

· 阻塞性睡眠呼吸暂停 ·

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 与肝损伤的关联及性别差异分析

陈理达¹ 黄杰凤² 陈公平² 曾爱明² 陈梦雪² 陈梦岚² 林其昌²¹福建医科大学附属漳州市医院呼吸与危重症医学科,漳州 363000;²福建医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科,福州 350000

通信作者:林其昌,Email: chang4e@126.com

【摘要】目的 探讨阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)与肝损伤的关联及性别差异。**方法** 将 2015 年 11 月至 2019 年 9 月在福建医科大学附属第一医院和漳州市医院就诊的 974 例 OSAHS 患者(轻中度 444 例,重度 530 例)和 111 例单纯性鼾症患者纳入研究。采用自制问卷通过面对面调查获取患者基本情况,对患者进行体格检查、睡眠监测和血液生化及肝功能指标检测。采用多因素 logistic 回归模型分析 OSAHS 与肝损伤的关联情况及性别差异。**结果** 研究对象年龄为(50±14)岁,其中男性 841 例(77.5%)。3 组总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、ALT/AST、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)、ALT 升高比例、AST 升高比例、肝损伤比例差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);总胆红素和碱性磷酸酶差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。调整混杂因素后,重度 OSAHS 与肝损伤呈正向关联 [$OR(95\%CI): 2.25(1.22\sim 4.14)$];按性别分组的亚组分析显示:调整混杂因素后,男性重度 OSAHS 与肝损伤呈正向关联 [$OR(95\%CI): 2.20(1.04\sim 4.65)$];女性 OSAHS 与肝损伤无关联,轻中度、重度 OSAHS 的 OR 值(95%CI)分别为 1.56(0.52~4.71)、2.07(0.64~6.75)。**结论** 男性重度 OSAHS 与肝损伤呈正向关联,女性 OSAHS 与肝损伤无关联。

【关键词】 睡眠呼吸暂停,阻塞性; 肝疾病; 性别因素; 转氨酶类; 横断面研究**基金项目:**国家自然科学基金(81900088、81870074、81900090)

Association and gender difference analysis of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and liver injury

Chen Lida¹, Huang Jiefeng², Chen Gongping², Zeng Aiming², Chen Mengxue², Chen Menglan², Lin Qichang²¹Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Zhangzhou Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Zhangzhou 363000, China; ²Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350000, China

Corresponding author: Lin Qichang, Email: chang4e@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation and sex difference between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) and liver injury. **Methods** A total of 974 OSAHS patients (444 cases of mild to moderate, 530 cases of severe) and 111 cases of simple snoring in the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University and Zhangzhou Municipal Hospital from November 2015 to September 2019 were included in the study. The basic information of the patients was obtained through face-to-face survey with self-made questionnaire, physical examination, sleep monitoring and blood biochemical and liver function index detection were carried out among the included subjects. Multiple logistic regression model was used to analyze the correlation between OSAHS and liver injury and the gender differences. **Results** The subjects were (50±14) years old,

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210617-01371

收稿日期 2021-06-17 本文编辑 吕相征

引用本文:陈理达,黄杰凤,陈公平,等.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与肝损伤的关联及性别差异分析[J].中华医学杂志,2022,102(8):550-554. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210617-01371.



including 841 males (77.5%). Statistically significant differences in total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), fasting blood glucose, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), ALT/AST, gamma glutamyltransferase (GGT), the rate of elevated ALT, AST and liver injury were observed among the three groups (all P values <0.05). There was no significant difference in total bilirubin and ALP among all groups (all P values >0.05). Multivariate logistic regression showed that after adjusting for confounding factors, severe OSAHS was positively correlated with liver injury [OR (95%CI): 2.25 (1.22-4.14)]. Subgroup analysis by gender showed that severe OSAHS was positively correlated with liver injury in males [OR (95%CI): 2.20 (1.04-4.65)], but not in females, mild to moderate OSAHS [OR (95%CI): 1.56 (0.52-4.71)] or severe OSAHS [OR (95%CI): 2.07(0.64-6.75)], after adjusting for confounding factors. **Conclusion** Severe OSAHS is positively correlated with liver injury in males, while female OSAHS is not associated with liver injury.

