

关于阻塞性睡眠呼吸暂停综合征生物标志物的研究现状

马 静*, 李 慧, 杜延玲

延安大学附属医院, 呼吸内科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年6月28日; 录用日期: 2022年7月27日; 发布日期: 2022年8月3日

摘 要

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)是一种复杂的慢性炎症性呼吸道疾病,具有多种致病因素,其主要临床表现是夜间睡眠时打鼾、呼吸及睡眠节律紊乱、反复出现呼吸暂停及觉醒,白天嗜睡、记忆力下降甚至认知行为障碍等。考虑到OSAS发病率和死亡率高,但诊断率和治疗率却很低的主要原因是目前国内外均采用多导睡眠监测(Polysomnography, PSG)来诊断OSAS,并以睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)及最低血氧饱和度(LSaO₂)的分级来判定OSAS的严重程度。但是PSG的检查需要较多的人力资源和时间,作为判断病情严重程度较为复杂。因此,在血清中寻找一种简单、安全用于辅助PSG评估OSAHS严重程度和缺氧负担,以及监测治疗效果的生物标志物,将为睡眠呼吸暂停的研究和临床管理带来很大的进步。

关键词

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征, 氧化应激生物, 标志物

Research Status on Biomarkers of Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Jing Ma*, Hui Li, Yanling Du

Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jun. 28th, 2022; accepted: Jul. 27th, 2022; published: Aug. 3rd, 2022

Abstract

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a complex chronic inflammatory respiratory disease with multiple pathogenic factors. Its main clinical manifestations are snoring, respiratory and

*通讯作者。

sleep rhythm disorders, recurrent apnea and wakefulness, daytime sleepiness, memory decline and even cognitive and behavioral disorders. Considering that Polysomnography (PSG) is currently used to diagnose OSAS at home and abroad, the main reason for the low rate of diagnosis and treatment is the high incidence and mortality of OSAS. The severity of OSAS was determined by sleep apnea hypopnea index (AHI) and lowest blood oxygen saturation (LSaO₂). However, PSG examination requires more human resources and time, so it is complicated to judge the severity of the disease. Therefore, finding a simple and safe biomarker in serum to assist PSG in assessing the severity and hypoxia burden of OSAHS, as well as monitoring the therapeutic effect, will bring great progress to the research and clinical management of sleep apnea.

Keywords

Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Oxidative Stress Organism, Biomarker

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)目前总体人群患病率在 9%至 38%之间, 男性和女性的患病率分别为 13%至 33%和 6%至 19%, 并且随着年龄的增长而增加, 在老年人中, 男性高达 90%, 女性高达 78% [1]。OSAS 主要与肥胖有关, 肥胖男性和女性的 OSAS 患病率也更高。OSAS 是一种慢性呼吸系统疾病, 其主要特征是在睡眠期间反复发作的上气道完全(呼吸暂停)或部分(低通气)阻塞 10 秒以上, 睡眠期间呼吸肌组织持续运动, 呼吸暂停和呼吸不足可导致血氧饱和度降低、血液中二氧化碳增加, 以及随后由中枢神经系统的重复激活引起的觉醒和睡眠破碎[2]。因此导致慢性间歇性缺氧, 这种缺氧-再氧合循环可能通过诱导过量的氧自由基改变氧化平衡, 从而引起氧化应激, 产生相关炎症因子[3]。现就 OSAS 相关的生物标志物的最新研究进展做一综述。

