

基于孟德尔随机化探索阻塞性睡眠呼吸暂停和动脉粥样硬化的关系

马海钧¹,倪萍¹,段盈竹¹,梁健¹,张欢¹,于游²,康唯佳¹,于睿¹

1. 辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属第二医院

摘要:目的 本研究旨在通过孟德尔随机化探究阻塞性睡眠呼吸暂停和动脉粥样硬化的因果关系。方法 在 IEU Open GWAS (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>) 网站所公开的数据中选取阻塞性睡眠呼吸暂停和动脉粥样硬化不同亚型的全基因组关联分析。通过逆方差加权法 (inverse - variance weighted, IVW)、MR - Egger 回归、简单模式 (simple mode)、加权模型 (weighted mode) 和加权中位数法 (weight median) 来判定两者之间的因果关联,采用多种敏感性分析和计算 F 值对结果的准确性进行校验。结果 研究纳入了 5 个与阻塞性睡眠呼吸暂停强相关的单核苷酸多态性 (Single nucleotide polymorphism, SNP), F 值均大于 10。IVW 法结果显示:冠状动脉粥样硬化 ($OR:1.321, 95\% CI:1.150 \sim 1.518, P=8.3 \times 10^{-5}$), 具有显著统计学意义;脑动脉粥样硬化 ($OR:0.331, 95\% CI:0.071 \sim 1.536, P=0.158$);外周动脉粥样硬化 ($OR:1.204, 95\% CI:0.962 \sim 1.508, P=0.106$), 均 $P>0.05$ 不存在统计学意义。异质性检验、水平多效性分析、敏感性分析和 MR - PRESSO 分析结果使孟德尔随机化分析的因果关系更加可靠。结论 阻塞性睡眠呼吸暂停与冠状动脉粥样硬化之间存在因果关联,且呈正相关;阻塞性睡眠呼吸暂停与脑动脉粥样硬化和外周动脉粥样硬化之间不存在因果关系;反向 MR 分析未发现选取的动脉粥样硬化与阻塞性睡眠呼吸暂停存在因果关联。

关键词:孟德尔随机化;阻塞性睡眠呼吸暂停;动脉粥样硬化;冠状动脉粥样硬化

中图分类号:R543 文献标志码:A 文章编号:1003 - 8507(2025)02 - 355 - 07

DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202401266

Exploring the relationship between obstructive sleep apnea and atherosclerosis based on Mendelian randomization

MA Hai - jun*, NI Ping, DUAN Ying - zhu, LIANG Jian, ZHANG Huan, YU You, KANG Wei - jia, YU Rui

* Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110847, China

Abstract: Objective To explore the causal relationship between obstructive sleep apnea and atherosclerosis which is not clear through Mendelian randomization. **Methods** Genome - wide associations of different subtypes of obstructive sleep apnea and atherosclerosis were selected from the data published on the IEU Open GWAS (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>) website. Inverse variance weighting method (IVW), MR - Egger regression, simple model, weighted model and weighted median method were used to determine the causal correlation between them. A variety of sensitivity analysis and calculating F values were used to verify the accuracy of the results. **Results** Five single nucleotide polymorphisms (Single nucleotide polymorphism, SNP) strongly associated with obstructive sleep apnea were included in the study, and the F values were all greater than 10. The results of IVW method showed that coronary atherosclerosis ($OR:1.321, 95\% CI:1.150 - 1.518, P=8.3 \times 10^{-5}$) had significant statistical significance, while cerebral atherosclerosis ($OR:0.331, 95\% CI:0.071 - 1.536, P=0.158$) and peripheral atherosclerosis ($OR:1.204, 95\% CI:0.962 - 1.508, P=0.106$) had no statistical significance. The results of heterogeneity test, horizontal multiplicity analysis, sensitivity analysis and MR - PRESSO analysis made the causal relationship of Mendelian randomized analysis more reliable. **Conclusion** There is a causal correlation between obstructive sleep apnea and coronary atherosclerosis, and there is a positive correlation between obstructive sleep apnea and coronary atherosclerosis; there is no causal relationship between obstructive sleep apnea and cerebral atherosclerosis and peripheral atherosclerosis; reverse MR analysis found no causal correlation between selected atherosclerosis and obstructive sleep apnea.

