· 综述 ·

阻塞性睡眠呼吸暂停合并高血红蛋白血症的研究进展

蔡伟梦[1],赵力博[1],刘霖[2*]

([1] 解放军医学院研究生院,北京 100853;[2] 中国人民解放军总医院第二医学中心呼吸与危重症医学科,国家老年疾病临床医学研究中心,北京 100853)

【摘 要】 阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是一种因上气道在睡眠期间反复出现完全或部分塌陷,导致气流受阻的睡眠呼吸障碍,伴有相关的血氧饱和度降低或睡眠觉醒。OSA 患者夜间间歇性低氧血症引起缺氧诱导因子途径过度激活,最终导致体内血红蛋白水平升高。合并高血红蛋白血症的 OSA 患者可能面临更多的心脑血管及代谢性疾病风险。持续气道正压通气通过稳定的正压气流防止睡眠期间气道阻塞,是治疗 OSA 的重要方法,在减轻缺氧的同时可以延缓各种并发症的进展,但其临床治疗依从性较差。近年来,药物治疗成为新的研究热点。本文综述了 OSA 合并高血红蛋白血症的最新研究进展,为未来研究提供理论依据。

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停;高血红蛋白血症;间歇性低氧血症;缺氧诱导因子;药物治疗

【中图分类号】 R56 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.07.121

Research progress in obstructive sleep apnea complicated with hyperhemoglobinemia

Cai Weimeng[1], Zhao Libo[1], Liu Lin[2*]

([1]Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; [2]Department of Respiratory and Critical Care, Second Medical Center, National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Obstructive sleep apnea (OSA) is a sleep breathing disorder characterized by recurrent episodes of complete or partial collapse of the upper airway during sleep, leading to airflow obstruction and associated with decreased oxygen saturation or arousal from sleep. In OSA patients, nocturnal intermittent hypoxemia causes excessive activation of hypoxia-inducing factor pathway, eventually increasing hemoglobin levels. OSA patients with hyperhemoglobinemia may have higher risk of cardiovascular, cerebrovascular, and metabolic diseases. Continuous positive airway pressure maintains a stable positive airway pressure to effectively prevent airway obstruction during sleep and is a primary treatment for OSA, reducing hypoxia and delaying the progression of various complications. However, its clinical compliance remains poor. In recent years, interest in pharmacological interventions has become a research focus. This article reviews the latest research progress in OSA with hyperhemoglobinemia, providing a theoretical basis for future studies.

【Key words】 obstructive sleep apnea; hyperhemoglobinemia; intermittent anoxemia; hypoxia-inducing factor; drug therapy

Corresponding author: *Liu Lin*, *E-mail*: *liulin715@qq.com*

近年来,睡眠障碍疾病的发病率在各个年龄段呈现逐年上升趋势,这一趋势预示着公众健康面临的挑战日益严峻。据 2019 年发表的一项文献分析研究估算,全球 30~69 岁人群中约有 9.36 亿阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)患者[1],其中我国患者人数位居前列。在以往对 OSA 的研究中发现,部分患者合并高血红蛋白血症,血红蛋白(hemoglobin, Hb)是红细胞内具有氧气携带功能的蛋白质,通过与氧气和二氧化碳的可逆结合,支持呼吸功能,Hb 在机体缺氧时反应性升高。近年来,一些研究发现较高的 Hb 可能是造成 OSA 患者预后不良的潜在危险因素,根据世界卫生组织的标准,当 Hb 水平男性高于 165 g/L 或女性高于160 g/L 时,可诊断为高 Hb 血症。本文系统综述了 OSA 合并高 Hb 血症的研究现状,包括流行病学特征、发病机制、预后影响、治疗策略以及未来研究方向。

