

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者颈动脉内膜中膜厚度及其与外周血 25 羟维生素 D 水平的关系

王亚南^{1,2}, 黄引芳¹, 杨露¹, 邵琦¹, 张倩¹, 杜冬梅¹, 黄高忠¹, 郭倩³

(1. 上海交通大学附属第六人民医院特需医疗科, 上海市 200030; 2. 上海市浦东新区北蔡社区卫生服务中心, 上海市 200120; 3. 同济大学附属东方医院呼吸与危重症医学科, 上海市 200120)

[关键词] 睡眠呼吸暂停低通气综合征; 动脉粥样硬化; 颈动脉内膜中膜厚度; 25 羟维生素 D

[摘要] 目的 了解睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者颈动脉内膜中膜厚度(CIMT)的变化,探索 OSAHS 患者 CIMT 与 25 羟维生素 D(25(OH)D)水平的相关性。方法 使用便携式睡眠监测仪(PM)对体检人群进行监测;根据睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)将其分为对照组、轻度 OSAHS 组、中度 OSAHS 组和重度 OSAHS 组。比较 4 组 CIMT 和 25(OH)D 水平,分析 CIMT 与 25(OH)D 的相关性。结果 重度 OSAHS 组 CIMT[(0.88±0.15) mm]较对照组及轻度 OSAHS 组升高[分别为[(0.75±0.14) mm 和(0.76±0.14) mm,均 $P<0.05$],差异有统计学意义。中度及重度 OSAHS 组 25(OH)D 水平[分别为(19.06±6.04) $\mu\text{g/L}$ 和(17.67±4.73) $\mu\text{g/L}$]均低于对照组[(22.78±7.40) $\mu\text{g/L}$,均 $P<0.05$],差异有统计学意义。多重线性回归分析校正各混杂因素的影响后,OSAHS 患者 CIMT 与 AHI 呈正相关($P=0.006$),与 25(OH)D 呈负相关($P=0.024$)。结论 OSAHS 患者 CIMT 增厚,且随着 OSAHS 严重程度的增加,CIMT 增加。25(OH)D 缺乏可能是 OSAHS 患者发生颈动脉内膜增厚的危险因素。

[中图分类号] R543.4

[文献标识码] A

Carotid intima-media thickness and its correlation with 25(OH)D in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome patients

WANG Yanan^{1,2}, HUANG Yinfang¹, YANG Lu¹, SHAO Qi¹, ZHANG Qian¹, DU Dongmei¹, HUANG Gaozhong¹, GUO Qian³

(1. Department of Priority, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China; 2. Beicai Community Health Service Center of Pudong District, Shanghai 200120, China; 3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Dongfang Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200120, China)

[KEY WORDS] obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; atherosclerosis; carotid intima-media thickness; 25(OH)D

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the changes of carotid intima media thickness (CIMT) in patients with sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS), and to explore the correlation between CIMT and 25(OH)D levels in OSAHS patients.

Methods The portable sleep monitor (PM) was used to monitor the sleep condition of the people reference for the health examination. According to sleep apnea hypopnea index (AHI), they were divided into control group, mild OSAHS group, moderate OSAHS group and severe OSAHS group. CIMT and the levels of 25(OH)D in the four groups were compared to analyze the correlation between CIMT and 25(OH)D.

Results CIMT in severe OSAHS group was higher than that in control group and mild OSAHS group ((0.88±0.15) mm vs (0.75±0.14) mm and (0.76±0.14) mm, all $P<0.05$), the difference was statistically significant. The level of 25(OH)D in the moderate and severe OSAHS group was lower than that in the control group ((19.06±6.04) $\mu\text{g/L}$ and (17.67±4.73) $\mu\text{g/L}$ vs (22.78±7.40) $\mu\text{g/L}$, all $P<0.05$), the difference was statistically significant. After adjusting the influences of various hybrid factors, multiple linear regression analysis demonstrated that CIMT in OSAHS patients was positively correlated with AHI ($P=0.006$) and nega-

[收稿日期] 2019-10-20

[修回日期] 2020-01-29

[基金项目] 国家科技部基金项目(2018YFC1313700)

[作者简介] 王亚南, 硕士研究生, 研究方向为颈动脉粥样硬化、睡眠呼吸暂停低通气综合征的诊断与治疗, E-mail 为 17301810058@163.com。通信作者黄高忠, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病、高血压、睡眠呼吸暂停低通气综合征的诊断与治疗, E-mail 为 huanggaozhong@126.com。

tively correlated with 25(OH)D ($P=0.024$). **Conclusion** CIMT in OSAHS patients increases with the increase of severity. 25(OH)D deficiency may be a risk factor for carotid intimal thickening in OSAHS patients.

