



专家简介:韩继明,教授;延安大学医学院党委副书记、院长;中国心理学会心理学普及工作委员会副主任、陕西省高等医学教育专业委员会常务委员、陕西省健康促进与教育常务理事;主持国家自然科学基金项目、陕西省高等教育教学改革研究项目、陕西省科技厅社会发展攻关项目等近10项;获得国家发明专利1项;发表论文100余篇;主编教材及著作8部;荣获陕西省优秀教材奖一等奖及三等奖各1项,陕西省优秀教学成果二等奖1项,陕西省科学技术奖三等奖1项,延安市科学技术奖一等奖3项、二等奖2项、三等奖3项。

Email:yadxhj@163.com

阻塞性睡眠呼吸暂停与衰弱的研究进展

何子君¹,刘霖^{2a,3},李开亮^{2b},韩继明¹

1. 延安大学医学院,延安 716000;2. 中国人民解放军总医院第二医学中心,a 呼吸与危重症医学科,b 心血管内科;3. 国家老年疾病临床医学研究中心

[摘要] 阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是指患者在睡眠过程中反复出现呼吸暂停和低通气。OSA与衰弱的发病率均逐年升高,但OSA相关衰弱的研究较少,因此,探究老年OSA与衰弱的关联以及对其针对性干预靶点的制定也变得非常重要。

[关键词] 睡眠呼吸暂停,阻塞性;衰弱;生物标记;老年人;综述

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2023.01.010

Research advances in obstructive sleep apnea and frailty

He Zijun*, Liu Lin, Li Kailiang, Han Jiming

* School of Medicine, Yan'an University, Yan'an 716000, China

Corresponding author: Han Jiming, Email:yadxhj@163.com

[Abstract] Obstructive sleep apnea (OSA) refers to the recurrent apnea and hypopnea in patients during sleep. The incidence of OSA and debilitation is increasing year by year, but there are few studies on OSA-related debilitation, so it is important to explore the bidirectional association between older OSA and debilitation and to develop targeted intervention targets.

[Keywords] Sleep apnea, obstructive; Frailty; Biomarkers; Aged; Review

阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)的临床表现是打鼾,鼾声大、不规律,夜间伴随窒息感或自觉憋醒,白天易嗜睡,并出现记忆力衰退现象,更有甚者出现认知功能下降、行为异常等^[1]。症状的出现可一项或

多项,也可没有症状。第七次全国人口普查的结果显示,截至2020年11月1日,我国60岁以上的老年人口已达到2.64亿人,占据总人口比重的18.7%,人口老龄化程度进一步加重^[2]。伴随着年龄的增

基金项目:军队保健专项科研课题(19BJZ34);军委后勤保障部卫生局面上项目(22BJZ52);中国人民解放军总医院军事医学青年项目(QNC19054)

作者简介:何子君,硕士研究生,Email:475169525@qq.com

通信作者:韩继明,教授,Email:yadxhj@163.com

长,机体生理储备功能也随之下降或失调,进而导致机体易损风险增加、对抗应激能力减退以及维持体内环境稳定能力减弱,易出现衰弱状况。2001年由美国约翰霍普金斯大学 Fried 正式提出老年衰弱综合征^[3],是指老年人由于生理储备能力下降和多系统失调,进而使机体应激和维持内环境稳定的能力下降,面对各种内外环境的应激状态时,意外、疾病、残疾及死亡的风险会相应增加^[4-5]。

OSA 的发生发展是一个多因素过程,其与机体各系统相关,包括活性氧的形成、代谢和炎症反应的异常激活等。机体各系统的生物学标志物均与衰弱发生发展的机制相关^[6],但目前缺少对 OSA 与衰弱双向关联的研究,本文对 OSA 和衰弱相关的流行病学、有关生物学标志物以及干预措施进行综述。

1 流行病学研究

1.1 OSA 的流行病学 有研究^[7]表明,24%的成年男性和9%成年女性的身心健康受 OSA 的影响而发生改变,与普通人群相比,OSA 人群总死亡风险大约升高 5.3 倍^[8]。睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)是 OSA 预测因素,AHI < 15 次/h 为轻度,15 ~ 29 次/h 为中度,≥30 次/h 为重度^[9]。研究^[10]显示,仅有大约 70% 的重度患者和 32% 的轻中度患者会出现典型 OSA 症状。随着年龄的增长 OSA 患病率也随之增加,老年人群中,女性患病率为 78%,男性则高达 90%。流行病学研究^[11]发现,体重指数(BMI)增加 10%,AHI 将升高 32%,这表明高 BMI 与 OSA 的患病率相关。

