; Obstructive sleep apnea; Biomarkers; Multi-omics; Review

阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是高血压的独立危险因素,显著增加患者心脑血管事件风险^[1-2]。有调查显示,我国约 2.45 亿高血压患者中,约 7 000 万人(30%)合并 OSA,而顽固性高血压患者合并率更高达 80%^[3-4],提示二者存在紧密的病理生理联系。有临床研究证实,高血压合并 OSA 患者心脑血管事件风险较单纯高血压增加 41%~59%,且靶器官损害更严重^[5-6]。鉴于上述风险,高血压-OSA 共病的早期防治与精准治疗至关重要。近年来,多组学技术(涵盖基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学及微生物组学)的发展为揭示其机制及发掘新型生物标志物提供了创新方向。本文综述了多组学技术在探索高血压-OSA 共病生物标志物领域的最新进展,重点分析其在风险预测、辅助诊断、严重程度分层及靶向治疗中

的转化潜力,以期为早期预警和精准干预提供支撑。

1 基因组学

1.1 脂联素基因(ADIPOQ) ADIPOQ 定位于人类染色体 3q27 区域,其编码产物在糖脂代谢调控中起关键作用。该基因存在 1 273 个单核苷酸多态性(SNPs),其中 rs2241766、rs266729 和 rs1501299 位点研究较为广泛^[7]。晏涛等^[8]发现 rs1501299 位点 T 等位基因携带者的高血压风险显著增加,这一关联在浙江汉族人群中被进一步证实^[9]。但也有研究提示,此关联在维吾尔族人群中未达显著性^[10],提示种族差异可能影响 SNP 与高血压的关联性。在 OSA 方面,YANG 等^[11]通过靶向测序在中国汉族人群中发现了 13 个 ADIPOQ SNPs,其中 rs3774262、rs4686803、rs1063537 和 rs2082940 与 OSA 患病率显著相关。

LI 等^[12]进一步证实 ADIPOQ 多态性对 OSA 严重程度的影响,特定 SNP 组合与呼吸暂停低通气指数(AHI)存在剂量-效应关系。综上,ADIPOQ 多态性虽与高血压及 OSA 单独相关,但其在高血压-OSA 共病中的直接作用尚未阐明,未来需开展针对高血压-OSA 共病的跨种族大样本研究。

1.2 同型半胱氨酸(Hcy)与亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR) C677T 基因 Hcy 是蛋氨酸代谢的含硫氨基酸中间体,其代谢依赖 MTHFR 等关键酶调控。MTHFR 基因最常见的功能性突变是 677 位点 C→T 碱基替换(丙氨酸→缬氨酸),该突变导致酶活性显著降低,引起 5-甲基四氢叶酸合成障碍及血浆 Hcy 水平升高,最终诱发高同型半胱氨酸血症(HHcy)^[13]。西藏藏族人群研究显示,MTHFR C677T TT 基因型携带者的血浆 Hcy 水平显著高于 CC/CT 基因型,且 TT 基因型合并 HHcy 状态可增加高血压患病风险^[14],提示该位点多态性具有高血压风险预测价值。陈尚丽等^[15]进一步证实,MTHFR C677T TT 基因型个体血清 Hcy 水平高于 CT/CC 型;同时也证明了 HHcy 是 OSA 患者合并高血压的独立危险因素,相比 Hcy 正常的 OSA 人群,拥有 HHcy 的 OSA 人群高血压风险升高了 4.160 倍;但该研究未发现 MTHFR C677T 多态性及等位基因频率与 OSA 患者高血压风险直接相关,可能与样本量不足及 TT 基因型频率偏低有关。未来需在 TT 基因型高频率人群(如中国北方汉族)中深入探究该位点对高血压-OSA 共病的调控机制。

