

腰围和空腹血糖对 40~65 岁人群阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与动脉硬化关联的中介效应研究



扫描二维码
查看原文

丁晓云¹, 金菊珍², 杨瑾², 周静², 胡瑾¹, 蒙玥¹, 梁晓仙¹, 盖云¹, 汪俊华¹, 王子云^{1*}

【摘要】 背景 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)是与睡眠相关的一种疾病,有证据显示OSAS可能增加动脉硬化(AS)的发病风险,但其影响AS的机制尚需要进一步探索。目的 探讨腰围(WC)、空腹血糖(FPG)对OSAS与AS关联的中介效应。方法 纳入2022-03-23—11-30福泉市第一人民医院体检中心进行体检的1053例体检人群为研究对象,收集研究对象的一般资料,采用睡眠呼吸暂停初筛量表评估研究对象的OSAS情况,将量表 ≥ 4 分定义为OSAS高风险, <4 分为OSAS低风险。评估AS情况,根据是否患有AS将研究对象分为未合并AS组($n=500$)与合并AS组($n=553$)。采用多因素Logistic回归分析探究研究对象发生AS的影响因素。将FPG进行指数值转换(-2.5761),得到FPG指数转换值(FPGa),采用多重线性回归分析探究OSAS、WC及FPGa之间的关系。采用Hayes编制的R软件Process语法程序的模型4和模型6分析WC、FPG在OSAS和AS之间的中介效应。结果 未合并AS组与合并AS组研究对象年龄、性别、吸烟、高血压患病情况、BMI、WC、颈围、FPG、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、OSAS风险程度比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,与OSAS低风险人群比较,OSAS高风险人群发生AS风险增加($P<0.05$),WC、FPG是发生AS的影响因素($P<0.05$)。多重线性回归分析结果显示,OSAS是WC和FPGa的影响因素($P<0.05$),WC是FPGa的影响因素($P<0.05$)。链式多重中介效应模型分析结果表明,OSAS对AS发生风险具有直接影响 [$\beta=0.661, 95\%CI(0.284, 1.038)$],“OSAS \rightarrow WC \rightarrow AS”路径间接中介效应值 $\beta=0.224$ [$95\%CI(0.073, 0.398)$],占总效应的20.86%;“OSAS \rightarrow FPGa \rightarrow AS”路径间接中介效应值 $\beta=0.115$ [$95\%CI(0.024, 0.216)$],占总效应的10.71%;“OSAS \rightarrow WC \rightarrow FPGa \rightarrow AS”路径间接中介效应值 $\beta=0.074$ [$95\%CI(0.036, 0.126)$],占总效应的6.89%。结论 WC、FPG在OSAS与AS的关系中可能单独发挥部分中介作用,同时还存在“OSAS \rightarrow WC \rightarrow FPGa \rightarrow AS”的链式中介作用。OSAS高风险人群应当积极控制WC,避免中心性肥胖,调节FPG,防止AS的发生。

【关键词】 动脉硬化;睡眠呼吸暂停,阻塞性;空腹血糖;腰围;中介分析;影响因素分析;相关性分析

【中图分类号】 R 543.5 R 749.79 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0119

【引用本文】 丁晓云,金菊珍,杨瑾,等.腰围和空腹血糖对40~65岁人群阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与动脉硬化关联的中介效应研究[J].中国全科医学,2023,26(21):2597-2602,2608. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0119. [www.chinagp.net]

DING X Y, JIN J Z, YANG J, et al. The mediating effect of waist circumference and fasting plasma glucose on the association between obstructive sleep apnea syndrome and arterial stiffness in a population aged 40-65 years [J]. Chinese General Practice, 2023, 26 (21) : 2597-2602, 2608.

The Mediating Effect of Waist Circumference and Fasting Plasma Glucose on the Association between Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Arterial Stiffness in a Population Aged 40-65 Years

DING Xiaoyun¹, JIN Juzhen², YANG Jin², ZHOU Jing², HU Jin¹, MENG Yue¹, LIANG Xiaoxian¹, GAI Yun¹, WANG Junhua¹, WANG Ziyun^{1*}

1.Key Laboratory of Environmental Pollution Monitoring and Disease Control, Ministry of Education/School of Public Health, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, China

2.The First People's Hospital of Fuquan City, Fuquan 550599, China

*Corresponding author: WANG Ziyun, Associate professor; E-mail: wangzy2015@gmc.edu.cn

【Abstract】 **Background** Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a sleep-related disease. Evidence has shown that OSAS may increase the risk of developing arterial stiffness (AS), but the mechanism of action still needs to be

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81960612);贵州省科技计划项目(黔科合基础-ZK[2022]一般382)

