

# OSAHS 合并 2 型糖尿病肾病的相关机制研究进展

周建丽综述, 吴巧珍审校

**【摘要】** 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 是 2 型糖尿病 (T2DM) 公认的危险因素。T2DM 合并多种血管并发症, 糖尿病肾病是其中较为严重且多见的一种, 糖尿病肾病患者往往合并阻塞性睡眠呼吸暂停, 两者之间存在强相关性。文章主要就 OSAHS 与 2 型糖尿病肾损伤的相关机制研究进行综述。

**【关键词】** 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 2 型糖尿病; 糖尿病肾脏疾病; 相关机制

**【中图分类号】** R563.8; R587.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2023)01-0085-05

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2023.01.017

## Advances of the mechanisms associated with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome with type 2 diabetic nephropathy

ZHOU Jianli<sup>1</sup> reviewing, WU Qiaozhen<sup>2</sup> checking

(1. Medical College of Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu, China; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Soochow Ninth Hospital Affiliated to Suzhou University, Soochow Ninth People's Hospital, Soochow 215000, Jiangsu, China)

**【Abstract】** Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) is a recognized risk factor for type 2 diabetes (T2DM). T2DM can be associated with a variety of vascular complications, of which diabetic kidney disease is one of the more serious and common ones. Patients with diabetic nephropathy tend to have obstructive sleep apnea, which have strong correlations. This review mainly summarizes the research progress on the correlation between OSA and renal injury in patients with type 2 diabetes.

**【Key words】** obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; type 2 diabetes; diabetic kidney disease; the relevant mechanism

## 0 引 言

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 是一种发生在睡眠期间以反复发作的上气道塌陷和阻塞为特征的疾病, 伴有或不伴有氧饱和度下降的微觉醒<sup>[1]</sup>。Meta 分析结果显示我国 OSAHS 的人口总患病率约 11%, 根据性别进行亚组分析, 男女患病率持平, 约为 12%<sup>[2]</sup>。关于全球患病率的统计情况, 约 9.36 亿 30~69 岁的成年人 (男性和女性) 患有

轻至重度 OSAHS, 4.25 亿人患有中至重度 OSAHS。我国受影响人数最高<sup>[3]</sup>。OSAHS 导致的间歇性低氧血症、睡眠碎片化可引发氧化应激、炎症反应、交感神经兴奋等一系列病理生理反应, 导致全身代谢异常, 包括血糖控制不佳<sup>[1]</sup>。

2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM), 是一种以高血糖、相对胰岛素缺乏、胰岛素抵抗等为特征的慢性代谢性疾病, 多在 35~40 岁之后发病, 占有糖尿病人群的 90%~95%<sup>[4]</sup>。糖尿病肾脏病变 (diabetic kidney disease, DKD) 是糖尿病微血管并发症中的一种, 终末期肾病 (end stage renal disease, ESRD) 的主要原因。糖尿病肾病形态学异常包括早期肾小球肥大、肾小球基底膜增厚、足细胞耗竭、系膜基质扩张和肾小管损伤, 后期包括肾小球硬化和肾小管间质纤维化, 临床特征为肾功能丧失伴或

作者单位: 226000 南通, 南通大学医学院 (周建丽); 215000 苏州, 苏州大学附属苏州九院 (苏州市第九人民医院) 呼吸与危重症医学科 (吴巧珍)

通信作者: 吴巧珍, E-mail: wuqiaozhenwj@163.com

不伴白蛋白尿和进展为 ESRD<sup>[5]</sup>。研究表明, OSAHS 引起血糖代谢异常, 有研究表明约 30% 的 OSAHS 患者存在 CKD<sup>[6]</sup>, 而 DKD 到终末期阶段时可能会加重 OSAHS 的严重程度<sup>[7]</sup>。本文根据近年来的文献, 对 OSAHS 与 DKD 的相关机制研究作一综述。

