

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征血浆代谢组学研究进展

万贻麟¹ 石雪峰² (通讯作者)

1.青海大学 青海 西宁 810016

2.青海省人民医院 青海 西宁 810007

【摘要】：阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征（OSAHS）是指在睡眠期间反复发生部分或完全上呼吸道阻塞，导致间歇性缺氧和睡眠碎片化，并导致机体多系统靶器官功能受损。血浆（及血清）作为沟通全身组织器官的“信息枢纽”，能够动态、综合地反映机体在 OSAHS 病理状态下的整体代谢表型。近年来，基于血浆/血清的代谢组学研究为揭示 OSAHS 的系统性代谢紊乱机制、发现具有诊断和预后价值的生物标志物提供了强有力的工具。本文系统综述了 OSAHS 血浆代谢组学的研究进展，探讨了这些代谢标志物在疾病辅助诊断、严重程度评估、心血管及代谢并发症风险预测中的潜在应用价值，推动该疾病的进一步研究。

【关键词】：阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征；血浆；代谢组学

Research Progress in Plasma Metabolomics of Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome

Yilin Wan, Xuefeng Shi

1. Qinghai University, Xining, Qinghai 810016

2. Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, Qinghai 810007, China

Abstract: Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) is characterized by recurrent partial or complete upper airway obstruction during sleep, leading to intermittent hypoxia, sleep fragmentation, and resulting in functional damage to multiple systemic target organs. Plasma (and serum), serving as an "information hub" connecting tissues and organs throughout the body, can dynamically and comprehensively reflect the overall metabolic phenotype of the organism under the pathological state of OSAHS. In recent years, plasma/serum-based metabolomics research has provided a powerful tool for revealing the systemic metabolic disorder mechanisms in OSAHS and discovering biomarkers with diagnostic and prognostic value. This article systematically reviews the research progress in plasma metabolomics of OSAHS, explores the potential application value of these metabolic markers in auxiliary disease diagnosis, severity assessment, and cardiovascular and metabolic complication risk prediction, aiming to promote further research on this disease.

Keywords: Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; Plasma; Metabolomics.

DOI:10.12417/2811-051X.26.04.058

引言

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征（OSAHS）是由于上气道反复塌陷或阻塞，导致呼吸暂停和（或）低通气反复发作，进而引起慢性间歇性低氧血症、高碳酸血症、睡眠结构紊乱，以及白天嗜睡、疲劳、认知功能下降等一系列临床症状的综合征^[1]。它不仅表现为夜间的打鼾和呼吸暂停，更通过慢性间歇性低氧（CIH）和睡眠结构破坏这两个核心驱动因素，对心血管、代谢、神经等多个系统造成持续性损害。然而，目前临床诊断的“金标准”——多导睡眠监测（PSG）操作复杂、成本较高，且单一的呼吸事件指标（如呼吸暂停低通气指数，AHI）难以全面评估疾病的全身性影响和个体间的异质性。因此，探寻能够反映 OSAHS 核心生理过程、具有高灵敏度与特异性的循环生物标志物，对于疾病的早期筛查、风险分层和个性化管理具有至关重要的意义。

血浆是临床最易获取的生物样本，其代谢物组反映了机体的实时生化状态，是基因表达、蛋白质活性和环境因素（如饮食、微生物）相互作用的最终产物。OSAHS 所引发的系统性

应激，必然会在血浆代谢物谱中留下独特的“化学指纹”。代谢组学作为精准医疗的一部分出现，是一种创新且高度灵敏的方法，旨在识别和定量所谓代谢组生物系统中的小分子^[2]。代谢组学技术的发展，使得我们能够以前所未有的深度和广度，系统性地解析 OSAHS 患者血浆中成百上千种代谢物的变化。这为深入理解 OSAHS 的复杂发病机制、发现潜在的诊断和治疗靶点提供了全新的视角。

1 OSAHS 相关的特征性血浆代谢谱紊乱

1.1 能量代谢系统性失调与线粒体功能障碍

慢性间歇性低氧（CIH）作为 OSAHS 的核心病理特征，深刻冲击细胞能量代谢稳态，引发能量代谢系统性失调与线粒体功能障碍。这一紊乱集中体现于三羧酸循环与糖代谢的异常系统性失调以及线粒体脂肪酸氧化的深度损伤：关键代谢物琥珀酸水平显著升高，其在 CIH 环境下从传统中间代谢物转变为关键信号分子，通过抑制 SDH 活性、稳定 HIF-1 α 并在胞内异常积累，进而抑制脯氨酸羟化酶以强化 HIF-1 α 稳定性，同时作为“代

谢警报”激活 NLRP3 炎症小体，驱动 IL-1 β 等促炎因子释放，从而在分子层面直接串联低氧应激、代谢紊乱与全身性慢性炎症^[3,4]；同步升高的乳酸则反映细胞能量代谢从高效有氧氧化向低效无氧酵解的“瓦博格效应”样系统性失调，虽短期保障 ATP 供应，却长期导致能量效率低下并可能诱发组织酸中毒^[5]；而线粒体功能受损通过特征性酰基肉碱谱（如 C16:0、C18:1 等）紊乱得以揭示，提示 β -氧化流程障碍，导致不完全氧化脂质中间体积聚，这些强脂毒性代谢物直接干扰胰岛素信号通路、诱发胰岛素抵抗，并促使肝脏脂肪酸重新酯化为甘油三酯，推动脂肪变性发生，完整构建了从 CIH 到代谢综合征的病理通路^[6]。