1.550025 贵州省贵阳市,贵州医科大学公共卫生与健康学院 环境污染与疾病监控教育部重点实验室

2.550599 贵州省福泉市第一人民医院

*通信作者:王子云,副教授;E-mail: wangzy2015@gmc.edu.cn

本文数字出版日期:2023-04-03

further explored. **Objective** To explore the mediating effect of waist circumference (WC) and fasting plasma glucose (FPG) on the association between OSAS and AS. **Methods** A total of 1 053 health examinees were selected from Physical Examination Center, the First People's Hospital of Fuquan City from March 23 to November 30, 2022. General demographic data were collected. The risk of OSAS was assessed using the STOP-Bang Questionnaire (high or low risk of OSAS was diagnosed by STOP-Bang score ≥ 4 points or <4 points). AS was assessed, and 553 cases with AS and 500 without were assigned to AS and non-AS groups, respectively. Multivariate Logistic regression analysis was used to explore the factors associated with AS. FPG was converted to exponential form ($-2.576 \ln$) to obtain the exponential value of FPG (FPGa). Multiple linear model was used to analyze the relationship of OSAS with WC and FPGa. The mediation effect of WC and FPG between OSAS and AS was analyzed using Hayes Process models 4 and 6 in R. **Results** AS and non-AS groups had statistically significant differences in mean age, sex ratio, prevalence of smoking and hypertension, mean body mass index, WC, neck circumference, FPG, triglyceride, and high-density lipoprotein cholesterol as well as the level of OSAS risk ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that compared with individuals with low-risk OSAS, the risk of AS increased in those with high-risk OSAS ($P < 0.05$), and the risk of AS increased by 0.048 times for every 1 cm increase in WC and 0.512 times for every 1 mmol/L increase in FPG ($P < 0.05$). Multiple linear regression analysis showed that OSAS was associated with WC and FPGa ($P < 0.05$), and WC was an associated factor of FPGa ($P < 0.05$). The chained multimediation model showed that OSAS directly affected the incidence of AS [$\beta = 0.661$, 95%CI (0.284, 1.038)]. The indirect mediation effect value (β) of the "OSAS \rightarrow WC \rightarrow AS" path was 0.224 [95%CI (0.073, 0.398)], accounting for 20.86% of the total effect. The indirect mediation effect value (β) of the "OSAS \rightarrow FPGa \rightarrow AS" path was 0.115 [95%CI (0.024, 0.216)], accounting for 10.71% of the total. The indirect mediation effect value (β) of the "OSAS \rightarrow WC \rightarrow FPGa \rightarrow AS" path was 0.074 [95%CI (0.036, 0.126)], accounting for 6.89% of the total. **Conclusion** WC and FPG may partially mediate the relationship between OSAS and AS. In addition, they are involved in the process of "OSAS \rightarrow WC \rightarrow FPGa \rightarrow AS" as chained mediators. People with high risk of OSAS should actively control WC to reduce the possibility of developing central obesity, and regulate FPG to prevent the occurrence of AS.

【Key words】 Arteriosclerosis; Sleep apnea, obstructive; Fasting plasma glucose; Waist circumference; Mediation analysis; Root cause analysis; Correlation analysis

动脉硬化 (AS) 是中老年人群中常见的健康问题。一项来自解放军总医院、平均年龄为 46.9 岁的 20 748 例健康体检人群的资料回顾显示, AS 的总检出率为 50.46%^[1]。AS 是心血管疾病的早期病变, 识别并控制 AS 危险因素、降低 AS 患病率是降低心血管疾病发病风险的重要策略^[2]。研究显示, 以间歇性缺氧和睡眠碎片化为特征的阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (OSAS) 是 AS 的危险因素^[3]。OSAS 导致 AS 的机制较为复杂, 研究认为 OSAS 参与 AS 形成的途径主要为内皮功能障碍^[4]、促炎因子的增加^[5]。肥胖可能是 OSAS 与 AS 发生的影响因素, 既往研究显示, 治疗肥胖患者的 OSAS 可改善其体质量, 而肥胖人群 AS 患病风险明显增加^[6]。此外, 空腹血糖 (FPG) 也可能在 OSAS 导致 AS 的潜在路径上产生一定影响, 研究表明, OSAS 患者与非 OSAS 患者相比, FPG 水平明显增高^[7]。并且 OSAS 可能先影响肥胖状况导致血糖代谢异常, 继而增加 AS 风险^[8-10]。因此, 本研究旨在探讨肥胖、FPG 在 OSAS 与 AS 中的中介效应, 为充分解释 OSAS 导致 AS 的机制或途径、完善 OSAS 患者 AS 防控策略提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2022-03-23—11-30 福泉市第一

人民医院体检中心进行体检的 1 04 例体检人群。纳入标准: (1) 年龄 40~65 岁; (2) 定期 (至少 1 次/年) 在福泉市第一人民医院体检中心体检。排除标准: (1) 患有冠心病、心房颤动、慢性心力衰竭、脑卒中等严重心脑血管疾病; (2) 重大手术后, 如脑部肿瘤切除、冠状动脉旁路移植术、器官移植术等; (3) 明确有肺尘埃沉着病等职业病史, 或 5 年内从事过粉尘、噪声、焦炉等具有危害性因素工作; (4) 硅胶材质过敏或使用心脏起搏器、助听器、人工耳蜗者。剔除 44 例未测 AS、1 例既未测 AS 也未测血生化指标、1 例未测血生化指标和 5 例空腹时间不足 8 h 的体检者, 最终共纳入 1 053 例体检者。研究对象均知情同意, 本研究通过贵州医科大学伦理委员会审查 [2021 (174)]。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料调查表 研究者在阅读睡眠与健康的相关文献^[11-12]的基础上, 根据研究对象实际情况, 设计了一般资料调查表, 调查内容包括研究对象的年龄、性别、健康相关行为 [吸烟 (定义为一生中累计吸烟 6 个月或以上^[13])、饮酒 (定义为过去 12 个月内有饮用任何酒类行为^[14])、运动 (参考《健康中国行动 (2019—2030 年)》^[15] 经常运动的定义, 每周运动频次 <3 次定义为从不或偶尔运动, ≥ 3 次定义为经常运动)]、