1.3 葡萄糖转运蛋白 4 基因(GLUT4) GLUT4 是调控葡萄糖摄取的关键蛋白,主要在骨骼肌、脂肪组织及心肌表达,其活性受胰岛素信号通路调节。有研究表明,GLUT4 基因表达异常与胰岛素抵抗(IR)显著相关^[16]。YIN 等^[17]团队首次报道 GLUT4 基因 SNP rs5417 位点可增加高血压-OSA 的共病风险,提示其作为遗传易感性标志物的潜力。李梅等^[16]进一步发现,在成年男性高血压合并非糖尿病 OSA 患者中,外周血白细胞 GLUT4 启动子区呈现高甲基化,且甲基化水平与夜间最低血氧饱和度呈显著负相关。上述证据表明 GLUT4 是潜在的高血压-OSA 共病遗传标志物。

2 转录组学

转录组学在整体水平上研究基因转录及其调控。微小 RNA(miRNAs)是一类 22~25 个核苷酸的非编码 RNA 分子,通过靶向信使 RNA(mRNA)的 3'-非翻译区(3'-UTR)负向调控基因表达,参与应激反应、细胞增殖分化、凋亡等多种病理生理过程^[18]。有研究发现,失调 miRNA 可作为高血压合并 OSA 的特异性生物标志物。在自发性高血压合并 OSA 大鼠模型中,miR-485-5p 通过靶向抑制缺氧诱导因子 3 α 表达,进而阻滞 PI3K/Akt 信号通路的过度激活,最终发挥血压调节作用^[19],提示其或是 OSA 相关高血压的潜

在治疗靶点。临床研究进一步揭示,与单纯高血压患者相比,高血压合并 OSA 患者血清中 miR-126-3p、miR-26a-5p 和 miR-107 的表达水平显著下调^[20],这些 miRNA 可能成为高血压-OSA 共病的早期预警及预后评估标志物。综上,转录组学研究为阐释高血压-OSA 共病机制提供了新视角,并为靶向治疗策略开发奠定了分子基础。

3 蛋白质组学

3.1 蛋白 Sestrin2 Sestrin 是一个高度保守的蛋白质家族,在哺乳动物中包含 Sestrin1、Sestrin2 和 Sestrin3 三个成员。其中,Sestrin2 作为关键亚型,通过激活 AMPK/mTORC1 信号轴调控细胞应激反应,在氧化应激、缺氧损伤及代谢紊乱中发挥核心保护作用,其机制主要涉及抑制活性氧(ROS)的产生并减少其积累,从而减轻氧化应激损伤^[21]。鉴于 OSA 患者经历反复间歇性缺氧诱发强烈氧化应激,提示 Sestrin2 可能参与 OSA 病理进程。有研究显示,OSA 患者尿液和血浆中的 Sestrin2 水平显著高于健康对照者,且与疾病严重程度呈正相关。持续气道正压通气(CPAP)治疗可降低 Sestrin2 水平,其下降幅度与治疗依从性显著相关^[22-23],表明 Sestrin2 或可作为评估 OSA 严重程度及监测 CPAP 疗效的生物标志物。此外,高血压患者的 Sestrin2 水平亦显著高于血压正常者,并与收缩压呈正相关^[24]。上述证据提示 Sestrin2 可能是高血压-OSA 共病的潜在干预靶点。

3.2 鸢尾素 鸢尾素是一种新近发现的运动诱导性肌因子,由骨骼肌细胞分泌,其前体Ⅲ型纤连蛋白结构域 5(FNDC5)是过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α 的直接靶基因产物。FNDC5 经蛋白水解酶切割后释放可溶性鸢尾素进入循环系统,鸢尾素通过结合皮下脂肪细胞膜受体,激活线粒体解偶联蛋白 1 的转录,促进白色脂肪向棕色脂肪转化^[25]。临床研究显示,血清鸢尾素水平与身体质量指数呈负相关,且独立于肥胖与 OSA 严重程度相关^[26]。鸢尾素分泌调节与 OSA、高血压存在共同的病理生理基础,如肥胖、缺氧和炎症等。因此,鸢尾素可能参与 OSA 合并高血压的病理机制。在高血压合并 OSA 患者中,重度 OSA 组血清鸢尾素水平较非重度组降低 41.3%,并与 AHI 呈负相关^[27],提示其或可作为重度 OSA 的辅助诊断标志物。队列研究进一步证实,鸢尾素是独立于肥胖的 OSA 严重程度预测因子,且与高血压发病风险相关^[28]。综上,血清鸢尾素水平有望用于高血压患者 OSA 严重程度的临床分层。