## 1 OSAHS 合并 DKD 的流行病学

已有不少研究探讨了 OSAHS 与 DKD 之间的关系。OSAHS 是糖尿病肾病的独立危险因素<sup>[8]</sup>。有研究显示睡眠呼吸障碍的严重程度与 T2DM 患者的白蛋白尿有关<sup>[9]</sup>。Tahrani 等<sup>[10]</sup>在 244 名 T2DM 患者中筛查 DKD 和 OSAHS 患病率, 以估计肾小球滤过率 (estimate glomerular filtration rate, eGFR) 的降低评估 DKD 的进展, 平均随访 2.5 年, 证明 OSAHS 与 DKD 独立相关, 其中呼吸暂停低通气指数 (apnea-hypopnea index, AHI) 是 eGFR 的独立预测因子。DKD 合并严重 OSAHS 相比合并轻度 OSAHS, 肾损伤情况更严重, 具体表现为尿白蛋白/肌酐比值 (urinary albumin to creatinine ratio, UACR) 较高, eGFR 较低, 且呼吸暂停低通气指数 (AHI) 和氧减指数 (oxygen desaturation index, ODI) 分别为 UACR 和 eGFR 的独立危险因素<sup>[11]</sup>。OSAHS 夜间睡眠参数中, AHI 与 DKD 的相关性最强<sup>[12]</sup>, 快速眼动睡眠期 (rapid eye movement, REM) 的 AHI 比非快速眼动睡眠 (non-rapid eye movement, NREM) 的 AHI 与 DKD 的相关性更强, 可能与 REM 期间的呼吸事件时间更长, 低氧更严重有关<sup>[13]</sup>。Ahmed 等<sup>[14]</sup>对 858 名患者进行 OSAHS 诊断测试, 其中 374 例 (44%) 夜间缺氧, 49 例 (5.7%) 肾功能加速丧失, 研究表明夜间缺氧 (定义为夜间监测期间氧饱和度 < 90% 的时间超过 12%) 的 OSAHS 患者具有加速丧失肾功能的显著风险, 校正了多种混杂因素后, 风险比未缺氧患者增加 3 倍, 可以推测, 对于合并 2 型糖尿病的患者这种缺氧可加速肾功能的丧失。对此, 芬兰一项随访 25 年的队列研究发现 OSAHS 使得糖尿病患者的 DKD 患病风险增加 1.75 倍, 从而增加糖尿病个体全因死亡率<sup>[15]</sup>。

## 2 OSAHS 对 DKD 的影响机制

DKD 的发病机理主要包括肾血流动力学变化, 氧化应激, 炎症, 缺氧和过度活跃的肾素-血管紧张

素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 等<sup>[16]</sup>。OSAHS 通过间歇性缺氧和睡眠片段化产生的病理生理反应可直接或间接地在各个机制上产生影响, 损害 T2DM 患者的肾功能。

**2.1 氧化应激** OSAHS 引起的慢性间歇性缺氧导致缺氧和再氧合的重复循环的过程与缺血再灌注损伤类似, 可形成丰富的活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 增强全身氧化应激 (促氧化物和抗氧化物的比例失衡), ROS 在组织或细胞内蓄积, 对组织或细胞造成损伤<sup>[17]</sup>。ROS 已被公认为是早期系膜细胞肥大, 系膜扩张, 肾小球硬化, 内皮功能障碍, 足细胞凋亡以及随后发展白蛋白尿以及 DKD 肾小球血流动力学破坏的重要介质<sup>[18]</sup>。ROS 主要通过黄嘌呤氧化酶途径、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶途径以及线粒体中的不完全氧化磷酸化生成<sup>[19]</sup>, 通过脂质过氧化、蛋白质氧化、细胞膜的消耗造成细胞膜损伤<sup>[20]</sup>, 增加内皮细胞功能障碍 (是多种心血管疾病发生发展的关键机制) 和炎症<sup>[21]</sup>。ROS 可刺激白细胞和相关内皮黏附分子的表达, 引起内皮改变, 对血管内皮造成损伤, 加重肾脏病变<sup>[22]</sup>。

