

doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2024.037

· 上海市第六人民医院耳鼻咽喉头颈外科献礼“六院 120 周年”纪念专题 ·

犬尿氨酸介导阻塞性睡眠呼吸暂停所致肝功能损伤：一项横断面研究

卫志成, 彭裕, 沈力, 李莉琳, 沈杭东, 李馨仪, 许华俊, 关建

上海交通大学医学院附属第六人民医院 耳鼻咽喉头颈外科/上海市睡眠呼吸障碍疾病重点实验室/上海交通大学耳鼻咽喉科研究所/上海市第六人民医院临床研究中心, 上海 200233

摘要:目的 犬尿氨酸是色氨酸代谢途径重要产物,介导多种病理生理活动。本研究旨在探究阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)严重程度及肝功能损伤与血清犬尿氨酸的关系。方法 从2019年1月至2019年6月因打鼾就诊于上海交通大学医学院附属第六人民医院睡眠中心的200例疑似OSA受试者中筛选出142例患者纳入研究。收集人体测量数据、生化指标、睡眠监测数据,并检测血清犬尿氨酸、吲哚胺-2,3-双加氧酶1(indoleamine-2,3-dioxygenase 1, IDO1)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)水平。分析评估睡眠参数、犬尿氨酸、ALT和AST之间的相关性因素及中介因素。结果 线性回归分析在校正性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)后结果显示,呼吸暂停-低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)、最低氧饱和度(lowest oxygen saturation, LSpO₂)、氧饱和度指数(oxygen desaturation index, ODI)、犬尿氨酸是ALT的独立相关因素;AHI、平均氧饱和度(mean oxygen saturation, MSpO₂)、LSpO₂、ODI、睡眠时氧饱和度低于90%的时间占总监测时间的百分比(the cumulative sleep time at SpO₂ <90%, CT90)、犬尿氨酸是AST的独立相关因素。中介分析显示,犬尿氨酸可分别解释AHI、MSpO₂、LSpO₂和ODI对OSA患者血清AST影响的50.0%、43.0%、54.4%和52.4%。结论 犬尿氨酸在OSA引起的肝功能损伤中发挥着重要的中介作用,可能是一种潜在的治疗靶点。

关键词:阻塞性睡眠呼吸暂停;肝功能损伤;犬尿氨酸;色氨酸代谢

中图分类号:R766

文献标识码:A

文章编号:1673-3770(2025)03-0038-07

引用格式:卫志成,彭裕,沈力,等.犬尿氨酸介导阻塞性睡眠呼吸暂停所致肝功能损伤:一项横断面研究[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2025,39(3):38-44. WEI Zhicheng, PENG Yu, LI Lilin, et al. Kynurenine mediates liver injury induced by obstructive sleep apnea: a cross-sectional study[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(3):38-44.

Kynurenine mediates liver injury induced by obstructive sleep apnea: a cross-sectional study

WEI Zhicheng, PENG Yu, LI Lilin, SHEN Hangdong, LI Xinyi, XU Huajun, GUAN Jian

Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine / Shanghai Key Laboratory of Sleep Disordered Breathing / Otorhinolaryngology Institute of Shanghai JiaoTong University / Clinical Research Center of Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China

Abstract: Objective Kynurenine is an important product of the tryptophan metabolic pathway, which mediates a variety of pathophysiological activities. This study aims to investigate the relationship between serum kynurenine and the severity of obstructive sleep apnea (OSA) and liver function damage. **Methods** From January to June 2019, 142 subjects with suspected OSA were selected from 200 subjects who visited the Sleep Center of the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine due to snoring. Anthropometric data, biochemical indicators, and sleep monitoring data were collected, and serum kynurenine, indoleamine-2,3-dioxygenase 1 (IDO1), Alanine Aminotransferase (ALT), and Aspartate Aminotransferase (AST) levels were detected. The correlation and mediating factors between sleep parameters, kynurenine, ALT, and AST, were analyzed and evaluated. **Results** After adjusting for gender, age, and body mass index (BMI), linear regression analysis revealed that apnea-hypopnea index (AHI), lowest oxygen saturation (LSpO₂), oxygen desaturation index (ODI), and kynurenine were independent

收稿日期:2024-02-01

基金课题:国家自然科学基金项目(81970870,82271153);上海市中医药三年行动计划(2021-2023)项目ZY(2021-2023)-0205-04;上海交通大学医工(理)交叉基金项目(YG2023LC11)

通信作者:关建。E-mail:guanjian0606@sina.com

related factors for ALT. AHI, mean oxygen saturation ($M\text{SpO}_2$), $L\text{SpO}_2$, ODI, the cumulative sleep time at $\text{SpO}_2 < 90\%$ (CT90), and kynurenine were independent risk factors for AST. Mediation analysis showed that kynurenine could explain 50.0%, 43.0%, 54.4%, and 52.4% of the effects of AHI, $M\text{SpO}_2$, $L\text{SpO}_2$, and ODI on serum AST in OSA patients, respectively. **Conclusion** Kynurenine plays an important mediating role in OSA-induced liver function damage and may be a potential therapeutic target.