1.2 系统性脂质代谢重塑

传统血脂检测（TC、TG、HDL-C、LDL-C）仅能提供脂质总量的粗略信息，而基于质谱的脂质组学则系统揭示了 OSAHS 患者血浆脂质代谢网络的深度重构，主要体现在三个相互关联的病理维度：磷脂代谢的动态失衡、鞘脂通路的异常激活以及甘油酯与脂肪酸谱的特异性改变。在磷脂代谢层面，磷脂酰胆碱（PC）及溶血磷脂酰胆碱（LysoPC）的特定亚类发生特征性改变，表现为富含多不饱和脂肪酸的 PC 分子因氧化应激加剧而减少，同时部分促炎性饱和型 LysoPC 水平升高，后者可直接激活血管内皮细胞并促进单核细胞黏附，从而驱动早期动脉粥样硬化进程^[7]。鞘脂代谢异常中，神经酰胺的核心作用尤为突出，其多种分子（如 Cer(d18:1/16:0)）在血浆中呈浓度依赖性升高，且与疾病严重程度及胰岛素抵抗指数显著正相关；神经酰胺通过激活蛋白磷酸酶 2A 与蛋白激酶 C ζ 干扰胰岛素信号传导、作为 NF- κ B 等炎症通路的内源性激活剂以及在线粒体层面诱导细胞凋亡这三重机制，成为连接 OSAHS、系统性代谢紊乱与心血管损害的关键分子桥梁^[8]。在甘油酯与脂肪酸代谢领域，特定甘油三酯分子的选择性积累提示相关合成或水解酶活性的特异性改变，同时游离脂肪酸谱中饱和脂肪酸（特别是棕榈酸）比例异常升高，这与间歇性低氧激活交感神经促进脂解作用直接相关；棕榈酸作为强效脂毒性分子，可通过诱导内质网应激、激活炎症通路等多重机制，协同加剧胰岛素抵抗状态。这些精细的脂质分子变化共同构成了 OSAHS 相关代谢性及心血管并发症的重要病理基础^[9]。

1.3 氨基酸代谢稳态失衡

OSAHS 引发的全身性应激导致氨基酸代谢网络出现系统性紊乱，其中支链氨基酸（BCAAs）代谢异常、色氨酸代谢偏移及精氨酸-一氧化氮通路障碍构成三个核心病理环节。血浆中亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸水平同步显著升高，并通过双重机制驱动胰岛素抵抗：一是作为 mTORC1 通路强力激活剂，持续激活会反馈抑制胰岛素信号传导；二是其过量分解产物超出线粒体处理能力，引发线粒体应激与脂毒性中间体积聚，这使 BCAAs 代谢异常成为连接 OSAHS 与 2 型糖尿病的核心代谢枢

纽^[10,11]。同时，色氨酸代谢在慢性炎症环境下发生病理性偏移，促炎细胞因子通过上调吡咯啉胺 2,3-双加氧酶（IDO）活性，将其代谢从产生 5-羟色胺的神经保护通路强行转向犬尿酸生成途径；升高的犬尿酸具有神经毒性、促氧化及免疫调节等多重病理效应，与患者的日间嗜睡、认知功能障碍及不良心血管预后显著相关^[12]。此外，精氨酸-一氧化氮通路的代谢失衡直接损害血管功能，表现为血浆中不对称二甲基精氨酸（ADMA）水平显著升高导致精氨酸/ADMA 比值下降，ADMA 作为内源性一氧化氮合酶竞争性抑制剂，其积累严重损害一氧化氮生物合成，直接导致血管内皮功能障碍、促进炎症与加速动脉粥样硬化进程^[13,14]。这些相互关联的氨基酸代谢紊乱共同构成了 OSAHS 多系统并发症的重要病理基础。

1.4 肠道菌群-宿主共代谢紊乱

OSAHS 的病理机制研究日益揭示“肠-肺轴”与“肠-脑轴”的关键作用，其相互作用在血浆代谢谱中表现为两类特征性改变：短链脂肪酸（SCFAs）代谢受损与三甲胺-N-氧化物（TMAO）通路激活。作为肠道菌群发酵膳食纤维产生的主要有益代谢物，SCFAs 中具有强效抗炎和肠屏障保护作用的丁酸水平可能降低，这种减少可能削弱肠屏障功能，加剧内毒素易位引发的代谢性内毒素血症，与 OSAHS 本身的炎症状态产生协同效应，共同驱动全身性低度炎症和代谢紊乱的进展^[15,16]。同时，富含胆碱/左旋肉碱的食物经肠道特定菌群代谢产生的三甲胺，在肝脏被氧化为 TMAO，大量研究证实 OSAHS 患者血浆 TMAO 水平呈现独立且显著的升高，其浓度与呼吸暂停严重程度及颈动脉内膜中层厚度等动脉粥样硬化标志物呈明确正相关^[17]。TMAO 通过干扰胆固醇逆向转运、增强血小板高反应性以及直接诱导血管内皮炎症等多重分子机制促进动脉粥样硬化形成，从而建立了一条从肠道菌群失调到肝脏代谢转化再到血管损伤的完整“肠-肝-血管”轴病理通路。这使得 TMAO 不仅成为连接 OSAHS 与心血管并发症的关键代谢桥梁，更具备作为风险评估生物标志物和潜在干预靶点的双重价值^[18]。