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 是夜间睡眠时,由于舌、咽张力降低^[1]等造成上气道阻塞引起低通气甚至呼吸暂停,从而导致血氧饱和度降低、高碳酸血症的一类临床综合征^[2]。已有众多研究证实 OSAHS 是脑卒中^[3]等动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerosis cardiovascular disease, ASCVD) 的独立危险因素。颈动脉内膜中膜厚度 (carotid intima media thickness, CIMT) 可有效预测 ASCVD^[4]。25 羟维生素 D (25(OH)D) 为维生素 D 在体内的主要存在形式,研究表明 25(OH)D 缺乏与 CIMT 增厚有关^[5]。Wang 等^[6]研究表明,在 2 型糖尿病患者中 25(OH)D 水平与 CIMT 独立相关,25(OH)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。既往关于 OSAHS 患者 CIMT 与 25(OH)D 水平关系的研究,未得出 CIMT 与 25(OH)D 相关的结论^[7]。本研究探索 OSAHS 患者 CIMT 与 25(OH)D 水平的关系,以期为 OSAHS 患者心血管疾病的干预提供一定的线索。

1 资料和方法

1.1 研究对象

收集 2016 年 1 月—2018 年 12 月于上海市第六人民医院参加体检的 116 例研究对象的相关临床资料,其中男性占 85.3%,所有研究对象平均年龄为 (50.52 ± 12.67) 岁。根据呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI) 大小分组: AHI < 5 为对照组 (29 例); 5 ≤ AHI < 15 为轻度 OSAHS 组 (30 例); 15 ≤ AHI < 30 为中度 OSAHS 组 (24 例); AHI ≥ 30 为重度 OSAHS 组 (33 例)^[8]。本研究已通过上海市第六人民医院伦理委员会认证,所有入选对象均自愿参加,并签署知情同意书。

入选标准:年龄 > 18 岁,性别不限;伴有打鼾、被目击呼吸暂停或白天嗜睡者。排除标准:服用 25(OH)D 或影响其代谢的药物者;骨质疏松者;患恶性肿瘤者;行肺功能监测后诊断为慢性阻塞性肺疾病者;严重肝肾功能不全、甲状腺疾病及近期患有急性炎症者;既往已诊断为 OSAHS 及已接受治疗者;睡眠时间 < 4 h 等无法判断睡眠监测结果者;既往有脑卒中、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心力衰竭病史者。

1.2 临床资料

收集年龄、性别、采血季节、吸烟饮酒史、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)、体质量指数 (body mass index, BMI)、肺功能指标 ((第一秒用力呼气容积 (forced expiratory volume in one second, FEV1) 与用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 的比值,即 FEV1/FVC%)、相关病史及服用药物史等资料。

由于 25(OH)D 的水平有季节波动性,即在冬春季下降、夏秋季上升^[9],我们将采血时间分为夏秋季 (每年 4 月—9 月) 与冬春季 (每年 10 月—次年 3 月)。

1.3 实验室指标的测定

每位研究对象均清晨空腹抽取外周静脉血。测定其空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素、甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、钙 (calcium, Ca)、磷 (phosphorus, P)、甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH)、高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 等生化指标,并检测餐后 2 h 血糖。这些生化指标由检验科专业人员检测,采用电化学发光法检测血清 25(OH)D 质量浓度 (瑞士罗氏公司 COMAS6000 e601)。

胰岛素抵抗指数 (insulin resistant, IR) 采用稳态模型 (homeostasis model assessment, HOMA) 计算, $HOMA-IR = \text{空腹血糖 (mmol/L)} \times \text{空腹胰岛素 (mU/L)} / 22.5$ 。