Keywords: Mendelian randomization; Obstructive sleep apnea; Atherosclerosis; Coronary atherosclerosis

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82274494);辽宁省科学技术计划项目(2023JH2/101600030)

作者简介:马海钧(2000—),男,硕士在读,研究方向:中西医结合防治心血管疾病

通信作者:于睿, E - mail: yurui1969@163.com

动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS) 是一类涉及到大、中动脉的慢性进行性的血管炎性病变, 主要在血管内壁下发生脂质沉积, 形成纤维脂肪病变, 降低动脉弹性使动脉管腔狭窄^[1]。AS 是许多缺血性心血管疾病的病理基础, 在世界范围内很多不良心血管事件的发生和病死率均与 AS 形成有关^[2]。根据《中国心血管健康与疾病报告 2022》显示中国心血管病 (cardiovascular diseases, CVD) 患病率处于持续上升阶段。推算 CVD 现患人数 3.3 亿, 其中冠状动脉粥样硬化性心脏病 1139 万, 且中国城乡居民冠心病死亡率呈上升趋势, 造成了较大的社会和经济负担^[3], 防治 AS 至关重要。目前 AS 形成和发展的危险因素很多, 例如吸烟、衰老、肥胖、高血压、糖尿病等。聚焦于危险因素对于 AS 变化的影响, 可以为 AS 的防治和机制研究提供一定的理论支持。

阻塞性睡眠呼吸暂停 (Obstructive sleep apnea, OSA) 是一种非常普遍的睡眠呼吸障碍, 指在睡眠过程中上气道反复发生完全或部分阻塞而引起的打鼾、自主神经功能紊乱、睡眠片段化和间接性缺氧^[4]。一项国外报道称大约 10% ~ 20% 的中老年人正在受 OSA 困扰且 OSA 患病率逐年提升^[5], 我国的 OSA 患者数量为世界第一。OSA 是一种重要的公共卫生问题, 能够引起并加重循环系统、神经系统、代谢障碍等疾病, 尤其与心血管疾病患者的发病率和死亡率增加有关^[6]。

在临床中观察到一部分动脉粥样硬化患者同时合并了阻塞性睡眠呼吸暂停, 经文献检索与分析后发现两者之间的观察性研究较少, 且存在样本量小和选择偏倚等问题, 结果受到影响并不可靠^[7]。观察性流行病学研究容易出现混淆、反向因果关系和各种偏倚, 导致暴露对于结局的因果关系并不十分可靠^[8]。孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 是一种利用与暴露密切相关的遗传变异来产生更可靠的证据的方法^[9]。它使用单核苷酸多态性 (Single nucleotide polymorphism, SNP) 作为工具变量 (IV), 用来推断暴露和结局之间的因果关系, 能够最小化混杂因素和反向因果关系的偏差^[10], 是一种天然的随机对照试验, 比传统的观察性研究更具优势。MR 还提供了多种敏感性分析的检验方法, 对结果进行多重验证校对。本研究旨在利用孟德尔随机化探讨阻塞性睡眠呼吸暂停和动脉粥样硬化是否存在因果关系, 为动脉粥样硬化发病机制研究提供新的可靠的生物信息学证据, 为临床疾病诊疗提供新思路。

1 材料和方法

1.1 研究设计 MR 研究须满足三个核心假设:(1)

工具变量必须与暴露因素 OSA 强相关。(2) 工具变量不能和任何潜在的混杂因素相关。(3) 工具变量只能通过唯一途径暴露因素 OSA 来影响结局 AS, 具体关联见图 1。本研究采用两样本孟德尔随机化方法探讨阻塞性睡眠呼吸暂停和动脉粥样硬化的因果关系。暴露因素为 OSA。结局我们选取了 AS 的不同亚型, 主要包括冠状动脉粥样硬化 (Coronary atherosclerosis, CoAS)、脑动脉粥样硬化 (Cerebral atherosclerosis, CeAS) 和外周动脉粥样硬化 (Peripheral atherosclerosis, PAS)。IV 的筛选的参数设置为: 选择与 OSA 相关的且显著性 $P < 5 \times 10^{-8}$ 的 SNPs, 设置连锁不平衡参数 ($r^2 = 0.001$), 物理遗传距离 (kb = 10 000)。通过 Phenoscanner 数据库查询, 剔除不满足核心假设(2)的 SNPs。 F 检验挑选 $F > 10$ 的工具变量, 以排除弱工具变量偏倚^[11]。 F 值计算公式如下:

$$F = \frac{N - K - 1}{K} \times \frac{R^2}{1 - R^2}$$

其中 N 表示全基因组关联分析 (Genome - Wide Association Studies, GWAS) 中的样本量, k 表示工具变量的个数, R^2 表示工具变量解释暴露因素的程度。

