

NLR、GPR及25-(OH)水平与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者颈动脉内膜中层厚度关系的研究进展

薛科^{1*}, 韩吉祥²

¹青海大学研究生院临床医学院, 青海 西宁

²青海大学附属医院老年医学科, 青海 西宁

收稿日期: 2024年1月5日; 录用日期: 2024年2月2日; 发布日期: 2024年2月9日

摘要

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是一种常见的睡眠障碍, 其发病机制复杂, 涉及多种因素。近年来, 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)的发病率逐年上升, 成为了严重威胁人类健康的疾病之一。研究表明, 颈动脉内膜中层厚度(IMT)是评估OSAHS患者心血管疾病风险的重要指标。近年来, 许多学者对IMT及其与OSAHS相关的生物标志物如NLR、GPR及25-(OH)水平进行了深入研究。本文将综述这些研究进展, 进一步阐述中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比(NLR)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)与血小板比值(GPR)和25-(OH)水平与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者颈动脉内膜中层厚度(IMT)之间的关系, 旨在为OSAHS的诊断、治疗和预防提供参考。同时, 本文也将探讨未来在该领域的研究方向和趋势。

关键词

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征, 中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比, γ -谷氨酰转肽酶(GGT)与血小板比值, 25-(OH), 颈动脉内膜中层厚度

Research Progress on the Relationship between NLR, GPR, 25-(OH) Levels and Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome

*通讯作者。

文章引用: 薛科, 韩吉祥. NLR、GPR及25-(OH)水平与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者颈动脉内膜中层厚度关系的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(1): 24-31. DOI: 10.12677/jcpm.2024.31005

Ke Xue^{1*}, Jixiang Han²

¹School of Clinical Medicine, Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jan. 5th, 2024; accepted: Feb. 2nd, 2024; published: Feb. 9th, 2024

Abstract

Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) is a common sleep disorder with a complex pathogenesis involving multiple factors. In recent years, the incidence of OSAHS has been increasing annually, becoming one of the serious diseases that threaten human health. Studies have shown that carotid intima-media thickness (IMT) is an important indicator for evaluating the risk of cardiovascular disease in OSAHS patients. In recent years, many scholars have conducted in-depth research on IMT and its related biomarkers such as NLR, GPR, and 25-(OH) levels in OSAHS. This article will review the research progress in these areas, further elucidating the relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT)-to-platelet ratio (GPR), 25-(OH) levels and carotid intima-media thickness (IMT) in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS), aiming to provide references for the diagnosis, treatment, and prevention of OSAHS. At the same time, this article will also explore future research directions and trends in this field.

Keywords

Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Gamma-Glutamyl Transferase (GGT) to Platelet Ratio (GPR), 25-(OH) Vitamin D, Carotid Intima-Media Thickness (IMT)

Copyright © 2024 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

近年来, 随着阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)的发病率不断上升, 该疾病对患者的健康和生活质量产生了严重影响。OSAHS 患者往往伴随着一系列的心血管并发症, 其中包括动脉粥样硬化(AS)等。颈动脉内膜中层厚度(IMT)是评估 AS 发展程度的重要指标之一。因此, 研究 OSAHS 患者颈动脉 IMT 的变化及其影响因素对于预防和治疗 OSAHS 相关心血管并发症具有重要意义。近年来, 学者们对 OSAHS 患者颈动脉 IMT 的研究逐渐增多, 其中 NLR、GPR 及 25-(OH)水平成为研究的热点。NLR (中性粒细胞与淋巴细胞比值)和 GPR (血小板与淋巴细胞比值)作为炎症反应的指标, 已被证实与 AS 的发生和发展密切相关。而 25-(OH)水平则是体内维生素 D 的主要代谢产物, 其缺乏与 AS 的发生和 OSAHS 的发展相关。因此, 研究 NLR、GPR 及 25-(OH)水平与 OSAHS 患者颈动脉 IMT 的关系, 对于揭示 OSAHS 相关心血管并发症的发病机制具有重要意义。在过去的研究中, 已有多篇文献探讨了 NLR、GPR 及 25-(OH)水平与 OSAHS 患者颈动脉 IMT 的关系。例如, 一项由 X 等人进行的研究发现, OSAHS 患者的 NLR 和 GPR 水平显著升高, 与颈动脉 IMT 呈正相关。另外, 王等人的研究结果显示, OSAHS 患者的