Key words: Obstructive sleep apnea; Liver function injury; Kynurenine; Tryptophan metabolism

阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 作为一种常见的睡眠呼吸障碍疾病,其发病率正逐年增加,目前已影响到 9.35 亿人口的健康^[1-3]。患者由于长时间的间歇性缺氧会引起组织氧供不足、氧化应激和炎症反应。OSA 患者由于肥胖、代谢综合征患非酒精性脂肪肝的风险显著增加,OSA 本身也会推动肝功能损伤的进展^[4-6]。研究发现,重度 OSA 是肝酶异常和肝功能损伤的危险因素,并且与患者超重无关^[7]。非靶向代谢组学提示,OSA 重要病理因素慢性间歇性缺氧干预引起的小鼠肝脏损伤可能与氨基酸代谢异常有关^[8]。然而 OSA 引起肝功能损伤的原因目前仍不清楚。

色氨酸是一种人体无法自身合成须通过外源性摄入的必需氨基酸^[9]。中枢重要神经递质 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 是色氨酸代谢的重要产物在 OSA 及其相关疾病中被广泛研究;而犬尿氨酸则是色氨酸代谢的另外一种代谢产物,其在 OSA 领域的研究相对较少^[10]。近期研究发现犬尿氨酸通路在肝脏疾病中显著上调,犬尿氨酸代谢物水平也与肝脏疾病严重程度相关^[11]。非酒精性脂肪肝模型小鼠的肝脏代谢组学结果显示,色氨酸以及犬尿氨酸水平明显上调^[12]。小鼠的低脂饮食中添加犬尿氨酸,可引起小鼠肝脏的脂肪变性和高血糖^[13]。有研究发现犬尿氨酸合成酶吲哚胺-2,3-双加氧酶 (indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO) 在调节肝脏疾病和炎症反应中发挥着重要作用,丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 相关性肝硬化和 HCV 相关性肝细胞癌血浆 IDO 水平显著升高,被视为慢性 HCV 感染患者疾病进展的重要指标^[14]。

近些年,研究发现 OSA 患者血清中犬尿氨酸水平显著升高,OSA 疾病模型大鼠海马组织中犬尿氨酸/色氨酸水平升高、IDO1 表达增强^[15-16]。但是犬尿氨酸是否与 OSA 引起的肝功能损伤有关,目前仍缺乏相关临床证据。本研究旨在通过

横断面临床研究探讨犬尿氨酸与 OSA 及其肝功能损伤之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2019 年 6 月因打鼾就诊于上海交通大学医学院附属第六人民医院睡眠中心的 200 例疑似 OSA 患者。所有潜在参与者均参与完成了一份关于身体健康状况的调查问卷,包括吸烟史、饮酒史、既往史等,并自愿签署一份知情同意协议。研究方案经上海交通大学医学院附属第六人民医院伦理委员会批准 (试验登记号: ChiCTR1900025714), 并严格遵守《赫尔辛基宣言》的相关要求。研究对象的排除标准:①年龄小于 18 岁;②长期饮酒史;③既往治疗过 OSA;④排除肝脏肿瘤,肝炎等肝脏疾病;⑤其他睡眠障碍,如失眠、中枢性睡眠呼吸暂停、不宁腿综合征、嗜睡症;⑥合并有呼吸系统疾病;⑦急性期感染;⑧心肌损伤疾病,如冠心病。按照排除标准,共筛选出 142 例参与者纳入研究。

1.2 研究方法

1.2.1 临床测量和生化检测

受试者着轻便服装、脱鞋测量身高、体质量、腰围、颈围、臀围,计算体质量指数 (body mass index, BMI)。休息 15 分钟后,使用标准水银血压计测量收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 和舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)。以上所有指标均测量两遍,并取两次测量值的平均值。上午 7:00 采集患者 (空腹) 静脉血,在我院检验科测量空腹血糖和血脂谱 (采用 H-7600 自动分析仪 (Hitachi, 日本), 包括总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglycerides, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、载脂蛋白 A (apolipoprotein A-I, ApoA-I)、载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB)。