2 结论

血浆代谢组学研究系统揭示了 OSAHS 是一种以慢性间歇性低氧为始动因素、以全身性代谢网络失调为核心特征的系统性疾病。研究明确了患者血浆中存在的特异性代谢紊乱图谱，涵盖能量代谢重编程（琥珀酸-炎症轴激活、糖酵解增强）、脂质代谢深度重塑（促动脉粥样硬化脂质谱形成、神经酰胺异常）和氨基酸代谢网络失衡（支链氨基酸蓄积、色氨酸-犬尿酸通路偏移）等多个维度，同时证实了“肠-肺/脑轴”在疾病进展中的作用。这些发现不仅为深入理解 OSAHS 的多系统损害机制提供了关键证据，更为开发新型生物标志物组合用于疾病辅助诊断、风险分层及预后评估奠定了坚实基础，并为探索靶向代谢通路的干预策略开辟了新方向，推动 OSAHS 诊疗向基于分子表型的精准医学模式迈进。

参考文献:

- [1] SALLES C, FREITAS M C, SOUZA A, et al. Metabolomic approach for obstructive sleep apnea in adults: a systematic review[J]. *Sleep and Biological Rhythms*, 2023, 21(3): 265-277.
- [2] XU H, ZHENG X, QIAN Y, et al. Metabolomics profiling for obstructive sleep apnea and simple snorers[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6(1): 30958.
- [3] ZHANG W, LANG R. Succinate metabolism: A promising therapeutic target for inflammation, ischemia/reperfusion injury and cancer[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2023, 11: 1266973.
- [4] ZHOU L, ZHANG H, LIU L, et al. Intermittent hypoxia aggravates asthma inflammation via NLRP3/IL-1 β -dependent pyroptosis mediated by HIF-1 α signalling pathway[J]. *Chinese Medical Journal*, 2025, 138(14): 1714-1729.
- [5] DA K, ML G, LB G. Lactate metabolism in health and disease[J]. *Advances in experimental medicine and biology*, 2025, 1478.
- [6] FERNANDES J L, MARTINS F O, OLEA E, et al. Chronic intermittent hypoxia-induced dysmetabolism is associated with hepatic oxidative stress, mitochondrial dysfunction and inflammation[J]. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 2023, 12(11): 1910.
- [7] ZHANG L, XIONG L, FAN L, et al. Vascular lipidomics analysis reveals increased levels of phosphocholine and lysophosphocholine in atherosclerotic mice[J]. *Nutrition & Metabolism*, 2023, 20(1): 1.
- [8] CHAURASIA B, SUMMERS S A. Ceramides in metabolism: Key lipotoxic players[J]. *Annual Review of Physiology*, 2021, 83: 303-330.
- [9] BARNES L A, XU Y, SANCHEZ-AZOFRA A, et al. Duration of intermittent hypoxia impacts metabolic outcomes and severity of murine NAFLD[J]. *Frontiers in Sleep*, 2023, 2: 1215944.
- [10] NEWGARD C B, AN J, BAIN J R, et al. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance[J]. *Cell Metabolism*, 2009, 9(4): 311-326.
- [11] LYNCH C J, ADAMS S H. Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance[J]. *Nature Reviews. Endocrinology*, 2014, 10(12): 723-736.
- [12] İRIZ A, ŞEMSI R, ESER B, et al. The evaluation of serum tryptophan and kynurenine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Sleep & Breathing = Schlaf & Atmung*, 2021, 25(3): 1389-1398.
- [13] OHIKE Y, KOZAKI K, IJIMA K, et al. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure--possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine[J]. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society*, 2005, 69(2): 221-226.
- [14] İN E, ÖZDEMİR C, KAMAN D, et al. Heat shock proteins, L-arginine, and asymmetric dimethylarginine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Archivos De Bronconeumologia*, 2015, 51(11): 544-550.
- [15] CANFORA E E, MEEUX R C R, VENEMA K, et al. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM[J]. *Nature Reviews. Endocrinology*, 2019, 15(5): 261-273.
- [16] ALLABAND C, LINGARAJU A, MARTINO C, et al. Intermittent hypoxia and hypercapnia alter diurnal rhythms of luminal gut microbiome and metabolome[J]. *mSystems*, 2021, 6(3): 101128msystems0011621.
- [17] TANG W H W, WANG Z, LEVISON B S, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2013, 368(17): 1575-1584.
- [18] TANG W H W, KITAI T, HAZEN S L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease[J]. *Circulation Research*, 2017, 120(7): 1183-1196.