1.4 颈动脉内膜中膜厚度检测

所有研究对象均行颈动脉多普勒彩超检查,操作者不知被检查者是否为 OSAHS 患者。检查设备是配备有 5~13 MHz 探头的高频 B 型超声系统 (GELogiq E8, 美国)。患者取平卧位,头偏向对侧以充分暴露检查侧,先右侧后左侧,观察并记录左右两侧颈总动脉处的 CIMT,并计算出两侧 CIMT 的平均值。

1.5 两导联睡眠监测仪检测 AHI

所有入选对象由两名经验丰富的耳鼻喉科睡眠监测人员在睡前为其佩戴两导睡眠监测仪 (portable monitor, PM, Sleep View YH-300, BMC Medical, 中国北京)。入选对象监测前当晚禁止服用镇静药物,禁烟酒、咖啡及茶。通过口鼻气流感受器记录被测试者夜间口鼻气流情况,通过食指指尖佩戴的血氧仪测得其夜间指末氧变化。根据美国睡眠医学学会相关定义,

无气流时间 >10 s 定义为一次呼吸暂停;气流较基础水平降低 50% 且持续时间 >10 s, 或气流较基础水平下降 $<50\%$ 但血氧饱和度下降 $>4\%$ 定义为低通气^[8]。在总睡眠记录时间内, 每小时发生的呼吸暂停或低通气事件数量定义为呼吸暂停低通气指数 (apnea-hypopnea index, AHI)。总记录时间内每小时血氧饱和度下降 $>4\%$ 的次数定义为氧减指数 (oxygen desaturation index, ODI)。血氧饱和度 $<90\%$ 的时间占总记录时间的百分比为 TST90% (time duration with oxygen saturation less than 90%)。记录最低血氧饱和度 (lowest SaO₂, LSaO₂)、平均血氧饱和度 (mean SaO₂, MSaO₂)、基础血氧饱和度 (basic SaO₂, BSaO₂)。

1.6 统计学处理方法

所有数据采用 SPSS 20.0 统计软件分析。多个独立样本比较采用单因素方差分析, 其中两两比较采用 LSD-*t* 检验; 不符合正态分布的多个独立样本比较采用 Kruskal-Wallis H 非参数检验。分类变量的比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关分析 CIMT

的影响因素。采用多重线性回归排除混杂因素的影响, 分析与 CIMT 独立相关的影响因素。 $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及实验室指标等测定结果

4 组在性别、年龄、血压、采血季节、肺功能、相关疾病患病比例、服用药物比例、吸烟饮酒情况方面差异无统计学意义 ($P>0.05$)。重度 OSAHS 组和中度 OSAHS 组 BMI 较轻度 OSAHS 组和对对照组升高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$; 表 1)。

4 组血糖、HOMA-IR、血脂、hs-CRP、Ca、P、PTH 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。中度及重度 OSAHS 组 25(OH)D 质量浓度均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$; 表 1)。重度 OSAHS 组 CIMT 较对照组及轻度 OSAHS 组升高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$; 表 1)。

