

· 临床研究 ·

尿酸和腰围对老年男性阻塞性睡眠呼吸暂停患者主要不良心血管事件发生风险的影响

聂庭玉^{1,2}, 刘霖^{2,3*}, 赵力博⁴, 薛鑫^{2,3}, 刘美麟¹, 李天骄^{1,2}, 韩继明¹

(¹ 延安大学医学院, 陕西 延安 716000; 中国人民解放军总医院; ² 第二医学中心呼吸与危重症医学科, ³ 国家老年疾病临床医学研究中心, ⁴ 研究生院, 北京 100853)

【摘要】目的 探讨尿酸(UA)和腰围(WC)对老年男性阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)患者主要不良心血管事件(MACE)发生风险的影响。**方法** 选取2015年1月至2017年10月在中国人民解放军总医院及北京大学国际医院等6家三甲医院门诊或睡眠中心首诊为OSA的男性患者671例。收集患者人口学信息、睡眠呼吸参数、生化指标以及临床病史等资料。根据UA和WC水平将患者分为4组, 对照组($n=290$)、单纯高尿酸血症组($n=54$)、单纯腹型肥胖组($n=276$)和高尿酸血症-腰围组(HUAW, $n=51$)。每3个月对患者进行一次随访, 随访终点事件为MACE。采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。根据数据类型, 组间比较分别采用方差分析、非参数检验或 χ^2 检验。采用Kaplan-Meire曲线分析4组患者MACE累积发生率。采用Cox比例风险回归模型评估UA和WC对老年男性OSA患者MACE发生风险的影响。**结果** 4组患者年龄、吸烟、体质指数、WC、高密度脂蛋白胆固醇、UA、呼吸暂停低通气指数、氧减指数、平均血氧饱和度、最低血氧饱和度和高血压比较, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。Kaplan-Meier生存分析显示, HUAW组MACE累积生存率低于其他3组($P_{\text{Log-rank}}=0.001$)。单因素Cox回归分析显示, 与对照组相比, 单纯腹型肥胖组($HR=1.968, 95\%CI\ 1.106\sim3.503; P=0.021$)及HUAW组($HR=3.811, 95\%CI\ 1.811\sim8.019; P<0.001$)MACE发生风险显著升高。调整混杂因素后, 结论一致。调整后单纯腹型肥胖组和HUAW组的风险比分别为2.737($95\%CI\ 1.343\sim5.581; P=0.006$)和4.228($95\%CI\ 1.783\sim10.026; P=0.001$)。此外, 年龄($HR=1.048, 95\%CI\ 1.013\sim1.084; P=0.006$)和高血压($HR=2.547, 95\%CI\ 1.312\sim4.945; P=0.006$)是老年男性OSA患者MACE发生的危险因素。亚组分析中, 单纯腹型肥胖组和HUAW组中 ≥ 70 岁[($HR=3.039, 95\%CI\ 1.008\sim9.165$)和($HR=4.703, 95\%CI\ 1.158\sim19.090$)]以及合并高血压[($HR=2.606, 95\%CI\ 1.183\sim5.740$)和($HR=4.747, 95\%CI\ 1.898\sim11.870$)]患者MACE的发生风险显著增加(均 $P<0.05$)。此外, HUAW组 <70 岁患者MACE风险也升高($HR=4.530, 95\%CI\ 1.379\sim14.878; P<0.05$)。**结论** HUAW和单纯腹型肥胖老年男性OSA患者MACE发生风险较高。OSA患者应控制体质量并关注全身体脂分布, 早期筛查UA水平。

【关键词】 老年人; 阻塞性睡眠呼吸暂停; 男性; 高尿酸血症-腰围; 主要不良心血管事件

【中图分类号】 R766; R541

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.05.077

Impact of uric acid and waist circumference on risk of major adverse cardiovascular events in elderly male patients with obstructive sleep apnea

Nie Tingyu^{1,2}, Liu Lin^{2,3*}, Zhao Libo⁴, Xue Xin^{2,3}, Liu Meilin¹, Li Tianjiao^{1,2}, Han Jiming¹

(¹ Medical College, Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China; ² Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Second Medical Center, ³ National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, ⁴ Graduate School, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】Objective To investigate the impact of uric acid (UA) and waist circumference (WC) on the risk of major adverse cardiovascular events (MACE) in elderly male patients with obstructive sleep apnea (OSA). **Methods** From January 2015 to October 2017, a total of 671 male patients were enrolled, who were diagnosed with OSA for first time at outpatient clinics or sleep centers of six tertiary hospitals, including the Chinese PLA General Hospital and Peking University International Hospital. Demographic data, sleep respiration parameters, biochemical indicators, and clinical histories were collected. Patients were divided into four groups based on UA and WC levels: control group ($n=290$), hyperuricemia group ($n=54$), abdominal obesity group ($n=276$), and hyperuricemia-waist (HUAW) group ($n=51$). Follow-ups were conducted every three months, with MACE as the primary endpoint. Data analysis was