高血压患病情况。

1.2.2 体格检查 测量研究对象的身高、体质量, 计算 BMI; 让被测者正视前方, 平静呼吸, 将皮尺在髭前上棘和第 12 肋下缘连线的中点水平环绕腹部 1 周, 测量研究对象的腰围 (WC), 将软尺前部紧贴甲状软骨下缘, 后部紧贴第 7 颈椎上缘绕 1 周测量颈部周径测量脖围, 精确至 0.1 cm。

1.2.3 实验室检查 体检前叮嘱体检者空腹 8 h 以上, 采集静脉血, 于台式离心机进行离心, 以 4 000 r/min 离心 10 min, 离心半径 10 cm, 取其上清液, 保存血清并对血清实施常规性处理, 使用贝克曼 AU 580 全自动生化分析仪测定 FPG、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)。

1.2.4 OSAS 评估 采用睡眠呼吸暂停初筛量表 (STOP-Bang 量表)^[12] 评估研究对象 OSAS 情况, 该量表评估内容包括打鼾、疲劳或困倦、呼吸暂停、高血压情况及 BMI、年龄、性别、脖围 8 个条目, 每条目采用 0~1 分的两级评分方式, 总分 8 分: 报告打鼾、疲劳或困倦、呼吸暂停、高血压、BMI>35 kg/m²、年龄>50 岁、脖围>40 cm、男性分别计 1 分。在中国人群中, 将 BMI>28 kg/m² 作为肥胖的界值, 灵敏度从 79.2% 增加到 89.3%, 特异度下降较小 (从 43.6% 到 38.2%)^[16-17]。因此, 本研究将 BMI>28 kg/m² 计为 1 分。本研究将 STOP-Bang 量表 ≥ 4 分定义为 OSAS 高风险, <4 分为 OSAS 低风险。

1.2.5 AS 评估 使用欧姆龙 (OMRON) HBP-8000 AS 检测仪评估研究对象的 AS 情况。嘱受检者采取仰卧平躺姿势并保持手心朝上、身心放松。用袖带缚于受检者双上臂及双下肢踝部, 上臂气囊标志对准肱动脉, 下肢袖带气囊标志处于下肢内侧测定踝臂脉搏波传导速度 (baPWV), 取左右两边的最大值作为 AS 的衡量值。结合《同步四肢血压和臂踝脉搏波速度测量临床应用中国专家共识》^[17] 以及相关文献^[18-19], 本研究将 baPWV ≥ 1 400 cm/s 定义为 AS。

1.3 质量控制 本研究开展了预调查、编写了调查手册, 并在调查前对调查人员进行培训。问卷调查结束当天进行问卷交叉核对, 对缺漏、错误或不符合逻辑的信息及时联系调查对象填补或纠正。数据录入采用 EpiData 3.1 软件双人双录入, 以保证数据的准确性。

1.4 分组 根据是否合并 AS, 将研究对象分为未合并 AS 组 (n=500) 与合并 AS 组 (n=553)。

1.5 统计学方法 采用 R 4.2.2 进行数据分析, 不符合正态分布的计量资料采用 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用秩和检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验。将 TG、HDL-C 进行底数转换 (自然对数 e), 得到 $\ln (TG)$ 、 $\ln (HDL-C)$, 采用多因素 Logistic 回归分析探究研究对象发生 AS 的影响因素。将 FPG 进行

指数值转换 (-2.576 1), 得到 FPG 指数转换值 (FPGa), 采用多重线性回归分析探究 OSAS、WC 及 FPGa 之间的关系。采用 Hayes 编制的 R 软件的 Process 语法程序的模型 4 (Model 4, 为简单的中介模型) 和模型 6 (Model 6, 为链式多重的中介模型) 分析 WC、FPG 在 OSAS 和 AS 之间的中介效应, 以回归系数是否显著和 bootstrap 的 95% 置信区间 (CI) 是否包含 0 为依据判断是否存在中介效应 (95%CI 不包含 0 为中介效应显著), 中介效应比例 (%) 为中介效应值在总效应 (直接效应 + 中介效应) 中所占的比例 (%)^[20]。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基本特征 共纳入 1 053 例研究对象, 其中未合并 AS 组 500 例, 合并 AS 组 553 例; 男性 572 例, 女性 481 例。两组研究对象年龄、性别、吸烟、高血压患病情况、BMI、WC、脖围、FPG、TG、HDL-C、OSAS 风险程度比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组饮酒情况比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 AS 发生影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以是否发生 AS 为因变量 (赋值: 是 =1, 否 =0), 以 OSAS 风险 (赋值: 高风险 =1, 低风险 =0)、WC (赋值: 实测值) 和 FPG (赋值: 实测值) 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 模型 1 未调整混杂因素时结果显示, 与 OSAS 低风险人群比较, OSAS 高风险人群发生 AS 风险增加, WC、FPG 是发生 AS 的影响因素 ($P < 0.05$); 模型 2 调整吸烟 (赋值: 是 =1, 否 =0)、饮酒 (赋值: 是 =1, 否 =0)、运动 (赋值: 经常 =1, 从不或偶尔 =0)、 $\ln (TG)$ (赋值: 实测值)、 $\ln (HDL-C)$ (赋值: 实测值) 后结果显示, OSAS 高风险人群发生 AS 风险增加, WC、FPG 是发生 AS 的影响因素 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 OSAS 风险程度、WC、FPG 的多重线性回归分析 模型 1 未调整混杂因素时结果显示, OSAS 是 WC 和 FPGa 的影响因素 ($P < 0.05$), WC 是 FPGa 的影响因素 ($P < 0.05$); 模型 2 调整了吸烟、饮酒、运动、 $\ln (TG)$ 、 $\ln (HDL-C)$ 后结果显示, OSAS 是 WC 和 FPGa 的影响因素 ($P < 0.05$), WC 是 FPGa 的影响因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 WC、FPG 在 OSAS 和 AS 之间的中介效应检验 “OSAS → WC → AS” 简单中介效应结果表明, OSAS 与 WC 呈正相关, WC 与 AS 呈正相关, OSAS 与 AS 呈正相关 ($P < 0.05$)。采用 bootstrap 方法进行中介效应分析, 结果表明, OSAS 对 AS 发生风险具有直接影响 [$\beta = 0.733, 95\%CI (0.367, 1.099)$], WC 部分介导了 OSAS 对 AS 发生风险的影响 [$\beta = 0.285, 95\%CI (0.140, 0.454)$], 中介效应占总效应的 28.00%, “OSAS → WC → AS” 简单中介效应模型见图 1。