【Key words】 Sleep apnea, obstructive; Liver diseases; Sex factors; Transaminases; Cross-sectional studies

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81900088, 81870074, 81900090)

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 是一种常见的系统性疾病,可引起全身多个系统和器官损害^[1]。OSAHS 可加重肝损伤和非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)^[2-4],进而导致肝硬化和肝细胞癌等不良结局。肥胖是 OSAHS 及肝损伤共同的重要危险因素,既往研究多基于肥胖人群探讨 OSAHS 与肝损伤的关系,样本量较小,未考虑性别差异且结论不一^[2-3]。本研究基于较大样本量临床资料探讨 OSAHS 与肝损伤的相关性及其性别差异,为 OSAHS 的诊治决策提供依据。

对象与方法

1. 对象:源自 2015 年 11 月至 2019 年 9 月因睡眠时打鼾等症状在福建医科大学附属第一医院睡眠障碍疾病诊治中心和漳州市医院睡眠监测室就诊的 1 447 例患者(包括 OSAHS 和单纯性鼾症)。纳入标准:OSAHS 患者纳入标准为:每夜 7 h 睡眠期间呼吸暂停及低通气反复发作 ≥ 30 次或睡眠呼吸暂停低通气指数 (apnea-hypopnea index, AHI) ≥ 5 次/h^[5],其中 AHI ≥ 5 次/h 且 <30 次/h 为轻中度, AHI ≥ 30 次/h 为重度;单纯性鼾症患者纳入标准为: AHI <5 次/h。排除标准为:①病毒性肝炎、自身免疫性肝病、肝硬化、药物性肝炎以及其他慢性肝脏疾病;②长期过量饮酒(乙醇摄入量:男性 >20 g/d, 女性 >10 g/d)^[6-7];③已确诊 OSAHS 并接受过相关治疗;④严重心肺疾病;⑤恶性肿瘤或近期有重大身体或精神创伤病史;⑥合并 OSAHS 以外的睡眠呼

吸紊乱疾病;⑦年龄 <18 岁。排除资料不完整 45 例、病毒性肝炎以及其他肝病 103 例、过量饮酒史 152 例、年龄 <18 岁 12 例、其他睡眠呼吸紊乱疾病 23 例、已确诊 OSAHS 并接受过相关治疗 56 例、严重心肺疾病及恶性肿瘤病 14 例(其中 43 例被排除的研究对象符合两项及以上的排除标准),最终将 974 例 OSAHS 患者(轻中度 444 例,重度 530 例)和 111 例单纯性鼾症患者纳入研究。本研究通过了两家医院伦理委员会的批准(批号分别为:2020-422 和 ChiCTR-OOB-15007253)。所有对象均签署了知情同意书。

2. 方法:(1)基本资料收集:采用自制问卷通过面对面调查获取患者吸烟情况、高血压、糖尿病、高脂血症患病情况及用药史,进行爱泼沃斯嗜睡量表 (Epworth Sleepiness Scale, ESS) 评分 (ESS 评分),测量平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP);体格检查包括测量对象身高、体重、颈围、腰围,计算体质指数。(2)睡眠监测:采用 P 系列多导睡眠呼吸监测系统(澳大利亚康迪公司)连续监测睡眠 7 h 以上,采集口(鼻)气流、脉搏血氧饱和度 (SpO₂)、胸腹呼吸运动、心电图、脑电图、眼动图、下颌肌电图、体位、腿动、鼾声、睡眠结构分析(包括睡眠分期以及各期时间占比)、觉醒次数等数据;计算 AHI、平均血氧饱和度 (mean oxygen saturation, MSaO₂)、最低血氧饱和度 (lowest oxygen saturation, LSaO₂)、夜间血氧饱和度低于 90% 时间指数 (the percentage of sleep time with SpO₂ $<90\%$, T90)、氧减指数 (oxygen desaturation index, ODI) 等指标。(3)生化指标检测:多导睡眠监测次日清晨采集空腹静脉血,采用 P800 型全自动生化分析仪(瑞士罗氏公司)测定肝

功能、空腹血糖、总胆固醇(total cholesterol, TC)、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)、甘油三酯(triglycerides, TG)和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)等指标。

