·综述·

上气道解剖结构和口腔微生态对阻塞性睡眠呼吸暂停的潜在联合影响

赵力博[1,2],赵哲[1,2],蔡伟梦[1],芮冬[1],聂庭玉[3],李天骄[3],刘霖[2,4],范利[2,5*]

([1]解放军总医院研究生院,北京 100853;中国人民解放军总医院:[2]国家老年疾病临床医学研究中心,[4]第二医学中心呼吸与危重症医学科,[5]第二医学中心心血管内科,北京 100853;[3]延安大学医学院,陕西 延安 716000)

【摘 要】 阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)作为全球广泛流行的潜在致死性疾病,其发病机制涉及上气道解剖异常和功能失调的复杂交互作用。最新研究表明,口腔微生态失衡可能通过炎症介质上调和肌肉功能损伤等途径,与气道解剖结构异常产生协同致病效应。本文系统阐述:(1)上气道硬性结构畸形和软组织增生导致的机械性梗阻;(2)OSA特征性口腔菌群变化,微生物多样性减少;(3)气道解剖与微生态的交互作用机制,包括核因子-κB介导的炎症级联反应、基质金属蛋白酶驱动变化的组织重构、程序性坏死导致的扩张器功能障碍等病理过程。研究证实间歇性缺氧环境可诱导菌群失调,而异常微生物代谢产物又通过激活Toll样受体等相关信号通路加剧局部炎症,形成"缺氧-菌群-炎症"恶性循环。基于此,本文提出整合解剖矫正、微生物调节和抗炎治疗的协同干预策略,为开发新型生物标志物和精准治疗手段提供参考依据。深入解析解剖结构与微生物组的联合作用机制,对突破当前OSA治疗瓶颈具有重要临床意义

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停;口腔微生态;上气道解剖结构;联合影响

【中图分类号】 R562 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.06.100

Potential joint effects of upper respiratory tract anatomy and oral microecology on obstructive sleep apnea

Zhao Libo[1,2], Zhao Zhe[1,2], Cai Weimeng[1], Rui Dong[1], Nie Tingyu[3], Li Tianjiao[3], Liu Lin[2,4], Fan Li[2,5*]

([1]Graduate School, Medical School of Chinese PLA, Beijing 100853, China; [2]National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, [4]Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Second Medical Center, [5]Department of Cardiology, Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; [3]Medical School, Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China)

【Abstract】 Obstructive sleep apnea (OSA) is a potentially fatal disease with global prevalence, and its pathogenesis involves a complex interaction of anatomical abnormalities and dysfunction of the upper airway. Recent studies have shown that oral microecological imbalance may have synergistic effects with airway anatomical abnormalities through up-regulation of inflammatory mediators and muscle function impairment. This review systematically describes: (1) mechanical obstruction caused by rigid structure malformation of upper airway and soft tissue hyperplasia; (2) the OSA characteristic oral microflora changes and the decreased microbial diversity; (2) the mechanism underlying interaction between airway anatomy and microecology, including nuclear factor-κB-mediated inflammatory cascade, tissue remodeling driven by matrix metalloproteinases, dilator dysfunction caused by necroptosis and other pathological processes. Studies have confirmed that intermittent hypoxia environment can induce flora imbalance, and abnormal microbial metabolites aggravate local inflammation by activating related signaling pathways such as Toll-like receptors, forming a vicious cycle of "hypoxia-flora-inflammation". Based on this, this paper proposes a synergistic intervention strategy integrating anatomic correction, microbial regulation and anti-inflammatory therapy to provide reference for the development of novel biomarkers and precision therapy. In-depth analysis of the combined mechanism of anatomical structure and microbiome has important clinical significance for breaking through the current challenges and limitations of OSA treatment.

【Key words】 obstructive sleep apnea; oral microecology; upper airway anatomy; joint effects

This study was supported by Military Health Care Project (23*BJZ*27) *and Military Experimental Animal Special Research Project* (SYDW_KY[2021]04).