**2.1.1 炎症反应** 一些研究表明, OASHS 可能是一种全身炎症性疾病<sup>[23]</sup>。许多研究表明核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 是糖尿病环境中炎症反应启动的主要转录因子<sup>[18]</sup>。氧化应激产生的大量 ROS 可上调 NF- $\kappa$ B。慢性间歇性缺氧因缺氧分子阻止 I $\kappa$ B 激酶 (inhibitor of  $\kappa$ B kinase, IKK) 羟基化 (正常时羟基化的 IKK 可灭活 NF- $\kappa$ B), 非羟基化的 IKK 复合物促进 NF- $\kappa$ B 抑制剂 (I $\kappa$ B) 的降解, NF- $\kappa$ B 被释放并易位到细胞核, 并在  $\kappa$ B 结合基序中结合 DNA, 同时与几个基因的启动子区域结合, 以调节靶基因的转录<sup>[24]</sup>, 其中可介导诱导型一氧化氮合酶和环氧合酶-2 的产生, 参与白细胞募集和向炎症部位迁移的黏附分子的过度表达。NF- $\kappa$ B 可通过调节单核细胞, 增加巨噬细胞 (主要为促炎性的 M1 型) 的浸润, 产生触发肾损伤的不同分子, 包括活性氧、促炎细胞因子、趋化因子、补体系统因子和金属蛋白酶, 诱发蛋白尿和肾小球硬化, 还释放促纤维介质, 引发系膜介导的纤维蛋白产生和成纤维细胞/系膜增殖<sup>[5]</sup>, 加速肾脏纤维化, 并同时调节 T 淋巴细胞产生  $\gamma$ -干扰素和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (可增加 ROS, 形成恶性循环, 同时

介导足细胞、系膜、内皮和上皮细胞的各种细胞毒性作用<sup>[5]</sup>), 具体而言, CD4<sup>+</sup>T 细胞还通过激活成纤维细胞来增强纤维化, 糖尿病肾中 CD4<sup>+</sup>T 细胞的数量与蛋白尿水平呈正相关。大量的 ROS 上调炎症因子(IL-1, IL-6, IL-18)和单核细胞趋化蛋白-1 的表达<sup>[25]</sup>。IL-1 增加趋化因子和黏附分子的表达, 增强血管内皮通透性, 刺激系膜细胞和基质合成的增殖, 其在肾脏中的表达与尿蛋白排泄显著相关; IL-6 的表达与血管系膜增生、肾小管萎缩在各种肾脏疾病模型中呈正相关, IL-18 是一种强效炎性细胞因子, 可诱导干扰素- $\gamma$ , 增加人系膜细胞中功能性趋化因子受体的表达, 同时刺激其他炎性细胞因子(包括 IL-1、肿瘤坏死因子- $\alpha$  和 IL-6)的产生, 上调细胞间黏附分子-1 表达, 诱导内皮细胞凋亡。单核细胞趋化蛋白-1 将单核细胞、记忆 T 细胞和树突状细胞募集到组织损伤和感染部位, 在糖尿病肾损伤的进展中起作用<sup>[26]</sup>。炎症细胞内各种通路(JAK/STAT, 蛋白激酶 C, p38/MAPK 等)的激活, 损害微血管和内皮调节, 损伤内皮和系膜细胞以及周围神经, 加速肾脏疾病进展。

**2.1.2 内皮功能障碍** 内皮功能障碍是 DKD 进展中的关键因素<sup>[18]</sup>, 氧化应激是内皮功能障碍的主要原因。主要是通过超氧化物与一氧化氮(NO)的直接化学反应降低 NO 生物利用度, 导致过氧亚硝酸盐的形成, 产生细胞毒性, 过量的 ROS 也会通过与 DNA、脂质和蛋白质相互作用来诱导细胞损伤, 进一步损害血管结构和功能<sup>[27]</sup>。ROS 通过 PKC 依赖性的活化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶导致血管功能障碍。多元醇途径增加, 导致细胞内山梨糖醇的积累, 增加超氧化物的产生, 干扰 NO 生物利用度并促进前列腺素 H<sub>2</sub>(PGH<sub>2</sub>)/血栓素 A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)释放, 扰乱动脉血管舒缩反应的调节, 抑制多元醇途径中的关键酶醛糖还原酶, 可减弱蛋白尿。ROS 可刺激晚期糖基化终末产物的形成, 促进内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthases, eNO)解偶联, eNO/NO 生物活性受到损害, 内皮细胞受损, 功能障碍。同时血流动力学改变以及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的激活可造成肾小球传入动脉和传出动脉肾内皮功能障碍<sup>[28]</sup>。