3. 肝损伤的定义^[8]:将丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)或天门冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)升高定义为肝损伤。其中,ALT升高定义为男性>40 U/L,女性>31 U/L,AST升高则定义为男性>37 U/L,女性>31 U/L。

4. 统计学分析:采用SPSS 25.0软件进行统计学描述和分析。年龄、体质指数、颈围、腰围、ESS评分、MAP、TC、HDL-C、LDL-C、ALT、AST和ALP符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,3组间比较采用单因素方差分析。AHI、ODI、T90、LSaO₂、MSaO₂、TG、空腹血糖、ALT、AST、总胆红素和 γ -谷氨酰转肽酶(gamma glutamyltransferase, GGT)等变量不符合正态分布,以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用Kruskal-Wallis秩和检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用logistic回归模型分析OSAHS与肝损伤的关联,并进行性别亚组分析。双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 基本特征和睡眠参数:研究对象年龄为(50±14)岁,其中男性841例(77.5%)。单纯性鼾症、轻中度和重度OSAHS组患者年龄、男性占比、吸烟率、体质指数、颈围、腰围、MAP、降压治疗率、降糖治疗率和睡眠相关参数(AHI、ODI、T90、LSaO₂、MSaO₂和ESS评分)差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);降脂治疗率差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2. 血液生化指标和肝功能指标:3组TC、TG、LDL-C、空腹血糖、ALT、AST、ALT/AST、GGT、ALT升高比例、AST升高比例、肝损伤比例比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),其中单纯性鼾症组最低,重度OSAHS组最高。3组HDL-C差异也有统计学意义($P<0.05$),其中重度OSAHS组最低,单纯性鼾症组最高。各组总胆红素和ALP差异无统计学意义(均 $P>0.05$)(表2)。

3. OSAHS与肝损伤关联分析:调整年龄、吸烟史、体质指数、腰围、MAP、TG、HDL-C、LDL-C、空腹血糖和ESS评分因素后,重度OSAHS与肝损伤呈正向关联[OR(95%CI):2.25(1.22~4.14)],未观察到轻中度OSAHS与肝损伤存在关联[OR(95%CI):1.79(0.97~3.31)](表3)。

4. OSAHS与肝损伤关联的亚组分析:调整年

表1 3组患者基本特征和睡眠参数比较

特征	单纯性鼾症(111例)	轻中度OSAHS(444例)	重度OSAHS(530例)	F/χ^2 值	P 值
年龄(岁) ^a	49±15	53±15	49±14	9.41	<0.001
男性 ^b	66(59.5)	325(73.2)	450(84.9)	42.11	<0.001
降压治疗 ^b	36(32.4)	207(46.6)	201(37.9)	11.25	0.004
降糖治疗 ^b	10(9.0)	73(16.4)	51(9.6)	11.65	0.003
降脂治疗 ^b	7(6.3)	23(5.2)	32(6.0)	0.41	0.815
吸烟 ^b	19(17.1)	115(25.9)	174(32.8)	13.43	0.001
体质指数(kg/m ²) ^a	24.9±4.1	26.4±3.5	28.3±4.4	46.53	<0.001
颈围(cm) ^a	36.5±3.9	38.5±3.6	40.1±3.5	56.78	<0.001
腰围(cm) ^a	89.4±12.3	95.2±10.3	100.5±10.7	62.03	<0.001
AHI(次/h) ^c	3.2(1.7, 3.9)	15.0(9.9, 21.2)	53.0(39.3, 66.2)	882.21	<0.001
ODI(次/h) ^c	2.6(1.4, 4.9)	10.4(6.1, 16.4)	45.2(31.1, 63.3)	742.92	<0.001
T90(%) ^c	<0.1(<0.1, 0.3)	0.7(0.2, 2.4)	11.0(3.7, 31.0)	505.07	<0.001
LSaO ₂ (%) ^c	88.0(83.0, 90.0)	83.0(78.0, 86.0)	70.0(59.0, 78.0)	420.35	<0.001
MSaO ₂ (%) ^c	96.0(95.0, 97.0)	95.0(94.0, 96.0)	91.5(88.0, 94.0)	397.07	<0.001
ESS评分 ^a	5.3±3.8	6.7±4.7	9.3±5.3	49.73	<0.001
MAP(mmHg) ^a	96.2±11.5	97.1±12.0	100.8±12.6	13.88	<0.001