1) MMPs (Matrix Metalloproteinases): 即基质金属蛋白酶, 是指一个肽链内切酶家族, 因其需要 Ca、Zn 等金属离子作为辅助因子而得名。MMPs 是一种蛋白水解酶, 主要参与细胞外基质的重塑, 也被证明在细胞内具有生物作用。其中, MMP-9 在广泛的生理及病理过程至关重要。Chuang [4]等人发现在 OSAS 患者中血浆 MMP-9 水平显著升高, 并且首次证明血浆 MMP-9 水平升高可能是由于外周血单核细胞 MMP-9 mRNA 表达上调所致, 而 MMP-1、-2、-3 和 TIMP-1 (基质金属蛋白酶抑制剂-1)却没有显著升高。目前有研究表明, 与轻度和中度 OSAS 患者相比, 重度 OSA 的 MMP-9 水平升高更明显, 并且这种升高与 OSAS 严重程度呈正相关[5]。Hopps 等人[6]将 OSAS 患者分为 H-OSAS (高等级)和 L-OSAS (低等级)后发现与 L-OSAS 相比, H-OSAS 中的氧化应激受损更明显, 并且 H-OSAS 中的 MMP-9 和 TIMP-1 血浆水平更高。有一项 Simon B.等人研究的数据表明, 开始 CPAP 治疗会导致短期内关键 MMP (主要是 MMP-8、-9)水平下降; 然而, 经过 5 年长期 CPAP 治疗后, 再次检测 MMP 水平甚至超过了 OSAS 诊断时检测到的水平, 表明长期 CPAP 治疗并不会使 MMP 持续下降[7]。

NLR (Neutrophil-lymphocyte Ratio): 即中性粒细胞与淋巴细胞比率, 目前有研究人员提议将 NLR 作为全身炎症反应的新生物标志物, OSAS 主要表现为全身的慢性炎症。Koseoglu S [8]等人对 284 名主诉打鼾和白天过度嗜睡的患者进行 PSG 检测后发现, 与对照组相比, OSAS 组的 NLR 水平明显升高, 并且表明随着夜间 SaO₂ < 90%的时间增加, NLR 值也随之增加。Sunbul M [9]等人对 195 名临床疑似 OSA 的

患者进行整夜 PSG 监测后采用 Logistics 回归法首次表明 NLR 与 AHI 评分相关, 并计算出 ROC 曲线面积证明 NLR 大于 1.62 是 OSAS 的独立预测因子, 其灵敏度为 56.2%, 特异性为 63.1%。由于肥胖和 OSAS 之间的相互作用引起的全身炎症, 炎症标志物可用于预测全身炎症的程度。Bozkuş F [10]等通过 BMI 将 OSAS 受试者进行分组, 发现 NLR 比率将会随着肥胖等级的增加而增加, 这表明相关的炎症反应也会增加。然而, 在其他一些文献中[11] [12] [13]报道不可能通过 NLR 比率测量来评估 OSAS 相关的全身炎症反应, 表明与正常人相比, OSAS 患者中 NLR 无明显变化。在一项 Meta 分析[14]中纳入 2259 名 OSAS 患者, 研究表明 OSA 患者的 NLR 显著高于对照组, 而重度 OSAS 患者的差异更大。NLR 可能是检测 OSAS 患者全身炎症和预测疾病严重程度的可靠标志物。

Sestrin2: Sestrin2 是 Sestrin 家族的一名成员, 是一种重要的氧化应激因子, 主要由两个结构相似球状亚结构域组成, 是一种应激诱导的代谢调节剂。Sestrin2 的表达主要是由缺氧或缺氧诱导的一系列反应介导产生[15]。OSAS 主要表现为缺氧-再氧合, 进一步引起氧化应激反应产生大量氧自由基, Sestrin2 是参与氧化应激的关键因素。在 Bai L [16]等人的研究中发现 OSAS 患者尿 Sestrin2 水平明显高于对照组, 且随着 OSAS 病情加重, Sestrin2 水平也随之升高。此外, 在 nCPAP 治疗 4 周后, 尿 Sestrin2 显著降低。Chai J 等人[17]则测量了 64 名研究对象血浆中 Sestrin2 水平, 发现 OSAS 患者的血浆 Sestrin2 水平显著高于对照组, 并且证明其与氧减指数呈正相关, 与平均血氧饱和度和最低血氧饱和度呈负相关; 还计算出 Sestrin2 诊断 OSAS 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.740, 其临界值为 1.86 ng/mL。表示 Sestrin2 将会是一个潜在指标可作为诊断 OSAS, 评价其疾病严重程度的重要生物标志物。