1.2 衰弱的流行病学 衰弱是老年人失能的前期表现,介于生活自理与死亡前之间的中间期。与无衰弱的老年人比较,衰弱老年人死亡风险均值上升 15% ~ 50%。研究^[12]显示,22% 的加拿大老年人被归类为衰弱,另有 32% 被归类为衰弱前期。冯青青等^[13]的研究指出,在中国北方城市地区老年人衰弱患病率较高。调查^[14]表明中国台湾、中国香港地区衰弱的发生率为 6.8% ~ 14.9%。有研究^[15-16]发现 2011、2013、2015 年中国老年人群衰弱的患病率分别为 18.7%、20.6% 和 28.4%,呈逐年上升态势,其中高龄、女性、少数民族、文盲、城市、西部地区、尚未退休的老年人发生衰弱可能性更高。

1.3 OSA 与衰弱的流行病学 相关研究表明衰老与呼吸暂停低通气指数之间存在显著正相关,Vicini 等^[17]发现,AHI 随患者年龄的增长而增加($P = 0.03$)。Leppänen 等^[18]在对 1 090 名 OSA 患者的研

究发现,AHI 的年龄相关取决于 OSA 严重程度等级,年龄越大,中重度 OSA 风险越高。一项国外涉及 970 名老年人的研究^[19]表明,与患 OSA 风险低的人相比,患 OSA 风险中或高的人发生衰弱的风险越高($OR_{中} = 1.67, 95\% CI: 1.08 \sim 2.56; OR_{高} = 3.00, 95\% CI: 1.69 \sim 5.32$),随着年龄的增长,OSA 的进展表现随个体梗阻事件的严重程度升高,发生衰弱的风险也随之增高,因此早期筛查出 OSA 及治疗改善 OSA 的严重程度,可能对衰弱有积极作用。

2 OSA 和衰弱的共同发病因素

2.1 年龄 老龄化可使 OSA 发生风险增高,咽部肌肉张力的下降、咽腔顺应性的增加、咽腔局部反射活动减弱、咽腔部缩小、短暂觉醒次数的增加、睡眠稳定性的减弱、呼吸调节功能失衡等都是其高危因素。年龄是老年衰弱的独立危险因素,老年患者年龄越大,发生衰弱的风险越高,这在很多研究中得到证实^[20-23]。

2.2 性别 OSA 相关指南和共识^[24-25]指出绝经前的女性 OSA 发病率显著低于男性,绝经后呼吸紊乱的发病率与男性并无明显差异。目前有相关研究证实衰弱的危险因素之一是老年女性人群^[26]。这是因为老年女性,常伴有维生素 D 的缺失,从而对其肌肉力量、神经肌肉功能和姿势稳定程度均产生负性影响。此外,晚年生活质量低,健康状态差等均是老年女性人群发生衰弱的原因^[27]。

2.3 长期吸烟 老年睡眠呼吸暂停综合征诊断评估专家共识指出^[25]长期吸烟可加重 OSA,也是其主要危险因素之一。吸烟是老年人发生衰弱的危险因素之一,香烟烟雾中大量有毒化学物质会激活机体炎症细胞,促使机体炎症介质水平升高,进而发生肌肉萎缩,使得肌肉的质量和力量下降、步行速度缓慢,最终导致衰弱的发生。

2.4 肥胖 指南^[24]指出,BMI 超过标准 BMI 的 20%,即 $BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$ 更易发生 OSA。有研究显示,BMI 与衰弱老年人群不良结局的发生存在密切关联,衰弱老年人群的跌倒风险^[26]和住院风险随 BMI 的升高而增加^[27],且易诱发其他相关并发症。

2.5 服用镇静催眠类药物 指南与共识^[24-25]指出,长期服用镇静催眠类药物是发生 OSA 的主要危险因素之一。相关研究^[28]指出镇静催眠类药物本身即可导致跌倒的发生以及交通事故而致衰弱,可降低肌肉强度,导致步行速度降低,锻炼减少。