1.2.2 睡眠评估

所有受试者在我们睡眠中心的睡眠监测室(噪音、光照和温度均受到控制)中接受整夜标准多导睡眠监测(polysomnography, PSG, (Alice 5; Respironics, 宾夕法尼亚州))。PSG 检测的指标主要包括呼吸暂停-低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)、最低氧饱和度(lowest oxygen saturation, LSpO₂)、氧饱和度指数(oxygen desaturation index, ODI)、平均氧饱和度(mean oxygen saturation, MSpO₂)、微觉醒指数(microarousal index, MAI)和 CT90(the cumulative sleep time at SpO₂< 90%, CT90)等。AHI 可作为 OSA 的诊断标准和评判 OSA 严重程度的指标, AHI>5 次/h 可诊断为 OSA, 5 次/h≤AHI<15 次/h 为轻度 OSA, 15 次/h≤AHI<30 次/h 为中度 OSA、AHI≥30 次/h 为重度。按照美国睡眠医学学会 2007 年的指南对监测数据进行的检查和处理^[17]。所有受试者通过完成中文版的 Epworth 嗜睡量表(the Epworth sleeping scale, ESS)来评估日间嗜睡情况, 总分从 0 到 24^[18]。

1.2.3 酶联免疫吸附试验(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)

使用受试者的静脉血样本(142 例)检测犬尿氨酸、IDO1、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)浓度。在高速离心机下, 3 500 rpm, 离心 15 min, 分离上层血清。所有物质的浓度测定均采用双抗体二步夹心法 ELISA 试剂盒(上海酶联生物科技有限公司, 中国)并依据相应操作手册进行检测。分别设置标准品孔、空白孔、待测样本孔。使用酶标仪在 450 nm 处测量各孔 OD 值(在加入终止液 15 分钟以内检测), 并以空白孔调零。使用 ELISA 试剂盒配套标准品构建标准曲线。板内变异系数小于 10%, 板间变异系数小于 15%。使用 ALT 含量超过 36 pg/mL 评估肝功能损伤患者的百分比^[19]。

1.3 统计学处理

统计分析均使用 SPSS 21.0 和 GraphPad Prism 9.0 进行。正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 偏态的数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 计数资料以 $n(\%)$ 表示。根据数据的分布特征, 采用单因素方差分析、

Mann-Whitney U 检验或 χ^2 检验比较四组间基线特征的差异。独立样本 t 检验两组数据的组间差异。运用 Spearman 相关分析 PSG 指标与血清生物标志物变化的相关性, 并通过 OriginPro 软件中的相关系数模型进行热图绘制。

将 SPSS 中 PROCESS 插件(Model #4: version 4.0)的简单中介模型应用于中介分析, 该模型包含基于 5 000 次样本选择性偏差校正生成置信区间(confidence intervals, CI)的计算过程。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 基线数据

纳入 142 例受试者中非 OSA 患者 37 例、轻中度 OSA 患者 47 例、重度 OSA 患者 58 例。OSA 患者多以中年男性为主, 肥胖, 血糖和血脂较高。重度 OSA 组具有较高的 BMI、颈围、腰围和 ESS 评分(与非 OSA 组和轻中度 OSA 组相比较, P 均 < 0.05)。

OSA 患者存在明显的夜间低氧, 轻中度 OSA 组和重度 OSA 组 LSpO₂ 降低, ODI 和 CT90 增加(与非 OSA 组相比较, P 均 < 0.001)。此外, 重度 OSA 组血糖和血脂代谢明显异常, 空腹血糖、TC、TG、HDL-C、LDL-C、Apo B 水平均升高, 差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。

如图 1 所示, 非 OSA 组、轻中度 OSA 组、重度 OSA 组血清犬尿氨酸水平分别是 (86.14 ± 28.01) pg/mL、 (93.07 ± 39.50) pg/mL 和 (117.67 ± 37.50) pg/mL, IDO1 水平分别为 (11.61 ± 4.13) IU/mL、 (11.67 ± 5.02) IU/mL 和 $13.82(11.76-15.79)$ IU/mL, 3 组比较具有统计学差异($P < 0.001, P = 0.031$)。