$$R^2 = 2 \times (1 - MAF) \times MAF \times \beta^2$$

其中 MAF 表示等位基因的频率 (Minor allele frequency), β 表示 SNP 对暴露因素的效应值。

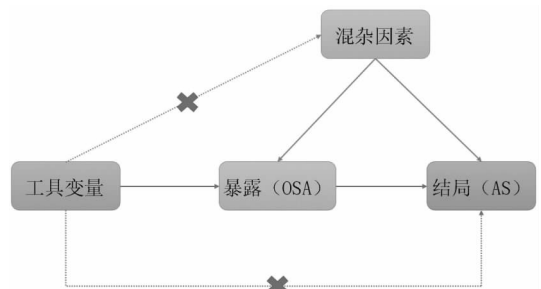


图 1 孟德尔随机化三大核心假设

Fig. 1 The Three Core Assumptions of Mendelian Randomization

1.2 数据来源 研究所用数据集均从公开发表的网站 IEU Open GWAS (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>) 上面获取。使用 FinnGen Study 最近发表的 GWAS 中与 OSA 相关的已发表遗传变异^[12] 作为暴露变量。该 GWAS 包括 217 955 人, 其中 16 761 名 OSA 患者使用芬兰全国卫生登记处确定。OSA 是根据国际疾病分类第十次修订版 (ICD - 10) 和第九次修订版 (ICD - 9) 代码 (ICD - 10: G47.3, ICD - 9: 3472A) 诊断的。结局变量 AS 相关的数据也从 FinnGen 数据库相关的研究中获取。包括三种不同亚型的 AS: CoAS 汇总数据样本量为 211 203 人, 其中病例数 23 363 人, 对照数 187 840 人。CeAS 的样本量为 203 172 人, 病例数

104, 对照数 203 068 人。PAS 的样本量为 168 832 人, 病例数 6 631 人, 对照数 162 201 人。本研究暴露和结局均采用 FinnGen 数据库, 为了保证研究结果的严谨性, 查询数据库 (<https://risteys.finregistry.fi/>) 检

索 finn - b - G6_SLEEPAPNO 数据集的全部信息及与其他终点事件的关系, 并计算样本重叠率, 偏倚大小及 1 类错误的百分比。所用数据集的 GWAS ID 及简要信息见表 1。

表 1 样本基本信息

Table 1 Basic Information of Sample

疾病	GWAS ID	年份	人口	样本量	病例数	对照数	SNPs 数量
阻塞性睡眠呼吸暂停	finn - b - G6_SLEEPAPNO	2021	欧洲人	217 955	16 761	201 194	16 380 465
冠状动脉粥样硬化	finn - b - I9_CORATHER	2021	欧洲人	211 203	23 363	187 840	16 380 402
脑动脉粥样硬化	finn - b - I9_CERATHER	2021	欧洲人	203 172	104	203 068	16 380 447
外周动脉粥样硬化	finn - b - DM_PERIPHATHERO	2021	欧洲人	168 832	6 631	162 201	16 380 247

1.3 研究方法

1.3.1 孟德尔随机化分析 本研究拟采用五种孟德尔随机化方法进行 OSA 和不同亚型 AS 之间的因果判定, 包括逆方差加权法 (inverse - variance weighted, IVW)、MR - Egger 回归、简单模式 (simple mode)、加权模型 (weighted mode) 和加权中位数法 (weight median)。研究将逆方差加权法作为主分析方法, 用来判定暴露和结局之间的因果关联^[12], IVW 法特点是利用结局方差的倒数作为权重来进行拟合同时不需要考虑截距项是否为 0, 存在的偏倚相对最小^[12-13]。其他四种方法作为 IVW 法的补充证据。当 IVW 法 $P < 0.05$ 时, 差异具有显著统计学意义, 本研究认为暴露和结局之间存在因果关系。当 $OR > 1$ 时, 认定暴露和结局之间呈正相关, 暴露是结局的危险因素。

1.3.2 异质性检验、敏感性分析、水平多效性分析 异质性检验主要用于检验工具变量之间是否存在较大差异。使用 Cochran Q 检验来判断 IVW 模型和 MR - Egger 回归模型的异质性。当 $P < 0.05$ 时, 存在异质性, 会对孟德尔随机化结果造成一定影响。敏感性分析使用留一法 (Leave - one - out) 检测。留一法是逐个剔除 SNP 后发现是否有非特异性的 SNP 影响主效应, 识别离群值。使用 Egger - intercept 法作为检测

基因水平多效性的主要方法, 为了检验遗传变异是否通过核心假设 3 以外的途径影响结局。当 $P < 0.05$ 时, 代表存在水平多效性。

1.3.3 MR - PRESSO 分析 使用 MR - PRESSO 分析进行全局的多效性残差和异质性分析, 评估离群值对于暴露和结局之间关联的影响并且校正剔除离群值。

1.3.4 反向 MR 分析 为了使研究更加全面, 本文还探讨了 AS 是否与 OSA 有因果关联, 进行反向 MR 分析。采用上述分析方法和多种敏感性分析, 暴露因素选用三种不同部位的 AS, 以 OSA 作为结局进行评估。

工具变量的选择和孟德尔随机化分析方法, 使用的是 R 4.2.2 版本以及 TwoSample MR 和 MRPRESSO 软件包。

2 结果

2.1 工具变量的选择及 F 值检验 本次从数据集 finn - b - G6_SLEEPAPNO 筛选到与暴露 OSA 强相关的工具变量共有 5 个。经查询 5 个 SNPs 与已知的混杂因素不具有相关性。F 统计量的范围 100.985 5 ~ 223.423 7, 均大于 10, 不存在弱工具变量。分别是 rs10507084、rs10928560、rs142006783、rs4837016 和 rs9937053 全部纳入。SNPs 具体信息见下方表 2。