收稿日期: 2024-03-23; 接受日期: 2024-06-12

基金项目: 军队保健专项科研课题(22BJZ52, 23BJZ27); 军队装备建设应用研究项目(LB20211A010013); 军队实验动物专项研究项目(SYDW_KY[2021]04)

通信作者: 刘霖, E-mail: liulin715@qq.com

performed using SPSS 26.0. Intergroup comparisons were conducted using ANOVA, nonparametric tests, or the *Chi*-square test based on data types. Kaplan-Meier curves were used to analyze the cumulative MACE incidence in the four groups. The Cox proportional hazards regression model was used to assess the impact of UA and WC on the risk of MACE in elderly male OSA patients. **Results** Statistically significant differences were observed among the four groups of patients in age, smoking, body mass index, WC, high-density lipoprotein cholesterol, UA, apnea-hypopnea index, oxygen desaturation index, average blood oxygen saturation, minimum blood oxygen saturation, and hypertension ($P < 0.05$ for all). Kaplan-Meier survival analysis indicated that the cumulative survival rate for MACE in the HUAW group was lower than that in the other three groups ($P_{\text{Log-rank}} = 0.001$). Univariate Cox regression analysis revealed that, compared to the control group, the risk of MACE was significantly higher in the abdominal obesity group ($HR = 1.968$, 95% *CI* 1.106–3.503; $P = 0.021$) and HUAW group ($HR = 3.811$, 95% *CI* 1.811–8.019; $P < 0.001$). After adjusting for confounders, the conclusion remained consistent. The hazard ratio for the abdominal obesity group was 2.737 (95% *CI* 1.343–5.581; $P = 0.006$) and 4.228 (95% *CI* 1.783–10.026; $P = 0.001$) for the HUAW group after adjustment. Additionally, age ($HR = 1.048$, 95% *CI* 1.013–1.084; $P = 0.006$) and hypertension ($HR = 2.547$, 95% *CI* 1.312–4.945; $P = 0.006$) were identified as risk factors for MACE in elderly male OSA patients. Subgroup analysis showed significantly increased risk of MACE in patients aged ≥ 70 years [$(HR = 3.039$, 95% *CI* 1.008–9.165) and $(HR = 4.703$, 95% *CI* 1.158–19.090)] as well as in those with comorbid hypertension [$(HR = 2.606$, 95% *CI* 1.183–5.740) and $(HR = 4.747$, 95% *CI* 1.898–11.870)] in the abdominal obesity and HUAW groups ($P < 0.05$ for all). Moreover, the risk of MACE also increased in patients under 70 years of age in the HUAW group ($HR = 4.530$, 95% *CI* 1.379–14.878; $P < 0.05$). **Conclusion** Elderly male OSA patients with HUAW and abdominal obesity have higher risk for MACE. OSA patients should focus on body mass index control, overall body fat distribution, and early UA screening.

【Key words】 aged; obstructive sleep apnea; male; hyperuricemia-waist; major adverse cardiovascular events

This work was supported by Special Scientific Research Project for Military Health Care (22BJZ52, 23BJZ27), Research Project of Military Equipment Construction Application (LB20211A010013) and Special Research Project of Military Experimental Animals (SYDW_KY[2021]04).

Corresponding author: Liu Lin, E-mail: liulin715@qq.com

阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 是较常见的睡眠呼吸障碍,因上气道反复阻塞塌陷致睡眠期间呼吸暂停和 (或) 低通气。随着年龄增长,上气道肌肉和组织松弛明显,患病率增高。流行病学调查显示,全球有近 10 亿人受 OSA 影响,老年人 OSA 患病率至少为 30%^[1]。男性在 OSA 中占主导地位,患病率是女性的 2~3 倍,这可能与男性上气道脂肪沉积和周围软组织结构 (舌、软腭、咽外侧壁) 扩大有关,而女性性激素分泌致咽部扩张肌活动增强,从而起到保护作用^[2]。OSA 是一种复杂的全身性疾病,夜间反复觉醒常导致间歇低氧、高碳酸血症、交感神经兴奋、氧化应激、炎症反应等一系列病理生理改变,进而损害全身多系统。多项研究表明,OSA 是心血管疾病的独立危险因素,与多种心血管并发症相关^[3]。