OSA 患者的肝功能损伤程度通过 ALT 和 AST 两种转氨酶的血清含量表示。如图 1 所示, 非 OSA 组、轻中度 OSA 组、重度 OSA 组血清 ALT 含量分别是 (15.77 ± 7.56) pg/mL、 (15.97 ± 6.71) pg/mL 和 $19.19(14.36 \sim 26.61)$ pg/mL, AST 含量分别是 (23.46 ± 7.33) pg/mL、 (25.87 ± 9.21) pg/mL 和 (34.32 ± 9.73) pg/mL, 肝功能异常患者分别占 8.1%、16.7%、34.5%, 三组比较具有统计学差异($P = 0.008, P < 0.001, P = 0.006$)。

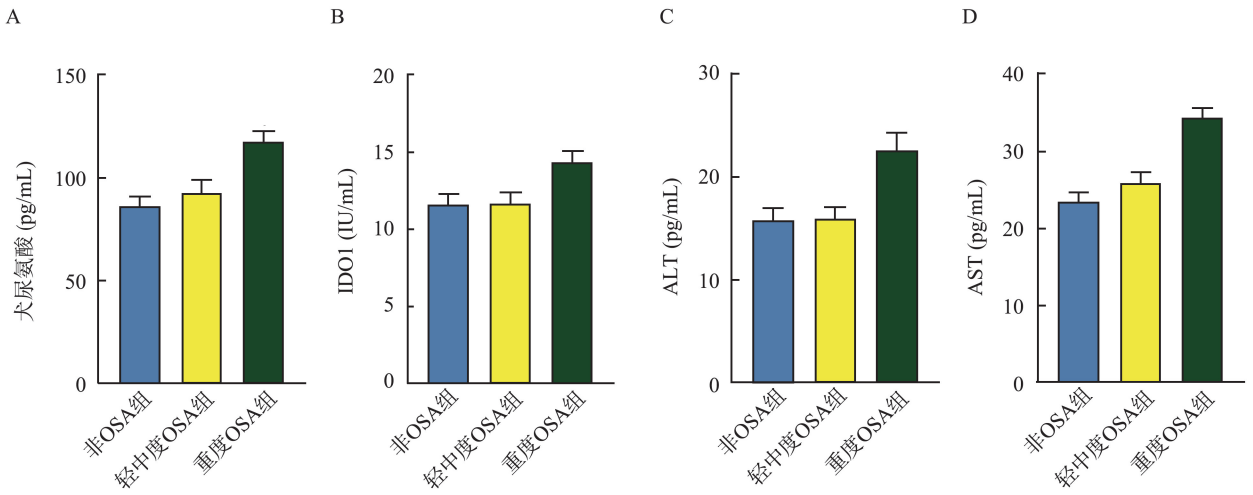


图1 OSA 和非 OSA 患者中犬尿氨酸(A)、IDO1(B)、ALT(C)和 AST(D)水平

Figure 1 Levels of kynurenine (A), IDO1 (B), ALT (C), and AST (D) in Patients with and without OSA

2.2 血清生物标志物与睡眠监测指标的相关性分析

犬尿氨酸和 IDO1 水平与 AHI ($R = 0.34, P < 0.001$; $R = 0.18, P < 0.05$) 呈正相关。此外,犬尿氨酸和 IDO1 会受到缺氧严重程度的影响,与 ODI ($R = 0.33, P < 0.001$; $R = 0.18, P < 0.05$)、CT90 ($R = 0.35, P < 0.001$; $R = 0.21, P < 0.05$) 指标呈正相关,与 MSpO₂ ($R = -0.30, P < 0.001$; $R = -0.21, P < 0.05$) 和 LSpO₂ ($R = -0.32, P < 0.001$; $R = -0.19, P < 0.05$) 呈负相关,见图 2。

ALT 和 AST 含量与 AHI ($R = 0.22, P < 0.05$; $R = 0.45, P < 0.001$) 呈正相关。此外,ALT 和 AST 含量也受到缺氧影响,与 ODI ($R = 0.21, P < 0.05$; $R = 0.43, P < 0.001$)、CT90 ($R = 0.24, P < 0.05$; $R = 0.45, P < 0.001$) 指标呈正相关,与 MSpO₂ ($R = -0.23, P < 0.01$; $R = -0.38, P < 0.001$)、LSpO₂ ($R = -0.21, P < 0.05$; $R = -0.42, P < 0.001$) 呈负相关,见图 2。