表 2 SNPs 具体信息

Table 2 Specific Information of SNPs

SNP	effect_allele. exposure	other_allele. exposure	beta. exposure	Se. exposure	eaf. exposure	P	F
rs10507084	T	C	0.109	0.016	0.179	2.797×10^{-11}	151.547
rs10928560	T	C	-0.088	0.016	0.195	2.802×10^{-8}	105.710
rs142006783	C	T	0.178	0.033	0.038	4.813×10^{-8}	100.985
rs4837016	A	G	-0.071	0.013	0.466	1.527×10^{-8}	108.406
rs9937053	A	G	0.102	0.013	0.430	4.319×10^{-16}	223.424

2.2 孟德尔随机化分析结果 本研究使用五种 MR

方法探究 OSA 与 AS 不同亚型的因果关系, 其中 OSA

与 CoAS 存在因果关系,与 CeAS 和 PAS 不存在因果关联,见森林图 2,IVW 法的结果作为因果关联的主要判定依据。IVW 法结果表示:CeAS ($OR:0.331, 95\% CI:0.071 \sim 1.536, P=0.158$);PAS($OR:1.204, 95\% CI:0.962 \sim 1.508, P=0.106$),均 $P>0.05$ 不存在统计学意义。CoAS ($OR:1.321, 95\% CI:1.150 \sim 1.518, P=8.3 \times 10^{-5}$),具有显著统计学意义,其他四种分析方法结果为:MR - Egger 法 ($OR:1.294, 95\% CI:0.722 \sim 2.318, P=0.45$); Simple mode 法 ($OR, 1.274, 95\% CI:1.028 \sim 1.580, P=0.101$); Weighted median 法 ($OR:1.309, 95\% CI:1.103 \sim 1.554, P=0.002$); Weighted mode 法 ($OR:1.288, 95\% CI:1.041 \sim 1.592, P=0.08$),四种分析方法总体效应方向与 IVW 法分析性结果效应方向一致,可视化见散点图 3。结果表明 OSA 与 CoAS 呈正相关,OSA 是 CoAS 的风险因素。为了使阳性结果更具严谨性,研究对样本重叠造成的偏倚和 1 类错误的百分比进行了计算。结果显示 CoAS 和 OSA 的样本重叠率为 9.04%,样本

重叠带来的偏倚小于 0.001,1 类错误的百分比为 0.05。有研究显示使用小于 10% 的样本重叠率的数据进行亚群分析,可以保留全样本亚群分析的 90% 的统计功效^[14]。故本研究结果真实准确,不受样本重叠的影响。

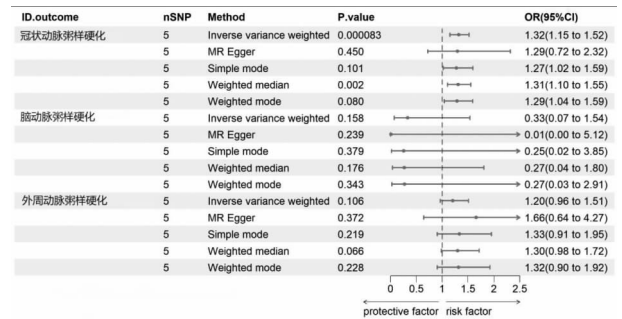


图 2 OSA 与 3 种不同亚型 AS 的五种 MR 法分析结果
Fig. 2 Analysis Results of Five MR Methods for OSA and Three Different Subtypes of AS