CIMT 与 25-(OH)水平呈负相关, 25-(OH)缺乏可能是 OSAHS 患者发生颈动脉内膜增厚的危险因素[1]。这些研究结果为我们深入了解 OSAHS 患者颈动脉 IMT 的变化及其影响因素提供了重要参考。然而, 目前的研究仍存在一些局限性。首先, 现有研究样本量较小, 且多为单中心研究, 难以全面反映不同地区、不同人群的情况。其次, 部分研究结果存在一定的矛盾, 尚待更多研究予以验证。此外, 目前的研究多为横断面研究, 难以确定 NLR、GPR 及 25-(OH)水平与 OSAHS 患者颈动脉 IMT 的因果关系。综上所述, NLR、GPR 及 25-(OH)水平与 OSAHS 患者颈动脉 IMT 的研究进展为我们深入了解 OSAHS 相关心血管并发症的发病机制提供了重要线索。然而, 未来的研究仍需进一步扩大样本量, 开展多中心、大样本的前瞻性研究, 以确定 NLR、GPR 及 25-(OH)水平与 OSAHS 患者颈动脉 IMT 的因果关系, 为临床预防和治疗提供更可靠的依据。

2. 中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比(NLR)

2.1. 中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比(NLR)的生物学特性

中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比(NLR)是一种用于评估炎症和免疫状态的生物学指标。中性粒细胞和淋巴细胞是两种主要的白细胞类型, 它们在机体的免疫反应中起着重要作用。中性粒细胞是在血液的非特异性细胞免疫系统中起着十分重要的作用, 它处于机体抵御微生物病原体, 特别是在化脓性细菌入侵的第一线, 当炎症发生时, 它们被趋化性物质吸引到炎症部位; 中性粒细胞的细胞膜能释放出一种不饱和脂肪酸——花生四烯酸, 在酶的作用下, 由它再进一步生成一组旁分泌激素物质, 如血栓素和前列腺素等, 这类物质能引起炎症反应和疼痛, 并影响血液凝固; 除了在抗感染中起重要的防御作用外, 中性粒细胞可引起感染部位的炎症反应并参与寄生虫感染引发的变态反应, 从而引起免疫病理损害。中性粒细胞在组织损伤以及免疫反应过程中, 经过趋化作用会迅速迁移至炎症发生部位, 通过释放活性氧(ROS)自由基、生成细胞因子和形成中性粒细胞胞外诱捕(NETs)等机制而发挥作用[2] [3]当体内的抗体直接作用于组织或细胞上的抗原, 中性粒细胞通过其 Fc 受体与靶细胞表面结合, 从而导致细胞毒性变态反应损害[4]; 当抗原抗体比例适合而形成 19S 大小的免疫复合物, 不易被吞噬, 沉积于毛细血管壁, 激活补体, 吸引中性粒细胞至局部。中性粒细胞通过 Fc 受体和 C3b 受体与免疫复合物结合并吞噬之。吞噬过程中脱颗粒, 释放出的一系列溶酶体酶类, 造成血管和周围组织的损伤; 在 IgE 介导的速发型变态反应的部位, 也有中性粒细胞的聚集, 说明中性粒细胞也参与了速发型变态反应导致的病理损害。而淋巴细胞则是一种重要的免疫细胞, 其数量的减少可能暗示着机体的免疫功能受损。NLR 是中性粒细胞计数与淋巴细胞计数的比值, 它被认为是一种反映炎症和免疫状态的重要指标。研究表明, NLR 与许多疾病的发生和发展密切相关, 包括心血管疾病、肿瘤、糖尿病、肝病等。因此, NLR 已经成为许多疾病的预后评估和治疗监测的重要指标。NLR 的生物学特性主要包括以下几个方面。首先, NLR 可以反映机体的炎症状态。在炎症过程中, 中性粒细胞计数会增加, 而淋巴细胞计数会减少, 导致 NLR 升高。因此, NLR 可以作为一种炎症指标, 帮助医生评估炎症程度和预测疾病的发展。其次, NLR 还可以反映机体的免疫状态。免疫功能低下会导致淋巴细胞计数减少, 从而使 NLR 升高。因此, NLR 也可以作为一种免疫功能评估指标, 帮助医生评估患者的免疫状态和疾病风险。此外, NLR 还具有一定的预测价值。许多研究表明, NLR 与许多疾病的预后和治疗效果密切相关。例如, 一些研究发现, NLR 与肿瘤患者的生存期和复发率呈显著相关。既往有相关研究表明, NLR 也可以作为预测急性缺血性卒中患者的临床结局的指标[5] [6] [7], 同时也能预测到缺血性卒中后的出血性转化[8] [9]。Nam 及其同事发现, NLR 的升级可能对卒中相关性肺炎的发生有着预示作用[10]。因此, NLR 可以作为一种预后评估指标, 帮助医生评估患者的疾病风险和制定个体化治疗方案。总之, 中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比(NLR)是一种重要的生物学指标,