4 代谢组学

4.1 血清 γ -谷氨酰基转移酶(GGT) GGT 是一种参与谷胱甘肽代谢的酶,有助于维持细胞内抗氧化剂谷胱甘肽的浓度。血清 GGT 主要来源于肝脏,是肝功能障碍的可靠标志物^[29]。此外,血清 GGT 水平与 OSA 严重程度呈正相关,并独立于其他因素与伴发高血压相关^[30]。王腾等^[31]研究发现,血清 GGT 不仅与

OSA 严重程度呈正相关,还可作为 OSA 患者发生高血压的独立预测因素。因此,GGT 是 OSA 患者合并高血压的潜在生物标志物。

4.2 5-羟色胺 (5-HT) 5-HT 是一种单胺类神经递质,通过与特定受体结合参与情绪、食欲及血液循环等生理过程的调控^[32]。5-HT 已被证实参与高血压的发病机制,其主要通过激活 5-HT_{2A} 受体介导:促进血管平滑肌细胞增殖;刺激内皮素-1 释放,增强血管收缩;抑制内皮型一氧化氮合酶活性,减少具有血管舒张作用的一氧化氮生成。有研究显示,高血压合并 OSA 患者(无论轻、中、重度)的 5-HT 水平均显著高于单纯高血压患者,且其水平与 OSA 严重程度呈正相关^[33]。这一现象可能与 OSA 患者的血小板活化程度增加有关,因为活化血小板可释放 5-HT。升高的 5-HT 水平可能进一步加剧高血压和 OSA 的病理过程,形成正反馈环路,导致疾病进行性加重。

5 血细胞相关衍生标志物

5.1 全身免疫炎症指数(SII) SII 是基于外周血血小板计数、中性粒细胞计数和淋巴细胞计数计算得出的综合炎症指标,由 KADIER 等^[34]率先提出,可反映机体全身性免疫反应和炎症状态。在一项涉及 44 070 名美国成年人的调查中发现,高血压患者的 SII 水平显著高于血压正常者^[35],提示 SII 可能是预测高血压患病风险的潜在指标。在 OSA 领域,韩国一项研究表明,重度 OSA 患者的 SII 水平与 AHI 呈正相关,而轻中度 OSA 患者中未观察到这种相关性^[36]。这表明 SII 对评估重度 OSA 具有潜在价值。值得注意的是,OSA 患者,尤其是伴有非杓型血压模式者,常存在血小板高反应性、中性粒细胞比例升高及淋巴细胞计数减少,其病理生理机制可能涉及慢性间歇性低氧刺激激活血小板和白细胞系统;中性粒细胞通过释放炎症因子和 ROS 介导内皮功能障碍;上述过程共同促进血压升高^[37]。SII 整合了这 3 种血细胞参数的动态变化,相比单一炎症指标,能更全面地反映血小板、中性粒细胞及淋巴细胞的整体状态。基于现有证据,SII 有望作为高血压合并 OSA 的预测和评估指标。

5.2 全身反应炎症指数(SIRI) SIRI 是一种基于外周血单核细胞、中性粒细胞和淋巴细胞计数(计算公式:单核细胞数×中性粒细胞数/淋巴细胞数)计算的复合炎症指标,最初被提出用于评估胰腺癌患者的免疫炎症状态^[38]。在心血管领域,SIRI 的作用日益受到关注。有研究表明,SIRI 可预测高血压和心力衰竭患者的预后^[39]。多项研究进一步证实,SIRI 是高血压患者全因死亡和心血管死亡风险的重要独立预测因子^[40-41],且其预测效力可能优于其他炎症指标^[40]。此外,老年高血压患者 SIRI 水平升高与卒中及慢性肾脏病风险增加呈正相关^[42-43]。上述证据表明,SIRI 不仅是预测高血压患者死亡风险的有效生物标志物,也是评估老年高血压患者并发症风险的有价值的指