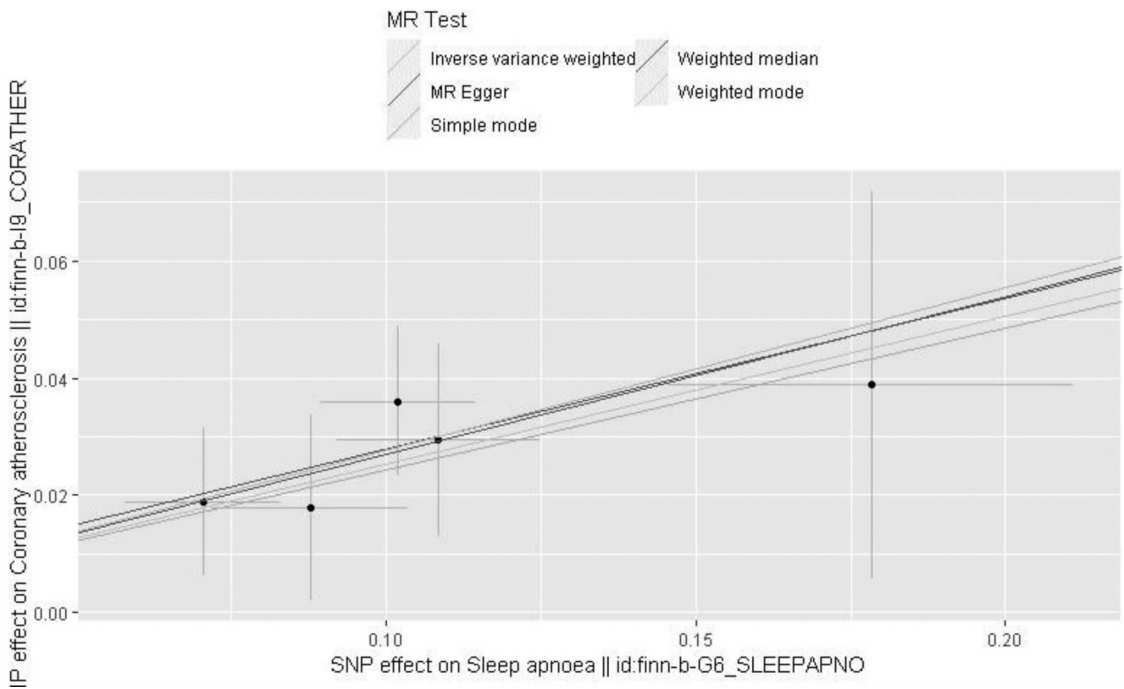


图 3 OSA 与 CoAS 因果效应散点图
Fig. 3 Scatter Plot of Causal Effects between OSA and CoAS

2.3 异质性检验、敏感性分析、水平多效性分析结果

根据 MR 分析结果,接下来对 OSA 和 CoAS 的因果关联进行检验。基于异质性结果,IVW 法的 Cochran Q 检验值 = 0.642, $P=0.887$, MR - Egger 法的 Cochran Q 检验值 = 0.647, $P=0.958$,均无统计学意义,表明结果未受到异质性的影响。敏感性分析采用“Leave - one - out”法。发现逐个剔除 SNP 后,所得结果均 $P < 0.05$,

表明不存在会对因果关系估计结果产生影响的非特异性 SNP,可视化结果见图 4 “Leave - one - out”法结果森林图。水平多效性分析结果显示使用 Egger - intercept 法得出 $P=0.947$, Egger 截距与 0 无统计学差异,表明水平多效性不会对因果关系结果造成偏倚。以上三种敏感性分析均证明 OSA 是 CoAS 的风险因素这一结果更加稳健可靠。

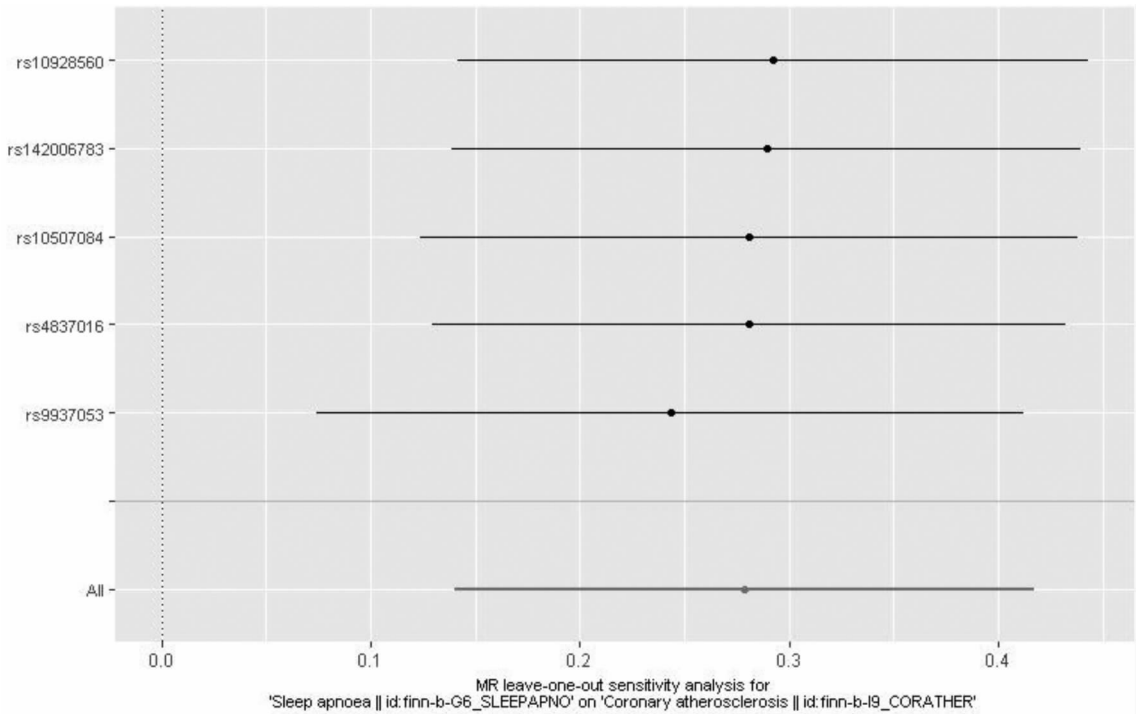


图 4 “Leave - one - out”法结果森林图

Fig. 4 Forest Plot of the "Leave - one - out" Method Results

2.4 MR - PRESSO 分析结果 最后对 OSA 和 CoAS 因果关系进行 MR - PRESSO 分析,结果 $P = 0.082$,全局分析结果一致,不存在离群值变量。充分肯定了暴露因素 OSA 与结局 CoAS 之间的关联是严谨可靠的。