表 1. 各组间一般资料及实验室指标等结果的比较

Table 1. Comparison of general data and laboratory indexes of each group

参数	对照组 (<i>n</i> =29)	轻度 OSAHS 组 (<i>n</i> =30)	中度 OSAHS 组 (<i>n</i> =24)	重度 OSAHS 组 (<i>n</i> =33)
男性/%	89.7	86.7	87.5	78.8
年龄/岁	47.00±16.51	50.00±10.44	50.63±13.12	54.00±9.57
BMI/(kg/m ²)	25.48±2.96	24.98±2.50	27.45±3.01 ^{ab}	27.35±3.07 ^{ab}
SBP/mmHg	129.38±14.27	124.57±16.34	131.00±20.12	129.94±12.57
DBP/mmHg	82.97±11.18	79.30±9.48	78.33±19.45	80.94±14.91
FEV1/FVC/%	86.91±7.48	86.84±4.68	87.22±5.72	86.96±5.57
冬春采血占比/%	44.8	23.3	45.8	45.5
高血压/%	41.4	43.3	50.0	69.7
降压药/%	20.7	30.0	29.2	51.5
糖尿病/%	24.1	26.7	37.5	24.2
降糖治疗/%	17.2	20.0	29.2	21.2
高胆固醇血症/%	17.2	46.7	45.8	36.4
降脂药/%	3.4	10.0	12.5	15.2
吸烟/%	31.0	36.7	29.2	27.3
饮酒/%	13.8	13.3	6.1	9.5
空腹胰岛素/(mU/L)	(6.70, 19.71)	(7.85, 14.64)	(9.01, 14.43)	(9.11, 16.31)
FBG/(mmol/L)	(4.78, 6.69)	(5.00, 6.45)	(5.01, 6.77)	(5.01, 6.11)
餐后 2 h 血糖/(mmol/L)	(6.80, 11.75)	(7.83, 11.86)	(8.70, 12.68)	(7.98, 13.78)
HOMA-IR	(1.55, 5.42)	(1.84, 4.31)	(2.12, 4.13)	(2.30, 5.27)
TC/(mmol/L)	4.94±1.14	4.93±0.85	5.13±1.01	4.77±0.88
TG/(mmol/L)	(1.27, 3.10)	(1.43, 3.31)	(1.27, 3.37)	(1.28, 2.72)
HDLc/(mmol/L)	0.98±0.20	1.12±0.43	1.14±0.27	1.05±0.24
LDLc/(mmol/L)	2.96±0.77	2.67±0.70	3.14±0.94	2.80±0.85
Ca/(mmol/L)	2.30±0.12	2.34±0.09	2.29±0.15	2.32±0.13
P/(mmol/L)	1.19±0.17	1.20±0.21	1.16±0.19	1.15±0.15
PTH/(ng/L)	43.92±15.41	45.15±14.30	44.67±15.17	40.72±15.33
25(OH)D/(μg/L)	22.78±7.40	20.37±7.02	19.06±6.04 ^a	17.67±4.73 ^a
hs-CRP/(mg/L)	(0.83, 2.58)	(0.71, 2.90)	(0.90, 3.57)	(0.63, 2.64)
CIMT/mm	0.75±0.14	0.76±0.14	0.82±0.17	0.88±0.15 ^{ab}

a 为 $P<0.05$, 与对照组比较; b 为 $P<0.05$, 与轻度 OSAHS 组比较。

2.2 CIMT 与不同指标的相关性分析

Speaman 相关分析显示, CIMT 与年龄、FBG、餐后 2 h 血糖、HOMA-IR、AHI、ODI、TST90% 呈正相关, 与 MSaO₂、LSaO₂、25(OH)D 呈负相关(表 2)。

表 2. CIMT 影响因素分析

Table 2. Analysis of CIMT influencing factors

相关变量	r 值	95% CI	P 值
年龄	0.324	0.143 ~ 0.479	0.000
FBG	0.264	0.118 ~ 0.411	0.004
餐后 2 h 血糖	0.347	0.169 ~ 0.498	0.000
HOMA-IR	0.227	0.04 ~ 0.381	0.014
AHI	0.349	0.136 ~ 0.511	0.000
ODI	0.293	0.095 ~ 0.489	0.001
MSaO ₂	-0.294	-0.490 ~ -0.101	0.001
LSaO ₂	-0.199	-0.342 ~ -0.026	0.032
TST90%	0.282	0.075 ~ 0.469	0.002
25(OH)D	-0.318	-0.502 ~ -0.159	0.000

2.3 CIMT 与 AHI、25(OH)D 的相关性分析

采用逐步法, 以 CIMT 为因变量, ODI、HOMA-IR、LSaO₂、MSaO₂、TST90%、AHI、年龄、25(OH)D 为自变量, 行多重线性回归分析, 提示校正 ODI、HOMA-IR、LSaO₂、MSaO₂、TST90%、年龄等混杂因素的影响后, CIMT 与 AHI、25(OH)D 仍相关(表 3)。

表 3. CIMT 影响因素的多重线性回归分析

Table 3. Multiple linear regression analysis of CIMT influencing factors

独立相关变量	非标准化系数 B	95% CI	P 值
年龄	0.003	0.001 ~ 0.005	0.001
AHI	0.002	0.001 ~ 0.004	0.006
25(OH)D	-0.005	-0.009 ~ -0.001	0.024