**2.2 交感神经及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的激活** OSAHS 由睡眠碎片化引的交感

神经过度激活, 诱发间歇性地缺血、缺氧和再灌注损伤, 损害肾小球和肾小管间质, 导致内源性的肾损伤<sup>[29]</sup>; 缺血-再灌注损伤增加自由基的形成, 血管内皮生长因子水平升高, 导致肾脏短暂甚至持续的损伤<sup>[21]</sup>。同时, 肾小球滤过率、肾血浆流量和滤过分数的增加导致肾小球后动脉压力升高, 增加毛细血管对液体和近端小管对钠的再吸收, 加重水钠潴留, 压力升高, 加重肾脏损伤<sup>[30]</sup>。

荟萃分析表明, OSAHS 与 RAAS 的过度激活明确相关<sup>[31]</sup>。RAAS 对靶组织的大多数影响都是由血管紧张素 II 介导的。在 RAAS 中, 肾素将血管紧张素转化为血管紧张素 I(Angiotensin I, AngI), AngI 通过血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)转化为 AngII。AngII 与 AngII 受体 1 型(AT1)结合, 增加肾小球内压并诱导肾小球基底通透性改变, 促进蛋白尿增加, Ang II 还通过 NADPH(烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸)氧化酶产生氧化应激, 并通过激活促炎和促硬化细胞因子作为炎症和纤维化的促进剂<sup>[32]</sup>。近端肾小管中肾素和醛固酮水平升高则可直接导致高血压<sup>[31]</sup>, 引起全身血流动力学的改变, 引起肾小管间质损伤及肾脏纤维化, 导致蛋白尿和 eGFR 降低<sup>[8]</sup>, 以及液体潴留(醛固酮增多, 肾小管对钠的重吸收增多), 以及炎症, 动脉粥样硬化, 长期作用下造成器官损伤。血管紧张素 II 的局部水平高, 会导致传出动脉的收缩, 然后引起自动调节和肾小球高血压的变化。RAAS 系统的激活, 胰岛素抵抗恶化, 高血糖通过释放血管活性介质(如 IGF-1, 胰高血糖素, NO, VEGF 和前列腺素引起传入的动脉扩张)。内皮素-1(ET-1)是内皮细胞在调节血管稳态中产生的最有效的血管活性肽。在内皮中, 代偿性高胰岛素血症增加了 ET1 的分泌, 因此导致血管收缩和血管功能障碍<sup>[33]</sup>。

### 3 ESRD 与 OSAHS 的关系

ESRD 是肾功能恶化到估计肾小球滤过率(eGFR) < 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>或需要肾替代治疗(肾移植或慢性透析)的阶段。在全世界的 ESRD 患者中, 因糖尿病肾病发展而来的占 30% ~ 47%<sup>[16]</sup>。在 ESRD 患者中 OSAHS 有较高的患病率, 达 50% ~ 60%, 这种患病率的增加不能用年龄、性别、体重指数(BMI)或心血管疾病的存在来解释<sup>[34]</sup>。ESRD 可能通过几种病理生理机制诱发睡眠呼吸暂停, 包括



尿毒症引起的神经病变或肌病、化学敏感性改变和高血容量等。

研究表明,上气道(upper airway, UA)感觉功能受损和 UA 扩张肌视神经支配(与炎症有关)可一定程度上引发肾功能正常患者的 UA 梗阻<sup>[35]</sup>。ESRD 患者的尿毒症性神经病可能影响 UA 的感觉功能,增加 UA 的溃散性,尿毒症肌病导致 UA 扩张肌张力降低,增加睡眠期间 UA 收缩性<sup>[7]</sup>。

在 NREM 期间,呼吸运动主要受代谢或化学反射控制,化学敏感性增加会导致呼吸控制和周期性呼吸的不稳定<sup>[7]</sup>。而肾脏疾病可能导致化学敏感性改变和随后的通气不稳定。Beecroft 等<sup>[36]</sup>通过评估 58 名 ESRD 患者的基础通气、通气敏感性、阈值,发现与未患 OSAHS 患者相比,OSAHS 患者的外周和中枢化学反应性均增强,因为对高碳酸血症的通气敏感性增加会破坏呼吸控制的稳定性,诱发睡眠呼吸暂停。目前 ESRD 导致化学敏感性增加的确切机制未知,可能与代谢性酸中毒或尿毒症相关。