维生素 D: 维生素 D 是一种脂溶性维生素, 主要以两种模式存在: VitD2 (麦角固醇, 从植物或酵母中获得)和 VitD3 (胆固醇, 由皮肤在紫外线照射下产生或 25 (OH)D)。之前的多项研究评估了维生素 D 与 OSAS 之间的关系, 包括随机对照试验和观察性研究[18] [19] [20]。Kerley C. P. [18]等人发现在高加索人群中 OSAS 组的维生素 D 水平明显低于非 OSAS 组; 证明 OSAS 组的夜间心率显著高于非 OSAS 组, 采用 Spearman 相关分析表明维生素 D 水平与夜间心率存在负相关, 并计算出 R 值为-0.33。Metel T. [19]等人发现, 随着 OSAS 的严重程度增加, 维生素 D 缺乏症变得更加明显。然而, Yassa O. Y. [20]等人却认为 OSAS 的严重程度与血清维生素 D 无关, 维生素 D 状态不会改变 OSAS 的严重程度。虽然 OSAS 患者血清维生素 D 水平的变化可能与炎症反应、氧化应激、能量代谢、神经内分泌调节等有关, 但其具体发病机制却无从知晓。

脂联素: 脂联素是脂肪细胞分泌的一种内源性生物活性多肽, 是脂肪组织中重要的脂肪细胞因子, 不仅能促进成熟脂肪细胞的合成, 还具有调节前脂肪细胞分化的作用。它主要以三种形式存在于人体血浆中: 三聚体、六聚体和高分子量形式, 高分子量脂联素是脂联素的活性形式, 占细胞内脂联素的大部分。一项研究表明[21], OSAS 患者的血清脂联素水平相对降低, 并且有人认为 OSAS 会导致血清中血清脂联素水平降低。同样, Kanbay A. [22]等人进行了一项研究, OSAS 患者血清脂联素显著降低, 且与肥胖无关。一项研究表明, 血浆脂联素水平降低与肥胖人群中 OSAS 的患病率呈正相关[23]。然而, 在另一项研究中表示 OSAS 严重程度与血清脂联素水平之间没有显著关系, 并且进一步表明, 血清脂联素水平的波动主要是由于脂肪组织, 而与 OSAS 的存在无关[24]。

TNF- α : 肿瘤坏死因子 α (TNF- α)是一种促炎细胞因子, 主要由单核巨噬细胞、自然杀伤细胞和其他免疫细胞分泌。它在宿主防御中起着至关重要的作用, 并介导多种疾病过程的发病机制, 例如癌症、传染病、自身免疫性疾病、心血管疾病和动脉粥样硬化[25]。Vgontzas [26]及其同事在 1997 年首次指出 TNF- α 升高与白天过度嗜睡 (EDS) 疾病有关, 表明 TNF- α 参与睡眠的调节, 分泌增加可能与嗜睡和疲劳有关。之前的一项 Meta 分析研究评估了 TNF- α 水平与 OSAS 之间的关联, 证明 OSAS 患者中 TNF- α 水平高于对照组[25]。但考虑到此研究仅涉及儿童 OSAS, 并且收集研究较少。最新一项 Meta 分析中表示 OSAS

患者的 TNF- α 水平比对照组高 1.77 倍, 并进行亚组分析后显示 TNF- α 水平与 OSAS 严重程度呈正相关 [27]。在 Kanbay A [22] 等人的研究中发现与非肥胖 OSAS 组相比, 肥胖组 OSAS 患者血浆 TNF- α 水平较高, 并且表明 TNF- α 的血浆水平与 SaO₂ < 90%、BMI 和空腹血糖水平呈正相关。