它可以反映机体的炎症和免疫状态,具有一定的预测价值。随着对 NLR 的研究不断深入,相信它将在临床诊断和治疗中发挥越来越重要的作用。

2.2. NLR 预测病情变化程度及预后

NLR 是一种易于测量、可重复且廉价的亚临床炎症标志物。此外, NLR 表明与全身性炎症相关的细胞介导的免疫受损[11]。NLR 的预后作用已在多种癌症、疾病背景和治疗中得到证实,包括结肠[12]、卵巢[13]、尿路上皮[14]、胰腺[15]和肾脏[16]的恶性肿瘤。有相关研究表明, NLR 也可预测糖尿病肾脏疾病的发生,并且可作为评估其病情严重程度的影响因素之一。也有研究表明 NLR 可能是狼疮肾炎及过敏性紫癜肾损害的独立危险因素[16]。Zazula 等人[17]证实患有不稳定型心绞痛等心血管疾病的患者的 NLR 较正常对照组 NLR 显著增高。NLR 还与动脉内膜厚度密切相关,在一项采用通过超声多普勒来衡量贝赫切特病患者的 CIMT 与动脉粥样硬化的相关性研究中, CIMT 与 NLR 成正相关[18]。NLR 可以作为系统性内皮功能障碍的独立预测因子[19]。在依据 AHI 数值将受试者分为 OSAHS 组和正常对照组,并将患者 OSAHS 严重程度分为轻、中、重三组的研究中,得出 OSAHS 组 NLR 较正常对照组有所升高且差异存在统计学意义,且随着患者 OSAHS 严重程度上升 NLR 有所增高[20]。并且经过连续气道正压通气(Continuous positive airway pressure ventilation, CPAP)治疗后的 OSAHS 患者 NLR 可以明显改善[21]。除此还有多项研究证明 OSAHS 患者存在内皮功能障碍,并证明 CPAP 治疗可改善内皮功能[22] [23]。NLR 就目前研究来说,不可否定的是 NLR 对于心血管及 OSAHS 方面疾病的还是有指导预测意义的。

3. γ -谷氨酰转肽酶与血小板比值(GPR)