收稿日期: 2024-09-09; **接受日期**: 2025-01-22

通信作者: 刘霖, E-mail: liulin715@qq.com

1 流行病学特征

近期发表在 Sleep Medicine 上的一项系统评价和 meta 分析纳入了 27 项研究,涵盖了 6 499 例 OSA 患者和 5 199 例健康对照,这些研究分布在土耳其、中国、瑞典、日本、埃及、葡萄牙、希腊、美国、意大利、加拿大、伊朗和台湾等多个国家和地区。研究结果显示,OSA 人群高 Hb 血症的发生率存在地域差异[2]。在中国的研究中,Li 等[3]报道了 450 例 OSA 患者中 8%出现 Hb 升高,其中男性和女性分别为 8%和 5.3%。2021 年新疆一项研究显示,在 1 280 例 OSA 患者中高 Hb 的发病率为 22%[4]。2020 年另一项研究统计了共 101 例 OSA 住院患者(男性 93 例,女性 8 例),其中高 Hb 发生率为 40.6%[5]。而在土耳其的研究中,Doğan 等[6]发现 308 例 OSA 患者中高 Hb 血症的发生率为 5.2%。这种发病率的差异可能与多个因素有关。首先,不同地域人群的生活方式和习惯存在差异,如饮食结构、运动习惯等都可能影响 Hb 的基线水平;其次,基因多态性使不同种族对间歇性缺氧的代偿反应存在差异,Zhang 等[7]的研究表明不同民族人群的基础 Hb 水平本身就存在显著差异;此外,环境因素如海拔高度也会影响 Hb 水平,高海拔地区人群往往表现出更高的 Hb 基线值[8]。研究设计的差异也可能影响发病率的报道,如纳入标准、OSA 诊断标准的不同,以及合并症(如心血管疾病、糖尿病等)的纳入排除标准差异。值得注意的是,重度 OSA 患者由于夜间缺氧程度更重,机体代偿性红细胞生成更为显著,因此往往表现出更高的发病率。这一点在 meta 分析的亚组分析中得到了印证,重度 OSA 组的 Hb 水平显著高于轻中度组[2]。这些因素的共同作用最终导致了不同研究报道的发病率差异。

2 OSA 合并高 Hb 血症的分子病理生理机制

OSA 的病理生理机制涉及多种复杂因素。上气道解剖异常是 OSA 发病的关键因素,几乎所有患者都有不同程度的上气道梗阻。然而,OSA 并不仅仅是纯粹的解剖学问题,多达 70%的患者还受到非解剖学因素的影响,如不稳定的通气控制、上气道扩张肌反应不足、呼吸唤醒阈值低和环路增益等[9],这些因素共同作用,导致夜间间歇性低氧血症的发生。

2.1 间歇性缺氧促进 Hb 代偿性升高

间歇性缺氧通过复杂的分子网络调控 Hb 水平,其核心是氧感知-信号转导-造血调控轴。在分子水平上,缺氧首先抑制脯氨酸羟化酶的活性,导致缺氧诱导因子-1α(hypoxia inducible factor-1α,HIF-1α)稳定表达[10,11]。稳定的 HIF-1α 与 HIF-1β 形成异二聚体,启动促红细胞生成素(erythropoietin,EPO)基因转录[12]。EPO 经其受体激活 JAK2/STAT5 信号通路,促进红细胞生成[13]。然而,这一过程表现出显著的时间依赖性和人群差异性。有研究发现,单次间歇性缺氧不足以诱导显著的 EPO 和 Hb 升高[14],相比之下,多次间歇性缺氧暴露能够有效增加 EPO 水平和网织红细胞计数[10]。但是,在 OSA 患者中有部分未观测到预期的 Hb 升高,这可能是因为间歇性缺氧增加的红细胞在恢复常氧状态时会被优先破坏,形成短暂的过度校正[15]。同时另一项研究发现在慢性间歇性缺氧环境下,尽管红细胞生成加速,但由于新生红细胞溶解和炎症介导的抑制作用可能不出现预期的 Hb 升高[16]。这种复杂的调控网络,结合 HIF 对代谢和免疫功能的影响,共同决定了不同情况下 Hb 水平的变化。