纤维蛋白原: OSAS 主要病理改变为缺氧-再氧合, 这种病理改变诱导氧自由基产生, 从而导致氧化应激以及由此产生的内皮功能障碍可能触发凝血级联反应。血浆纤维蛋白原在凝血级联反应中起着关键的作用。在 Steiner S [28] 等人的一项研究中, OSAS 患者血清纤维蛋白原与夜间最低氧饱和度呈负相关, 与 AHI 呈正相关。然而在 von Känel R [29] 等人的一项研究中, OSAS 风险与任何凝血因子均无显著相关性。在最新的一项荟萃分析中, 证明 OSAS 患者血浆纤维蛋白原水平高于对照组, 而且 CPAP 治疗会降低 OSAS 患者血浆中纤维蛋白原水平, 并且与 CPAP 治疗依从性有关 [30]。在 Deokar K 等人的一项病例对照研究中观察到随着 OSAS 和低氧血症事件严重程度的增加, 纤维蛋白原水平呈升高趋势, 表明血清纤维蛋白原可用作评估 OSAS 患者发生心血管疾病风险的生物标志物 [31]。

8-异前列腺素: OSAS 中慢性间歇性缺氧和随之而来的再氧合类似于缺血-再灌注损伤, 这种病理改变导致活性氧(ROS)增加, 而作为反映机体氧化应激状态的生物学指标 8-异前列腺素在 OSAS 患者中也呈现高表达状态。在一项动物实验中, 给予大鼠不同氧浓度来模拟间歇性缺氧引起的氧化应激和肺部炎症, 证明将会以剂量依赖性方式激活抗氧化 Nrf2/HO-1 信号通路 [32]。Villa M P 等人招募了 65 名患有睡眠呼吸障碍的患儿, 在结果整夜 PSG 监测后于次日凌晨收集了其尿液并测量尿液中 8-异前列腺素水平, 结果示实验组中尿 8-异前列腺素水平显著高于对照组, 表示尿 8-异前列腺素可作为特异性炎症标志物预测 OSA 的严重程度 [33]。Barreto M 及其同事测量了 OSAS 儿童呼出气冷凝液和呼出气一氧化氮中 8-异前列腺素水平, 结果示呼出气冷凝液中 8-异前列腺素水平较高, 并且与 AHI 相关 [34]。在一项横断面研究中, 在控制各种混杂因素后, 仍证明 OSAS 的严重程度与循环 8-异前列腺素水平独立相关, 表示 8-异前列腺素可能成为 OSAS 氧化应激的有用生物标志物 [35]。

2. 小结

目前睡眠医学作为快速发展的一门学科, 引起越来越多的临床医生的关注。睡眠呼吸疾病是以睡眠期呼吸节律异常及通气功能异常为主要表现的一组疾病, 包括阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)、中枢性睡眠呼吸暂停综合征(CSAS)、睡眠相关低通气疾病(SHVD)、睡眠相关低氧血症、单独症候群和正常变异(鼾症)。目前主要采用 PSG 监测诊断 OSAS, 考虑该技术较为繁琐, 需要专业人员操作及判读, 基层医院尚未引入该项技术, 目前许多研究者主要依据 OSAS 的病理生理改变, 在血清中寻找简便、安全、敏感的指标, 可为初步筛查 OSAS、评估疾病严重程度、治疗效果及判断预后提供参考。提高 OSAS 患者就诊率及治疗率, 避免患者病情持续发展以及发生严重并发症, 提高患者生活质量。

利益冲突

所有作者都已阅读并批准了内容, 并且没有利益冲突。文章中不涉及道德及法律冲突。

参考文献

- [1] Senaratna, C.V., Perret, J.L., Lodge, C.J., *et al.* (2017) Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in the General Population: A Systematic Review. *Sleep Medicine Reviews*, **34**, 70-81. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.002>
- [2] Kapur, V.K., Auckley, D.H., Chowdhuri, S., *et al.* (2017) Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **13**, 479-504. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6506>
- [3] Lavie, L. (2015) Oxidative Stress in Obstructive Sleep Apnea and Intermittent Hypoxia—Revisited—the Bad Ugly and Good: Implications to the Heart and Brain. *Sleep Medicine Reviews*, **20**, 27-45. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2014.07.003>