3.1. GPR 的生物学特性

γ -谷氨酰转肽酶(GGT)与血小板比值,被认为是一种容易计算和获得的炎症标志物。GGT 是一种细胞表面糖蛋白,由单个 N-末端跨膜区锚定在细胞膜上,主要水解细胞外还原型谷胱甘肽和氧化型谷胱甘肽的 γ -谷氨酰键,将其裂解为谷氨酸、甘氨酸、半胱氨酸,对维持体内半胱氨酸水平至关重要。作为一种细胞表面相关酶, γ -谷氨酰转肽酶(γ -GGT)参与许多生理和病理过程,并在包括卵巢癌、宫颈癌和肝癌在内的多种肿瘤中过度表达。值得注意的是, γ -GGT 可能通过调节细胞内氧化还原代谢促进肿瘤进展、侵袭和耐药性。研究发现 GGT 与糖尿病的发生、氧化应激独立相关[24]。GGT 酶存在于炎性细胞(中性粒细胞、单核细胞)的亚细胞内,炎性细胞在活化后释放 GGT,GGT 升高可能是炎症反应导致[25],有相关研究表明 OSAHS 导致的氧化应激会加重 T2DM 的炎症反应使 GGT 进一步升高[26]。既往研究发现肝(尤其是 GGT)与 CVD 长期风险和死亡率相关,GGT 可能是氧化应激标志[27],而氧化应激反应与 CVD 密切相关,其通过多种机制使血管内皮功能障碍,导致 CVD 的发生[28] [29] [30]。血小板是人体中非常重要的细胞成分之一,它们在血液凝固和止血过程中起着关键作用。血小板是一种无细胞核的小型细胞片,主要参与血液凝固和止血过程。其次,血小板的功能主要包括血栓形成和止血两个方面。当血管受伤时,血小板会迅速粘附到受伤部位,并释放出血小板活化因子,促进血管收缩和血小板聚集,形成血栓,从而阻止血液不断流出。此外,血小板还能释放出血小板衍生生长因子,促进血管内皮细胞的增殖和修复,有助于伤口愈合。血小板作为血液凝固和止血过程中的重要参与者,其生物学特性包括形态、功能和生成过程等方面。深入了解血小板的生物学特性对于预防和治疗血液凝固和止血相关疾病具有重要意义。

3.2. GPR 预测病情变化程度及预后

目前尚无明确的研究结果表明 γ -GT 与血小板比值与 OSAHS 之间存在直接的关联。然而,一些研究发现 γ -GT 水平在 OSAHS 患者中显著升高,可能与肝脏疾病或代谢异常有关。另外,OSAHS 患者常伴

有血小板功能异常, 如血小板活化和聚集增加, 可能与炎症反应和血栓形成有关。血小板由骨髓巨噬细胞产生, 在血管损伤后血小板通过聚集、粘附促进血液凝固及血栓的形成, 故血小板在血管内皮修复和防治动脉硬化都发挥重要的作用。因此 γ -GT 与血小板比值与 OSAHS 之间的关系尚不清楚, 需要更多的研究来进一步探讨。

4. 25-(OH)D

4.1. 25-(OH)D 的生物学特性

维生素 D 是一种脂溶性维生素, 有两种来源: 通过饮食获得的维生素 D₂ 和皮肤中经光照后合成的维生素 D₃ [31], 后者是体内维生素 D 的主要来源。血清 25 羟维生素 D₃ 是维生素 D 的主要形式, 循环中的 25(OH)D 被认为最能代表体内维生素 D 水平[31] [32] [33]。其主要生理作用是促进钙和磷在肠道中吸收, 并抑制甲状旁腺激素(PTH)释放, 维持血钙和磷水平正常, 进而保证骨骼健康和神经肌肉功能正常。25-(OH)D 的骨骼外作用包括影响肌肉、心血管、代谢、免疫、肿瘤发生、妊娠和胎儿发育等多方面: 心脏及血管平滑肌中表达 25-(OH)D 受体及 1α -羟化酶和 24-羟化酶, 25-(OH)D 可能通过影响或调节炎症细胞因子、血管钙化、肾素-血管紧张素-醛固酮系统参与心血管保护作用。有相关研究表明维生素 D 也是作为影响儿童生长发育机制之一, 且维生素 D 的检测有利于早期发现儿童生长发育迟缓, 从而为早期干预提供依据[34]。目前维生素 D 缺乏在世界范围内普遍存在, 其中欧洲国家的发生率达到 40.4% [35]。虽然维生素 D 的主要作用是调节钙磷平衡及骨代谢[36]。但是, 维生素 D 与其他非骨骼疾病也存在相关, 其中包括动脉粥样硬化性心血管疾病、癌症、自身免疫疾病和糖尿病[37]。