值得注意的是,慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)患者长期处于持续性缺氧状态,这种持续低氧与 OSA 的间歇性缺氧对 Hb 的影响机制不同。COPD 患者由于慢性炎症状态和长期氧化应激,往往表现为造血功能受抑制和贫血[17]。而 OSA 患者的间歇性缺氧则主要通过急性缺氧反应和 HIF 途径激活来促进红细胞生成。当 OSA 合并 COPD 时,两种不同类型的缺氧刺激可能产生复杂的相互作用,OSA 的间歇性低氧导致的代偿性造血反应可能被 COPD 引起的慢性炎症所抑制[18]。因此,在评估 OSA 患者的 Hb 水平时,需要特别关注是否合并 COPD,并结合缺氧类型和持续时间等因素进行综合判断。

2.2 HIF 途径激活

肾脏对缺氧的继发性反应是导致 Hb 升高的机制之一,主要表现为在 HIF 途径介导下,肾脏、肝脏中的 EPO 的产生增加,铁的摄取和利用增强以及骨髓微环境的调整[12]。HIF 通路存在于人体几乎所有的细胞中,以氧敏感的方式调节 EPO 的产生。在缺氧条件下,HIF 蛋白的羟基化被抑制,其稳态浓度增加,形成异二聚体并与 EPO 基因的特定 DNA 位点结合,促进 EPO 的转录和红细胞生成[19]。间歇性缺氧不仅通过促进肾脏合成 EPO 来增加红细胞的生成,还可以通过刺激脾脏收缩释放储存的红细胞,最终导致 Hb 水平升高[20]。

2.3 HIF 途径过度激活后的不良事件

HIF 途径是细胞对氧气感知和反应的关键机

制,也是调控红细胞及 Hb 水平的重要途径,参与 OSA 并发高 Hb 血症的核心机制。此外,该机制还促进 OSA 患者其他疾病病理生理的发生发展,如癌症、心血管疾病、卒中、COPD 等。HIF-1 通过调节血管内皮生产因子、一氧化氮合酶、瘦素等分子促进血管生成,血管生成和红细胞外渗是动脉粥样硬化的早期事件[21],游离 Hb 的释放对内皮细胞有直接毒性,增强氧化应激,并促进肺动脉高压及斑块形成[22,23]。研究表明,间歇性缺氧与高 Hb 血症共同作用,可能通过激活 HIF 途径加速心血管事件的发展,为该表型人群并发症的防治提供了新的思路。

3 OSA 合并高 Hb 血症对多系统疾病的影响及预后

OSA 患者常伴有多系统疾病,是多种合并症的独立危险因素,与这些合并症之间存在双向关系[24]。高 Hb 水平不仅与 OSA 的发生发展相关,还可能促进这些合并症的进展,影响患者的生存质量、治疗效果和生存率。越来越多的证据表明,OSA 患者中升高的 Hb 浓度可能与不良事件的发生率增加相关。

3.1 神经退行性疾病

OSA 患者中,睡眠呼吸障碍与认知功能下降密切相关,研究显示约 26% 的患者可能会发生认知障碍[25]。近期一项横断面调查研究发现,老年人中较高的 Hb 水平与较差的认知表现相关[26]。一项针对 3 507 例老年男性的研究证实,Hb 升高与帕金森病风险增加有关:Hb ≥ 160 g/L 的受试者患帕金森病的风险是正常 Hb 组的 2 倍[27]。此外,较高的 Hb 水平也会增加老年人患阿尔兹海默症的风险,与对照组相比,高 Hb 老年人患阿尔兹海默症的风险增加了 60%,且整体认知水平下降速率更快[28]。总体而言,Hb 升高与认知功能和记忆力的下降有关。然而,目前尚不清楚在 OSA 患者中,高 Hb 水平是否会加重认知功能的下降,还是仅仅是疾病严重程度的标志。