- [4] Chuang, L.P., Chen, N.H., Lin, S.W., *et al.* (2013) Increased Matrix Metalloproteinases-9 after Sleep in Plasma and in Monocytes of Obstructive Sleep Apnea Patients. *Life Sciences*, **93**, 220-225. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.06.009>
- [5] Fang, X., Chen, J., Wang, W., *et al.* (2020) Matrix Metalloproteinase 9 (MMP9) Level and MMP9-1562C>T in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Sleep Medicine*, **67**, 110-119. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.11.1247>
- [6] Hopps, E., Lo Presti, R., Montana, M., *et al.* (2015) Analysis of the Correlations between Oxidative Stress, Gelatinases and Their Tissue Inhibitors in the Human Subjects with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Journal of Physiology and Pharmacology*, **66**, 803-810.
- [7] Simon, B., Barta, I., Gabor, B., *et al.* (2020) Effect of 5-Year Continuous Positive Airway Pressure Treatment on MMPs and TIMPs: Implications for OSA Comorbidities. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 8609. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65029-6>
- [8] Koseoglu, S., Ozcan, K.M., Ikinciogullari, A., *et al.* (2015) Relationship between Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio and Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, **24**, 623-627. <https://doi.org/10.17219/acem/58969>
- [9] Sunbul, M., Sunbul, E.A., Kanar, B., *et al.* (2015) The Association of Neutrophil to Lymphocyte Ratio with Presence and Severity of Obstructive Sleep Apnea. *Bratislavske Lekarske Listy*, **116**, 654-658. https://doi.org/10.4149/BLL_2015_125
- [10] Bozkuş, F., Dikmen, N., Samur, A., *et al.* (2018) Does the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Have Any Importance between Subjects with Obstructive Sleep Apnea Syndrome with Obesity and without Obesity? *Tüberküloz ve Toraks*, **66**, 8-15. <https://doi.org/10.5578/tt.66535>
- [11] Korkmaz, M., Korkmaz, H., Küçüker, F., *et al.* (2015) Evaluation of the Association of Sleep Apnea-Related Systemic Inflammation with CRP, ESR, and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio. *Medical Science Monitor*, **21**, 477-481. <https://doi.org/10.12659/MSM.893175>
- [12] Fan, Z., Lu, X., Long, H., *et al.* (2019) The Association of Hemocyte Profile and Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **33**, e22680. <https://doi.org/10.1002/jcla.22680>
- [13] Kivanc, T., Kulaksizoglu, S., Lakadamyali, H., *et al.* (2018) Importance of Laboratory Parameters in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Their Relationship with Cardiovascular Diseases. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **32**, e22199. <https://doi.org/10.1002/jcla.22199>
- [14] Rha, M.S., Kim, C.H., Yoon, J.H., *et al.* (2020) Association between the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 10862. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67708-w>
- [15] Ho, A., Cho, C.S., Namkoong, S., *et al.* (2016) Biochemical Basis of Sestrin Physiological Activities. *Trends in Biochemical Sciences*, **41**, 621-632. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.04.005>
- [16] Bai, L., Sun, C., Zhai, H., *et al.* (2019) Investigation of Urinary Sestrin2 in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Lung*, **197**, 123-129. <https://doi.org/10.1007/s00408-019-00205-8>
- [17] Chai, J., Wang, J., Jiang, R., *et al.* (2020) Diagnostic Value of Sestrin2 in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, **18**, 362-367. <https://doi.org/10.1089/met.2020.0018>
- [18] Kerley, C.P., Hutchinson, K., Bolger, K., *et al.* (2016) Serum Vitamin D Is Significantly Inversely Associated with Disease Severity in Caucasian Adults with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep*, **39**, 293-300. <https://doi.org/10.5665/sleep.5430>
- [19] Mete, T., Yalcin, Y., Berker, D., *et al.* (2013) Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Its Association with Vitamin D Deficiency. *Journal of Endocrinological Investigation*, **36**, 681-685.
- [20] Yassa, O.Y., Domac, S.F. and Kenangil, G. (2020) Serum Vitamin D Status Does Not Correlate with the Severity of Obstructive Sleep Apnea in Male Adults: A Controlled Study Design with Minimized Factors Influencing Serum Vitamin D Levels. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, **90**, 470-476. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000539>
- [21] Zhang, D.M., Pang, X.L., Huang, R., *et al.* (2018) Adiponectin, Omentin, Ghrelin, and Visfatin Levels in Obese Patients with Severe Obstructive Sleep Apnea. *BioMed Research International*, **2018**, Article ID: 3410135. <https://doi.org/10.1155/2018/3410135>
- [22] Kanbay, A., Kokturk, O., Ciftci, T.U., *et al.* (2008) Comparison of Serum Adiponectin and Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels between Patients with and without Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Respiration*, **76**, 324-330. <https://doi.org/10.1159/000134010>
- [23] Zeng, F., Wang, X., Hu, W., *et al.* (2017) Association of Adiponectin Level and Obstructive Sleep Apnea Prevalence in Obese Subjects. *Medicine (Baltimore)*, **96**, e7784. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007784>
- [24] Tokuda, F., Sando, Y., Matsui, H., *et al.* (2008) Serum Levels of Adipocytokines, Adiponectin and Leptin, in Patients