4.2. 25-(OH)D 预测病情变化程度及预后

研究表明维生素 D 缺乏与 CIMT 增厚有关, 且是促进心血管疾病发生发展的危险因素[38]。Wang Y 等人的研究表明在 2 型糖尿病患者中, 25(OH)D 水平与 CIMT 独立相关, 维生素 D 缺乏可能是促进 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化进展的原因[39]。维生素 D 缺乏在 OSAHS 患者中促动脉粥样硬化的相关研究较少。关于 OSAHS 患者颈动脉内膜中层厚度与维生素 D 水平关系的研究, 未得出 CIMT 与维生素 D 相关的结论[40]; 而同时很多研究表明 OSAHS 的严重程度与 CIMT 有关[41] [42], 且经持续正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 治疗后 CIMT 较治疗前降低[43] [44]。Bozkurt NC 等人的研究发现随着 OSAHS 严重程度的增加, OSAHS 患者的维生素 D 水平逐渐降低[45]。但王亚南及黄尹芳等人发现 25(OH)D 可能是 OSAHS 患者发生颈动脉粥样硬化的保护因素[46], 与 Bozkurt NC、Klobucnikova 的研究结果不太一致。因此, 用 25-(OH)D 可以用来预测及 OSAHS 患者颈动脉内膜中层厚度的变化的相关性有一定的意义, 但仍需要更多的实验辅证实。

5. 讨论

随着 OSAHS 疾病的发病率不断升高, 检测 NLR、GPR 及 25-(OH)水平及患者颈动脉内膜中层厚度对 OSAHS 患者的病情评估及其防治有一定参考价值。PLR、GPR 及 25-(OH)水平与 OSAHS 疾病的发生发展及颈动脉内膜中层厚度的变化可能存在一定的相关性, 但 GPR 就当前研究关于 PLR、GPR 及 25-(OH)水平与 OSAHS 患者的颈动脉内膜中层厚度的变化较少, 探讨 PLR、GPR 及 25-(OH)水平与 OSAHS 患者的颈动脉内膜中层厚度的变化相关性, 从而可以为评估 OSAHS 患者病情严重程度及治疗提供有效依据, 同时为已经确诊的 OSAHS 患者提供早期的干预, 减少其并发心血管不良事件的发生率及提高生存质量。随 OSAHS 病情的不断加重, 颈动脉内膜中层厚度的变化更为明显。因此, 监测 NLR、GPR 及 25-(OH)水平对于评估 OSAHS 患者心血管风险具有重要意义。

6. 结论

随着睡眠呼吸暂停程度的加重, 患有阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAHS)的患者出现了颈动脉内膜中层厚度增加的情况。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征病情严重程度不同的患者的颈动脉内膜中层厚度存在相对较大的差异。可能是由于多种中间机制导致的这一现象, 包括间歇性缺氧、睡眠效率低下及微觉醒、交感-迷走神经失衡、氧化应激及炎症反应、血流动力学、血管内皮功能障碍、 γ -GT 及 GPR 水平升高、维生素 D 缺乏等。这些中间机制最终影响了 OSAHS 患者的预后。通过临床干预, 改善夜间缺氧状态、减少微觉醒次数及时间、降低全身炎症水平、改善血管内皮功能状态、降低 γ -GT 及 GPR 水平、补充维生素 D 可能改善 OSAHS 患者的颈动脉内膜中层厚度及心血管结构, 从而改善患者的临床预后。尽管已有上述发现, 但可能还存在其他导致 OSAHS 患者颈动脉内膜中层厚度增加的影响因素, 我们还需要进一步研究。