3.2 代谢性疾病

OSA 患者间歇性缺氧可导致全身性炎症和代谢紊乱,增加胰岛素抵抗、高血压、血脂异常等代谢异常风险。多项研究显示,升高的 Hb 水平与代谢综合征之间存在正相关性。一项利用台湾生物银行和英国生物银行数据的研究报道,Hb 浓度升高与代谢综合征及其组成部分呈正相关或 U 型关联[29]。基于中国人群的前瞻性队列研究对 3 739 例无代谢综合征的个体进行了平均 6.2 年的随访,结果发现,Hb 浓度较高的受试者患代谢综合征的风险显著增加;与最低 Hb 四分位数组相比,最高四分位数组的代谢综合征发生风险增加了 1.53 倍[30]。然而,当前的研究包括前瞻性和横断面设计,但主要集中在 Hb 与代谢疾病之间的单独关系,缺乏针对 OSA 人群的研究。因此,虽然这些研究支持了高 Hb 水平与代谢综合征风险之间的关联,但尚需进一步研究来明确高 Hb 水平在 OSA 患者代谢紊乱中的作用。

3.3 心脑血管疾病

大量证据表明,OSA 与高血压、冠心病、心力衰竭、心律失常和卒中等心血管并发症有关[31,32]。高 Hb 水平也被确定为心血管发病率和死亡率的独立风险因素[33,34]。一项横断面队列研究发现,血清 Hb 水平升高与无重大临床事件的无症状成年人中颈动脉斑块风险增加相关,即使在校正了代谢异常后依然显著[35]。这提示高 Hb 水平可能促进动脉粥样硬化的发生。此外,研究表明,一般人群中 Hb 增多症与心血管不良结局相关,且存在性别差异[36]。

在 OSA 患者中,高 Hb 水平的存在可能放大心血管风险。间歇性缺氧诱导的炎症与 Hb 升高可能共同增强内皮功能障碍、氧化应激和血栓风险,促进心血管疾病的进展。一项研究显示,Hb 浓度较高可预测家族性高胆固醇血症患者发生主要不良心血管事件的风险增加[37]。虽然在 OSA 患者中的直接证据有限,但这些发现强调了高 Hb 水平可能加重该人群心血管预后的潜在作用。

尽管高 Hb 水平与多种系统疾病的不良预后相关,但在 OSA 患者中其具体影响尚需进一步研究。在评估 OSA 患者的预后时,应重视 Hb 水平的影响,因为其可能促进合并症的发展,最终影响临床结局和死亡率。

4 OSA 合并高 Hb 血症的治疗现状与展望

目前文献尚无针对 OSA 合并高 Hb 血症这一特殊表型人群的治疗研究,现有治疗方案主要源自 OSA 或高 Hb 各自的临床经验,缺乏针对该人群的系统评估。

4.1 现有治疗方案的局限性

持续气道正压通气(continuous positive airway pressure,CPAP)虽是 OSA 的金标准治疗,研究表明其可改善患者夜间气道梗阻症状,并通过减轻氧化应激和炎症反应降低 EPO 及网织红细胞水平[38]。然而,在该特殊人群中 CPAP 对高 Hb 的长期干预效果尚未可知。对于无法耐受 CPAP 的患者[39],

目前尚缺乏针对该特殊表型患者的替代治疗方案及其疗效评估。

4.2 基于病理机制的潜在治疗

4.2.1 HIF通路靶向治疗 鉴于HIF通路在OSA和高Hb发病机制中的核心作用,其抑制剂可能成为理想的治疗选择。研究表明,CAY10585(HIF-1α抑制剂)可抑制HIF-1靶基因EPO的转录[40];牡荆素具有抗氧化、抗炎作用,在降低EPO生成的同时保护心血管系统[41];HIF-2α抑制剂MK-6482显示出治疗红细胞增多的潜力[42]。这些药物通过直接干预造血调节通路,可能为该特殊人群提供新的治疗选择。

4.2.2 氧化应激干预 氧化应激是连接两种病理状态的重要环节。动物研究发现,维生素C等抗氧化剂可降低间歇性缺氧导致的氧化应激标志物水平,并改善红细胞增多状态[43],这提示抗氧化治疗可能通过阻断共同发病机制来协同改善两种病理状态。针对氧化应激水平较高的患者,这类治疗可能获益更显著。