2.5 反向 MR 分析结果 利用上述方法,筛选得到与暴露 CoAS 强相关 SNPs 共 31 个,6 个与 PAS 相关的 SNPs,未筛选到与 CeAS 相关的 SNPs。根据反向 MR 随机化结果显示 CoAS 和 PAS 均不与 OSA 构成因果关系,具体结果如图 5 所示。

ID.exposure	nSNP	Method	P-value	OR(95%CI)
冠状动脉粥样硬化	31	Inverse variance weighted	0.694	1.01(0.96 to 1.07)
	31	MR Egger	0.857	1.01(0.89 to 1.16)
	31	Simple mode	0.530	0.96(0.83 to 1.10)
	31	Weighted median	0.355	0.97(0.90 to 1.04)
	31	Weighted mode	0.548	0.97(0.88 to 1.07)
外周动脉粥样硬化	6	Inverse variance weighted	0.531	1.02(0.95 to 1.10)
	6	MR Egger	0.799	1.05(0.74 to 1.50)
	6	Simple mode	0.991	1.00(0.88 to 1.14)
	6	Weighted median	0.715	1.02(0.93 to 1.11)
	6	Weighted mode	0.949	1.00(0.90 to 1.12)

图 5 CoAS 和 PAS 与 OSA 的 MR 分析结果森林图

Fig. 5 Forest plot of the MR analysis results between CoAS and PAS with OSA

工具变量偏倚,不会对 MR 估计结果造成影响。MR 分析结果显示,OSA 只与 CoAS 构成因果关系,能增加 CoAS 风险,OSA 患者患有 CoAS 的风险跟正常人相比会提高约 32%。本研究 MR 分析结果,为临床上 OSA 患者同时合并 CoAS 提供了医学证据,可以作为 OSA 与 CoAS 之间基础机制研究的导向。要深入探索两者之间的机制,为临床干预提供新思路新靶点。

研究证据表明,OSA 患者发生 CoAS 的风险明显升高,是冠心病的独立危险因素^[15]。Turmel 和 Tan 等人^[16-17]的两项研究发现 OSA 与 CoAS 斑块体积存在关联,且呈正相关;与无或轻 OSA 患者相比,中至重度 OSA 患者冠状动脉内动脉粥样硬化体积更大。现如今发现在 AS 斑块中高度表达的内皮细胞特异性分子 1 (Endothelial cell specific molecules - 1, ESM - 1) 已经被认为是内皮细胞障碍的新型标志物^[18-19]。Sun 等人^[20]的研究发现,ESM - 1 可以作为 OSA 患者是否患有 CoAS 的标志物,他们的结果表明,OSA 可能通过影响内皮细胞使功能紊乱来介导 CoAS 的发生。

OSA 还可以影响多种机制导致 CoAS 的发生。OSA 的形成包括结构和功能两方面的改变。OSA 患者的咽腔均存在一定程度的狭窄;睡眠时,上气道肌肉及其调节神经受损发为 OSA。OSA 的特征是睡眠期间上气道反复阻塞,导致间歇性缺氧(IH)。IH 现

3 讨论

本研究前期经过严格筛选共纳入 5 个与 OSA 相关的 SNPs 均满足三大核心假设,且 $F > 10$,不存在弱

在被认为是导致 OSA 相关合并症发病机制的潜在重要因素^[21]。OSA 通常被认为是一种与肥胖密切相关的疾病,大多数病态肥胖患者患有 OSA^[22]。肥胖患者主要增加上呼吸道周围软组织,脂肪组织增加会导致呼吸道狭窄,呼吸功能障碍进一步加重,机体出现严重的 IH,可以诱发氧化应激产生活性氧(ROS)。ROS 通过引发炎症级联反应促进生成促炎因子(如 TNF- α 、IL-6、CRP 等)和粘附分子,丰富的促炎细胞因子和炎症反应来参与 CoAS 过程^[23]。OSA 可以改变患者的代谢状态,显著增加代谢综合征的发生率,IH 会诱导葡萄糖代谢异常,糖脂代谢紊乱会加重冠心病患者 CoAS 程度^[24]。Song 等人^[25]在实验研究中发现选择性抑制内皮细胞 NF- κ B 信号传导可以减轻小鼠由于 IH 诱导的动脉粥样硬化。另外,Imamura 等^[26]发现 IH 可以激活巨噬细胞中 IKK- β -NF- κ B 途径转化成泡沫细胞,泡沫细胞的形成对于 CoAS 有着重要的作用。循环中的外泌体水平还可能被 IH 改变,促进内皮细胞的通透性和功能障碍使 AS 形成^[27]。研究发现 IH 诱导的内皮细胞功能障碍中血清外泌体 miR-210 水平显著增高,并且 miR-210 与 AS 紧密相关^[28-29]。由此可见 OSA 可以通过介导氧化应激、炎症反应、血管内皮细胞功能障碍和代谢紊乱等多途径影响 CoAS。