2.6 疾病共存 包括心功能不全、脑卒中、胃食管

反流及神经肌肉疾病等都可能是 OSA 的发病因素。相关报道^[29]指出同时存在多种疾病的老年人,其衰弱风险以及处于衰弱前期状态的概率较高。当老年人机体存在多种疾病时,各系统功能随之衰退,削弱了机体与外界压力抗衡的能力,体能平衡状态被打乱,从而导致衰弱的发生发展。

3 OSA 相关衰弱的生物学标志物

3.1 肿瘤坏死因子(TNF)- α TNF- α 是一种促炎细胞因子,通常由活化的巨噬细胞产生^[30]。有研究发现,相比于健康对照组,OSA 组的 TNF- α 水平较高,且随 OSA 严重程度的加重而变得更为显著^[31]。冯晓辉等的研究^[32]发现 OSA 的严重程度和外周血液可溶性 TNF- α 受体-I 的水平正相关。研究^[33]表明血清 TNF- α 水平升高与衰弱相关,这与其他学者^[34]的研究结果一致;衰弱人群的白细胞与纤维蛋白原^[35]水平同样显著升高。可能的原因是上述细胞因子导致机体肌肉萎缩,骨骼肌质量减少而引起的肌少症^[35]。

我们在前期研究^[36]发现,与无合并症的 OSA 患者相比,存在合并症的 OSA 患者血清 TNF- α 水平显著升高。提示 OSA 和衰弱均与血 TNF- α 相关,可否通过监测 OSA 患者血清 TNF- α 水平,初步完成对 OSA 并发衰弱的早期筛查,为两者的共同防治提供新的研究方向。

3.2 C 反应蛋白(CRP) CRP 是一种炎症的非特异性标志物。OSA 和 CRP 的关联已成为当前研究热点,但目前的研究结果仍存在争议。有研究^[37]显示,与健康对照组相比,OSA 组的血 CRP 水平显著上升,在调整年龄和 BMI 等相关因素后,CRP 水平与 AHI 之间仍存在显著关系。

CRP 被认为是与衰弱相关的炎症标志物,研究表明 CRP 水平越高,女性衰弱风险越大^[38]。但由于血清 CRP 是急性期反应产物,因此国外部分学者认为对这种非特异性的炎性生物标志物的测量方法可能存在差异,无法提供充分证据表明其与衰弱有关联^[39]。

我们的一项前期研究^[36]发现,存在合并症的 OSA 患者 CRP 水平较高,我们推测 OSA 相关衰弱的发病率可能会随 CRP 增高而增加,这有助于提高 OSA 合并衰弱的诊断。未来可否将血清 CRP 水平作为 OSA 合并衰弱的独立预测因子,还需要进一步研究。

3.3 白细胞介素(IL)-6 IL-6 是一种由 184 个氨

基酸组成,分子质量为 26 kDa 的糖蛋白^[40]。IL-6 是一种促炎症细胞因子,可加速肌蛋白降解。Nizam 等^[41]在研究中采集 OSA 患者血清和唾液标本,测定其 IL-6,结果显示,与对照组相比,OSA 患者的唾液 IL-6 水平显著增加。IL-6 可以导致肌肉蛋白合成受阻、分解代谢增加,肌肉量减少,其水平升高可以预测肌肉力量下降和躯体残疾,是衰弱的关键组成部分^[42]。有研究表明促炎细胞因子 IL-6 与衰弱独立相关,且 IL-6 慢性系统性升高会导致衰弱和肌肉萎缩^[43]。

我们在前期研究^[36]中也发现,与无合并症的 OSA 患者相比,存在合并症的 OSA 患者血清 IL-6 升高。推测通过监测 OSA 患者血清 IL-6 水平变化,有助于 OSA 合并衰弱的早期筛查及预测衰弱患者发生功能下降的风险。

3.4 氧化应激反应标志物 OSA 患者的白细胞活性氧生成增加,血浆脂质过氧化、氧化应激能力增加,而抗氧化能力降低。Nezar 等的一项研究^[44]发现,与对照组相比,病例组的所有氧化应激标志物均有显著升高。OSA 患者中的氧化应激标志物可用于评估和监测疾病的严重程度。OSA 患者上呼吸道反复出现塌陷后通气,导致缺氧和复氧重复出现,这种重复过程增强了氧化应激,进而可能导致 OSA 患者发生衰弱的概率增大。虽然目前只是推测阶段,但也为探究 OSA 患者发生衰弱的具体机制提供了新的研究思路。