“OSAS → FPGa → AS” 简单中介效应结果表明,

表 1 合并 AS 组与未合并 AS 组研究对象基本特征比较
Table 1 Comparison of basic characteristics between participants with and without arterial stiffness

组别	例数	年龄 [M(P ₂₅ , P ₇₅), 岁]	性别 (男/女)	吸烟 [n (%)]		饮酒 [n (%)]		运动 [n (%)]		高血压 [n (%)]	
				是	否	经常	从不或偶尔	经常	从不或偶尔	是	否
未合并 AS 组	500	47.6 (43.8, 52.1)	214/286	138 (27.60)	362 (72.40)	293 (58.60)	207 (41.40)	254 (49.20)	246(50.80)	28 (5.60)	472 (94.40)
合并 AS 组	553	53.8 (48.7, 58.5)	358/195	256 (46.29)	297 (53.71)	355 (64.20)	198 (35.80)	328 (59.31)	225(40.69)	154 (27.85)	399 (72.15)
Z (χ ²) 值		17.90	50.93 ^a	39.18 ^a		3.47 ^a		7.70 ^a		90.91 ^a	
P 值		<0.001	<0.001	<0.001		0.062		0.006		<0.001	

组别	BMI [M (P ₂₅ , P ₇₅), kg/m ²]	WC [M (P ₂₅ , P ₇₅), cm]	脖围 [M (P ₂₅ , P ₇₅), cm]	FPG [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	TG [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	HDL-C [M (P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	OSAS 风险程度 [n (%)]	
							高风险	低风险
未合并 AS 组	24.0 (22.0, 26.1)	83.5 (77.0, 90.0)	35.0 (32.9, 38.4)	4.61 (4.34, 5.00)	1.54 (1.14, 2.34)	1.20 (1.02, 1.39)	64 (12.80)	436 (87.20)
合并 AS 组	25.2 (23.2, 27.0)	90.0 (83.0, 95.0)	38.0 (34.5, 40.0)	4.99 (4.62, 5.79)	2.07 (1.39, 3.03)	1.11 (0.96, 1.31)	198 (35.80)	355 (64.20)
Z (χ ²) 值	7.88	12.33	11.45	14.01	10.35	5.86	74.35 ^a	
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

注: AS=动脉硬化, WC=腰围, FPG=空腹血糖, TG=三酰甘油, HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇, OSAS=阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; ^a表示 χ²值。

表 2 AS 发生影响因素的多因素 Logistic 回归分析结果
Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of associated factors of arterial stiffness

变量	模型 1			模型 2		
	β	OR (95%CI)	P 值	β	OR (95%CI)	P 值
OSAS 高风险	1.335	3.800 (2.788, 5.236)	<0.001	1.000	2.719 (1.943, 3.838)	<0.001
WC	0.059	1.061 (1.047, 1.076)	<0.001	0.047	1.048 (1.032, 1.066)	<0.001
FPG	0.511	1.667 (1.461, 1.932)	<0.001	0.414	1.512 (1.329, 1.751)	<0.001

注: 模型 1 未调整混杂因素; 模型 2 调整了吸烟、饮酒、运动、ln (TG)、ln (HDL-C)。

表 3 OSAS 风险程度、WC、FPG 的多重线性回归分析

Table 3 Multiple linear regression analysis of the association of the risk of obstructive sleep apnea syndrome, waist circumference, and fasting plasma glucose

自变量	因变量	模型 1		模型 2	
		β (95%CI)	P 值	β (95%CI)	P 值
OSAS	WC	11.330 (10.179, 12.480)	<0.001	8.370 (7.219, 9.520)	<0.001
OSAS	FPGa	-0.004 (-0.005, -0.003)	<0.001	-0.002 (-0.003, -0.001)	<0.001
WC	FPGa	-2.141 × 10 ⁻⁴ (-2.560 × 10 ⁻⁴ , -1.722 × 10 ⁻⁴)	<0.001	-1.413 × 10 ⁻⁴ (-1.887 × 10 ⁻⁴ , -9.398 × 10 ⁻⁵)	<0.001