血清尿酸 (uric acid, UA) 是嘌呤代谢的最终产物,经由肾脏排出体外。在缺氧诱导下,OSA 患者 UA 水平升高。肥胖是 OSA 的常见危险因素^[4]。研究报道,50%~70% OSA 患者伴有肥胖^[5],且肥胖已被证明是 OSA 的主要危险因素。以往通常用体质指数 (body mass index, BMI) 评估肥胖,但 BMI 不能准确反映真实的身体脂肪成分,在评估实际身体成分方面有局限性。近年来,腰围 (waist circumference, WC) 作为可反映腹部脂肪以及内脏脂肪状态的指标,较多地被用于临床肥胖程度的评估工作中^[6]。基于上述研究背景,本文以老年男性 OSA 患者为

研究对象,分析 UA 和 WC 对其主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 发生风险的影响,以期对老年 OSA 合并心血管疾病高危人群的早期筛查和健康管理提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 1 月至 2017 年 10 月在中国人民解放军总医院、北京大学国际医院、北京大学人民医院、北京朝阳医院、解放军第九六零医院和甘肃中医药大学附属医院 6 家三甲医院门诊或睡眠中心首诊为 OSA 的患者 1 290 例。纳入标准:男性;年龄 ≥ 60 岁;进行多导睡眠监测 (polysomnography, PSG),符合 OSA 诊断。排除标准:既往存在 MACE 病史;接受持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 治疗;恶性肿瘤、认知障碍、精神障碍;存在肾脏疾病;失访。最终纳入符合研究标准的老年男性 OSA 患者 671 例。本研究通过中国人民解放军总医院医学伦理委员会批准 (伦审第 S2019-352-01 号)。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 人口学资料:年龄、BMI、WC、吸烟史、饮酒史。生化指标:甘油三酯 (triglyceride, 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)、UA。临床病史:

高血压、高脂血症、颈动脉粥样硬化、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病。

1.2.2 睡眠监测 OSA 诊断及其严重程度通过便携 PSG 仪(澳大利亚 Compumedics 分析系统)确定。PSG 监测内容包括脑电图、眼电图、口鼻气流、胸腹运动、血氧饱和度及体位等。记录呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)、总睡眠时间(total sleep time, TST)、氧减指数(oxygen desaturation index, ODI)、平均血氧饱和度(mean pulse oxygen saturation, MSpO₂)和最低血氧饱和度(lowest pulse oxygen saturation, LSpO₂)等睡眠参数。AHI≥5 次/h 诊断为 OSA。

1.2.3 分组标准 UA 临床诊断标准的临界水平男性为 420 μmol/L, 女性为 360 μmol/L^[7]。根据国际糖尿病联合会对中国成年人的建议, 腹型肥胖定义为男性 WC≥90 cm, 女性 WC≥80 cm^[8]。根据上述标准值, 将患者分为 4 组: 对照组 290 例(正常 UA 和 WC)、单纯高尿酸血症组 54 例(高 UA 和正常 WC)、单纯腹型肥胖组 276 例(正常 UA 和高 WC)以及高尿酸血症-腰围组 51 例(hyperuricemia-waist, HUAW)(高 UA 和高 WC)^[4]。

1.2.4 随访 每 3 个月对患者进行一次随访(电话随访或门诊随访), 随访内容包括临床症状、体征、

心血管预后及其他疾病发生情况。随访终点事件为 MACE(包括心血管死亡、心肌梗死、需住院的心绞痛和需住院的心力衰竭)。截止至 2020 年 12 月, 在 42(41~53)个月的中位随访时间内, 失访 17 人。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。计量资料呈正态分布者以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用方差分析; 不符合正态分布者以中位数(四分位数间距)[$M(Q_1, Q_3)$]表示, 组间比较采用非参数检验。计数资料以例数(百分率)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meire 曲线分析 4 组患者 MACE 累积发生率, 并通过 Log-rank 检验进行比较。采用 Cox 比例风险回归模型评估 UA 和 WC 对老年男性 OSA 患者 MACE 发生风险的影响。方差膨胀因子<5, 证实不存在多重共线性。所有统计均采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者临床资料比较

4 组患者年龄、吸烟、BMI、WC、HDL-C、UA、AHI、ODI、MSpO₂、LSpO₂、高血压比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$; 表 1)。

表 1 各组患者临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data among four groups