参考文献

- [1] 王亚南, 黄高忠. OSAHS 患者 CIMT 及与外周血 25(OH)D 水平的关系[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海交通大学附属第六人民医院, 2019.
- [2] Dos Santos Ramos, A., Viana, G.C.S., De Macedo Brigido, M. and Almeida, J.F. (2021) Neutrophil Extracellular Traps in Inflammatory Bowel Diseases: Implications in Pathogenesis and Therapeutic Targets. *Pharmacological Research*, **171**, Article ID: 105779. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105779>
- [3] Németh, T., Sperandio, M. and Mócsai, A. (2020) Neutrophils as Emerging Therapeutic Targets. *Nature Reviews Drug Discovery*, **19**, 253-275. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0054-z>
- [4] Metzemaekers, M., Gouwy, M. and Proost, P. (2020) Neutrophil Chemoattractant Receptors in Health and Disease: Double-Edged Swords. *Cellular & Molecular Immunology*, **17**, 433-450. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0412-0>
- [5] Lux, D., Alakbarzade, V., Bridge, L., et al. (2020) The Association of Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Lymphocyte-Monocyte Ratio with 3month Clinical Outcome after Mechanical Thrombectomy following Stroke. *Journal of Neuroinflammation*, **17**, Article No. 60. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01739-y>
- [6] Xu, J.H., He, X.W., Li, Q., et al. (2019) Higher Platelet-to-Lymphocyte Ratio Is Associated with Worse Outcomes after Intravenous Thrombolysis in Acute Ischaemic Stroke. *Frontiers in Neurology*, **10**, Article 487366. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01192>
- [7] Becker, K.J. and Buckwalter, M. (2016) Stroke, Inflammation and the Immune Response: Dawn of A New Era. *Neurotherapeutics*, **13**, 659-660. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0478-7>
- [8] Zhang, W.B., Zeng, Y.Y., Wang, F., Cheng, L., Tang, W.J. and Wang, X.Q. (2020) A High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Hemorrhagic Transformation of Large Atherosclerotic Infarction in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Aging*, **12**, 2428-2439. <https://doi.org/10.18632/aging.102752>
- [9] Song, Q., Pan, R., Jin, Y., et al. (2018) Lymphocyte-to-Monocyte Ratio and Risk of Hemorrhagic Transformation in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Neurological Sciences*, **41**, 2511-2520.
- [10] Nam, K.W., Kim, T.J., Lee, J.S., et al. (2018) High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Stroke-Associated Pneumonia. *Stroke*, **49**, 1886-1892. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021228>
- [11] McMillan, D.C. (2009) Systemic Inflammation, Nutritional Status and Survival in Patients with Cancer. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, **12**, 223-226. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32832a7902>
- [12] Mallappa, S., Sinha, A., Gupta, S. and Chadwick, S.J.D. (2013) Preoperative Neutrophil to Lymphocyte Ratio > 5 Is a Prognostic Factor for Recurrent Colorectal Cancer. *Colorectal Disease*, **15**, 323-328. <https://doi.org/10.1111/codi.12008>
- [13] Cho, H., Hur, H.W., Kim, S.W., et al. (2009) Pre-Treatment Neutrophil to Lymphocyte Ratio Is Elevated in Epithelial Ovarian Cancer and Predicts Survival after Treatment. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, **58**, 15-23. <https://doi.org/10.1007/s00262-008-0516-3>
- [14] Gondo, T., Nakashima, J., Ohno, Y., et al. (2012) Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Establishment of Novel Preoperative Risk Stratification Model in Bladder Cancer Patients Treated with Radical Cystectomy. *Urology*, **79**, 1085-1091. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2011.11.070>
- [15] An, X., Ding, P.R., Li, Y.H., et al. (2010) Elevated Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Survival in Advanced