注: 在该模型中, ODI、HOMA-IR、LSaO₂、MSaO₂、TST90% 也纳入自变量, 但它们与 CIMT 不是独立相关, $P > 0.05$, 表格中未列出。FBG、餐后 2 h 血糖与 CIMT 相关, 但纳入回归后的标准化残差图与累积概率图显示不符合多重线性回归的要求, 故未纳入。

3 讨论

本研究得出重度 OSAHS 组 CIMT 较对照组及轻度 OSAHS 组升高, 提示 CIMT 与 OSAHS 的严重程度有关。多重线性回归校正 ODI、HOMA-IR、LSaO₂、MSaO₂、TST90%、年龄因素的影响后, CIMT 与 AHI 仍然相关, 即随着 OSAHS 严重程度的增加,

CIMT 增厚。其他研究也取得了与本研究类似的结果。研究^[10]表明 OSAHS 患者经持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 治疗后, CIMT 较前下降, 提示 OSAHS 是 CIMT 增厚的影响因素。Zhou 等^[11]人关于 OSAHS 与 CIMT 的 Meta 分析提示, AHI 与 CIMT 呈正相关 ($r = 0.389$, 95% CI: 0.315 ~ 0.459, $P < 0.001$)。

OSAHS 导致 CIMT 增厚的可能机制如下: OSAHS 夜间缺氧复氧过程类似心肌的缺血再灌注, 该过程中可产生大量自由基以及炎症因子, 参与了颈动脉粥样硬化的形成。在神经通路方面, OSAHS 导致缺氧, 交感神经兴奋, 血中儿茶酚胺释放增多; 肾素-血管紧张素系统持续激活, 导致外周血管收缩, 醛固酮分泌增加, 从而引起血管内皮功能紊乱, 发生血管内皮损伤, 加速斑块形成^[12]。

25(OH)D 与动脉粥样硬化的发展关系密切。研究表明 25(OH)D 可以抑制炎症因子白细胞介素 2 (interleukin-2, IL-2)、 γ 干扰素及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的释放, 同时促进抗炎因子的产生^[13] 从而减缓动脉粥样硬化的进展^[14]。本研究发现 OSAHS 患者的 CIMT 与 25(OH)D 水平呈负相关, 且多重线性回归分析排除年龄、HOMA-IR、AHI、ODI、LSaO₂、MSaO₂、TST90% 的影响后, CIMT 与 25(OH)D 水平仍相关, 即 25(OH)D 可能是 OSAHS 患者发生动脉粥样硬化的保护因素, 而这与 Klobucnikova 的研究^[7] 结果不一致, 该研究发现 OSAHS 患者 CIMT 与 25(OH)D 并不相关。这可能与两研究纳入的人群存在差异有关, Klobucnikova 的研究^[7] 纳入的是就诊于睡眠中心的人群, 而本研究纳入的是伴有打鼾症状的体检人群, 且只纳入了新诊断为 OSAHS 的患者, 减少了相关治疗措施对 CIMT 的影响。本研究收集了入选人群的采血时间、Ca、P、PTH、肺功能等相关信息, 并进行组间比较, 未发现明显差异, 减少了它们对 25(OH)D 水平的干扰。值得注意的是: 本研究与 Klobucnikova 的研究^[7] 均未排除高血压、糖尿病等患相关疾病的人群, 由于高血压、糖尿病与颈动脉粥样硬化关系密切, 这就需要在不伴有糖尿病等相关疾病的 OSAHS 患者中, 对 CIMT 与 25(OH)D 的关系作进一步的研究。本研究采用两导睡眠监测仪, 不及 Klobucnikova 的研究^[7] 采用的多导睡眠监测仪更权威, 但有研究表明该两导睡眠监测仪 (Sleep View YH-300, BMC Medical, 中国北京) 与多导睡眠监测仪有很好的相关性^[15]。这为两导睡眠监测仪进行相关的研究提供了依据。