注:AHI为呼吸暂停低通气指数;ODI为氧减指数;T90为夜间血氧饱和度低于90%时间指数;LSaO₂为最低血氧饱和度;MSaO₂为平均血氧饱和度;ESS评分为爱泼沃斯嗜睡量表评分;MAP为平均动脉压;OSAHS为阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;^a $\bar{x} \pm s$; ^b例(%); ^c $M(Q_1, Q_3)$;

1 mmHg=0.133 kPa



表 2 3 组患者血液生化以及肝功能指标比较

项目	单纯性鼾症(111 例)	轻中度 OSAHS(444 例)	重度 OSAHS(530 例)	F/χ ² 值	P 值
TC(mmol/L) ^a	4.5±0.9	4.6±1.1	4.8±1.1	4.86	0.008
TG(mmol/L) ^b	1.3(0.9, 1.9)	1.5(1.1, 2.2)	1.7(1.3, 2.5)	27.10	<0.001
HDL-C(mmol/L) ^a	1.1±0.3	1.1±0.3	1.0±0.2	11.16	<0.001
LDL-C(mmol/L) ^a	2.8±0.8	3.0±0.9	3.1±0.9	6.57	0.001
FBG(mmol/L) ^b	4.9(4.5, 5.5)	5.1(4.6, 5.8)	5.2(4.7, 5.9)	11.47	0.003
ALT(U/L) ^b	20.0(13.7, 29.0)	24.0(17.0, 35.0)	31.0(22.0, 49.0)	85.61	<0.001
AST(U/L) ^b	19.0(16.0, 23.0)	21.0(17.0, 26.0)	23.00(19.00, 30.00)	56.96	<0.001
ALT/AST ^a	1.1±0.4	1.2±0.5	1.4±0.5	25.13	<0.001
总胆红素(μmol/L) ^b	10.3(7.8, 14.6)	11.0(8.4, 14.3)	10.8(8.3, 14.1)	1.33	0.620
ALP(U/L) ^a	70.4±24.2	72.0±23.2	71.1±21.5	0.35	0.703
GGT(U/L) ^b	23.0(15.0, 33.8)	30.0(20.0, 43.8)	37.0(26.0, 61.0)	89.54	<0.001
ALT 升高 ^c	13(11.7)	96(21.6)	183(34.5)	34.99	<0.001
AST 升高 ^c	4(3.6)	31(7.0)	80(15.1)	23.17	<0.001
肝损伤 ^e	15(13.5)	104(23.4)	189(35.7)	31.25	<0.001

注:TC 为总胆固醇;TG 为甘油三酯;HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇;FBG 为空腹血糖;ALT 为丙氨酸转氨酶;AST 为天冬氨酸转氨酶;ALP 为碱性磷酸酶;GGT 为 γ-谷氨酰转肽酶;OSAHS 为阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;^a $\bar{x} \pm s$; ^b $M(Q_1, Q_3)$; ^c例(%)

表 3 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与肝损伤的多因素 logistic 回归模型分析

因素	β 值	SE 值	Wald χ ² 值	P 值	OR 值(95%CI)
年龄	-0.031	0.005	32.11	<0.001	0.97(0.96~0.98)
体质指数	0.101	0.019	28.34	<0.001	1.11(1.07~1.15)
甘油三酯	0.105	0.051	4.32	0.038	1.11(1.01~1.23)
空腹血糖	0.126	0.045	7.81	0.005	1.13(1.04~1.24)
ESS 评分	0.032	0.014	4.99	0.026	1.03(1.01~1.06)
轻中度 OSAHS ^a	0.581	0.314	3.43	0.064	1.79(0.97~3.31)
重度 OSAHS ^a	0.809	0.312	6.73	0.009	2.25(1.22~4.14)

注:ESS 评分为爱泼沃斯嗜睡量表评分;OSAHS 为阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征。^a以单纯性鼾症组为参照