- with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Internal Medicine*, **47**, 1843-1849. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.47.1035>
- [25] Nadeem, R., Molnar, J., Madbouly, E.M., *et al.* (2013) Serum Inflammatory Markers in Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **9**, 1003-1012. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3070>
- [26] Vgontzas, A.N., Papanicolaou, D.A., Bixler, E.O., *et al.* (1997) Elevation of Plasma Cytokines in Disorders of Excessive Daytime Sleepiness: Role of Sleep Disturbance and Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **82**, 1313-1316. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.5.3950>
- [27] Cao, Y., Song, Y., Ning, P., *et al.* (2020) Association between Tumor Necrosis Factor Alpha and Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Meta-Analysis Update. *BMC Pulmonary Medicine*, **20**, Article No. 215. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01253-0>
- [28] Steiner, S., Jax, T., Evers, S., *et al.* (2005) Altered Blood Rheology in Obstructive Sleep Apnea as a Mediator of Cardiovascular Risk. *Cardiology*, **104**, 92-96. <https://doi.org/10.1159/000086729>
- [29] von Känel, R., Prinsip, M., Schmid, J.P., *et al.* (2018) Association of Sleep Problems with Neuroendocrine Hormones and Coagulation Factors in Patients with Acute Myocardial Infarction. *BMC Cardiovascular Disorders*, **18**, Article No. 213. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0947-5>
- [30] Lin, J., Hu, S., Shi, Y., *et al.* (2021) Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Plasma Fibrinogen Levels in Obstructive Sleep Apnea Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Bioscience Reports*, **41**, BSR20203856. <https://doi.org/10.1042/BSR20203856>
- [31] Deokar, K., Meshram, S., Chawla, G., *et al.* (2020) Obstructive Sleep Apnea, Intermittent Hypoxemia and Prothrombotic Biomarkers. *Sleep Science*, **13**, 230-234.
- [32] Wang, Y., Chai, Y., He, X., *et al.* (2017) Intermittent Hypoxia Simulating Obstructive Sleep Apnea Causes Pulmonary Inflammation and Activates the Nrf2/HO-1 Pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **14**, 3463-3470. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4971>
- [33] Villa, M.P., Supino, M.C., Fedeli, S., *et al.* (2014) Urinary Concentration of 8-Isoprostane as Marker of Severity of Pediatric OSAS. *Sleep and Breathing*, **18**, 723-729. <https://doi.org/10.1007/s11325-013-0934-0>
- [34] Barreto, M., Montuschi, P., Evangelisti, M., *et al.* (2018) Comparison of Two Exhaled Biomarkers in Children with and without Sleep Disordered Breathing. *Sleep Medicine*, **45**, 83-88. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.01.011>
- [35] Peres, B.U., Allen, A.J.H., Shah, A., *et al.* (2020) Obstructive Sleep Apnea and Circulating Biomarkers of Oxidative Stress: A Cross-Sectional Study. *Antioxidants (Basel)*, **9**, 476. <https://doi.org/10.3390/antiox9060476>