Corresponding author: *Fan Li*, *E-mail*: *fl6698@163.com*

收稿日期:2024-05-13;接受日期:2024-09-13

基金项目:军队保健专项科研课题(23BJZ27);军队实验动物专项科研课题(SYDW_KY[2021]04)

通信作者:范利,E-mail:fl6698@163.com

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)是一种高度流行的潜在致死性疾病,大约影响了全球25%的男性和13%的女性,流行病学调查显示,全球有近10亿人患有OSA[1]。我国OSA患病人群大约为1.76亿,65岁及以上老年人患病率高达20%~50%[2]。OSA多是由于不良上呼吸道解剖结构(口咽径减小、扁桃体肿大和颈部软组织增加等因素)和睡眠相关的气道功能改变(肌肉活动减少、上呼吸道阻力增加等变化)间的相互作用引起[3],其特征是睡眠期间反复出现完全或部分上气道塌陷,导致气流减少(低通气)或完全停止(呼吸暂停),引起夜间间歇性缺氧、高碳酸血症、睡眠碎片化、胸腔压力增加等一系列病理生理改变,进而出现打鼾、睡眠窒息、失眠、频繁觉醒和晨间头痛、白天嗜睡和疲劳等不适症状。

随着全球患病率的上升,这种情况对卫生保健造成了巨大负担。OSA是多种心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的独立风险因素,包括高血压、冠状动脉疾病、心力衰竭、心房颤动、中风、肺动脉高压和心血管死亡等。据估计,超过40%的CVD患者伴有OSA[2]。其病理机制已证明有间歇性低氧血症、反复觉醒和胸腔内压力波动等。这些因素可能会开启各种信号机制,包括交感神经张力升高、氧化应激、炎症、内皮功能障碍、心血管变异性、异常凝血和代谢障碍(如胰岛素抵抗、瘦素抵抗和肝脏代谢改变)。

1 拓宽OSA病因研究的必要性

OSA的治疗管理方案包括减轻体质量、口腔矫治器和纠正气道解剖阻塞(如解除扁桃体腺样体肥大和口咽部肿块等),首选治疗是持续气道正压通气(continuous postive airway pressure, CPAP),但其依从性不高,约为30%~60%[4]。而且目前使用CPAP是否可以降低OSA患者心血管疾病发病率尚无统一定论。结合考虑,OSA隐匿且严重地危害健康,而当前OSA诊断率和治疗率较低,加之治疗方案依从性欠佳,故更全面系统地了解OSA的病因以及早诊断、早干预对于优化医疗质量和改善生活状态是必不可少的。相关报道涉及OSA的可能危险因素有很多,大致可以分为不可控的因素[种族、年龄、性别(男性多发)、颅面缺陷、遗传易感性]和可以掌控的因素[肥胖、肌肉松弛药物、内分泌状况(女性绝经后发病率升高)、吸烟、鼻塞(腺样体扁桃体肥大等)、酗酒][5]。对于OSA事件发生而言,上气道的塌陷或阻塞是必要前提。本文对上气道解剖结构和口腔微生态之间可能的相互影响进行综述,为拓宽OSA防治思路提供参考。

2 上气道解剖结构与OSA

OSA可能的病理生理机制是复杂多样的,最主要是上呼吸道塌陷相关的解剖因素和功能因素。OSA与上气道解剖学狭窄直接相关,包括扁桃体肥大、鼻息肉、软腭松弛下垂、舌根后坠、悬雍垂粗长和颞颌关节功能障碍等。OSA具有家族的聚集性和遗传性,可能也与颌面骨骼畸形有关[6]。一些内分泌疾病,如肢端肥大症、甲状腺功能减低、液体潴留等因素引起的口咽软组织肿胀也可以导致OSA。