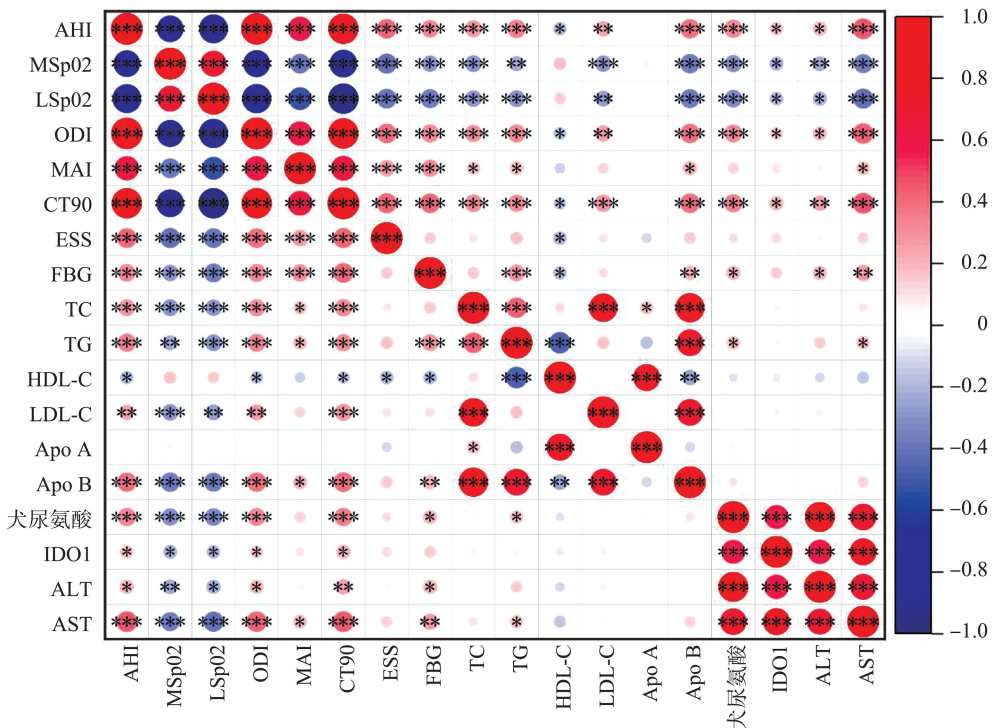


图2 睡眠参数、生化指标、血清标志物的相关性热图

Figure 2 Heat map of correlations among sleep parameters, biochemical measures and Serum markers

2.3 通过线性回归分析确认与肝功能损伤独立相关的因素

经过线性回归分析,我们发现睡眠参数、犬尿氨酸与肝功能损伤指标(ALT 和 AST)的这种相关性

仍然存在(见表 2)。在校正性别、年龄、BMI 后,可见 AHI、LSpO₂、ODI、犬尿氨酸是 ALT 的独立相关因素; AHI、MSpO₂、LSpO₂、ODI、CT90、犬尿氨酸是 AST 的独立相关因素。

表 2 通过线性回归分析,确认与 ALT 和 AST 独立相关的因素

Table 2 Factors independently associated with ALT and AST were identified through linear regression analysis

因变量	自变量	模型 1		模型 2	
		β	P	β	P
ALT	AHI	0.215	0.012	0.281	0.002
	MSpO ₂	-0.123	0.151	-0.180	0.057
	LSpO ₂	-0.218	0.010	-0.273	0.003
	ODI	0.199	0.020	0.267	0.004
	CT90	0.088	0.304	0.133	0.148
	犬尿氨酸	0.835	<0.001	0.840	<0.001
AST	AHI	0.418	<0.001	0.452	<0.001
	MSpO ₂	-0.306	<0.001	-0.327	<0.001
	LSpO ₂	-0.383	<0.001	-0.398	<0.001
	ODI	0.395	<0.001	0.429	<0.001
	CT90	0.264	0.002	0.278	0.002
	犬尿氨酸	0.768	<0.001	0.760	<0.001

2.4 通过中介分析确认犬尿氨酸是否介导 OSA 对肝功能损伤的影响

犬尿氨酸对 AST 产生了显著的中介效应。如图 4 所示,大约有 50.0%的 AHI 对 AST 的总效应是

通过犬尿氨酸介导的,而缺氧指标中分别有大约 43.0%、54.4%和 52.4%的 MSpO₂、LSpO₂ 和 ODI 对 AST 的总效应是通过犬尿氨酸介导的。犬尿氨酸在 OSA 和 ALT 之间无中介效应。