1956 年在老化自由基理论的基础上提出了衰弱与氧化应激标志物,定量体液中氧化应激的标志物可以评估氧化应激。有学者^[45]发现,尿液中 8-氧化鸟苷水平与衰弱呈独立相关,通过构建相关模型发现尿 8-氧化鸟苷结合简单的疲劳评估问题具有较好的衰弱预测效力。

4 OSA 与衰弱的干预措施

4.1 持续气道正压通气(CPAP)治疗 CPAP 是治疗 OSA 的最有效方法,它通过呼吸机管路输送空气打开上气道,以改善上气道塌陷及 AHI,当每晚使用 CPAP > 7 h 后,重度 OSA 患者日间嗜睡情况得到改善,同时在减少交通事故,降低血压及预防由于 OSA 引起的心血管疾病方面非常有效^[46]。气道正压通气治疗有 3 种方法:CPAP,双水平气道正压通气(BiPAP)和自动调节气道正压通气(APAP)。CPAP 在整个呼吸周期中持续输出压力,适用于轻中度 OSA,急性高碳酸血症,免疫抑制的感染者;

APAP可自动调整气流变化,适用于REM型呼吸暂停和体位性呼吸暂停^[47]。

Liguori等^[48]发现,持续的气道正压治疗能够增加男性OSA患者的血清维生素D水平。国外相关研究^[49]也发现老年衰弱综合征与维生素D水平存在密切关系。

基于此,可以推测,CPAP治疗可能与老年男性衰弱之间存在某种间接关联,通过CPAP治疗改善OSA患者血清维生素D水平,是否可以降低OSA致衰弱的风险,值得我们进一步研究。

4.2 口腔矫治器 OSA的另一常见疗法是口腔矫治器,其包括下颌前移夹板和舌头固定装置。口腔矫治器可使下颌前突位扩大并稳定气道,最大限度减少气道塌陷和软组织挤压。在治疗轻中度OSA患者中起着一定的作用。一项对OSA患者进行为期10年的随访研究中发现,轻中度OSA患者采用口腔矫治器治疗后AHI为 31.7 ± 20.6 ,而采用CPAP治疗后AHI为 49.2 ± 26.1 ^[50]。但是口腔矫治器存在一定不良反应和并发症,包括颞下颌关节疼痛、牙齿疼痛等。

目前来看,使用口腔矫治器治疗轻中度OSA效果显著,我们是否可以推测接受口腔矫治器治疗的轻中度OSA患者发生衰弱的风险可能降低,与此同时因佩戴口腔矫治器引起的并发症,如慢性疼痛是否是增加衰弱发生的影响因素尚未明确,这值得各位同仁一起探索,为OSA相关衰弱的共同防治提供新的研究思路。

4.3 运动干预 OSA患者因长期低氧性损害,导致其肌肉组织氧摄入不足,其肌力及耐力均明显下降,因此除了常规CPAP治疗外,也应注重改善自身运动功能。陈瑞英等^[51]的研究中,将57例OSA与COPD共存患者分为观察组及对照组,2组患者均给予夜间无创气道正压通气(NPPV)、氧疗以及支气管舒张剂治疗,观察组在此基础上给予呼吸功能及肢体运动训练等,研究结果显示治疗8周后,与治疗前相比2组患者相关症状均得到改善,观察组活动能力评分显著优于治疗前及对照组水平。运动干预被认为是预防和改善衰弱的重要手段,这已被相关指南及共识^[52]广泛推荐,老年人心肺功能状态和衰弱情况可以通过一定程度的有氧运动得到改善。研究发现,运动干预使得大于80岁且受长期护理支持的老年衰弱女性获益最大^[53]。

由此可见,在NPPV治疗OSA的基础上同时给

予呼吸功能及肢体运动训练,能够进一步促进患者呼吸和运动功能恢复,从而提高患者生活质量,并且相关运动干预能够改善老年人心肺功能和衰弱状态,在此基础上我们推测OSA患者通过常规治疗以及相关运动训练可能会降低衰弱的发病率,为OSA相关衰弱的共同干预提供新思路。