注: 模型 1 未调整混杂因素; 模型 2 调整了吸烟、饮酒、运动、ln (TG)、ln (HDL-C); FPGa=空腹血糖指数转换值。

OSAS 与 FPGa 呈负相关, FPGa 与 AS 呈负相关, OSAS 与 AS 呈正相关 ($P<0.05$)。采用 bootstrap 方法进行中介效应分析, 结果表明, OSAS 对 AS 发生风险具有直接影响 [$\beta=0.864, 95\%CI (0.512, 1.215)$], FPGa 部分介导了 OSAS 对 AS 发生风险的影响 [$\beta=0.198, 95\%CI (0.109, 0.309)$], 中介效应占总效应的 18.64%, “OSAS → FPGa → AS” 简单中介效应模型见图 2。

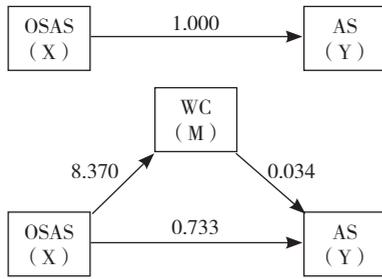
“OSAS → WC → FPGa → AS” 链式多重中介效应结果表明, OSAS 与 WC 呈正相关, WC 与 AS 呈正相关, OSAS 与 FPGa 呈负相关, FPGa 与 AS 呈负相关, OSAS 与 AS 呈正相关 ($P<0.05$)。采用 bootstrap 方法进行中介效应分析, 结果表明, OSAS 对 AS 发生风险具有直接影响 [$\beta=0.661, 95\%CI (0.284, 1.038)$], “OSAS → WC → AS” 路径间接中介效应值 $\beta=0.224$

[$95\%CI (0.073, 0.398)$], 占总效应的 20.86%; “OSAS → FPGa → AS” 路径间接中介效应值 $\beta=0.115$ [$95\%CI (0.024, 0.216)$], 总效应的 10.71%; “OSAS → WC → FPGa → AS” 路径间接中介效应值 $\beta=0.074$ [$95\%CI (0.036, 0.126)$], 占总效应的 6.89%, “OSAS → WC → FPGa → AS” 链式多重中介效应模型见图 3。

3 讨论

本研究发现在 40~65 岁人群中 OSAS 与 AS 患病风险呈正相关, 与既往研究结果一致^[3, 21-22]。在此基础上, 本研究重点分析了两者关联的路径, 中介效应模型分析发现 OSAS 与 AS 的关联可能与高血糖、肥胖等途径有关, 为 OSAS 与 AS 关联性的研究提供了更丰富的信息。

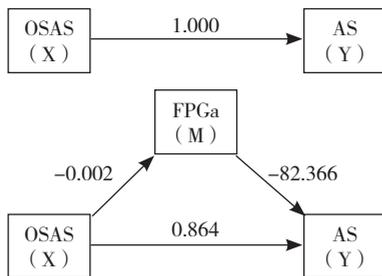
简单中介分析与链式多重中介效应分析发现血糖改变介导 OSAS 与 AS 之间的部分关联。研究显示, OSAS



注: OSAS=阻塞性睡眠呼吸暂停综合征, WC=腰围, AS=动脉硬化。

图1 “OSAS → WC → AS”简单中介效应模型

Figure 1 A simple mediation model of OSAS → WC → AS



注: FPGa=空腹血糖指数转换值。

图2 “OSAS → FPGa → AS”简单中介效应模型

Figure 2 A simple mediation model of OSAS → FPGa → AS

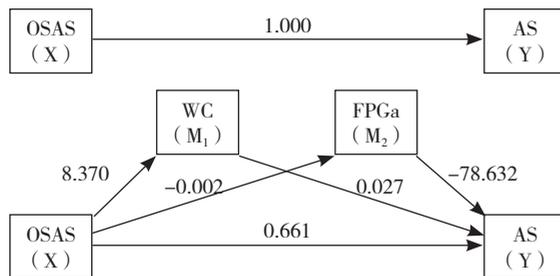


图3 “OSAS → WC → FPGa → AS”链式多重中介效应模型

Figure 3 A chained multimediator model of OSAS → WC → FPGa → AS

会造成糖耐量受损、血糖调节受损,从而出现血糖升高^[23]。OSAS可能致胰岛素抵抗以及β细胞功能障碍或β细胞死亡,最终导致了血糖水平调节的紊乱^[24]。高血糖可诱导血管平滑肌细胞的迁移、肥大、衰老,促进血管的钙化^[25]。此外,高血糖还会导致血管内皮细胞损伤,内皮细胞凋亡加速AS^[26]。另有研究发现,高血糖还可能通过非酶糖基化的胶原交联导致AS的形成^[27]。

本研究发现,肥胖也是OSAS与AS重要的关联路径之一。在简单中介效应模型和链式多重中介效应模型中发现,OSAS → WC → AS路径中介效应显著,提示中心性肥胖对于OSAS人群的AS防控可能是一个关键因素。肥胖影响OSAS与AS关联的可能机制包括:(1)研究表明,OSAS患者体内的瘦素水平与OSAS严重程度呈正相关,可能是瘦素水平升高增加了患者食物的摄入量,引起了肥胖,肥胖影响AS的发生^[28]。肥胖影响AS发生与脂肪细胞脂解活性增加、交感神经系统激