2.1 气道狭窄在OSA发病机制中的关键影响

几乎所有OSA患者都有不同程度的上气道解剖异常,即骨硬性结构异常和软组织增生引起的上气道狭窄和塌陷。上呼吸道解剖异常包括因肥胖导致上气道脂肪沉积引起的相对狭窄和颌面部、气道结构异常引起的绝对狭窄。头颈外科关于上气道塑形手术的总结发现,降低软腭厚度,增加鼻腔容积和鼻腔最小横截面积均与呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)改善相关,术后鼻腔和口咽腔容积增大,可以缓解OSA严重程度和白天嗜睡症状[7]。另一项关于Friedman舌位分型的研究同样提示,分型越高(即口咽空间越小)的患者其AHI也越高[8]。新近的一种无创的反向散射超声舌成像方法可以判断OSA严重程度。在校正体质量指数和年龄协变量后,散射超声成像指标仍与AHI呈正相关[9]。睡眠时交感神经活动降低,上气道扩张肌活动减少,气道局部发生狭窄和塌陷。在正常睡眠过程中及快速眼动睡眠的生动梦境中,为了限制身体活动,呼吸肋间肌的强直肌张力受到抑制,使肺活量降至最低水平,上呼吸道更容易受到阻力而塌陷。

2.2 呼吸道扩张器的保护作用

颏舌肌适时地收缩,控制舌头向前上运动,可以保持上呼吸道的开放状态,被称为上气道的“安全肌”,其机械感受器和化学感受器可将接收到的相关刺激信号(如血液中的二氧化碳浓度)传递到脑干,从而调节上气道扩张肌的活动。这一过程中如果发生咽部扩张肌张力降低,则上呼吸道口径减小,进而可以增加阻塞事件发生的可能性[5],比如应用具有肌肉松弛效果的药物(苯二氮䓬类药物等)可能会增加夜间单位时间内呼吸暂停事件的次数。有动物研究表明阿片类药物通过诱导镇静和抑制化学感受器来减少舌下运动神经元的传入,也可能导致上呼吸道功能障碍[10],加重高碳酸血症和缺氧程度。此外还有研究发现苯二氮䓬类药物可以延长OSA患者的呼吸暂停事件并加重夜间低氧血症[11]。相反地,Marzouqah等[12]对CPAP方法不耐受的

OSA 患者进行口咽肌肉锻炼的观察研究发现,口咽锻炼组人群的舌等长收缩有所改善,同时 OSA 严重程度降低,白天嗜睡减少。

3 口咽微生态失衡与 OSA

人体的微生态可以被看做体内第二套基因序列。随着“人类微生物组计划”的大力开展,从微生态学角度挖掘 OSA 的发生机制是一种新思路。由于取材方便,OSA 口腔微生物群落成为“全民个体微生物组检测项目”的重点关注对象[13]。

已有研究发现 OSA 患者与正常人口腔菌群之间存在明显差异。Yang 等[14]比较 OSA 组和非 OSA 组的口腔微生物群差异发现,普雷沃氏菌、奈瑟菌、韦洛氏菌、梭杆菌、链球菌在每组中的分布不同。进一步分析发现,微生物的种类和检测到的个别细菌数量从非 OSA、中度组至重度组逐渐降低。考虑到 OSA 病理生理特征是慢性间歇性缺氧(chronic intermittent hypoxia, CIH),我们还调查了缺氧环境对口腔微生态影响的相关研究,发现生活在高原低氧环境中健康年轻男性口腔菌群生物多样性水平明显低于生活在平原地域的同龄人群,且厚壁菌门相对丰度在高原组明显高于平原组,在属水平上,链球菌属和孪生球菌在高原组中更为丰富[15]。Chen 等[16]的研究发现,革兰氏阳性的罗氏菌属和孪生球菌以及可引发牙周炎症的普雷沃氏菌在 OSA 组中更丰富。上呼吸道是整个呼吸系统中细菌密度最高的地方。Sokolovs-Karijs 等[17]应用 16S 核糖体核糖核酸方法检测细菌发现韦永氏球菌属和梭形杆菌属定殖增多可能与腺样体肥大相关。总体而言,OSA 不仅影响口腔微生物群的多样性和丰度水平,而且还能改变与口腔微生物组相关的代谢组学特征。