Item	Control group (<i>n</i> = 290)	Hyperuricemia group (<i>n</i> = 54)	Abdominal obesity group (<i>n</i> = 276)	HUAW group (<i>n</i> = 51)	<i>P</i> value
Age[years, $M(Q_1, Q_3)$]	66.0(63.0, 73.0)	67.0(62.0, 73.0)	65.0(62.0, 69.0)	65.0(60.0, 72.0)	0.014
Smoking[<i>n</i> (%)]	97(33.4)	7(13.0)	96(34.8)	14(27.5)	0.013
Drinking[<i>n</i> (%)]	49(16.9)	5(9.3)	35(12.7)	10(19.6)	0.235
BMI[kg/m ² , $M(Q_1, Q_3)$]	24.2(22.2, 26.1)	25.5(24.0, 26.8)	28.3(26.4, 30.4)	30.1(28.5, 31.3)	<0.001
WC[cm, $M(Q_1, Q_3)$]	80.0(76.0, 86.0)	88.0(80.0, 89.0)	99.0(93.0, 108.0)	100.0(95.0, 110.0)	<0.001
TG[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1.3(1.0, 1.9)	1.8(1.0, 2.7)	1.3(1.0, 1.8)	1.4(1.0, 1.7)	0.062
HDL-C[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1.1(0.9, 1.4)	1.1(0.9, 1.4)	1.0(0.9, 1.3)	1.0(0.8, 1.2)	0.005
LDL-C[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	2.4(1.9, 3.0)	2.4(1.8, 2.8)	2.4(1.9, 2.9)	2.4(2.0, 3.0)	0.713
UA(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	329.9±57.6	469.3±43.2	355.4±53.4	478.6±49.3	<0.001
AHI[times/h, $M(Q_1, Q_3)$]	22.6(12.3, 37.9)	26.4(12.5, 39.6)	35.8(21.0, 52.2)	40.5(22.3, 61.6)	<0.001
TST[h, $M(Q_1, Q_3)$]	7.1(6.2, 7.5)	6.9(5.8, 7.3)	7.0(5.9, 7.5)	6.9(6.3, 7.7)	0.304
ODI[times/h, $M(Q_1, Q_3)$]	18.0(9.0, 30.7)	16.8(8.7, 33.8)	28.7(13.3, 45.3)	32.3(16.0, 53.5)	<0.001
MSpO ₂ [%, $M(Q_1, Q_3)$]	94.0(92.0, 95.0)	95.0(92.3, 96.0)	93.0(91.2, 95.0)	93.0(91.0, 95.0)	0.004
LSpO ₂ [%, $M(Q_1, Q_3)$]	81.5(75.0, 86.0)	82.0(74.0, 86.0)	79.0(71.0, 84.0)	77.0(69.0, 83.0)	<0.001
Hypertension[<i>n</i> (%)]	170(58.6)	36(66.7)	194(70.3)	41(80.4)	0.003
Hyperlipidemia[<i>n</i> (%)]	70(24.1)	20(37.0)	68(24.6)	17(33.3)	0.132
Carotid atherosclerosis[<i>n</i> (%)]	80(27.6)	10(18.5)	60(21.7)	11(21.6)	0.275
Diabetes mellitus[<i>n</i> (%)]	63(21.7)	18(33.3)	76(27.5)	9(17.6)	0.107
COPD[<i>n</i> (%)]	28(9.7)	3(5.6)	19(6.9)	6(11.8)	0.432

HUAW: hyperuricemia-waist; BMI: body mass index; WC: waist circumference; TG: triglyceride; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; UA: uric acid; AHI: apnea hypoventilation index; TST: total sleep time; ODI: oxygen desaturation index; MSpO₂: mean pulse oxygen saturation; LSpO₂: lowest pulse oxygen saturation; COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

2.2 各组患者 MACE 发生率比较

Kaplan-Meier 生存分析结果显示,4 组老年男性 OSA 患者 MACE 累积发生率比较,差异有统计学意义,且 HUAW 组累积生存率低于其他 3 组($P_{\text{Log-rank}} = 0.001$;图 1)。

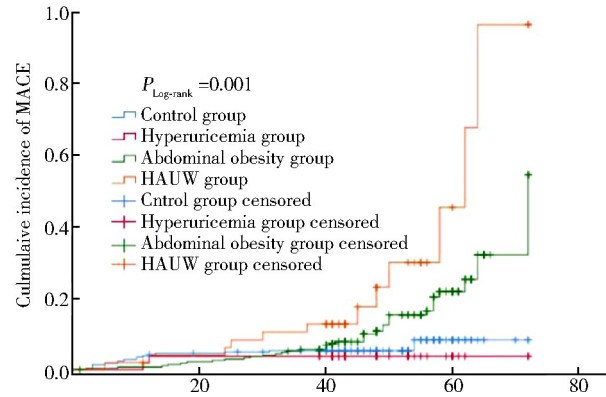


图 1 各组患者 MACE 发生率的 Kaplan-Meier 生存曲线
Figure 1 Kaplan-Meier survival curves for incidence of MACE in four groups
MACE: major adverse cardiovascular events;
HUAW: hyperuricemia-waist.