标。在 OSA 研究中,SIRI 与多导睡眠图监测的平均氧饱和度降低显著相关^[44]。病例对照研究还发现,OSA 合并高血压患者的 SIRI 和纤维蛋白原水平显著高于对照组,提示 SIRI 联合纤维蛋白原或可作为 OSA 患者合并高血压风险的潜在预测标志物,其临床应用价值有待进一步研究证实^[45]。

5.3 全身炎症聚集指数(AISI) AISI 是一种整合多种白细胞亚型及血小板的全身性炎症指标。最初用于预测开胸手术患者住院时间延长的风险,随后在糖尿病、病毒性肺炎、食管癌、前列腺癌等多种疾病的预后评估中显示出应用价值^[38]。近年来,AISI 在心血管疾病领域的研究逐渐增多。一项大规模横断面调查显示,AISI 水平升高与高血压患者心血管死亡风险增加呈正相关^[46],提示 AISI 或可作为高血压患者不良心血管预后的预警指标。另一项涉及 119 664 人的研究发现,高血压患者的 SII、SIRI 和 AISI 水平均显著高于血压正常人群^[47],表明 AISI 可能有助于早期识别高血压患病风险。然而,目前关于 AISI 与 OSA 直接关联的研究尚缺乏,其在高血压合并 OSA 患者中的价值亦不明确。未来研究可进一步探讨高血压合并 OSA 患者血清 AISI 水平与疾病发病风险及严重程度之间的关系。该类标志物(如 SII、SIRI 及 AISI)因检测便捷(血常规)、成本低廉,具有基层推广潜力。

6 肠道微生物相关标志物

肠道菌群失调是高血压与 OSA 共病的重要媒介,其特征性改变包括以下几方面。(1)门水平失衡:厚壁菌门/拟杆菌门比值(F/B)显著升高是核心标志。汪飞等^[48]发现,与单纯 OSA 或健康人群相比,高血压-OSA 共病患者肠道中厚壁菌门丰度最高、拟杆菌门丰度最低,导致 F/B 比值严重失衡。这种失衡与宿主代谢紊乱(如短链脂肪酸减少)和系统性炎症增强直接相关^[49-50]。(2)属水平特异性改变,保护性菌属耗竭:产丁酸盐菌(如粪球菌和厌氧菌属)减少削弱抗炎和血管保护作用^[50-51],乳杆菌属丰度降低与血压波动性增加相关^[52]。有害菌属增殖:普雷沃菌属(*Prevotella*)、梭菌属(*Clostridium*)增加促进炎症和血压升高。OSA 患者中毛螺菌科(*Lachnospiraceae*)、肠杆菌科(*Enterobacteriaceae*)过度增殖诱发肠道屏障损伤和内毒素血症^[51,53]。(3)菌群失调的因果作用:MASHAQI 等^[54]动物实验证实,OSA 诱导的肠道菌群紊乱可直接介导高血压发生(如移植 OSA 大鼠菌群至无菌鼠可诱发高血压)。综上,F/B 比值、粪球菌属/普雷沃菌属比可作为区分高血压-OSA 共病与单纯 OSA 的生物标志物,未来 CPAP 联用菌生元形成“器械-微生物”协同干预模式是高血压-OSA 共病管理的创新方向。

7 利用人工智能整合多组学策略

尽管单一组学生物标志物(如 ADIPOQ rs1501299、Sestrin2、鸢尾素及 F/B 比值等)为高血压-OSA 共病

提供了重要线索,如各类标志物的临床转化特征存在显著差异(表 1),但该共病涉及遗传易感性、代谢紊乱、慢性炎症及菌群失衡等多维度交互作用。单一维度标志物仅关注到机体单一层面的特征,忽略了整体的相互作用的影响。故多组学数据整合已成为必然趋势。人工智能凭借其强大的高维数据处理与模式识别能力,为破解多组学整合难题提供了新范式,成为精准医疗的重要辅助工具。