4 口咽微生态与上气道梗阻的联合影响

口咽作为上呼吸道的中间关键部分,是 OSA 患者睡眠期间反复塌陷的部位,可能与口腔微生态失衡相关局部炎症持续发生和颏舌肌功能改变有关。正如上文提到,颏舌肌的正常调节功能对维护上呼吸道通畅非常重要。但目前 OSA 患者中口腔微生态失衡对颏舌肌功能的影响尚不明确。颏舌肌的功能异常可能源于多种病理生理机制,如神经调节、组织结构特征改变、生物合成能量代谢异常等。

4.1 微生态失衡诱发局部炎症反应

Téllez Corral 等[18]检测鼻咽部标本的研究说明韦永氏球菌属、梭杆菌属与呼吸暂停-低通气指数呈正相关。一项关于 OSA 患者口腔微生物群的荟萃分析还发现,OSA 组中与牙周炎密切相关的卟啉单胞菌属和聚集杆菌属相对丰度明显高于对照组[19]。口腔菌群微环境失衡,不论革兰氏阴性菌或阳性菌的异常增多,相应的细菌细胞壁上的脂多糖或是脂磷壁酸等主要成分对宿主都是有毒性的,这些细菌成分可以被人体细胞 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)感知,继而导致 TLR 基因表达增加、核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)核易位、趋化因子炎症因子产生增加和单核巨噬细胞募集[20],可引起炎症发热、微循环障碍及血管内凝血等。Wu 等[21]以鼻腔灌洗液为标本的研究证明,重度 OSA 受试者的鼻腔微生物组富含链球菌、普雷沃氏菌和韦荣球菌,而这与具有较高白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)水平灌洗液对应的鼻腔微生物群相一致。早期一项土耳其的研究也证明,与同年龄段正常组比较,OSA 组唾液中髓过氧化物酶和 C 反应蛋白水平显著增高[22]。

4.2 炎症刺激相关通路导致上气道狭窄

NF-κB 信号通路是经典的炎症调节通路。NF-κB 是一种存在于大量动物细胞中的蛋白质复合物,其磷酸化后转移到细胞核,可产生大量细胞因子,细胞因子的激活可导致许多促炎因子和趋化因子的产生,例如肿瘤坏死因子-α(tumour necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)和白细胞介素-6(interleukin-6)等。激活 NF-κB 信号通路、上调炎症因子的表达的同时,特定蛋白质序列转录也会增加。

4.2.1 炎症刺激增加细胞坏死和减少能量供应 激活 NF-κB 信号通路可刺激特定蛋白质序列转录增加,NF-κB 同时又与受体相互作用蛋白激酶 3(receptor-interacting protein kinase, Ripk3)密切相关[23]。Ripk3 的上调可以促进死亡小体形成,通过破坏细胞膜完整性进而诱发呼吸道肌肉细胞程序性坏死。另外有研究表明,程序性坏死过程中线粒体损伤后释放的损伤相关分子可诱导多种炎症细胞因子的分泌,包括 TNF-α 等[24],而炎症因子又可上调 Ripk3 表达,刺激程序性坏死的发生,两者相互促进,形成正向闭环。能量供应对维持肌肉细胞的正常功能至关重要,在关于心肌缺血再灌注损伤的研究[25]中发现,Ripk3 通过在下游激活线粒体渗透性膜孔道开放,可导致线粒体能量代谢障碍,三磷酸腺苷生成不足,供能降低,活性氧(reactive oxygen species, ROS)爆发,最终引起细胞肿胀、破裂。

4.2.2 炎症致使胶原连接减少 Al-Roub 等[26]的研究说明 NF-κB 信号通路激活可以促进基质蛋白酶的生成增多,导致结缔组织降解,促进单核-巨噬细胞的浸润并引发疾病。类似的研究同样指出,炎