2.3 各组患者 MACE 发生风险的单因素 Cox 回归分析

以老年男性 OSA 患者 MACE 发生情况作为因变量,各组别为自变量,建立单因素 Cox 比例风险回归模型。结果显示,与对照组相比,单纯腹型肥胖组($HR = 1.968, 95\% CI 1.106 \sim 3.503; P = 0.021$)及 HUAW 组($HR = 3.811, 95\% CI 1.811 \sim 8.019; P < 0.001$)MACE 发生风险显著升高(表 2)。

表 2 各组患者 MACE 发生风险的单因素 Cox 回归分析

Table 2 Univariate Cox regression analysis of risk of MACE in four groups

Factor	β	SE	Wald	HR(95%CI)	P value
Control group				1.000(ref.)	
Hyperuricemia group	-0.463	0.748	0.384	0.629(0.145-2.725)	0.535
Abdominal obesity group	0.677	0.294	5.297	1.968(1.106-3.503)	0.021
HUAW group	1.338	0.380	12.426	3.811(1.811-8.019)	<0.001

MACE: major adverse cardiovascular events; HUAW: hyperuricemia-waist.

表 3 各组患者 MACE 发生风险的多因素 Cox 回归分析

Table 3 Multivariate Cox regression analysis of risk of MACE in four groups

Factor	β	SE	Wald	HR(95%CI)	P value
Control group				1.000(ref.)	
Hyperuricemia group	-0.640	0.757	0.714	0.528(0.120-2.327)	0.398
Abdominal obesity group	1.007	0.363	7.676	2.737(1.343-5.581)	0.006
HUAW group	1.442	0.441	10.713	4.228(1.783-10.026)	0.001
Age	0.047	0.017	7.469	1.048(1.013-1.084)	0.006
Smoking	0.096	0.266	0.130	1.100(0.654-1.852)	0.719
BMI	-0.059	0.046	1.650	0.943(0.862-1.031)	0.199
HDL-C	-0.035	0.339	0.011	0.966(0.497-1.876)	0.918
AHI	0.001	0.007	0.017	1.001(0.987-1.015)	0.895
MSpO ₂	0.043	0.047	0.870	1.044(0.953-1.144)	0.351
Hypertension	0.935	0.338	7.630	2.547(1.312-4.945)	0.006

MACE: major adverse cardiovascular events; HUAW: hyperuricemia-waist; BMI: body mass index; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; AHI: apnea hypopventilation index; MSpO₂: mean pulse oxygen saturation.

2.4 各组患者 MACE 发生风险的多因素 Cox 回归分析

调整年龄、BMI、吸烟、HDL-C、AHI、MSpO₂、高血压等因素后,结果与单因素分析一致,调整后单纯腹型肥胖组和 HUAW 组的风险比分别为 2.737(95%CI 1.343~5.581; $P = 0.006$)和 4.228(95%CI 1.783~10.026; $P = 0.001$)。此外,年龄($HR = 1.048, 95\% CI 1.013 \sim 1.084; P = 0.006$)和高血压($HR = 2.547, 95\% CI 1.312 \sim 4.945; P = 0.006$)是 MACE 发生的危险因素(表 3)。

2.5 各组患者 MACE 发生风险的亚组分析

亚组分析进一步探究年龄和高血压与各组对 MACE 发生风险的交互影响,结果显示,单纯腹型肥胖组和 HUAW 组中 ≥ 70 岁以及合并高血压患者 MACE 的发生风险显著增加(均 $P < 0.05$)。此外, HUAW 组中 < 70 岁患者 MACE 风险也显著升高($P < 0.05$;表 4)。

3 讨论

OSA 是心血管疾病的重要危险因素,因此对 OSA 患者 MACE 发生风险的探讨具有一定的临床指导意义。先前有研究提出 HUAW 表型^[4],分析了其在 2 型糖尿病患者中与 OSA 之间的关系。本研究基于多中心老年男性 OSA 患者,分析 UA 和 WC 与 MACE 之间的联系。结果显示,老年男性 OSA 患者中,HUAW 组和单纯腹型肥胖组 MACE 发生风险增加,年龄和高血压是 MACE 发生的危险因素。

表 4 各组患者 MACE 发生风险的亚组分析
Table 4 Subgroup analysis of the risk of MACE in four groups [HR (95%CI)]