此外,流行病学及实验研究表明 25(OH)D 缺乏可能导致血管平滑肌细胞纤维化、内皮功能障碍、血管及心肌细胞钙化^[16]。25(OH)D 缺乏者, CIMT 更厚,发生动脉硬化性心血管疾病的风险越大^[17-18]。本研究初步结果表明, OSAHS 患者 CIMT 与 25(OH)D 水平呈负相关值得进一步研究探索。

同时本研究尚存在一定的局限性:①本研究样本量较少,且其中男性占大部分,故得出的结论未免存在一定的局限性。②本研究为横断面研究,并不能得出因果关系的结论。仍需要大样本随机对照实验进一步探讨。

综上,本研究得出如下结论: OSAHS 患者缺氧程度越严重,其颈动脉内膜中膜厚度越厚,发生动脉粥样硬化性心血管疾病的风险可能更大。而 25(OH)D 缺乏可能促进 OSAHS 患者动脉粥样硬化的发生发展,进而引起动脉粥样硬化性心血管疾病的发生。

[参考文献]

- [1] Zaidi FN, Meadows P, Jacobowitz O, et al. Tongue anatomy and physiology, the scientific basis for a novel targeted neurostimulation system designed for the treatment of obstructive sleep apnea [J]. *Neuromodulation*, 2013, 16(4): 376-386.
- [2] Douglas NJ, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome[J]. *Lancet*, 1994, 344(8923): 653-655.
- [3] 杨秀平, 赵尧辉, 冯玉婧, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与脑梗死的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(7): 713-716.
- [4] Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis[J]. *J Intern Med*, 1994, 236(5): 567-573.
- [5] Monteiro Júnior FC, Mandarino NR, Santos EM, et al. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and carotid intima-media thickness in a Brazilian population descended from African slaves [J]. *Braz J Med Bio Res*, 2018, 51(4): e7185.
- [6] Wang Y, Zhang H. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels are associated with carotid intima-media thickness and carotid atherosclerotic plaque in type 2 diabetic patients[J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 3510275.
- [7] Klobucnikova K, Siarnik P, Sivakova M, et al. Carotid intima-media thickness is not associated with homocysteine and vitamin D levels in obstructive sleep apnea[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2017, 77(4): 263-266.
- [8] Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American Academy of Sleep Medicine [J]. *J Clin Sleep Med*, 2012, 8(5): 597-619.
- [9] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 1911-1930.
- [10] Hui DS, Shang Q, Ko FW, et al. A prospective cohort study of the long-term effects of CPAP on carotid artery intima-media thickness in obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Respir Res*, 2012, 13(1): 22.
- [11] Zhou M, Guo B, Wang Y, et al. The association between obstructive sleep apnea and carotid intima-media thickness: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Angiology*, 2017, 68(7): 575-583.
- [12] Amin Z, Amin HZ, Amin LZ. Obstructive sleep apnea and atherosclerosis [J]. *Acta Med Indones*, 2016, 48(1): 63-67.
- [13] Prietl B, Treiber G, Pieber TR, et al. Vitamin D and immune function[J]. *Nutrients*, 2013, 5(7): 2502-2521.
- [14] Bozkurt NC, Cakal E, Sahin M, et al. The relation of serum 25-hydroxyvitamin-D levels with severity of obstructive sleep apnea and glucose metabolism abnormalities[J]. *Endocrine*, 2012, 41(3): 518-525.
- [15] Zou JY, Meng LL, Liu YP, et al. Evaluation of a 2-channel portable device and a predictive model to screen for obstructive sleep apnea in a laboratory environment[J]. *Respir Care*, 2015, 60(3): 356-362.
- [16] Liss Y, Frishman WH. Vitamin D: a cardioprotective agent? [J]. *Cardiol Rev*, 2012, 20(1): 38-44.
- [17] Avdin E, Altin C, Ozcan SG, et al. Assessment of sub-clinical atherosclerosis in vitamin D deficiency[J]. *Ultrasound Q*, 2019, 35(2): 142-146.
- [18] Golaleh A, Parvin M, Emad Y, et al. Association of circulating 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with carotid intima media thickness in children and adolescents with excess weight [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 188: 117-123.

(此文编辑 许雪梅)