症暴露会通过增加基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMP)和减少胶原合成,导致细胞间基质合成和降解的失衡,控制 MMP 的过度生成可能对抗损伤和抗炎有帮助[27]。MMP 除能降解细胞外基质蛋白外,还可以作用于非基质蛋白质,以致紧密连接蛋白的表达和生成减少。基底膜胶原直接包围肌肉纤维并协助肌肉中力的横向和纵向传递,研究曾提示 MMP2 和 MMP9 可以降解这类基底膜胶原蛋白;如胶原降解增加,一方面会影响呼吸道肌肉力量的传递,另一方面会令结缔组织疏散,有更多液体容易从腿部转移到颈部而可能加重 OSA[28]。反过来,有研究证明在舒张性心力衰竭这样液体潴留更突出的病例中,应用利尿剂可使 AHI 降低 24%[29]。

4.2.3 炎症可抑制蛋白质的生成 当蛋白质降解超过蛋白质合成时,就会出现肌力下降。两种主要的蛋白质降解系统是泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system,UPS)和自噬-溶酶体系统(autophagy-lysosome system,ALS)[30]。例如有研究表明,全身给药脂多糖可以通过增加 NF-κB 活性及刺激其下游炎症介质如 TNF-α、IL-1β,上调 UPS 系统中关键分子(如 MAFbx 和 MuRF1)的表达[31]。另外 Wang 等[32]的研究证明经典炎症信号通路 NF-κB 伴有细胞因子 IL-1β、TNF-α、IL-6 显著升高,会激活细胞 ALS 系统,促进胞质微管相关蛋白 1-轻链 3-Ⅱ和 p62 的表达,利用酸性溶酶体水解酶降解细胞质蛋白质和细胞器[33]。相反地,Baek 等[34]提出,对小鼠给予益生菌干预后,鼠腓肠肌中 MuRF1、MAFbx 和 NF-κB 水平降低,这提示通过调节微生物群落可以缓解肌肉萎缩。

4.2.4 炎症促进局部抑制性神经递质增多 口腔菌群失调包含革兰氏阳性菌(G^+)丰度的增加,G^+菌细胞壁中的脂磷壁酸(lipoteichoic acid,LTA)可能同样激活 NF-κB 信号通路,进而诱导一氧化氮合酶表达和一氧化氮(nitric oxide,NO)释放[35]。NO 是肌肉神经系统中的一种抑制性神经递质。G^+菌相关败血症的研究也说明 LTA 诱导产生的大量 NO 是引起血管平滑肌收缩力减弱的主要原因[36]。Allen 等[37]研究提示一氧化氮合酶可能与抗肌萎缩蛋白表达减少有关。此外,单细胞水平研究提示细胞外 NO 通量反过来还可调节促炎反应[38]。结合以上描述内容,口腔菌群失调可能主要会使上呼吸道肌肉力量下降,软组织结构松弛,更易于局部炎症浸润和水分潴留,从而引起或加重上呼吸道的阻塞。

4.3 缺氧反向影响微生态和气道扩张肌的功能

OSA 患者均会因反复的上气道梗阻发生间歇缺氧及复氧。一方面,缺氧使得肠道供氧下降。国内报道称肠黏膜反复缺氧,肠道处于缺氧环境,使肠道细菌结构和丰度改变,表现为厚壁菌门/拟杆菌门的比值升高,产生短链脂肪酸的细菌和抗炎相关细菌减少,致使肠道上皮组织损伤和屏障功能破坏、肠黏膜营养状态紊乱及肠道生态环境破坏[39]。而上下消化道整体相通,肠道微生态的变化同样可以在口咽部表现出来。另一方面,CIH 很容易损伤上呼吸道扩张肌,进而加剧气道的塌陷。颏舌肌的作用是防止上呼吸道塌陷并维持上呼吸道的开放。线粒体为所有细胞的整个活动提供能量,且对 CIH 产生的 ROS 敏感。Morgan 等[40]有关研究也提示过多 ROS 和氧化应激刺激会导致细胞程序性坏死。为抵御这一攻击,线粒体会启动自噬机制,保护性自噬有助于细胞和细胞器的存活。但 CIH 引起的细胞凋亡和供能缺乏均会导致颏舌肌等关键肌肉功能受损,从而加重口咽气道的狭窄,诱发呼吸暂停,形成恶性循环。