活以及血管收缩物质增加有关^[29]。(2)OSAS的间歇性缺氧可导致炎症标志物升高,如内皮素1、白介素6(IL-6)、C反应蛋白和一氧化氮,这些炎症标志物的产生可引起内皮功能障碍^[30]。以往研究发现,肥胖可引起IL-6和肿瘤坏死因子α等炎性因子的升高^[31]。因此,肥胖的促炎路径可能也间接导致内皮功能障碍继而导致AS。此外,链式多重中介效应分析还发现,肥胖发挥的中介效应部分与血糖升高有关。研究显示,肥胖易出现胰岛素抵抗,从而导致血糖调节紊乱,引起血糖升高,最终高血糖导致了AS的形成^[32]。

本研究还发现,肥胖与FPG只能解释OSAS与AS的部分关联,这提示OSAS与AS还存在其他关联途径。血小板、单核细胞在OSAS导致AS的路径中可能也发挥重要的作用,研究显示,在内皮功能正常的情况下,血管内皮细胞通过促进局部血管舒张,抑制血小板聚集、单核细胞黏附,避免血管发生AS^[33]。有研究表明,将小鼠暴露日光下出现碎片化睡眠后可观察到血管内皮以弹性纤维破坏和紊乱为特征的变化^[34]。而血管内皮弹性纤维的破坏与巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)有关^[35]。因为M-CSF易刺激单核细胞分化成巨噬细胞,造成AS的形成。另外,尽管肥胖与脂质代谢有一定的关系^[36],脂质代谢可能也直接参与了OSAS致AS的过程^[37]。然而对于以上可能的路径相关的人群研究较少,亟须大量的研究加以解释OSAS与AS之间的复杂机制。

本研究存在一定局限性:(1)本研究属于横断面研究,中介效应的分析仅对关联或机制途径的因果进行了初步的探索,后续需要前瞻性队列研究去验证这些途径。(2)与基于多导睡眠仪相比,本研究采用的STOP-Bang量表简单易行,主要用于筛查可疑的OSAS患者,提示OSAS的患病风险;但该量表不能进行诊断,可能与OSAS确诊人群存在一定的差异,今后可采用多导睡眠仪或便携式睡眠监测开展大样本人群研究以提供更精准的病因学证据。(3)STOP-Bang量表包括了BMI的测量,而本研究选择WC作为OSAS与AS的中介因子无法全面分析肥胖发挥的作用,可能不同肥胖类型对脂肪因子和炎症递质作用AS的途径不同,后续希望更多的研究使用不同指标探讨肥胖在OSAS与AS之间的关系。此外,相对AS而言,血管彩超可反映血管的结构改变,后续可以结合血管彩超开展进一步的研究。

综上所述,中心性肥胖、FPG升高和“WC → FPGa”代谢异常可能是OSAS高风险与AS关联中的重要路径。OSAS高风险人群控制中心性肥胖可能有益于直接降低AS的风险,也会通过调节血糖代谢继而降低AS风险;此外,OSAS高风险人群控制血糖水平也可能直接帮助降低AS风险。