Factor	Control group	Hyperuricemia group	Abdominal obesity group	HUAW group
Age				
<70 years	1.000 (ref.)	— ^a	2.381 (0.901–6.292)	4.530 (1.379–14.878) *
≥70 years	1.000 (ref.)	1.357 (0.290–6.347)	3.039 (1.008–9.165) *	4.703 (1.158–19.090) *
Hypertension				
Yes	1.000 (ref.)	0.620 (0.137–2.811)	2.606 (1.183–5.740) *	4.747 (1.898–11.870) *
No	1.000 (ref.)	— ^a	2.907 (0.515–16.399)	1.205 (0.262–5.629)

MACE: major adverse cardiovascular events; HUAW: hyperuricemia-waist. ^aThe model failed because of the small sample size. Compared with control group, * *P*<0.05. Adjusted for age, body mass index, smoking, high-density lipoprotein cholesterol, apnea-hypopnea index, mean pulse oxygen saturation, hypertension. In each case, the model is not adjusted for the stratification variable.

UA 是嘌呤代谢的最终产物。OSA 患者通常表现出较高的 UA 水平。夜间反复低氧血症导致组织缺血,总核酸代谢增强,三磷酸腺苷过度降解为黄嘌呤,进而导致 UA 积累^[9]。多项研究表明,血清 UA 可作为心血管结局的预测标志物,高尿酸血症与高血压、心力衰竭、冠状动脉疾病和心血管死亡等密切相关。其可能的机制是嘌呤代谢过程中,黄嘌呤氧化酶将黄嘌呤转化为 UA 时会产生大量自由基,这些自由基会对线粒体功能产生不利影响,导致内皮功能障碍^[10]。高 UA 还会激活肾素-血管紧张素系统,进一步加重平滑肌细胞增殖和内皮功能障碍,从而增加心血管风险^[11]。此外,UA 能通过炎症介质(如肿瘤坏死因子 α 和血小板衍生生长因子)促进心肌细胞分化^[12]。但在本研究中,单纯高尿酸血症组 MACE 发生风险并未显示出统计学意义,这可能与《高尿酸血症合并心血管高风险患者诊断和治疗的专家共识:2021 年更新版》中提到的 UA 阈值相关^[13]。共识指出,UA 与心血管疾病之间的正相关性并不局限于高尿酸血症,正常高值 UA 水平患者也可能发生心血管疾病。本研究采用临床诊断标准的 UA 分组,可能导致部分具有心血管风险的正常高值 UA 患者未被纳入该组,从而稀释了风险差异。Tian 等^[11] 研究结果进一步证实这一点,研究发现 UA 与心血管风险呈 J 型关系,当 UA 水平 ≥ 300 μmol/L 时,心血管风险即显著升高。此外,本研究结果也可能受到样本量限制的影响,该组样本量相对不足(*n* = 51),可能降低统计学检验效力,导致组间差异未能充分显现。

Xue 等^[14] 指出,WC 是预测心血管疾病的良好指标,WC 每增加 10 cm,男性心血管疾病风险将增加 4.0%。在本研究中,OSA 合并腹型肥胖患者 MACE 发生风险增加。OSA 是最常见的肥胖相关睡眠障碍。而 OSA 患者夜间睡眠结构紊乱也会促进增加食欲和热量摄入的激素(如瘦素、胃饥饿素和食欲素)分泌,从而加剧肥胖。其次,睡眠不足和白天嗜睡会导致身体活动减少和情绪变化,能量消耗下降,体质量进一步增加,身体脂肪堆积。此外,

间歇性低氧会激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,使体内皮质醇水平升高,导致葡萄糖稳态受损、胰岛素抵抗、内脏脂肪沉积,进而出现腹型肥胖^[15]。反过来,腹型肥胖会增加腹部压力、抬高横膈膜^[16],导致胸廓容积减少、肺活量下降,并减弱下呼吸道对咽部的牵拉作用^[17],从而引起上气道塌陷,影响呼吸功能,促进 OSA 发生发展。由此可见,OSA 和腹型肥胖相互作用,形成恶性循环,这会导致交感神经系统活性增强,引发炎症反应^[18],进而影响整个血管系统和心肌。同时,间歇性低氧会诱导氧化应激和自由基生成增加,改变细胞外心脏组织基质的组成,导致收缩和舒张功能障碍,最终可能引发心力衰竭、心肌梗死等不良心血管事件^[19]。