综上,口腔微生态紊乱、口咽炎症、呼吸道肌肉肌力降低和局部软组织松弛水肿均可能影响上呼吸道解剖结构,诸多因素之间密切关联且存在相互作用。由于 OSA 及其相关不良结局影响广泛,加之缺乏有效易接受的治疗方式。更好地了解 OSA 病因和早诊断早治疗对于这种诊断率治疗率均较低的疾病应该是必不可少的。OSA 发病是上气道解剖异常、微生态失衡及炎症反应共同作用的结果。未来需通过多组学技术解析“结构-微生物-功能”交互网络。全面了解有关危险因素,通过适当的干预措施对抗多种原因所致的上气道梗阻,联合解剖矫正、抗炎治疗及微生态调节的综合疗法,有望为 OSA 管理开辟新路径。

【参考文献】

[1] Badran M, Bender SB, Gozal D. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnea: putative contributions of mineralocorticoid receptors[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2245. DOI: 10.3390/ijms24032245.

[2] 中华医学会呼吸分会睡眠呼吸障碍学组, 中国医学装备协会呼吸病学装备技术专业委员会睡眠呼吸设备学组. 成人阻塞性睡眠呼吸暂停高危人群筛查与管理专家共识[J]. 中华健康管理学杂志, 2022, 16(8): 520-528. DOI: 10.3760/cma.j.cn115624-20220615-00460.

[3] Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, *et al*. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2021, 144(3): e56-e67. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000988.

[4] Gomase VG, Deshmukh P, Lekurwale VY. Obstructive sleep apnea and its management: a narrative review[J]. Cureus, 2023, 15(4): e37359. DOI: 10.7759/cureus.37359.

[5] Lv R, Liu X, Zhang Y, *et al*. Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome signal[J]. Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 218. DOI: 10.1038/s41392-023-01496-3.

[6] Sutherland K, Kim S, Veatch OJ, *et al*. Facial and intraoral photographic traits related to sleep apnea in a clinical sample with genetic ancestry analysis[J]. Ann Am Thorac Soc, 2023, 20(6):