龄、降压治疗、降糖治疗、吸烟史、腰围、MAP、TG、HDL-C、LDL-C、空腹血糖和 ESS 评分因素后,男性重度 OSAHS 与肝损伤呈正向关联 [OR (95%CI): 2.20(1.04~4.65)];调整体质指数、腰围、MAP、TG、HDL-C、空腹血糖、ESS 评分因素后,女性 OSAHS 与肝损伤无关联,轻中度、重度 OSAHS 的 OR 值(95%CI)分别为 1.56(0.52~4.71)、2.07(0.64~6.75)。见表 4。

讨论

本研究显示:重度 OSAHS 与肝损伤发生呈正向关联,与既往研究结论一致^[9],提示有必要对重度 OSAHS 患者(特别是男性患者)筛查肝损伤情况,对于不明原因的肝损伤患者需注意是否合并 OSAHS。研究显示:OSAHS 治疗可缓解其相关的肝损伤^[10-11],持续气道正压通气(continuous positive

表 4 不同性别亚组阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与肝损伤的多因素 logistic 回归模型分析

因素	β 值	SE 值	Wald χ ² 值	P 值	OR 值(95%CI)
男性					
年龄	-0.043	0.006	46.98	<0.001	0.96(0.95~0.97)
腰围	0.026	0.008	10.05	0.002	1.03(1.01~1.04)
甘油三酯	0.108	0.052	4.26	0.039	1.11(1.01~1.23)
ESS 评分	0.043	0.016	7.27	0.007	1.04(1.01~1.08)
轻中度 OSAHS	0.538	0.388	1.93	0.165	1.71(0.80~3.66)
重度 OSAHS	0.786	0.383	4.21	0.040	2.20(1.04~4.65)
女性					
体质指数	0.184	0.060	9.53	0.002	1.20(1.07~1.35)
空腹血糖	0.338	0.098	11.95	0.001	1.40(1.16~1.70)
轻中度 OSAHS ^a	0.446	0.563	0.63	0.429	1.56(0.52~4.71)
重度 OSAHS ^a	0.729	0.603	1.46	0.226	2.07(0.64~6.75)

注:ESS 评分为爱泼沃斯嗜睡量表评分;OSAHS 为阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征。^a以单纯性鼾症组为参照

airway pressure, CPAP) 治疗可长期用于治疗 OSAHS 合并肝损伤患者。

本研究发现重度 OSAHS 与肝损伤的关联存在性别差异:在男性患者中二者呈正向关联,但女性患者中未观察到关联。Couchepin 等^[12]发现果糖过度喂养导致男性 TG、肝脏胰岛素抵抗及 ALT 水平显著性升高,但在女性中并未观察到该现象,提示存在性别差异。出现性别差异的可能原因包括:(1)不同性别的生理特征,特别是性激素的影响不同^[13];一项随机临床试验显示:激素替代疗法可明显降低绝经后患有 NAFLD 妇女的血清转氨酶水

平^[14]。目前的证据表明雌激素可以预防 NAFLD^[13]；(2)女性 OSAHS 病情相对减轻,在重度 OSAHS 中,男性的 AHI 比女性 AHI 更高。此外,该研究结果提示较小的年龄与肝损伤发生风险呈正向关联。目前大部分研究发现年龄与血清 ALT 水平呈线性负相关^[15-16],也有一些研究报道年龄与血清 ALT 水平呈“倒 U 型”关系,男性与女性 ALT 水平分别于 35 和 55 岁达到最高水平,随后随年龄增长而下降^[17]。肝脏再生能力、肝脏大小、炎症反应率和肝脏血流随年龄增长而减少,由于转氨酶主要由肝实质细胞产生,因此上述的肝脏改变导致肝细胞减少,导致转氨酶水平的下降^[18-20]。

本研究的局限性在于:(1)属于横断面研究,因果关联检验能力较弱;(2)未对经 CPAP 治疗的患者肝损伤情况进行随访;(3)肝损伤评估缺少病理学依据;(4)睡眠紊乱及睡眠质量可以预测肝脏的弹性指数^[15],但本研究未能分析睡眠片段化与肝损伤的关联。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 陈理达:研究设计与实施、数据采集、分析与解释,文章撰写并获取研究经费;黄杰凤:研究设计与实施、数据分析与解释,获取研究经费并对文章的知识性内容作批评性审阅;陈公平:实施研究并对文章的知识性内容作批评性审阅;曾爱明、陈梦雪、陈梦岚:数据采集与分析;林其昌:研究设计与实施、数据分析与解释,获取研究经费并对文章的知识性内容作批评性审阅