本研究发现,HUAW 组 MACE 发生风险增加。高 UA 水平和腹型肥胖均可直接促进 MACE 发生,两者通过多重病理生理机制产生协同效应,可共同加剧心血管风险。腹型肥胖引发的脂质代谢异常可能导致入球小动脉和出球小动脉狭窄,从而降低肾脏对 UA 的清除能力^[20]。此外,腹型肥胖者常伴有的胰岛素抵抗状态可上调尿酸盐转运蛋白 1 的活性和表达,促进近端肾小管对 UA 的重吸收,减少 UA 排泄^[21]。而高 UA 水平通过激活炎症和氧化应激反应,进一步加剧胰岛素抵抗并促进脂肪蓄积,尤其是腹部脂肪^[22]。两者相互作用形成恶性循环,显著增加了 MACE 的发生风险。

本研究中年龄和高血压也是 MACE 发生的危险因素。衰老伴随的心肌细胞丢失、外周血管硬化、动脉弹性减弱等结构性改变与 OSA 的间歇性低氧和氧化应激会产生协同效应,从而加剧心肌重构和纤维化,加速心力衰竭的发展^[23]。本研究还发现,≥ 60 岁 HUAW 患者和 ≥ 70 岁单纯腹型肥胖患者 MACE 发生风险显著升高。一方面,随着年龄增长,老年人的新陈代谢速率下降,加之 OSA 引起的睡眠碎片化常导致日间嗜睡、疲劳等症状出现,使得身体活动量减少,进而发生腹型肥胖。另一方面,老年人机体功能下降,高嘌呤饮食、药物(如阿司匹林)影响及生理性肾功能减退共同导致 UA 水平升高,加剧心

血管损伤。长期高血压不仅会诱发心肌细胞肥大和间质纤维化,致使心肌代偿功能失调,还可升高冠状动脉压力,损伤血管内膜^[24],最终导致 MACE。本研究中合并高血压的单纯腹型肥胖和 HUAW 患者, MACE 的发生风险显著增加。值得注意的是,肥胖、高尿酸血症和高血压之间存在显著的交互作用。一方面,肥胖特别是中心性肥胖和高 UA 水平可增加高血压患病风险^[25];另一方面,在高血压人群中,高尿酸血症的患病率显著增高,且常伴有腹型肥胖^[26]。这些异常因素相互影响,最终加剧 MACE 的病理进程。

综上,老年男性 OSA 患者 HUAW 表型可通过多机制增加心血管疾病发生风险。OSA 患者需要控制体重,关注全身体脂分布情况,并尽早进行 UA 筛查。本研究为多中心队列研究,具有一定代表性,但也存在一些局限。首先,OSA 由整夜 PSG 确诊,因 PSG 结果需要手动分析,且医院睡眠监测环境及身上多处导联致使的焦虑、口鼻导管半脱落、脉氧线探头接触不良等情况,均会影响数据质量,使结果产生一定偏倚。其次,尽管调整了常见的混杂因素,但未记录哮喘、肺间质病、肝硬化等严重肝病以及贫血和其他可能影响氧合状态的基础疾病信息,可能对研究结果产生潜在影响。此外,本研究中单纯高尿酸血症患者较少,且仅记录了单次血液检测数据,无法全面反映 UA 的动态变化及其与 MACE 的关系。未来研究可进一步扩大样本量,收集更多高尿酸血症病例资料,并监测动态 UA 水平,以深入探究 HUAW 与 MACE 及各组分之间的关联。