880-890. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202207-577OC
[7] Wu J, He S, Li Y, *et al*. Evaluation of the clinical efficacy of nasal surgery in the treatment of obstructive sleep apnoea[J]. Am J Otolaryngol, 2022, 43(1): 103158. DOI: 10.1016/j.amjoto.2021.103158.
[8] Ersözlü T, Deniz M, Fazlıoglu N, *et al*. Understanding potential associations between anatomic and other factors in OSA severity[J]. Sleep Breath, 2022, 26(4): 1649-1653. DOI: 10.1007/s11325-021-02539-1.
[9] Liu SYC, Bosschieter PFN, Abdelwahab M, *et al*. Association of backscattered ultrasonographic imaging of the tongue with severity of obstructive sleep apnea in adults[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2023, 149(7): 580-586. DOI: 10.1001/jamaoto.2023.0589.
[10] Freire C, Sennes LU, Polotsky VY. Opioids and obstructive sleep apnea[J]. J Clin Sleep Med, 2022, 18(2): 647-652. DOI: 10.5664/jcsm.9730.
[11] Carter SG, Eckert DJ. Effects of hypnotics on obstructive sleep apnea endotypes and severity: novel insights into pathophysiology and treatment[J]. Sleep Med Rev, 2021, 58: 101492. DOI: 10.1016/j.smrv.2021.101492.
[12] Marzouqah R, Dharmakulaseelan L, Colelli DR, *et al*. Strengthening oropharyngeal muscles as an approach to treat post-stroke obstructive sleep apnea: a feasibility randomised controlled trial[J]. J Sleep Res, 2024, 33(4): e14086. DOI: 10.1111/jsr.14086.
[13] 王欢欢, 韩继明, 李建华, 等. 口腔微生态与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征相关性研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2021, 20(10): 789-792. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.10.165.
[14] Yang W, Shao L, Heizhati M, *et al*. Oropharyngeal microbiome in obstructive sleep apnea: decreased diversity and abundance[J] J Clin Sleep Med, 2019, 15(12): 1777-1788. DOI: 10.5664/jcsm.8084.
[15] Zhao L, Wang H, Gao Y, *et al*. Characteristics of oral microbiota in plateau and plain youth — positive correlations between blood lipid level, metabolism and specific microflora in the plateau group [J] Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 952579. DOI: 10.3389/fcimb.2022.952579.
[16] Chen Y, Chen X, Huang X, *et al*. Analysis of salivary microbiome and its association with periodontitis in patients with obstructive sleep apnea[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 752475. DOI: 10.3389/fcimb.2021.752475.
[17] Sokolovs-Karijs O, Brīvība M, Saksis R, *et al*. An overview of adenoid microbiome using 16S rRNA gene sequencing-based metagenomic analysis[J]. Medicina (Kaunas), 2022, 58(7): 920. DOI: 10.3390/medicina58070920.
[18] Téllez Corral MA, Herrera Daza E, Cuervo Jimenez HK, *et al*. Cryptic oral microbiota: what is its role as obstructive sleep apnea-related periodontal pathogens? [J]. Int J Environ Res Public Health, 2023, 20(3): 1740. DOI: 10.3390/ijerph20031740.
[19] Bianchi G, de'Angelis N, Gavriilidis P, *et al*. Oral microbiota in obstructive sleep apnea patients: a systematic review[J]. Sleep Breath, 2023, 27(4): 1203-1216. DOI: 10.1007/s11325-022-02718-8.
[20] Gómez-García AP, López-Vidal Y, Pinto-Cardoso S, *et al*. Over-expression of proinflammatory cytokines in dental pulp tissue and distinct bacterial microbiota in carious teeth of Mexican individuals[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 958722. DOI: 10.3389/fcimb.2022.958722.
[21] Wu BG, Sulaiman I, Wang J, *et al*. Severe obstructive sleep apnea is associated with alterations in the nasal microbiome and an increase in inflammation[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 199(1): 99-109. DOI: 10.1164/rccm.201801-0119OC.
[22] Akpinar ME, Yigit O, Altundag A, *et al*. Salivary and serum myeloperoxidase in obstructive sleep apnea[J]. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2012, 41(3): 215-221. PMID:22762704.
[23] Liu S, Joshi K, Denning MF, *et al*. RIPK3 signaling and its role in the pathogenesis of cancers[J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(23): 7199-7217. DOI: 10.1007/s00018-021-03947-y.