4.2.3 联合治疗策略 考虑到疾病机制的复杂性,未来可探索多种治疗方案的组合。例如:CPAP联合抗氧化剂,在改善气道功能的同时减轻氧化损伤;HIF抑制剂联合改善气道功能的药物,实现双重靶向治疗;根据患者表型(如氧化应激程度、EPO水平等)选择个性化组合方案。

OSA合并高Hb血症这一特殊表型目前缺乏循证医学证据支持的治疗方案。现有研究结果为阐明OSA合并高Hb血症的治疗机制奠定了理论基础,CPAP可通过改善氧合影响造血调节,HIF抑制剂能直接干预病理通路,抗氧化治疗可能阻断共同发病机制。未来研究应围绕这些关键机制开发针对性治疗策略,通过规范化临床试验评估其疗效,为这一特殊人群提供更精准的治疗方案。

综上所述,OSA合并高Hb血症是一种特殊的临床表型,具有独特的流行病学特征、分子病理生理机制及临床预后。目前研究表明,间歇性低氧血症通过激活HIF信号通路,促进EPO分泌和红细胞生成,是该疾病的核心发病机制。这一特殊表型的患者可能面临神经退行性疾病、代谢性疾病及心脑血管事件风险增加,临床预后较差。虽然CPAP是现阶段的主要治疗手段,但其依从性较差且针对高Hb血症的疗效有限,目前尚缺乏基于循证医学证据的综合治疗策略。基于对分子机制的深入认识,HIF通路靶向治疗、氧化应激干预及多种治疗手段的联合应用可能为未来的精准治疗提供新方向。

目前OSA合并高Hb血症尚缺乏针对性治疗方案,未来研究应重点关注以下方向。(1)需要通过规范化临床试验验证HIF抑制剂在该人群中的安全性和有效性,特别是评估其对原发OSA的影响。同时,应探索抗氧化疗法的个体化应用策略,建立疗效评估体系。(2)针对目前分别治疗OSA和高Hb血症的局限性,应开发整合治疗策略。根据患者的氧化应激水平、EPO水平等指标,建立分层治疗模型,优化CPAP联合药物治疗等组合方案。(3)组学技术和生物信息学分析为开发新的治疗方案提供了机遇。通过多组学数据整合分析可深入解析发病机制,利用网络药理学方法可筛选潜在治疗药物。这些新技术的应用有望为该类患者提供更精准、有效的治疗方案。

【参考文献】

[1] Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, *et al*. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(8): 687-698. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.07.007.

[2] Zoroddu S, Di Lorenzo B, Sotgia S, *et al*. The relationship between haemoglobin concentrations and obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Sleep Med, 2024, 121: 48-57. DOI: 10.1016/j.sleep.2024.06.018.

[3] Li N, Li HP, Wang P, *et al*. Nocturnal mean oxygen saturation is associated with secondary polycythemia in young adults with obstructive sleep apnea, especially in men[J]. Nat Sci Sleep, 2019, 11: 377-386. DOI: 10.2147/NSS.S226143

[4] 毕云伟, 李南方, 姚晓光, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血红蛋白含量的变化[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(2): 176-179. DOI: 10.16439/j.issn.1673-7245.2021.02.014.

[5] 陈冬梅, 蒋雪龙, 张庆龙, 等. OSAHS患者合并高血红蛋白血症的临床分析[J]. 新疆医学, 2020, 50(11): 1147-1149.

[6] Doğan DOR. Possible changes in hematological parameters of the patients with obstructive sleep apnea[J]. Gulhane Med J, 2019, 61(3): 97-102. DOI: 10.26657/gulhane.00064.

[7] Zhang X, He Y, Xie X, *et al*. Distribution of hemoglobin and prevalence of anemia in 10 ethnic minorities in China: a population-based, cross-sectional study[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(50): e9286. DOI: 10.1097/md.0000000000009286.

[8] Storz JF, Bautista NM. Altitude acclimatization, hemoglobin-oxygen affinity, and circulatory oxygen transport in hypoxia[J]. Mol Aspects Med, 2022, 84: 101052. DOI: 10.1016/j.mam.2021.101052.