目前已有少量研究通过机器学习探索高血压-OA 的生物标志物。DU 等^[55]收集了伴和不伴 OA

的高血压患者的外周血,进行代谢组和脂质组分析,整合 3 种机器学习算法,识别出诊断高血压受试者 OA 的潜在生物标志物,包括 5-羟基二十碳四烯酸、牛磺酸、组氨酸、溶血磷脂酸 16 : 0、溶血磷脂酰胆碱 18 : 0 和二氢鞘氨醇,并验证了它们的准确性。但此研究只利用了机器学习针对代谢组学进行分析,未进行基因、蛋白质等组学联合分析。目前,对于高血压-OA 共病人群,利用人工智能整合多组学生物标志物构建联合模型研究还处于空白阶段,未来需要更多的研究来填补这一领域空白。

表 1 高血压-OA 共病多组学生物标志物临床转化特征比较

组学来源	代表标志物	预测 风险	辅助 诊断	疾病严 重程度	治疗 监测	优势	局限性	转化障碍
基因组学	ADIPOQ rs1501299	✓		✓		早期遗传风险预警	种族差异性显著	跨种族验证不足;临床实用性低
	Hcy 与 MTHFR C677T	✓						
	GLUT4 rs5417	✓						
转录组学	miR-485-5p,miR-126-3p	✓			✓	动态反映病理状态	样本处理要求严格	检测标准化不足;miRNA 来源复杂
蛋白质组学	Sestrin2	✓	✓	✓	✓	直接关联功能通路	血液浓度受组织特异性影响	抗体依赖性检测成本高
	鸢尾素		✓	✓				
代谢组学	GGT	✓		✓		常规检测便捷	非特异性(多因素干扰)	易受混杂因素影响;因果机制验证不足
	5-HT		✓	✓				
微生物组学	F/B 比值		✓		✓	机制明确且可干预性强	分析流程复杂	临床检测标准化缺失;临床干预方案待开发
	粪球菌属/普雷沃菌属比							
血细胞衍生标志物	SII,SIRI,AISI	✓	✓	✓	✓	低成本;整合免疫炎症状态	需排除急性感染干扰	截断值未统一;基层医院计算复杂

当前高血压-OA 共病的多组学生物标志物在临床转化中呈现显著差异(表 1),具体如下。(1)高转化潜力组。血细胞炎症指数(SII/SIRI):凭借低成本、易获取(基于血常规)及对全身炎症状态的整合能力,在风险预测和疾病分层中有价值,尤其适合基层推广;微生物组标志物:F/B 比值与粪球菌属/普雷沃菌属比值有辅助诊断和治疗监测作用,其因果机制明确性(如菌群移植诱导高血压^[54])为靶向干预提供直接依据。(2)转化瓶颈组。基因组标志物:虽具早期预警价值,但受限于种族差异性(如 ADIPOQ rs1501299 在维吾尔族未达显著性^[10])及检测成本,现阶段临床实用性较低;转录组标志物:循环 miRNA(如 miR-485-5p)的病理机制关联性强,但样本稳定性要求(需标准化 RNA 保存)制约其临床落地。由于各种因素的混杂作用,通过单一的生物标志物对于高血压-OA 共病的预测与评估很难达到较好的效果,未来需重点突破多标志物整合模型的临床验证。

8 总结与展望

高血压-OA 共病的心血管风险需精准管理策略。多种组学测序技术已被应用于研究高血压-OA

疾病预测与预后评估生物标志物,包括基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学及微生物组学等,这些丰富的测序数据推动了精准医疗的发展。本综述系统阐释了多组学生物标志物在高血压-OA 共病中的三重转化路径,具体如下。(1)早期筛查与风险分层:易感基因(如 ADIPOQ rs5417)、表观遗传标记(如 GLUT4 甲基化)提供遗传风险预警;(2)疾病动态监测:炎症指数(如 SIRI)、微生物群落失衡(F/B 比值)量化疾病进展;(3)精准干预靶点:靶向 miRNA(如 miR-485-5p)与菌群调节(CPAP+益生元)开辟治疗新途径。然而,实现精准医疗在高血压-OA 生物标志物探索过程中仍存在局限性:(1)当前研究多停留在标志物发现阶段,未来需开展前瞻性队列验证多组学模型的预测价值;(2)年龄、性别、肥胖等共同危险因素干扰机制解析,利用人工智能技术(如机器学习)提升数据的可解释性并构建多组学联合模型仍是挑战;(3)多组学技术操作流程缺乏标准化且成本高昂,从生物标志物发现到临床工具落地需多学科协作,基层难以推广。未来想要突破上述瓶颈,需筛选出最具临床价值的核心指标,通过低成本组合替代全组学检