4.4 营养干预 相关调查表明血清维生素D水平与OSA严重程度呈负相关。该研究发现重度呼吸暂停AHI ≥ 30 的患者,血清维生素D水平显著低于AHI < 5 的患者。可能的原因是缺乏维生素D会引起慢性扁桃体炎、腺样体扁桃体肥大和非特异性肌病,进而增加OSA的危险性^[54]。

有研究^[55-57]集中在与衰弱有关的微量营养素方面,特别是对维生素D。国外研究^[49]表明,衰弱与维生素D水平的关系较为密切,与非衰弱老年人相比,患有衰弱的老年人血清维生素D水平处于较低水平。章妙玉等^[58]通过对420例高龄住院患者研究发现,25-羟维生素D降低是老年住院患者衰弱发生的影响因素,与患者再次入院具有相关性。低水平维生素D是衰弱老人死亡的预测因子。

基于以上研究,有理由推测OSA的严重程度与衰弱可能存在某种间接关联,OSA越严重,其血清维生素D水平越低,发生衰弱的风险也相对较高,当然,证实两者是否存在关联以及具体的关联机制还需要进一步验证。

5 结语

OSA和衰弱的发病率逐年增加,且发生发展的过程复杂,先前的研究也表明OSA是与各系统相关的多因素过程,包括活性氧的形成、代谢和炎症反应的异常活化等。同样,很多相似的生物标志物均与衰弱发生机制相关,确诊的老年OSA患者发生衰弱也较为常见,虽然目前缺少对OSA与衰弱关联的研究,但是有理由推测老年OSA与衰弱之间可能存在一定双向关联,正基于此,也促使临床越来越重视对两者双向关联的探究以及对其针对性干预靶点的制定。

参考文献

- [1] TREGGAR S, RESTON J, SCHOELLES K, et al. Continuous positive airway pressure reduces risk of motor vehicle crash among drivers with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis[J]. Sleep, 2010, 33(10): 1373-1380.
- [2] 国家统计局, 国务院第七次全国人口普查领导小组办公室. 第七次全国人口普查公报(第五号): 人口年龄构成情况[J]. 中