[9] Younes M. Pathogenesis of obstructive sleep apnea[J]. Clin Chest Med, 2019, 40(2): 317-330. DOI: 10.1016/j.ccm.2019.02.008.

[10] Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2[J]. Physiol Rev, 2012, 92(3): 967-1003. DOI: 10.1152/physrev.00030.2011.

[11] Kaelin WG, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway[J]. Mol Cell, 2008, 30(4): 393-402. DOI: 10.1016/j.molcel.2008.04.009

[12] Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors[J]. Blood Rev, 2013, 27(1): 41-53. DOI: 10.1016/j.blre.2012.12.003.

[13] Wojchowski DM, He TC. Signal transduction in the erythropoietin receptor system[J]. Stem Cells, 1993, 11(5): 381-392. DOI: 10.1006/excr.1999.4673.

[14] Nagel MJ, Jarrard CP, Lalande S. Effect of a single session of intermittent hypoxia on erythropoietin and oxygen-carrying capacity[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(19): 7257. DOI: 10.3390/ijerph17197257.

[15] Song J, Sundar KM, Horvathova M, *et al*. Normal hemoglobin concentrations in obstructive sleep apnea and associated neocytolysis-mediated hemolysis and inflammation mediated suppression of expected elevated hemoglobin[J]. Blood, 2019, 134(Supplement_1): 3507. DOI: 10.1182/blood-2019-131269.

[16] Weng X, Chen H, Yu Q, *et al*. Intermittent hypoxia exposure can prevent reductions in hemoglobin concentration after intense exercise training in rats[J]. Front Physiol, 2021, 12: 627708. DOI: 10.3389/fphys.2021.627708.

[17] Balasubramanian A, Henderson RJ, Putcha N, *et al*. Haemoglobin as a biomarker for clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease[J]. ERJ Open Res, 2021, 7(3): 68-2021. DOI: 10.1183/23120541.00068-2021.

[18] Lan W, Liu E, Sun D, *et al*. Red cell distribution in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Pulmonology, 2024, 30(1): 34-42. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2022.04.001.

[19] Lappin TR, Lee FS. Update on mutations in the HIF: EPO pathway and their role in erythrocytosis[J]. Blood Rev, 2019, 37: 100590. DOI: 10.1016/j.blre.2019.100590.

[20] Baković D, Eterović D, Saratlija-Novaković Z, *et al*. Effect of human splenic contraction on variation in circulating blood cell counts[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2005, 32(11): 944-951. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2005.04289.x.

[21] Jain T, Nikolopoulou EA, Xu Q, *et al*. Hypoxia inducible factor as a therapeutic target for atherosclerosis[J]. Pharmacol Ther, 2018, 183: 22-33. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2017.09.003.

[22] Buehler PW, Baek JH, Lisk C, *et al*. Free hemoglobin induction of pulmonary vascular disease: evidence for an inflammatory mechanism[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2012, 303(4): L312-L326. DOI: 10.1152/ajplung.00074.2012.

[23] Moreno PR, Purushothaman M, Purushothaman KR. Plaque neovascularization: defense mechanisms, betrayal, or a war in progress[J]. Ann N Y Acad Sci, 2012, 1254: 7-17. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06497.x.

[24] Gleeson M, McNicholas WT. Bidirectional relationships of comorbidity with obstructive sleep apnoea[J]. Eur Respir Rev, 2022, 31(164): 210256. DOI: 10.1183/16000617.0256-2021.

[25] Leng Y, McEvoy CT, Allen IE, *et al*. Association of sleep-disordered breathing with cognitive function and risk of cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Neurol, 2017, 74(10): 1237-1245. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.2180.

[26] Yang Y, Liu S, Gan J, *et al*. Association between hemoglobin level and cognitive profile in old adults: a cross-sectional survey[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2022, 37(9): 1-10. DOI: 10.1002/gps.5806.

[27] Abbott RD, Ross GW, Tanner CM, *et al*. Late-life hemoglobin and the incidence of Parkinson's disease[J]. Neurobiol Aging, 2012, 33(5): 914-920. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.06.023.