容量超负荷在睡眠呼吸暂停发病机制中起重要作用。液体过载的程度与睡眠呼吸暂停的严重程度直接独立相关<sup>[37]</sup>。夜间从腿部流出的液体和口侧液体移位会导致液体在颈部积聚,UA 横截面积减少,导致气道塌陷,OSASH 患病率增加<sup>[30]</sup>。超滤排除体液可减轻睡眠呼吸暂停的严重程度<sup>[38]</sup>,但需更准确地了解液体过载导致睡眠呼吸暂停的具体机制。OSAHS 增加 ESRD 患者的死亡率,主要与低氧血症相关,与 AHI 无明显关联,每降低 2% 氧饱和度,死亡风险增加 1.6 倍<sup>[39]</sup>,改善缺氧状态对预后至关重要。

## 4 结 语

OSAHS 与 T2DM 之间存在强关联,对糖尿病肾病的发展起重要作用。OSAHS 主要通过慢性间歇性缺氧所产生的一系列病理生理反应影响糖尿病肾病的发展,更深入地了解相关机制,找到更多治疗靶点,延缓 DKD 的发展。而到了终末期肾病状态的 OSAHS 的发病率增加与肾病本身状态相关。OSAHS 与肾脏疾病之间存在双向关系,未来仍需大量的有前瞻性的临床研究明确两者之间的关系,给糖尿病肾病的治疗带来新的机遇。

## 【参考文献】

- [1] Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics [J]. *Cleve Clin J Med*, 2019, 86(9 Suppl 1):2-9.
- [2] 苏小凤,刘 霖,仲 琳,等.中国阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患病率的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21(10):1187-1194.
- [3] 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.
- [4] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021 [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(Suppl 1):S15-S33.
- [5] Rayego-Mateos S, Morgado-Pascual JL, Opazo-Ríos L, *et al.* Pathogenic Pathways and Therapeutic Approaches Targeting Inflammation in Diabetic Nephropathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11):3798.
- [6] Al Mawed S, Unruh M. Diabetic kidney disease and obstructive sleep apnea: a new frontier? [J] *Curr Opin Pulm Med*, 2016, 22(1):80-88.
- [7] Lin C, Lurie RC, Lyons OD. Sleep Apnea and Chronic Kidney Disease: A State-of-the-Art Review [J]. *Chest*, 2020, 157(3):673-685.
- [8] Zamarrón E, Jaureguizar A, García-Sánchez A, *et al.* Obstructive sleep apnea is associated with impaired renal function in patients with [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):5675.
- [9] Nishimura A, Kasai T, Kikuno S, *et al.* Effect of Sleep-Disordered Breathing on Albuminuria in 273 Patients With Type 2 Diabetes [J]. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14(3):401-407.
- [10] Siwasaranond N, Nimitphong H, Manodpitpong A, *et al.* The Relationship between Diabetes-Related Complications and Obstructive Sleep Apnea in Type 2 Diabetes [J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018:9269170.
- [11] Zamarrón E, Jaureguizar A, García-Sánchez A, *et al.* Obstructive sleep apnea is associated with impaired renal function in patients with diabetic kidney disease [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):5675.
- [12] Xue P, Covassin N, Ran X, *et al.* Association of parameters of nocturnal hypoxemia with diabetic microvascular [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 170:108484.
- [13] Nishimura A, Kasai T, Matsumura K, *et al.* Obstructive sleep apnea during rapid eye movement sleep in patients with diabetic [J]. *J Clin Sleep Med*, 2021, 17(3):453-460.
- [14] Abuyassin B, Badran M, Ayas N T, *et al.* Intermittent hypoxia causes histological kidney damage and increases growth factor expression in a mouse model of obstructive sleep apnea [J]. *PLoS One*, 2018, 13(2):e192084.
- [15] Strausz S, Havulinna AS, Tuomi T, *et al.* Obstructive sleep apnoea and the risk for coronary heart disease and type 2 diabetes: a longitudinal population-based study in Finland [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(10):e22752.
- [16] Lin Y, Chang Y, Yang S, *et al.* Update of pathophysiology and