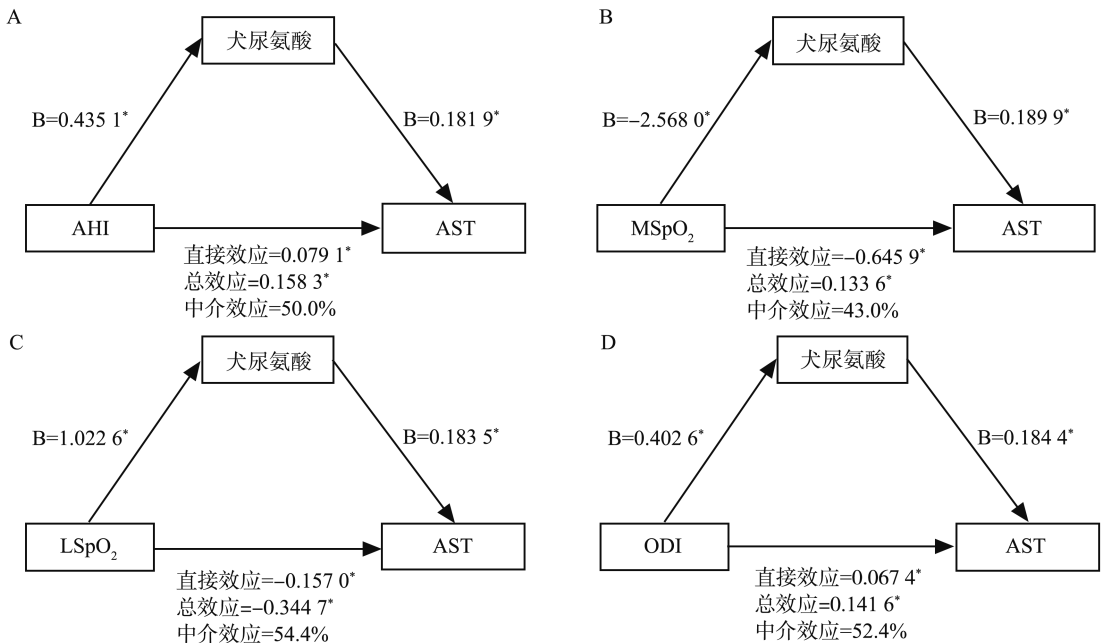


图 4 中介分析
Figure 4 Mediation Analyses

3 讨论

本研究首次探讨了犬尿氨酸与 OSA 严重程度以及肝功能损伤三者之间的关系,旨在为 OSA 患者

肝功能损伤的治疗提供理论依据。在这项研究中,我们发现重度 OSA 患者血清犬尿氨酸、IDO1 水平以及肝功能损伤指标 ALT 和 AST 含量显著升高。犬尿氨酸作为一种重要的中介因素,介导了 OSA 患

者的肝功能损伤。

重度 OSA 患者存在一定程度的肝功能损伤,这一发现与先前报道的一致^[4,20]。在校正 BMI 后,AHI 以及一些氧饱和度下降的指标如 ODI、LSpO₂ 仍然是 ALT 和 AST 的独立相关因素。这一结果也验证了 OSA 的重要病理生理特征慢性间歇性缺氧独立于肥胖,在 OSA 患者肝功能损伤中发挥着重要作用。研究发现患有非酒精性脂肪肝的儿童患者肝脏组织白细胞活化、巨噬细胞浸润增加、肝细胞凋亡与夜间缺氧的持续时间有关^[21]。在动物模型和细胞系中也发现,慢性间歇性缺氧可促进肝脏甘油三酯累积、组织坏死、炎症以及纤维化^[22-23]。ALT 和 AST 的含量可以帮助识别肝功能损伤的存在以及严重程度,在肝细胞损伤后这些转氨酶释放入血。OSA 可引起的心血管以及心肌细胞损伤,可能是 AST 含量变化较 ALT 更显著的主要原因^[24-26]。

人体 95% 的色氨酸都通过犬尿氨酸通路代谢^[27]。代谢的第一步为色氨酸通在 IDO1、IDO2 或色氨酸-2,3-双加氧酶 (trp-2,3-dioxygenase, TDO) 的催化生成犬尿氨酸,再由犬尿氨酸生成犬尿喹啉酸、喹啉酸、3-羟基苯甲酸等代谢物质。在炎症条件下犬尿氨酸主要由 IDO1 介导合成^[28]。OSA 作为一种慢性发展的疾病,可引起全身低度炎症反应,激活 IDO1 的表达,在我们的研究中也证明了这一点^[29-31]。高表达的 IDO1 可引起 OSA 患者中犬尿氨酸水平的上调。