- 国统计,2021(5):10-11.
- [3] FRIED L P, FERRUCCI L, DARER J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2004, 59(3):255-263.
 - [4] CHOW W B, ROSENTHAL R A, MERKOW R P, et al. Optimal preoperative assessment of the geriatric surgical patient: a best practices guideline from the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program and the American Geriatrics Society [J]. *J Am Coll Surg*, 2012, 215(4):453-466.
 - [5] WALSTON J, HADLEY E C, FERRUCCI L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology; summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2006, 54(6):991-1001.
 - [6] 李可欣, 吕静, 于冰, 等. 老年衰弱新兴标志物的研究进展及展望 [J]. *中国全科医学*, 2021, 24(36):4580-4586.
 - [7] PEPPARD P E, YOUNG T, BARNET J H, et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults [J]. *Am J Epidemiol*, 2013, 177(9):1006-1014.
 - [8] MARSHALL N S, WONG K K, CULLEN S R, et al. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busselton Health Study cohort [J]. *J Clin Sleep Med*, 2014, 10(4):355-362.
 - [9] ZUPANIC E, KRAMBERGER M G, VON EULER M, et al. Secondary stroke prevention after ischemic stroke in patients with Alzheimer's Disease and Other Dementia Disorders [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73(3):1013-1021.
 - [10] JOHNSON K G, JOHNSON D C. When will it be time? Evaluation of OSA in stroke and TIA patients [J]. *Sleep Med*, 2019, 59:94-95.
 - [11] GREWAL G, JOSHI G P. Obesity and obstructive sleep apnea in the ambulatory patient [J]. *Anesthesiol Clin*, 2019, 37(2):215-224.
 - [12] GILMOUR H, RAMAGE-MORIN P L. Association of frailty and pre-frailty with increased risk of mortality among older Canadians [J]. *Health Rep*, 2021, 32(4):15-26.
 - [13] 冯青青, 边萌, 杜毓锋. 社区老年人衰弱情况及其影响因素研究 [J]. *中国全科医学*, 2021, 24(24):3032-3038.
 - [14] 谢瑞华, 付万发. 衰弱评估工具的研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(18):4142-4145.
 - [15] WU C, SMIT E, XUE Q L, et al. Prevalence and correlates of frailty among community-dwelling Chinese older adults; the China Health and Retirement Longitudinal Study [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 73(1):102-108.
 - [16] 奚桓, 石婧, 孟丽, 等. 衰弱指数模型在老年人综合评估中的初步应用 [J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(5):718-721.
 - [17] VICINI C, DE VITO A, IANNELLA G, et al. The aging effect on upper airways collapse of patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275(12):2983-2990.
 - [18] LEPPÄNEN T, TÖYRÄS J, MERVAALA E, et al. Severity of individual obstruction events increases with age in patients with obstructive sleep apnea [J]. *Sleep Med*, 2017, 37:32-37.
 - [19] MEHAWAJ J, SACZYNSKI J S, KIEFE C I, et al. Association between risk of obstructive sleep apnea and cognitive performance, frailty, and quality of life among older adults with atrial fibrillation [J]. *J Clin Sleep Med*, 2022, 18(2):469-475.
 - [20] 杨帆, 陈庆伟. 老年住院患者衰弱状态及其影响因素分析研究 [J]. *中国全科医学*, 2018, 21(2):173-179.
 - [21] 孙凯旋, 刘永兵, 薛谨, 等. 老年住院患者衰弱状况及其影响因素分析 [J/CD]. *中华老年病研究电子杂志*, 2017, 4(1):30-35. DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-8757.2017.01.007.
 - [22] 刘春香, 段功香. 老年慢性心力衰竭患者衰弱现状及影响因素分析 [J]. *护理学杂志*, 2018, 33(12):23-25.
 - [23] 李梦婷, 李国宏, 张留平. 维持性血液透析患者衰弱现状及影响因素 [J]. *齐鲁护理杂志*, 2019, 25(7):28-30.
 - [24] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 成人阻塞性睡眠呼吸暂停基层诊疗指南(2018年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(1):21-29.
 - [25] 中国老年医学学会睡眠医学分会. 老年睡眠呼吸暂停综合征诊断评估专家共识 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25(11):1283-1293.
 - [26] KOJIMA G, ILIFFE S, TANIGUCHI Y, et al. Prevalence of frailty in Japan: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Epidemiol*, 2017, 27(8):347-353.
 - [27] GORDON E H, PEEL N M, SAMANTA M, et al. Sex differences in frailty: a systematic review and meta-analysis [J]. *Exp Gerontol*, 2017, 89:30-40.
 - [28] 王赛, 刘琛, 张兰, 等. 中国老年人潜在不适当用药判断标准(2017年版) [J]. *药物不良反应杂志*, 2018, 20(1):2-8.
 - [29] 许丽娟, 张丽虹, 叶丽娜, 等. 社区老年衰弱危险因素及风险预测模型构建 [J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(1):170-173.
 - [30] SAEDI A A, FEEHAN J, PHU S, et al. Current and emerging biomarkers of frailty in the elderly [J]. *Clin Interv Aging*, 2019, 14:389-398.
 - [31] LI Q, ZHENG X. Tumor necrosis factor alpha is a promising circulating biomarker for the development of obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(16):27616-27626.
 - [32] 冯晓辉, 周飞, 王继华, 等. OSAHS 患者综合治疗对血清 sTNF-R I 水平的影响 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2014, 28(6):366-368.
 - [33] KANE A E, SINCLAIR D A. Frailty biomarkers in humans and rodents: current approaches and future advances [J]. *Mech Ageing Dev*, 2019, 180:117-128.
 - [34] SOYSAL P, STUBBS B, LUCATO P, et al. Inflammation and frailty in the elderly: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ageing Res Rev*, 2016, 31:1-8.
 - [35] NASCIMENTO C M, INGLES M, SALVADOR-PASCUAL A, et al. Sarcopenia, frailty and their prevention by exercise [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 132:42-49.