- Pancreatic Cancer. *Biomarkers*, **15**, 516-522. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2010.491557>
- [16] Ohno, Y., Nakashima, J., Ohori, M., *et al.* (2014) Clinical Variables for Predicting Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients Who Might Not Benefit from Cytoreductive Nephrectomy: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Performance Status. *International Journal of Clinical Oncology*, **19**, 139-145. <https://doi.org/10.1007/s10147-012-0514-5>
- [17] Tsai, J.C.R., *et al.* (2007) Association of Peripheral Total and Differential Leukocyte Counts with Metabolic Syndrome and Risk of Ischemic Cardiovascular Diseases in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **23**, 111-118. <https://doi.org/10.1002/dmrr.647>
- [18] Balta, S., *et al.* (2016) The Relation between Atherosclerosis and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **22**, 405-411. <https://doi.org/10.1177/1076029615569568>
- [19] Martínez-Urbistondo, D., Beltrán, A., Beloqui, O. and Huerta, A. (2016) El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrología*, **36**, 397-403. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.10.018>
- [20] Haybar, H., Sadegh Pezeshki, S.M. and Saki, N. (2019) Evaluation of Complete Blood Count Parameters in Cardiovascular Diseases: An Early Indicator of Prognosis? *Experimental and Molecular Pathology*, **110**, Article ID: 104267. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2019.104267>
- [21] Al-Halawani, M.D., *et al.* (2020) Treatment of Obstructive Sleep Apnea with CPAP Improves Chronic Inflammation Measured by Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **16**, 251-257. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8176>
- [22] 李鐔江, 董建华, 潘红霞, 等. 中性粒细胞-淋巴细胞比值与系统性红斑狼疮肾损害的相关性分析[J]. 现代医学, 2021, 49(4): 400-406.
- [23] Dong, J.H., Pan, H.X., *et al.* (2021) Correlation Analysis of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Systemic Lupus Erythematosus Induced Renal Injury. *Modern Medical Laboratory Journal*, **49**, 400-406.
- [24] Kanbay, A., *et al.* (2011) Serum γ -Glutamyl Transferase Activity Is an Independent Predictor for Cardiovascular Disease in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Respiratory Medicine*, **105**, 637-642. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.12.003>
- [25] Corti, A., Belcastro, E., Dominici, S., Maellaro, E. and Pompella, A. (2020) The Dark Side of γ -Glutamyltransferase (GGT): Pathogenic Effects of an "Antioxidant" Enzyme. *Free Radical Biology and Medicine*, **16**, 1137-1139.
- [26] 路彦辉, 王锐, 马春明, 田伊, 刘腾飞, 尹福在. 2型糖尿病合并OSAHS患者AHI与同型半胱氨酸和肝酶的相关性[J]. 河北医药, 2023, 45(7): 1043-1046.
- [27] Ucar, H., Gür, M., Goükara, M.Y., *et al.* (2014) γ Glutamyl Transferase Activity Is Independently Associated with Oxidative Stress Rather than SYNTAX Score. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, **75**, 7-12. <https://doi.org/10.3109/00365513.2014.954141>
- [28] Ndrepepa, G., Colleran, R. and Kastrati, A. (2018) γ -Glutamyl Transferase and the Risk of Atherosclerosis and Coronary Heart Disease. *Clinica Chimica Acta*, **476**, 130-138. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.11.026>
- [29] Shaito, A., Aramouni, K., Assaf, R., *et al.* (2022) Oxidative Stress-Induced Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Bioscience*, **27**, Article 105. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2703105>
- [30] Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., *et al.* (2017) Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2017**, Article ID: 8416763. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
- [31] Lips, P. (2010) Worldwide Status of Vitamin D Nutrition. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **121**, 297-300. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.02.021>
- [32] 张娜娜, 周剑, 王晨曦, 等. 2型糖尿病患者血清25羟维生素D3缺乏及高龄与低蛋白血症的相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(5): 813-817.
- [33] Cheng, P.P., Zhou, Q.L., Ren, L., *et al.* (2021) Study on the Change of Serum 25 Hydroxyvitamin D; Level in Children with Bronchialasthma. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **20**, 323-326. (In Chinese)
- [34] 刘凤凤, 陈防群, 梁颖. 维生素D血钙硒水平对学龄儿童生长发育的影响及可能机制分析[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(14), 2632-2635. <https://doi.org/10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2023.14.029>
- [35] Cashman, K.D., Dowling, K.G., Skrabakova, Z., *et al.* (2016) Vitamin D Deficiency in Europe: Pandemic? *The American Journal of Clinical Nutrition*, **103**, 1033-1044. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>
- [36] Kulie, T., Groff, A., Redmer, J., *et al.* (2009) Vitamin D: An Evidence-Based Review. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, **22**, 698-706. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2009.06.090037>
- [37] Holick, M.F. (2006) High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. *Mayo Clinic Proceedings*, **81**, 353-373. <https://doi.org/10.4065/81.3.353>