本研究结果所示 OSA 仅仅与 CoAS 存在因果关系,原因可能在于不同部位动脉解剖结构不同且需氧量和耗氧量也不同。既往有研究发现 OSA 与 CoAS 和 PAS 存在相关性^[30-31],与本研究结果相悖。推测可能由于相关报道的临床研究规模较小、数量较少和样本量偏小,所得结果存在一定的偏倚,缺乏严谨可靠性。

后续还可以进一步拓展分析,将血脂、血糖水平、炎症因子作为中介因素进行中介 MR,以便于更好的对 OSA 患者病情分级管理。

本研究的优点和创新性:我们的研究首次使用孟德尔随机化方法探讨 OSA 和全身多部位 AS 之间的因果关系并证明了 OSA 是 CoAS 的风险因素。研究的思路和结果是对目前已有研究两者关联的一个重要补充。在临床预防、诊疗疾病中具有一定的价值。OAS 患者要注意预防 CoAS 的发生,降低心血管事件的发生和死亡率,注意控制 CoAS 发生的危险因素,起到未病先防的作用。

本研究还存在一定的局限性:(1)使用的数据集纳入对象均为欧洲血统,研究结果可能不具有普适性。(2)研究只讨论了 OSA 与全身 3 种部位的动脉粥样硬化,公开网站数据不全如缺少主动脉、颈动脉粥样硬化数据集。(3)数据集所包含的 SNPs 较少不

能使用,使得研究所得阴性结果缺乏严谨性。

综上所述本研究利用孟德尔随机化法探索了阻塞性睡眠呼吸暂停与动脉粥样硬化的因果关系。证明了阻塞性睡眠呼吸暂停与冠状动脉粥样硬化存在因果关系且呈正相关;但是尚未找到证据说明与脑动脉粥样硬化和外周动脉粥样硬化之间的因果关系。反向 MR 分析表明 AS 和 OSA 之间不存在因果效应。本结论还需要接受大量的临床观察研究和动物实验研究来进一步检验。临床医师应当对 OSA 患者进行全面对症治疗,改变生活方式提早预防或延缓 CoAS 的发生发展。CoAS 患者也应尽早进行 OSA 筛查,一旦出现 OSA 要及早干预治疗以防止出现或加重 CoAS 程,防止患者病情加重,提高患者生存质量。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Perrotta I. Atherosclerosis: from molecular biology to therapeutic perspective 2.0 [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(23): 15158.
- [2] Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis [J]. Nature Reviews Disease Primers, 2019, 5(1): 56.
- [3] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要 [J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 583-612. The 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]. Chinese Circulation Journal, 2023, 38(6): 583-612. (In Chinese)
- [4] Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, et al. Obstructive sleep apnea in cardiovascular disease: a review of the literature and proposed multidisciplinary clinical management strategy [J]. Journal of the American Heart Association, 2019, 8(1): e010440.
- [5] Ong JC, Crawford MR, Wallace DM. Sleep apnea and insomnia: emerging evidence for effective clinical management [J]. CHEST, 2021, 159(5): 2020-2028.
- [6] Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, et al. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study [J]. Sleep, 2008, 31(8): 1079-1085.
- [7] Chen LW, Zou SJ, Wang JH. Association of obstructive sleep apnea syndrome (OSA/OSAHS) with coronary atherosclerosis risk: systematic review and Meta-Analysis [J]. Computational and Mathematical Methods in Medicine, 2022, 2022: 8905736.
- [8] Liu D, Meng XN, Tian QY, et al. Vitamin D and multiple health outcomes: an umbrella review of observational studies, randomized controlled trials, and Mendelian randomization studies [J]. Advances in Nutrition, 2022, 13(4): 1044-1062.
- [9] Davey smith G, Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies [J]. Human Molecular Genetics, 2014, 23(R1): R89-R98.
- [10] Huang DQ, Lin SQ, He JT, et al. Association between COVID-19 and telomere length: A bidirectional Mendelian randomization study [J]. Journal of Medical Virology, 2022, 94(11): 5345-5353.
- [11] Levin MG, Judy R, Gill D, et al. Genetics of height and risk of