[28] Shah RC, Buchman AS, Wilson RS, *et al*. Hemoglobin level in older persons and incident Alzheimer disease: prospective cohort analysis[J]. Neurology, 2011, 77(3): 219-226. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318225aaa9.

[29] Timoteo VJ, Chiang KM, Pan WH. Positive or U-shaped association of elevated hemoglobin concentration levels with metabolic syndrome and metabolic components: findings from Taiwan biobank and UK biobank[J]. Nutrients, 2022, 14(19): 4007. DOI: 10.3390/nu14194007.

[30] He S, Gu H, Yang J, *et al*. Hemoglobin concentration is associated with the incidence of metabolic syndrome[J]. BMC Endocr Disord, 2021, 21(1): 53. DOI: 10.1186/s12902-021-00719-4.

[31] Cowie MR, Linz D, Redline S, *et al*. Sleep disordered breathing and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(6): 608-624. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.05.048.

[32] 李天骄, 刘霖, 赵力博, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停与心力衰竭相关性研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2024, 23(8): 633-636. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.08.140.

[33] Houghton DE, Koh I, Ellis A, *et al*. Hemoglobin levels and coronary heart disease risk by age, race, and sex in the reasons for geographic and racial differences in stroke study (REGARDS)[J]. Am J Hematol, 2020, 95(3): 258-266. DOI: 10.1002/ajh.25703.

[34] Feng C, Ye Y, Wang T, *et al*. Association between hemoglobin and major adverse cardiac events: a secondary analysis from a retrospective cohort study[J]. Am J Med Sci, 2022, 363(2): 151-160. DOI: 10.1016/j.amjms.2021.07.003.

[35] Choi Y, Won KB, Kang HH, *et al*. Association of serum hemoglobin level with the risk of carotid plaque beyond metabolic abnormalities among asymptomatic adults without major adverse clinical events: a cross-sectional cohort study[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2021, 21(1): 35. DOI: 10.1186/s12872-021-01852-7.

[36] Kim IS, Lee BK, Yang PS, *et al*. Sex-based approach for the clinical impact of polycythaemia on cardiovascular outcomes in the general population[J]. Eur J Prev Cardiol, 2022, 29(6): 869-879. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa071.

[37] Paquette M, Bernard S, Baass A. Hemoglobin concentration, hematocrit and red blood cell count predict major adverse cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia[J]. Atherosclerosis, 2021, 335: 41-46. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.09.015.

[38] Gambino F, Zammuto MM, Virzì A, *et al*. Treatment options in obstructive sleep apnea[J]. Intern Emerg Med, 2022, 17(4): 971-978. DOI: 10.1007/s11739-022-02983-1.

[39] 代婵, 刘东利, 杜延玲, 等. 阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征患者持续正压通气治疗依从性的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2023, 22(5): 397-400. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.05.83.

[40] Liu H, Tang T, Hu X, *et al*. miR-138-5p inhibits vascular mimicry by targeting the HIF-1α/VEGFA pathway in hepatocellular carcinoma[J]. J Immunol Res, 2022, 2022: 7318950. DOI: 10.1155/2022/7318950.

[41] Min JW, Hu JJ, He M, *et al*. Vitexin reduces hypoxia-ischemia neonatal brain injury by the inhibition of HIF-1 alpha in a rat pup model[J]. Neuropharmacology, 2015, 99: 38-50. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.07.007.

[42] Ghosh MC, Zhang DL, Ollivierre WH, *et al*. Therapeutic inhibition of HIF-2α reverses polycythemia and pulmonary hypertension in murine models of human diseases[J]. Blood, 2021, 137(18): 2509-2519. DOI: 10.1182/blood.2020009138.

[43] Vani R, Reddy CS, Asha Devi S. Oxidative stress in erythrocytes: a study on the effect of antioxidant mixtures during intermittent exposures to high altitude[J]. Int J Biometeorol, 2010, 54(5): 553-562. DOI: 10.1007/s00484-010-0304-6.

(编辑: 温玲玲)