参 考 文 献

- 中国医师协会呼吸医师分会睡眠呼吸障碍工作委员会,“华佗工程”睡眠健康项目专家委员会.成人阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征远程医疗临床实践专家共识[J].中华医学杂志,2021,101(22):1657-1664. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210202-00318.
- Musso G, Olivetti C, Cassader M, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: emerging evidence and mechanisms[J]. *Semin Liver Dis*, 2012, 32(1): 49-64. DOI: 10.1055/s-0032-1306426.
- 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.
- 高莹卉,封波,魏来.慢性间歇低氧在非酒精性脂肪性肝病发病机制中的作用研究进展[J].中华医学杂志,2013,93(32):2605-2607 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.32.021.
- 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2012,35(1):9-12. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.01.007.
- 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J].中华肝病杂志,2010,18(3):163-166. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2010.03.002.
- Türkay C, Ozol D, Kasapoğlu B, et al. Influence of obstructive sleep apnea on fatty liver disease: role of chronic intermittent hypoxia[J]. *Respir Care*, 2012, 57(2): 244-249. DOI: 10.4187/respcare.01184.
- Gunter EW, Lewis BG, Koncikowski SM. Laboratory procedures used for the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. [EB/OL]. [2021-06-01]. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/45776>.
- Sookoian S, Pirola CJ. Obstructive sleep apnea is associated with fatty liver and abnormal liver enzymes: a meta-analysis[J]. *Obes Surg*, 2013, 23(11): 1815-1825. DOI: 10.1007/s11695-013-0981-4.
- Kheirandish-Gozal L, Sans Capdevila O, Kheirandish E, et al. Elevated serum aminotransferase levels in children at risk for obstructive sleep apnea[J]. *Chest*, 2008, 133(1): 92-99. DOI: 10.1378/chest.07-0773.
- Chen LD, Lin L, Zhang LJ, et al. Effect of continuous positive airway pressure on liver enzymes in obstructive sleep apnea: a meta-analysis[J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(2): 373-381. DOI: 10.1111/crj.12554.
- Couchepin C, Lê KA, Bortolotti M, et al. Markedly blunted metabolic effects of fructose in healthy young female subjects compared with male subjects[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(6):1254-1256. DOI: 10.2337/dc07-2001.
- Lonardo A, Nascimbeni F, Ballestri S, et al. Sex differences in nonalcoholic fatty liver disease: state of the art and identification of research gaps[J]. *Hepatology*, 2019, 70(4):1457-1469. DOI: 10.1002/hep.30626.
- McKenzie J, Fisher BM, Jaap AJ, et al. Effects of HRT on liver enzyme levels in women with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006, 65(1): 40-44. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02543.x.
- Dong MH, Bettencourt R, Brenner DA, et al. Serum levels of alanine aminotransferase decrease with age in longitudinal analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(3):285-290.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.10.014.
- Karir R, Leshno M, Beth-Or A, et al. Re-evaluation of serum alanine aminotransferase upper normal limit and its modulating factors in a large-scale population study[J]. *Liver Int*, 2006, 26(4):445-450. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01197.x.
- Vespasiani-Gentilucci U, Gallo P, Piccinocchi G, et al. Determinants of alanine aminotransferase levels in a large population from Southern Italy: relationship between alanine aminotransferase and age[J]. *Dig Liver Dis*, 2014, 46(10):909-915. DOI: 10.1016/j.dld.2014.05.021.
- Schmucker DL. Aging and the liver: an update[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 1998, 53(5):B315-B320. DOI: 10.1093/gerona/53a.5.b315.
- Gagliano N, Grizzi F, Annoni G. Mechanisms of aging and liver functions[J]. *Dig Dis*, 2007, 25(2): 118-123. DOI: 10.1159/000099475.
- Marin-Alejandre BA, Abete I, Cantero I, et al. Association between sleep disturbances and liver status in obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease: a comparison with healthy controls[J]. *Nutrients*, 2019, 11(2):322. DOI: 10.3390/nu11020322.