- [36] QIAN X, YIN T, LI T, et al. High levels of inflammation and insulin resistance in obstructive sleep apnea patients with hypertension [J]. *Inflammation*, 2012, 35(4):1507-1511.
- [37] 胡词, 徐平. 生物标记物与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征关系的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(4):669-671.
- [38] FURTADO G E, UBA CHUPEL M, MINUZZI L, et al. Exploring the potential of salivary and blood immune biomarkers to elucidate physical frailty in institutionalized older women[J]. *Exp Gerontol*, 2020, 129:110759.
- [39] QU T, YANG H, WALSTON J D, et al. Upregulated monocytic expression of CXCL chemokine ligand 10 (CXCL-10) and its relationship with serum interleukin-6 levels in the syndrome of frailty[J]. *Cytokine*, 2009, 46(3):319-324.
- [40] ATAIE-KACHOIE P, POURGHOLAMI M H, RICHARDSON D R, et al. Gene of the month: Interleukin 6 (IL-6) [J]. *J Clin Pathol*, 2014, 67(11):932-937.
- [41] NIZAM N, BASOGLU O K, TASBAKAN M S, et al. Is there an association between obstructive sleep apnea syndrome and periodontal inflammation? [J]. *Clin Oral Investig*, 2016, 20(4):659-668.
- [42] MARCOS-PÉREZ D, SÁNCHEZ-FLORES M, PROIETTI S, et al. Association of inflammatory mediators with frailty status in older adults: results from a systematic review and meta-analysis[J]. *Geroscience*, 2020, 42(6):1451-1473.
- [43] BALTGALVIS K A, BERGER F G, PENA M M, et al. Interleukin-6 and cachexia in ApcMin/+ mice[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008, 294(2):R393-401.
- [44] NEZAR M, LAMIAA S, MOHAMED A E H, et al. Value of oxidative stress biomarkers in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Med*, 2012, 13(6):632-636.
- [45] JIANG S, KANG L, ZHU M, et al. A potential urinary biomarker to determine frailty status among older adults[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2020, 88:104038.
- [46] TARRAUBELLA N, SÁNCHEZ-DE-LA-TORRE M, NADAL N, et al. Management of obstructive sleep apnoea in a primary care vs sleep unit setting: a randomised controlled trial[J]. *Thorax*, 2018, 73(12):1152-1160.
- [47] ISHAK A, RAMSAY M, HART N, et al. BPAP is an effective second-line therapy for obese patients with OSA failing regular CPAP: a prospective observational cohort study[J]. *Respirology (Carlton, Vic)*, 2020, 25(4):443-448.
- [48] LIGUORI C, ROMIGI A, IZZI F, et al. Continuous positive airway pressure treatment increases serum vitamin D levels in male patients with obstructive sleep apnea[J]. *J Clin Sleep Med*, 2015, 11(6):603-607.
- [49] GUTIÉRREZ-ROBLEDO L M, ÁVILA-FUNES J A, AMIEVA H, et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels with the frailty syndrome in Mexican community-dwelling elderly[J]. *Aging Male*, 2016, 19(1):58-63.
- [50] TSERENPIL G, GEBRE M, ZERGHAM A S, et al. Managements for obstructive sleep apnea in adults: review[J]. *Cureus*, 2020, 12(8):e9905. DOI:10.7759/cureus.9905.
- [51] 陈瑞英, 马小花, 孙婷, 等. 短期强化肺康复训练对 OSA-COPD 共存患者呼吸、运动功能及生活质量的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2019, 41(5):353-358.
- [52] American College of Sports Medicine, CHODZKO-ZAJKO W J, PROCTOR D N, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2009, 41(7):1510-1530.
- [53] THEOU O, STATHOKOSTAS L, ROLAND K P, et al. The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: a systematic review[J]. *J Aging Res*, 2011, 569194.
- [54] LIGUORI C, ROMIGI A, IZZI F, et al. Continuous positive airway pressure treatment increases serum vitamin D levels in male patients with obstructive sleep apnea[J]. *J Clin Sleep Med*, 2015, 11(6):603-607.
- [55] 江鹏程, 田文, 齐国先. 衰弱与慢性心力衰竭[J]. *中国临床保健杂志*, 2022, 25(3):310-314.
- [56] 蒲虹杉, 董碧蓉. 老年肌少症与衰弱和营养[J]. *中国临床保健杂志*, 2021, 24(5):577-581.
- [57] 马宁, 边瓯, 乔锐, 等. 微营养素测定在老年慢性心力衰竭合并衰弱患者中的临床意义[J]. *中国临床保健杂志*, 2019, 22(2):166-169.
- [58] 章妙玉, 罗科学, 高燕飞, 等. 高龄住院患者血清学指标与衰弱程度相关性分析[J]. *中华全科医学*, 2021, 19(3):358-361.

(收稿日期:2022-11-08)