作者贡献: 丁晓云进行文章的构思和可行性分析、并进行文章撰写及修订; 蒙玥、梁晓仙、盖云负责数据录入和核查及统计学处理, 对结果进行分析和解释; 金菊珍、杨瑾、周静负责项目的协调以及监督; 胡瑾、汪俊华、王子云负责研究设计、文章审校和整体质量把关。本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 樊广渊, 郑延松, 陈志来, 等. 20748 例健康体检对象踝脉搏波传导速度的分析 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22 (8): 803-807.
- [2] SANG T, LV N, DANG A, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity and prognosis in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hypertens. Res*, 2021, 44 (9): 1175-1185. DOI: 10.1038/s41440-021-00678-2.
- [3] TANG B, BAI Y, ZHAO J, et al. The severity of obstructive sleep apnea increases the risk of arteriosclerosis [J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2022, 23 (3): 94. DOI: 10.31083/j.rcm2303094.
- [4] IMES C C, BANIAK L M, CHOI J, et al. Correlates of endothelial function in older adults with untreated obstructive sleep apnea and cardiovascular disease [J]. *J Cardiovasc Nurs*, 2019, 34 (1): E1-7. DOI: 10.1097/jcn.0000000000000536.
- [5] LUO B, LI Y, ZHU M, et al. Intermittent hypoxia and atherosclerosis: from molecular mechanisms to the therapeutic treatment [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 1438470. DOI: 10.1155/2022/1438470.
- [6] YE C J, KONG L J, ZHAO Z Y, et al. Causal associations of obesity with chronic kidney disease and arterial stiffness: a Mendelian randomization study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107 (2): e825-835. DOI: 10.1210/clinem/dgab633.
- [7] WANG J, HU L, WANG Z, et al. Effect of obstructive sleep apnea syndrome on glycolipid metabolism and early atherosclerosis in diabetics [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 159: 107999. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.107999.
- [8] SAITO K, OKADA Y, TORIMOTO K, et al. Blood glucose dynamics during sleep in patients with obstructive sleep apnea and normal glucose tolerance: effects of CPAP therapy [J]. *Sleep Breath*, 2022, 26 (2): 771-781. DOI: 10.1007/s11325-021-02442-9.
- [9] 邓晓庆, 张梅, 张笑, 等. 中国成年人血糖水平现状及其与体质指数和腰围的关系 [J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43 (8): 1178-1188. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211011-00782.
- [10] WU Y, YU J, JIN C, et al. Longitudinal fasting blood glucose patterns and arterial stiffness risk in a population without diabetes [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (11): e0188423. DOI: 10.1371/journal.pone.0188423.
- [11] BUYSSE D J, REYNOLDS C F, MONK T H, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research [J]. *Psychiatry Res*, 1989, 28 (2): 193-213. DOI: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.
- [12] CHUNG F, ABDULLAH H R, LIAO P. STOP-Bang questionnaire: a practical approach to screen for obstructive sleep apnea [J]. *Chest*, 2016, 149 (3): 631-638. DOI: 10.1378/chest.15-0903.
- [13] 欧文森, 吴文林, 王金明, 等. 广东省珠江三角洲成年人吸烟和戒烟现状分析 [J]. 中国全科医学, 2017, 20 (33): 4188-4193. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.064.
- [14] OU W S, WU W L, WANG J M, et al. Survey on smoking and quit smoking among adults in the Pearl River Delta of Guangdong Province [J]. *Chinese General Practice*, 2017, 20 (33): 4188-4193. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.064.
- [15] 房玥晖, 何宇纳, 白国银, 等. 2012 年中国 20~79 岁男性饮酒现状分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39 (3): 280-285. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.03.006.
- [16] 健康中国行动推进委员会. 健康中国行动 (2019—2030 年) [EB/OL]. (2019-07-09) [2023-02-07]. http://www.gov.cn/xinwen/2019-07/15/content_5409694.htm.
- [17] XIA M, LIU S, JI N, et al. BMI 35 kg/m² does not fit everyone: a modified STOP-Bang questionnaire for sleep apnea screening in the Chinese population [J]. *Sleep Breath*, 2018, 22 (4): 1075-1082. DOI: 10.1007/s11325-017-1610-6.
- [18] 中国医疗保健国际交流促进会难治性高血压与周围动脉病分会专家共识起草组. 同步四肢血压和臂踝脉搏波速度测量临床应用中国专家共识 [J]. 中国循环杂志, 2020, 35 (6): 521-528. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.06.001.
- [19] RONG Y D, BIAN A L, HU H Y, et al. A cross-sectional study of the relationships between different components of sarcopenia and brachial ankle pulse wave velocity in community-dwelling elderly [J]. *BMC Geriatr*, 2020, 20 (1): 115. DOI: 10.1186/s12877-020-01525-8.
- [20] FAN Y, WANG Z, ZHAO X, et al. Association of the visceral adiposity index with arterial stiffness in elderly Chinese population [J]. *Am J Med Sci*, 2023, 365 (3): 279-285. DOI: 10.1016/j.amjms.2022.10.010.
- [21] HAYES A F. Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: a regression based approach [M]. Second edition. New York: Guilford Press, 2018.
- [22] 陈莹, 王镇山, 薛欣. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与动脉硬化的相关性 [J]. 大连医科大学学报, 2014, 36 (1): 68-72. DOI: 10.11724/jdmu.2014.01.17.
- [23] SEETHO I W, PARKER R J, CRAIG S, et al. Obstructive sleep apnea is associated with increased arterial stiffness in severe obesity [J]. *J Sleep Res*, 2014, 23 (6): 700-708. DOI: 10.1111/jsr.12156.
- [24] WANG C, TAN J, MIAO Y, et al. Obstructive sleep apnea, prediabetes and progression of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Diabetes Investig*, 2022, 13 (8): 1396-1411. DOI: 10.1111/jdi.13793.
- [25] WANG N, KHAN S A, PRABHAKAR N R, et al. Impairment of pancreatic beta-cell function by chronic intermittent hypoxia [J]. *Exp Physiol*, 2013, 98 (9): 1376-1385. DOI: 10.1113/expphysiol.2013.072454.
- [26] ZHANG M, LI T, TU Z, et al. Both high glucose and phosphate overload promote senescence-associated calcification of vascular muscle cells [J]. *Int Urol Nephrol*, 2022, 54 (10): 2719-2731. DOI: 10.1007/s11255-022-03195-4.