- management of diabetic kidney disease[J]. *J Formos Med Assoc*, 2018,117(8):662-675.
- [17] Wu X, Pan Z, Liu W, *et al.* The Discovery, Validation, and Function of Hypoxia-Related Gene Biomarkers for Obstructive Sleep Apnea[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022,9:813459.
- [18] Jha JC, Banal C, Chow BSM, *et al.* Diabetes and Kidney Disease: Role of Oxidative Stress[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 25(12):657-684.
- [19] Pérez-Torres I, Soto ME, Manzano-Pech L, *et al.* Oxidative Stress in Plasma from Patients with Marfan Syndrome Is Modulated by Deodorized Garlic Preliminary Findings[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022,2022:5492127.
- [20] Cannavò L, Perrone S, Viola V, *et al.* Oxidative Stress and Respiratory Diseases in Preterm Newborns[J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(22).
- [21] Charlton A, Garzarella J, Jandeleit-Dahm KAM, *et al.* Oxidative Stress and Inflammation in Renal and Cardiovascular Complications of Diabetes [J]. *Biology (Basel)*, 2020, 10(1):18.
- [22] Maniaci A, Iannella G, Cocuzza S, *et al.* Oxidative Stress and Inflammation Biomarker Expression in Obstructive Sleep Apnea Patients[J]. *J Clin Med*, 2021,10(2).
- [23] Bhatt SP, Guleria R, Kabra SK. Metabolic alterations and systemic inflammation in overweight/obese children with obstructive sleep apnea[J]. *PLoS One*, 2021,16(6):e252353.
- [24] Chen P, Chiu W, Hsu P, *et al.* Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases [J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1):63.
- [25] Quercioli A, Mach F, Montecucco F. Inflammation accelerates atherosclerotic processes in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS)[J]. *Sleep Breath*, 2010,14(3):261-269.
- [26] Elmarakby AA, Sullivan JC. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy[J]. *Cardiovasc Ther*, 2012,30(1):49-59.
- [27] Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, *et al.* Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension [J]. *Biomed Res Int*, 2014,2014:406960.
- [28] Cheng H, Harris RC. Renal endothelial dysfunction in diabetic nephropathy [J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2014,14(1):22-33.
- [29] Yu W, Wang X, Ni Y, *et al.* Association of OSAHS Hypoxia Indicators with Early Renal Injury and Serum Fibroblast Growth Factor 21 in Obese Type 2 Diabetic Patients[J]. *Diabetes Ther*, 2019,10(4):1357-1368.
- [30] Voulgaris A, Bonsignore MR, Schiza S, *et al.* Is kidney a new organ target in patients with obstructive sleep apnea? Research priorities in a rapidly evolving field[J]. *Sleep Med*, 2021,86:56-67.
- [31] Jin Z, Wei Y. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2016,13(4):333-343.
- [32] Patel DM, Bose M, Cooper ME. Glucose and Blood Pressure-Dependent Pathways-The Progression of Diabetic Kidney Disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(6).
- [33] Ruggerenti P, Cravedi P, Remuzzi G. The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2010,6(6):319-330.
- [34] Rimke AN, Ahmed SB, Turin TC, *et al.* Effect of CPAP therapy on kidney function in patients with obstructive sleep apnoea and chronic kidney disease: a protocol for a randomised controlled clinical trial[Z]. *BMJ Open*, 2019, 9(3):e024632.
- [35] Kennedy C, Ryan SA, Kane T, *et al.* The impact of change of renal replacement therapy modality on sleep quality in patients with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Nephrol*, 2018,31(1):61-70.
- [36] Beecroft J, Duffin J, Pierratos A, *et al.* Enhanced chemo-responsiveness in patients with sleep apnoea and end-stage renal disease [J]. *Eur Respir J*, 2006,28(1):151-158.
- [37] Harmon RR, De Lima JJC, Drager LF, *et al.* Obstructive sleep apnea is associated with interdialytic weight gain and increased long-term cardiovascular events in hemodialysis patients[J]. *Sleep Breath*, 2018,22(3):721-728.
- [38] Lin C, Perger E, Lyons OD. Obstructive sleep apnea and chronic kidney disease [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2018, 24(6):549-554.
- [39] Jhamb M, Ran X, Abdalla H, *et al.* Association of Sleep Apnea with Mortality in Patients with Advanced Kidney Disease [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020,15(2):182-190.

(投稿日期:2022-10-10; 修回日期:2022-12-05)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:朱一超)