测,并将多组学模型转化为基层可操作的工具。最后,多组学整合非技术炫技,而是通向“可负担的精准医疗”的必经之路——通过战略性降维与智能工具下沉,终将实现高血压-OSA 共病风险“早筛、精诊、准治”的临床落地。

参考文献

[1] BANJADE P,KANDEL K,ITANI A,et al. The interplay between obstructive sleep apnea,chronic obstructive pulmonary disease,and congestive heart failure:time to collectively refer to them as triple overlap syndrome? [J]. Medicina (Kaunas,Lithuania),2023,59(8):1374.

[2] HOSHIDE S,KARIO K Z I,CHIA Y C,et al. Characteristics of hypertension in obstructive sleep apnea:an Asian experience[J]. J Clin Hypertens (Greenwich, Conn.), 2021,23(3):489-495.

[3] Writing Committee Of The Report On Cardiovascular Health And Diseases In China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2022:an updated summary [J]. Biomed Environ Sci,2023,36(8):669-701.

[4] LABARCA G,SCHMIDT A,DREYSE J,et al. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and resistant hypertension (RH):Systematic review and meta-analysis [J]. Sleep Med Rev,2021,58:101446.

[5] WANG G,MIAO H T,HAO W,et al. Association of obstructive sleep apnoea with long-term cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome with or without hypertension:insight from the OSA-ACS project [J]. BMJ Open Respir Res,2023,10(1):e001662.

[6] 周玉玲,李兴德. 夜间高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对靶器官损伤及治疗进展[J]. 中国老年保健医学,2021,19(2):90-93.

[7] MOSAD A S,ELFADIL G A,GASSOUM A,et al. Adiponectin gene polymorphisms and possible susceptibility to metabolic syndrome among the sudanese population:a case-control study[J]. Int J Endocrinol,2023:5527963.

[8] 晏涛,李明码,朱晓玥,等. 脂联素基因多态性(rs1501299)与高血压的关联性研究[J]. 江苏预防医学,2021,32(5):541-543.

[9] 范宏彦,郑文文,翟昌林. 脂联素基因多态性与浙江汉族人群原发性高血压的相关性[J]. 心电与循环,2021,40(1):17-21.

[10] 娜尔给扎·艾尔肯,胡力哈尔·拜合提亚尔,布娃加·吾守尔. 脂联素,血管紧张素Ⅱ血液水平及其基因多态性与新疆维吾尔族原发性高血压的相关性研究[J]. 临床心血管病杂志,2020,36(12):1110-1114.

[11] YANG Y Y,YANG S,JIAO X L,et al. Targeted sequencing analysis of the adiponectin gene identifies variants associated with obstructive sleep apnoea in Chinese Han population[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98 (16): e15219.

[12] LI J,LV Q W,SUN H L,et al. Combined association between ADIPOQ,PPARG, and TNF genes variants and obstructive sleep apnea in Chinese Han population[J].

Nat Sci Sleep,2022,14:363-372.

[13] AL HAGEH C,ALEFISHAT E,GHASSIBE-SABBA-GH M,et al. Homocysteine levels, H-hypertension, and the MTHFR C677T genotypes: a complex interaction [J]. Heliyon,2023,9(6):e16444.

[14] 张玉飞,格桑平措,胡一琳,等. 西藏地区藏族人群高血压与同型半胱氨酸水平及亚甲基四氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成酶还原酶基因多态性的关联[J]. 中华高血压杂志,2023,31(10):971-976.

[15] 陈尚丽,秦涛,陈璇,等. Hcy 及其代谢关键酶 MTHFR C677T 基因多态性与 OSAHS 患者高血压的相关性研究[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2023,37(4):126-133.