目前犬尿氨酸和 IDO1 引起 OSA 患者肝功能损伤的具体机制并不清楚,可能与 IDO1-犬尿氨酸-芳烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 轴有关。有研究发现肝脏内合成的犬尿氨酸可作为 AhR 的配体,通过 AMPK 调节自噬失调,诱导小鼠的脂肪肝以及肥胖^[13,32]。此外,犬尿氨酸通路的激活会加剧氧化应激,其下游代谢物喹啉酸具有神经毒性和细胞毒性,均有可能引起肝脏细胞的损伤和凋亡^[27]。

我们的研究仍然存在一定局限性。本研究仅仅依据 ALT 和 AST 两种转氨酶的含量对肝功能损伤进行评估,后续将进一步纳入相应的酶活性检测、 γ -谷氨酰转氨酶水平、碱性磷酸酶水平、胆红素水平、白蛋白水平等实验室化验指标以及肝脏脂肪变和纤维化等影像学或病理学指标;犬尿氨酸通路的研究仅仅停留犬尿氨酸和 IDO1 层面,通路中其他代谢物的变化并没有测定,而且缺乏深入的机制研究;缺乏干预性研究;本研究并未排除代谢相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver

disease, MASLD) 在 OSA 相关肝功能损伤中的作用,后续应扩大样本量后进行进一步分析;第五、尚未探索 OSA 患者犬尿氨酸昼夜节律变化对肝功能损伤的影响。犬尿氨酸属于一种受昼夜节律调控的代谢物质^[33]。后续将在不同时间段收集 OSA 患者血清,分析犬尿氨酸的水平变化,研究其昼夜节律的改变。

综上所述,犬尿氨酸作为一种中介因素在 OSA 引起的肝功能损伤中发挥着重要作用。后续将通过动物实验以及细胞实验,探索犬尿氨酸及其通路介导 OSA 患者肝功能损伤的具体分子机制,期待为 OSA 患者的肝功能损伤提供一种安全有效的药物干预靶点。

参考文献:

- [1] Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(8): 687-698. doi:10.1016/S2213-2600(19)30198-5
- [2] Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study [J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(4): 310-318. doi:10.1016/S2213-2600(15)00043-0
- [3] 任晓勇. 阻塞性睡眠呼吸暂停合并症的研究现状和未来展望 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2023, 37(6): 1-5, 23. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2023.184
REN Xiaoyong. Current status and future perspectives of research on obstructive sleep apnea comorbidities [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2023, 37(6): 1-5, 23. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2023.184
- [4] Jin YX, Wang BY, Wang XL, et al. Relationship between obstructive sleep apnea and liver abnormalities in older patients: a cross-sectional study [J]. *Int J Clin Pract*, 2023, 2023: 9310588. doi: 10.1155/2023/9310588
- [5] Hernández A, Geng YN, Sepúlveda R, et al. Chemical hypoxia induces pro-inflammatory signals in fat-laden hepatocytes and contributes to cellular crosstalk with Kupffer cells through extracellular vesicles [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(6): 165753. doi:10.1016/j.bbadis.2020.165753
- [6] 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. doi:10.1164/rccm.201806-1109TR
- [7] Li CW, Lin JH, Chen QS, et al. Identification and char-