- 旬刊), 2017, 25 (11): 9-11.
- [7] EVANS J A, BETHELL H J N, TURNER S C. NSF for CHD: 3 years of 12-month follow-up audit after cardiac rehabilitation [J]. *J Public Health (Oxf)*, 2006, 28 (1): 35-38. DOI: 10.1093/pubmed/ftd064.
- [8] 高莹莹, 贺婷, 王培席, 等. 心脏运动康复的发展现状及影响因素的研究进展 [J]. *解放军护理杂志*, 2021, 38 (4): 86-88. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2021.04.023.
- [9] 孙振球, 徐勇勇. *医学统计学* [M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [10] 赵霞. 基于格林模式的健康教育在冠心病患者 PCI 术后运动康复中的应用研究 [D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2020.
- [11] 焦海旭, 何亚菲, 林文华. 延续性自我管理教育在冠心病介入治疗患者心脏康复中的应用研究 [J]. *中国全科医学*, 2020, 23 (S2): 266-267.
- [12] 陈纪言, 陈韵岱, 韩雅玲, 等. 经皮冠状动脉介入治疗术后运动康复专家共识 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2016, 24 (7): 361-369.
- [13] 赵孟利, 黄惠桥, 陶品月, 等. 冠心病患者康复运动知行问卷的编制及信效度检测 [J]. *护理学杂志*, 2020, 35 (7): 87-88, 109. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2020.07.087.
- [14] 屈宁宁, 李可基. 国际体力活动问卷中文版的信度和效度研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2004, 25 (3): 265-268. DOI: 10.3760/j.issn.0254-6450.2004.03.021.
- [15] 樊萌语, 吕筠, 何平平. 国际体力活动问卷中体力活动水平的计算方法 [J]. *中华流行病学杂志*, 2014, 35 (8): 961-964. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.08.019.
- [16] 孟佳. 基于 IMB 模型的社区冠心病患者心脏康复教育方案的效
果研究 [D]. 保定: 河北大学, 2020.
- [17] 邱小英. 基于时机理论制定 PCI 患者智慧健康教育方案及应用研究 [D]. 长沙: 湖南师范大学, 2021.
- [18] 肖玲, 方琴, 肖明朝, 等. 经皮冠状动脉内支架植入术患者健康教育需求的质性研究 [J]. *解放军护理杂志*, 2016, 33 (21): 21-24, 41. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2016.21.005.
- [19] 汪小宇, 祝秋萍, 张小红. 思维导图在经皮冠状动脉介入术后患者早期运动康复教育中的应用效果 [J]. *护理学报*, 2021, 28 (22): 18-24. DOI: 10.16460/j.issn1008-9969.2021.22.018.
- [20] 王建辉, 赵彩杰, 陈长香, 等. 河北省冠心病患者康复运动现状及其影响因素 [J]. *现代预防医学*, 2019, 46 (14): 2684-2688.
- [21] BRAVO-ESCOBAR R, GONZÁLEZ-REPRESAS A, GÓMEZ-GONZÁLEZ A M, et al. Effectiveness and safety of a home-based cardiac rehabilitation programme of mixed surveillance in patients with ischemic heart disease at moderate cardiovascular risk: a randomised, controlled clinical trial [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17 (1): 66. DOI: 10.1186/s12872-017-0499-0.
- [22] 周明成, 洪怡. 《美国心肺康复协会 (AACVPR) 心脏康复指南第六版》关于科学运动与训练的更新要点 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29 (6): 1-6. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.130.
- [23] 中国康复医学会心血管病预防与康复专业委员会, 中国老年学及老年医学学会, 心血管病专业委员会. 医院主导的家庭心脏康复中国专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2021, 60 (3): 207-215. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200629-00630.
(收稿日期: 2022-12-16; 修回日期: 2023-02-18)
(本文编辑: 贾萌萌)
-
- (上接第 2602 页)
- [26] CAMERON J D, CRUICKSHANK J K. Glucose, insulin, diabetes and mechanisms of arterial dysfunction [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2007, 34 (7): 677-682. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2007.04659.x.
- [27] VAN EUPEN M G, SCHRAM M T, VAN SLOTEN T T, et al. Skin autofluorescence and pentosidine are associated with aortic stiffening: the maastricht study [J]. *Hypertension*, 2016, 68 (4): 956-963. DOI: 10.1161/hypertensionaha.116.07446.
- [28] UNAL Y, OZTURK D A, TOSUN K, et al. Association between obstructive sleep apnea syndrome and waist-to-height ratio [J]. *Sleep Breath*, 2019, 23 (2): 523-529. DOI: 10.1007/s11325-018-1725-4.
- [29] PAL S, RADAVELLI-BAGATINI S. Association of arterial stiffness with obesity in Australian women: a pilot study [J]. *J Clin Hypertens: Greenwich*, 2013, 15 (2): 118-123. DOI: 10.1111/jch.12038.
- [30] ZHAO X, YU X, XIN S, et al. Correlation between OSAHS and early peripheral atherosclerosis indices in patients with type 2 diabetes mellitus in China: a cross-sectional inpatient study [J]. *J Diabetes Res*, 2021, 2021: 6630020. DOI: 10.1155/2021/6630020.
- [31] BATTINENI G, SAGARO G G, CHINTALAPUDI N, et al. Impact of obesity-induced inflammation on cardiovascular diseases (CVD) [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (9): 4798. DOI: 10.3390/ijms22094798.
- [32] LAUTERBACH M A, WUNDERLICH F T. Macrophage function in obesity-induced inflammation and insulin resistance [J]. *Pflugers Arch*, 2017, 469 (3/4): 385-396. DOI: 10.1007/s00424-017-1955-5.
- [33] CELERMAJER D S. Reliable endothelial function testing: at our fingertips? [J]. *Circulation*, 2008, 117 (19): 2428-2430. DOI: 10.1161/circulationaha.108.775155.
- [34] CARRERAS A, ZHANG S X, PERIS E, et al. Chronic sleep fragmentation induces endothelial dysfunction and structural vascular changes in mice [J]. *Sleep*, 2014, 37 (11): 1817-1824. DOI: 10.5665/sleep.4178.
- [35] 段佳丽, 杨娜, 钟佳宁, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停与动脉粥样硬化相关性的研究进展 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 57 (3): 359-362. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20210521-00287.
- [36] 赵英, 王琰. 新疆石化职工血脂异常的患病率其相关危险因素分析 [J]. *现代预防医学*, 2020, 47 (22): 4068-4071, 4083. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.01.077.
- [37] BHAGAVAN S M, SAHOTA P K. Sleep fragmentation and atherosclerosis: is there a relationship? [J]. *Mo Med*, 2021, 118 (3): 272-276.
(收稿日期: 2022-12-27; 修回日期: 2023-03-26)
(本文编辑: 邹琳)