[16] 李梅,吴婷,木拉力别克·黑扎提,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征合并高血压患者全基因组甲基化及葡萄糖转运蛋白 4 基因的 DNA 甲基化与并发糖尿病的关系[J]. 中华高血压杂志(中英文),2024,32(5):453-462.

[17] YIN T,LI N F,HEIZHATI M,et al. Association of glucose transporter 4 genetic polymorphisms with obstructive sleep apnea syndrome in Han Chinese general population;a cross-section study[J]. Lipids Health Dis,2014,13:12.

[18] ZAPATER A,BARBÉ F,SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE M. Micro-RNA in obstructive sleep apnoea:biomarker of cardiovascular outcome? [J]. Curr Opin Pulm Med, 2022,28(6):559-570.

[19] XU Y,HU T,DING H Z,et al. MiR-485-5p alleviates obstructive sleep apnea syndrome with hypertension by inhibiting PI3K/AKT signaling pathway via downregulating HIF3A expression[J]. Sleep Breath, 2023, 27 (1): 109-119.

[20] YANG X P,NIU X,XIAO Y,et al. MiRNA expression profiles in healthy OSAHS and OSAHS with arterial hypertension:potential diagnostic and early warning markers[J]. Respir Res,2018,19(1):194.

[21] CHE X J,CHAI J G,FANG Y,et al. Sestrin2 in hypoxia and hypoxia-related diseases[J]. Redox Report, 2021, 26 (1): 111-116.

[22] BAI L,SUN C Y,ZHAI H F,et al. Investigation of urinary sestrin2 in patients with obstructive sleep apnea[J]. Lung,2019,197(2):123-129.

[23] JIANG R,WANG Q R,ZHAI H F,et al. Exploring the involvement of plasma sestrin2 in obstructive sleep apnea [J]. Can Respir J,2019:2047674.

[24] FANG C,YANG Z C,SHI L,et al. Circulating sestrin levels are increased in hypertension patients [J]. Dis Markers,2020:3787295.

[25] 朱婷,杜欢. 鸢尾素、脂联素在慢性阻塞性肺疾病中的研究进展[J]. 临床肺科杂志,2025,30(4):624-627.

[26] FAZLIOGLU N,UYSAL P,DURMUS S,et al. Significance of plasma irisin, adiponectin, and retinol binding protein-4 levels as biomarkers for obstructive sleep apnea syndrome severity[J]. Biomolecules,2023,13(10):1440.

[27] 吉娜·伊力,姚晓光,李南方. 血清鸢尾素水平对高血压合并重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的诊断价值[J]. 中国实用医药,2024,19(7):91-95.