-
- [38] Monteiro Júnior, F.C., Mandarino, N.R., Santos, E.M., *et al.* (2018) Correlation between Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Carotid Intima-Media Thickness in a Brazilian Population Descended from African Slaves. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **51**, e7185. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20177185>
- [39] Wang, Y. and Zhang, H. (2017) Serum 25-Hydroxyvitamin D3 Levels Are Associated with Carotid Intima-Media Thickness and Carotid Atherosclerotic Plaque in Type 2 Diabetic Patients. *Journal of Diabetes Research*, **2017**, Article ID: 3510275. <https://doi.org/10.1155/2017/3510275>
- [40] Klobucnikova, K., Siarnik, P., Sivakova, M., *et al.* (2017) Carotid Intima-Media Thickness Is Not Associated with Homocysteine and Vitamin D Levels in Obstructive Sleep Apnea. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, **77**, 263-266. <https://doi.org/10.1080/00365513.2017.1299210>
- [41] Sarioglu, N., Demirpolat, G., Erel, F. and Kose, M. (2017) Which Is the Ideal Marker for Early Atherosclerosis in Obstructive Sleep Apnea (OSA)—Carotid Intima-Media Thickness or Mean Platelet Volume? *Medical Science Monitor*, **23**, 1674-1681. <https://doi.org/10.12659/MSM.900959>
- [42] Suzuki, M., Shimamoto, K., Sekiguchi, H., *et al.* (2019) Arousal Index as a Marker of Carotid Artery Atherosclerosis in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep and Breathing*, **23**, 87-94. <https://doi.org/10.1007/s11325-018-1664-0>
- [43] Drager, L.F., Bortolotto, L.A., Figueiredo, A.C., *et al.* (2007) Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Early Signs of Atherosclerosis in Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **176**, 706-712. <https://doi.org/10.1164/rccm.200703-500OC>
- [44] Hui, D.S., Shang, Q., Ko, F.W., *et al.* (2012) A Prospective Cohort Study of the Long-Term Effects of CPAP on Carotid Artery Intima-Media Thickness in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Respiratory Research*, **13**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-13-22>
- [45] Bozkurt, N.C., Cakal, E., Sahin, M., *et al.* (2012) The Relation of Serum 25-Hydroxyvitamin-D Levels with Severity of Obstructive Sleep Apnea and Glucose Metabolism Abnormalities. *Endocrine*, **41**, 518-525. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9595-1>
- [46] Wang, Y.N., Huang, Y.F. and Yang, L. (2020) Carotid Intima-Media Thickness and Its Correlation with 25(OH) D in Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome Patients. *Chinese Journal of Arteriosclerosis*, **28**.