- acterization of circular RNAs expression profiles in obstructive sleep apnea-induced liver injury [J]. *Aging*, 2024, 16(7): 6262-6272. doi:10.18632/aging.205701
- [8] Chen LD, Huang ZW, Huang YZ, et al. Untargeted metabolomic profiling of liver in a chronic intermittent hypoxia mouse model [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 701035. doi:10.3389/fphys.2021.701035
- [9] Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(6): 716-724. doi:10.1016/j.chom.2018.05.003
- [10] Aung O, Amorim MR, Mendelowitz D, et al. Revisiting the role of serotonin in sleep-disordered breathing [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1483. doi:10.3390/ijms25031483
- [11] Shayesteh S, Guillemain GJ, Rashidian A, et al. 1-Methyl tryptophan, an indoleamine 2, 3-dioxygenase inhibitor, attenuates cardiac and hepatic dysfunction in rats with biliary cirrhosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 908: 174309. doi:10.1016/j.ejphar.2021.174309
- [12] Dorochoew E, Kraus N, Chenuaux-Repond N, et al. Differential lipidomics, metabolomics and immunological analysis of alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12): 10351. doi:10.3390/ijms241210351
- [13] Rojas IY, Moyer BJ, Ringelberg CS, et al. Kynurenine-induced aryl hydrocarbon receptor signaling in mice causes body mass gain, liver steatosis, and hyperglycemia [J]. *Obesity*, 2021, 29(2): 337-349. doi:10.1002/oby.23065
- [14] Yang RN, Gao N, Chang Q, et al. The role of IDO, IL-10, and TGF- β in the HCV-associated chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma [J]. *J Med Virol*, 2019, 91(2): 265-271. doi:10.1002/jmv.25083
- [15] Kiens O, Taalberg E, Ivanova V, et al. The effect of obstructive sleep apnea on peripheral blood amino acid and biogenic amine metabolome at multiple time points overnight [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 10811. doi:10.1038/s41598-021-88409-y
- [16] Lam CS, Li JJ, Tipoe GL, et al. Monoamine oxidase A upregulated by chronic intermittent hypoxia activates indoleamine 2, 3-dioxygenase and neurodegeneration [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0177940. doi:10.1371/journal.pone.0177940
- [17] Ho V, Crainiceanu CM, Punjabi NM, et al. Calibration model for apnea-hypopnea indices: impact of alternative criteria for hypopneas [J]. *Sleep*, 2015, 38(12): 1887-1892. doi:10.5665/sleep.5234
- [18] Chung KF. Use of the Epworth Sleepiness Scale in Chinese patients with obstructive sleep apnea and normal hospital employees [J]. *J Psychosom Res*, 2000, 49(5): 367-372. doi:10.1016/s0022-3999(00)00186-0
- [19] 李莹滢, 林蒙蒙, 曹波, 等. 免疫应激介导的淫羊藿苷协同补骨脂甲素致特异质肝损伤的拟靶向代谢组学研究 [J]. *科学通报*, 2023, 68(33): 4570-4584. doi: 10.1360/TB-2023-0675
- LI Yingying, LIN Mengmeng, CAO Bo, et al. Investigation of synergistic induction of idiosyncratic drug-induced liver injury by Bavachin and Icarin under immunological stress conditions using pseudotargeted metabolomics [J]. *Chinese Science Bulletin*, 2023, 68(33): 4570-4584. doi: 10.1360/TB-2023-0675
- [20] Zhang L, Zhang XL, Meng H, et al. Obstructive sleep apnea and liver injury in severely obese patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Schlaf Atmung*, 2020, 24(4): 1515-1521. doi:10.1007/s11325-020-02018-z
- [21] Di Sessa A, Messina G, Bitetti I, et al. Cardiometabolic risk profile in non-obese children with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Eur J Pediatr*, 2022, 181(4): 1689-1697. doi:10.1007/s00431-021-04366-8
- [22] Tang HY, Lv FR, Zhang P, et al. The impact of obstructive sleep apnea on nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1254459. doi:10.3389/fendo.2023.1254459
- [23] 王海鹏, 邹娟娟, 高春苗, 等. OSAHS 慢性间歇性低氧大鼠模型的建立及意义 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2021, 59(2): 7-13. doi: 10.6040/j.issn.1671-7554.0.2020.1469
- WANG Haipeng, ZOU Juanjuan, GAO Chunmiao, et al. Construction and significance of a rat model of OSAHS with chronic intermittent hypoxia [J]. *Journal of Shandong University(Health Sciences)*, 2021, 59(2): 7-13. doi: 10.6040/j.issn.1671-7554.0.2020.1469
- [24] Zhang HN, Peng L, Wang YF, et al. Extracellular vesicle-derived miR-144 as a novel mechanism for chronic intermittent hypoxia-induced endothelial dysfunction [J]. *Theranostics*, 2022, 12(9): 4237-4249. doi:10.7150/thno.69035
- [25] Mohamed B, Yarlagaadda K, Self Z, et al. Obstructive sleep apnea and stroke: determining the mechanisms behind their association and treatment options [J]. *Transl Stroke Res*, 2024, 15(2): 239-332. doi:10.1007/s12975-023-01123-x
- [26] Baguet JP, Barone-Rochette G, Tamisier R, et al. Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2012, 9(12): 679-688. doi:10.1038/nrcardio.2012.141