- [28] WANG X, ZHANG Z J, LAN A A, et al. Irisin is correlated with blood pressure in obstructive sleep apnea patients[J]. *Int J Hypertens*, 2021, 2021: 4717349.
- [29] 刘良义, 王薇, 王彦存. 血清 γ -谷氨酰基转移酶水平与高血压发病风险的相关性研究[J]. *吉林医学*, 2018, 39(10): 1848-1851.
- [30] BOZKUS F, DIKMEN N, DEMIR L S. Gamma-glutamyl transferase activity as a predictive marker for severity of obstructive sleep apnea syndrome and concomitant hypertension[J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(5): 1964-1973.
- [31] 王腾, 余林, 李穗. 血清 γ -谷氨酰基转移酶与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征伴发高血压的相关性研究[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2023, 37(6): 80-84.
- [32] 刘悦, 高敬书, 王宇, 等. 5-羟色胺与不良妊娠结局的研究进展[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2025, 44(2): 155-160.
- [33] 张艳玲, 雷飞, 杨中华. 高血压合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与血清 5-羟色胺水平的关系[J]. *华西医学*, 2008, 23(1): 43-44.
- [34] KADIER K, DILIXIATI D, AINIWAER A, et al. Analysis of the relationship between sleep-related disorder and systemic immune-inflammation index in the US population[J]. *BMC Psych*, 2023, 23(1): 773.
- [35] CHEN Y, LI Y P, LIU M Q, et al. Association between systemic immunity-inflammation index and hypertension in US adults from NHANES 1999—2018[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 5677.
- [36] KIM M, CHO S W, WON T B, et al. Associations between systemic inflammatory markers based on blood cells and polysomnographic factors in obstructive sleep apnea[J]. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2023, 16(2): 159-164.
- [37] ÇIRAKOĞLU Ö F, YILMAZ A S. Systemic immune-inflammation index is associated with increased carotid intima-media thickness in hypertensive patients[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2021, 43(6): 565-571.
- [38] 董何德, 刘庆阳. SII, SIRI, AISI 与 2 型糖尿病慢性并发症的相关性研究进展[J]. *青岛医药卫生*, 2024, 56(3): 197-199.
- [39] WANG X, NI Q W, WANG J, et al. Systemic inflammation response index is a promising prognostic marker in elderly patients with heart failure: a retrospective cohort study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 871031.
- [40] ZHENG Y L, ZHONG D L, LI J, et al. Systemic immune-inflammation index and long-term mortality in patients with hypertension: a cohort study[J]. *J Hypertens*, 2025, 43(3): 464-473.
- [41] ZHAO S F, DONG S Y, QIN Y K, et al. Inflammation index SIRI is associated with increased all-cause and cardiovascular mortality among patients with hypertension[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 1066219.
- [42] CAI X T, SONG S W, HU J L, et al. Systemic inflammation response index as a predictor of stroke risk in elderly patients with hypertension: a cohort study[J]. *Journal of Inflammation Research*, 2023, 16: 4821-4832.
- [43] WANG Y N, LIAO L H, GUO Q, et al. The systemic inflammatory response index is associated with chronic kidney disease in patients with hypertension: data from the National health and nutrition examination study 1999—2018[J]. *Ren Fail*, 2024, 46(2): 2396459.
- [44] PAU M C, ZINELLU A, MANGONI A A, et al. Evaluation of Inflammation and oxidative stress markers in patients with obstructive sleep apnea (OSA) [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(12): 3935.
- [45] 许秉铭, 杭文璐, 陈雷, 等. 全身炎症反应指数联合纤维蛋白原对 OSAHS 合并高血压的预测价值[J]. *国际呼吸杂志*, 2024, 44(7): 831-837.
- [46] XIU J M, LIN X Q, CHEN Q S, et al. The aggregate index of systemic inflammation (AISI): a novel predictor for hypertension[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1163900.
- [47] JIN N K, HUANG L, HONG J, et al. The association between systemic inflammation markers and the prevalence of hypertension [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23(1): 615.
- [48] 汪飞, 唐婷玉, 刘娟, 等. 肠道菌群多样性变化与阻塞性睡眠呼吸暂停合并高血压发病的关系研究[J]. *浙江医学*, 2022, 44(8): 846-850.
- [49] ZHANG X T, ZHANG H F, LI S, et al. Recent progresses in gut microbiome mediates obstructive sleep apnea-induced cardiovascular diseases[J]. *FASEB Bioadv*, 2024, 6(4): 118-130.
- [50] MUNIR S S, SERT KUNIYOSHI F H, SINGH P, et al. Is the gut microbiome implicated in the excess risk of hypertension associated with obstructive sleep apnea? A contemporary review[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(4): 866.
- [51] LI Q J, XU T, SHAO C, et al. Obstructive sleep apnea is related to alterations in fecal microbiome and impaired intestinal barrier function[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 778.
- [52] 于婷婷, 罗磊, 詹磊, 等. 基于肠道菌群探讨高血压的机制与研究进展[J]. *中国医药导报*, 2025, 22(1): 83-87.
- [53] WANG F, LIU Q Y, WU H Y, et al. The dysbiosis gut microbiota induces the alternation of metabolism and imbalance of Th17/Treg in OSA patients[J]. *Arch Microbiol*, 2022, 204(4): 217.
- [54] MASHAQI S, GOZAL D. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: gut dysbiosis as the mediator? [J]. *J Clin Sleep Med*, 2019, 15(10): 1517-1527.
- [55] DU Z Y, SUN H L, DU Y H, et al. Comprehensive metabolomics and machine learning identify profound oxidative stress and inflammation signatures in hypertensive patients with obstructive sleep apnea[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(10): 1946.