【参考文献】

- [1] Marchi NA, Solelhac G, Berger M, *et al.* Obstructive sleep apnoea and 5-year cognitive decline in the elderly[J]. *Eur Respir J*, 2023, 61(4): 2201621. DOI: 10.1183/13993003.01621-2022.
- [2] Huang T, Lin BM, Markt SC, *et al.* Sex differences in the associations of obstructive sleep apnoea with epidemiological factors[J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(3): 1702421. DOI: 10.1183/13993003.02421-2017.
- [3] Fiedorczuk P, Stróżyński A, Olszewska E. Is the oxidative stress in obstructive sleep apnea associated with cardiovascular complications? — Systematic review[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(11): 3734. DOI: 10.3390/jcm9113734.
- [4] Lu N, Yin F. Relationship between hyperuricemia-waist phenotype and obstructive sleep apnea in type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2023, 16: 1505–1513. DOI: 10.2147/DMSO.S408637.
- [5] 丁钊, 郭立新. 肥胖与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的研究进展[J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(9): 616–619. DOI: 10.3969/i.issn.1001-9057.2020.09.003.
- [6] Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, *et al.* Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2021, 143(21): e984–e1010. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000973.
- [7] Piao W, Zhao L, Yang Y, *et al.* The prevalence of hyperuricemia and its correlates among adults in China: results from CNHS 2015–2017[J]. *Nutrients*, 2022, 14(19): 4095. DOI: 10.3390/nu14194095.
- [8] Zhao M, Song L, Zhao Q, *et al.* Elevated levels of body mass index and waist circumference, but not high variability, are associated with an increased risk of atrial fibrillation[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 215. DOI: 10.1186/s12916-022-02413-1.
- [9] Kanbay A, Inonu H, Solak Y, *et al.* Uric acid as a potential mediator of cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25(5): 471–476. DOI: 10.1016/j.ejim.2014.04.005.
- [10] Saito Y, Tanaka A, Node K, *et al.* Uric acid and cardiovascular disease: a clinical review[J]. *J Cardiol*, 2021, 78(1): 51–57. DOI: 10.1016/j.jjcc.2020.12.013.
- [11] Tian X, Wang P, Chen S, *et al.* Association of normal serum uric acid level and cardiovascular disease in people without risk factors for cardiac diseases in China[J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(10): e029633. DOI: 10.1161/JAHA.123.029633.
- [12] Si K, Wei C, Xu L, *et al.* Hyperuricemia and the risk of heart failure: pathophysiology and therapeutic implications[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 770815. DOI: 10.3389/fendo.2021.770815.
- [13] Borghi C, Domienik-Karłowicz J, Tykarski A, *et al.* Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update[J]. *Cardiol J*, 2021, 28(1): 1–14. DOI: 10.5603/CJ.a2021.0001.
- [14] Xue R, Li Q, Geng Y, *et al.* Abdominal obesity and risk of CVD: a dose-response meta-analysis of thirty-one prospective studies[J]. *Br J Nutr*, 2021, 126(9): 1420–1430. DOI: 10.1017/S0007114521000064.
- [15] Muscogiuri G, Barrea L, Annunziata G, *et al.* Obesity and sleep disturbance: the chicken or the egg? [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(13): 2158–2165. DOI: 10.1080/10408398.2018.1506979.
- [16] Palma G, Sorice GP, Genchi VA, *et al.* Adipose tissue inflammation and pulmonary dysfunction in obesity[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7349. DOI: 10.3390/ijms23137349.
- [17] Ma B, Li Y, Wang X, *et al.* Association between abdominal adipose tissue distribution and obstructive sleep apnea in Chinese obese patients[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 847324. DOI: 10.3389/fendo.2022.847324.
- [18] Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, *et al.* The impact of obesity on the cardiovascular system[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 3407306. DOI: 10.1155/2018/3407306.
- [19] Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive sleep apnea, hypertension, and cardiovascular risk: epidemiology, pathophysiology, and management[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22(2): 6. DOI: 10.1007/s11886-020-1257-y.
- [20] Han QX, Zhang D, Zhao YL, *et al.* Risk factors for hyperuricemia in Chinese centenarians and near-centenarians[J]. *Clin Interv Aging*, 2019, 14: 2239–2247. DOI: 10.2147/CIA.S223048.
- [21] Bae J, Park KY, Son S, *et al.* Associations between obesity parameters and hyperuricemia by sex, age, and diabetes mellitus: a nationwide study in Korea[J]. *Obes Res Clin Pract*, 2023, 17(5): 405–410. DOI: 10.1016/j.orcp.2023.09.007.
- [22] 卢婷, 赵玲莉, 李胜学, 等. 血清尿酸与相关疾病的研究进展[J]. *临床检验杂志*, 2021, 39(11): 845–848. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2021.11.11.
- [23] Fajemiroye JO, da Cunha LC, Saavedra-Rodríguez R, *et al.* Aging-induced biological changes and cardiovascular diseases[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 7156435. DOI: 10.1155/2018/7156435.
- [24] Zhang X, Sun Y, Zheng L. Short- and long-term systolic blood pressure changes have different impacts on major adverse cardiovascular events: results from a 12.5 years follow-up study[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 306: 190–195. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.11.122.
- [25] Kuwabara M, Kuwabara R, Hisatome I, *et al.* "Metabolically healthy" obesity and hyperuricemia increase risk for hypertension and diabetes: 5-year Japanese cohort study[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2017, 25(11): 1997–2008. DOI: 10.1002/oby.22000.
- [26] Krajčoviechová A, Wohlfahrt P, Bruthans J, *et al.* Longitudinal trends in the prevalence of hyperuricaemia and chronic kidney disease in hypertensive and normotensive adults[J]. *Blood Press*, 2020, 29(5): 308–318. DOI: 10.1080/08037051.2020.1763158.

(编辑: 和雨璇)