- atrial fibrillation; A Mendelian randomization study [J]. PLOS Medicine, 2020, 17(10): e1003288.
- [12] Xu JW, Zhang SY, Tian Y, et al. Genetic causal association between Iron status and osteoarthritis: atwo - sample Mendelian randomization[J]. Nutrients, 2022, 14(18): 3683.
- [13] Burgess S, Bowden J, Fall T, et al. Sensitivity analyses for robust causal inference from Mendelian randomization analyses with multiple genetic variants[J]. Epidemiology, 2017, 28(1): 30 - 42.
- [14] Pierce BL, Burgess S. Efficient design for Mendelian randomization studies: subsample and 2 - sample instrumental variable estimators [J]. American Journal of Epidemiology, 2013, 178(7): 1177 - 1184.
- [15] O'donnell C, O' Mahony AM, Menicholas WT, et al. Cardiovascular manifestations in obstructive sleep apnea; current evidence and potential mechanisms[J]. Polish Archives of Internal Medicine, 2021, 131(6): 550 - 560.
- [16] Tan A, Hau W, Ho HH, et al. OSA and coronary plaque characteristics[J]. CHEST, 2014, 145(2): 322 - 330.
- [17] Turmel J, Sériès F, Boulet LP, et al. Relationship between atherosclerosis and the sleep apnea syndrome; an intravascular ultrasound study [J]. International Journal of Cardiology, 2009, 132(2): 203 - 209.
- [18] Lassalle P, Molet S, Janin A, et al. ESM - 1 is a novel human endothelial cell - specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines [J]. Journal of Biological Chemistry, 1996, 271(34): 20458 - 20464.
- [19] Kanbay A, Ceylan E, Caliskan M, et al. Endocan; a novel predictor of endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome[J]. CHEST, 2016, 149(4 Supplement): A588.
- [20] Sun HL, Fang F, Li K, et al. Circulating ESM - 1 levels are correlated with the presence of coronary artery disease in patients with obstructive sleep apnea[J]. Respiratory Research, 2019, 20(1): 188.
- [21] Mochol J, Gawrys J, Gajecki D, et al. Cardiovascular disorders triggered by obstructive sleep apnea - A focus on endothelium and blood components[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(10): 5139.
- [22] Light M, McCowen K, Malhotra A, et al. Sleep apnea, metabolic disease, and the cutting edge of therapy[J]. Metabolism, 2018, 84: 94 - 98.
- [23] Li YE, Ren J. Association between obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases[J]. Acta Biochimica et Biophysica Sinica, 2022, 54(7): 882 - 892.
- [24] André S, Andreozzi F, Van Overstraeten C, et al. Cardiometabolic comorbidities in obstructive sleep apnea patients are related to disease severity, nocturnal hypoxemia, and decreased sleep quality. Respiratory Research, 2020, 21(1): 35.
- [25] Song DM, Fang GQ, Mao SZ, et al. Selective inhibition of endothelial NF - κ B signaling attenuates chronic intermittent hypoxia - induced atherosclerosis in mice [J]. Atherosclerosis, 2018, 270: 68 - 75.
- [26] Imamura T, Poulsen O, Haddad GG. Intermittent hypoxia induces murine macrophage foam cell formation by IKK - β - dependent NF - κ B pathway activation[J]. Journal of Applied Physiology, 2016, 121(3): 670 - 677.
- [27] Cai PY, Zheng YL, Zhou YF, et al. Research progress on the role of exosomes in obstructive sleep apnea - hypopnea syndrome - related atherosclerosis [J]. Sleep Medicine Reviews, 2022, 66: 101696.
- [28] Shang FQ, Wang SC, Gongol B, et al. Obstructive sleep apnea - induced endothelial dysfunction is mediated by miR - 210 [J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2023, 207(3): 323 - 335.
- [29] Li Y, Yang CY, Zhang LL, et al. MicroRNA - 210 induces endothelial cell apoptosis by directly targeting PDK1 in the setting of atherosclerosis[J]. Cellular & Molecular Biology Letters, 2017, 22: 3.
- [30] Song TJ, Park JH, Choi KH, et al. Is obstructive sleep apnea associated with the presence of intracranial cerebral atherosclerosis? [J]. Sleep & Breathing, 2017, 21(3): 639 - 646.
- [31] Schaefer CA, Adam L, Weisser - Thomas J, et al. High prevalence of peripheral arterial disease in patients with obstructive sleep apnoea [J]. Clinical Research in Cardiology, 2015, 104(9): 719 - 726.

收稿日期:2024-01-16

读者·作者·编者

本刊对统计学符号的要求

按照 GB/T 3358.1 ~ 3-2009 《统计学术语》的有关规定, 统计学符号一律采用斜体排印。常用: (1) 样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} 或 mean (中位数英文叙述中用 M 或 median); (2) 标准差用英文小写 s 或大写 SD (限英文文献中); (3) 标准误用英文小写 $s_{\bar{x}}$ 或大写 SE (限英文文献中); (4) t 检验用英文小写 t ; (5) F 检验用英文大写 F ; (6) 卡方检验用希腊文小写 χ^2 ; (7) 相关系数用英文小写 r ; (8) 自由度用希腊文小写 ν 或 df (限英文文献中); (9) 概率用英文大写 P (P 值前应给出具体检验值, 如 t 值、 χ^2 值、 q 值等)。