[24] Shi FL, Yuan LS, Wong TS, *et al*. Dimethyl fumarate inhibits necroptosis and alleviates systemic inflammatory response syndrome by blocking the RIPK1-RIPK3-MLKL axis[J]. Pharmacol Res, 2023, 189:106697. DOI: 10.1016/j.phrs.2023.106697.
[25] Zhu P, Hu S, Jin Q, *et al*. Ripk3 promotes ER stress-induced necroptosis in cardiac IR injury: a mechanism involving calcium overload/XO/ROS/mPTP pathway[J]. Redox Biol, 2018, 16: 157-168. DOI: 10.1016/j.redox.2018.02.019.
[26] Al-Roub A, Akhter N, Al-Rashed F, *et al*. TNFα induces matrix metalloproteinase-9 expression in monocytic cells through ACSL1/JNK/ERK/NF-kB signaling pathways[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 14351. DOI: 10.1038/s41598-023-41514-6.
[27] Huang C, Zou K, Wang Y, *et al*. Esculetin alleviates IL-1β-evoked nucleus pulposus cell death, extracellular matrix remodeling, and inflammation by activating Nrf2/HO-1/NF-Kb[J]. ACS Omega, 202, 9(1): 817-827. DOI: 10.1021/acsomega.3c06771.
[28] Mendias CL, Schwartz AJ, Grekin JA, *et al*. Changes in muscle fiber contractility and extracellular matrix production during skeletal muscle hypertrophy[J]. J Appl Physiol (1985), 2017, 122(3): 571-579. DOI: 10.1152/japplphysiol.00719.2016.
[29] Bucca CB, Brussino L, Battisti A, *et al*. Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure[J]. Chest, 2007, 132(2): 440-446. DOI: 10.1378/chest.07-0311.
[30] Sartori R, Romanello V, Sandri M. Mechanisms of muscle atrophy and hypertrophy: implications in health and disease[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 330. DOI: 10.1038/s41467-020-20123-1.
[31] Mirzoev TM. Skeletal muscle recovery from disuse atrophy: protein turnover signaling and strategies for accelerating muscle regrowth[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 7940. DOI: 10.3390/ijms21217940.
[32] Wang F, Sun N, Zeng H, *et al*. Selenium deficiency leads to inflammation, autophagy, endoplasmic reticulum stress, apoptosis and contraction abnormalities *via* affecting intestinal flora in intestinal smooth muscle of mice[J]. Front Immunol, 2022, 13: 947655. DOI: 10.3389/fimmu.2022.947655.
[33] Fang WY, Tseng YT, Lee TY, *et al*. Triptolide prevents LPS-induced skeletal muscle atrophy *via* inhibiting NF-κB/TNF-α and regulating protein synthesis/degradation pathway[J]. Br J Pharmacol, 2021, 178(15): 2998-3016. DOI: 10.1111/bph.15472.
[34] Baek JS, Shin YJ, Ma X, *et al*. Bifidobacterium bifidum and lactobacillus paracasei alleviate sarcopenia and cognitive impairment in aged mice by regulating gut microbiota-mediated AKT, NF-κB, and FOXO3a signaling pathways[J]. Immun Ageing, 2023, 20(1): 56. DOI: 10.1186/s12979-023-00381-5.
[35] Kao SJ, Lei HC, Kuo CT, *et al*. Lipoteichoic acid induces nuclear factor-kappa B activation and nitric oxide synthase expression *via* phosphatidylinositol 3-kinase, Akt, and p38 MAPK in RAW 264.7 macrophages[J]. Immunology, 2005, 115(3): 366-374. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2005.02160.x.
[36] Tsuneyoshi I, Kanmura Y, Yoshimura N. Lipoteichoic acid from staphylococcus aureus depresses contractile function of human arteries *in vitro* due to the induction of nitric oxide synthase[J]. Anesth Analg, 1996, 82(5): 948-953. DOI: 10.1097/00000539-199605000-00010.
[37] Allen DG, Whitehead NP, Froehner SC. Absence of dystrophin disrupts skeletal muscle signaling: roles of Ca^{2+}, reactive oxygen species, and nitric oxide in the development of muscular dystrophy[J]. Physiol Rev, 2016, 96(1): 253-305. DOI: 10.1152/physrev.00007.2015.
[38] Somasundaram V, Gilmore AC, Basudhar D, *et al*. Inducible nitric oxide synthase-derived extracellular nitric oxide flux regulates proinflammatory responses at the single cell level[J]. Redox Biol, 2020, 28: 101354. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101354.
[39] 刘苗苗, 岳红梅, 李雅亭, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停诱导肠道菌群失调与缺血性脑卒中:机制与研究进展[J]. 协和医学杂志, 2024, 15(2): 382-386. DOI: 10.12290/xhyxzz.2023-0452.
[40] Morgan JE, Prola A, Mariot V, *et al*. Necroptosis mediates myofibre death in dystrophin-deficient mice[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 3655. DOI: 10.1038/s41467-018-06057-9.

(编辑: 温玲玲)