DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0043　　**文章编号** 1671-8852(2025)03-0350-07

肝脏巨噬细胞迁移抑制因子在OSA合并非酒精性脂肪肝病患者中的表达及相关性研究

孙月晨　林泽华　蔡伟松　杨修平　陈　雄
武汉大学中南医院耳鼻咽喉头颈外科/睡眠医学中心　湖北　武汉　430071

摘要　目的：探讨肝脏巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)在阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)合并非酒精性脂肪肝病(NAFLD)患者中的表达及临床意义。方法：选取2019年10月至2022年5月在武汉大学中南医院因代谢综合征就诊的患者50例，对其进行多导睡眠监测，根据呼吸暂停低通气指数(AHI)将其分为4组：①无OSA合并NAFLD组(对照组，7例)，②轻度OSA合并NAFLD组(15例)，③中度OSA合并NAFLD组(12例)，④重度OSA合并NAFLD组(16例)，采集血清和肝脏标本，分别应用酶联免疫吸附法和免疫组织化学染色，评估患者血清和肝脏中MIF的表达水平，分析MIF水平与OSA合并NAFLD严重程度及睡眠相关指标的相关性。结果：与对照组相比，OSA合并NAFLD患者的血清及肝脏MIF表达水平升高，且其与OSA严重程度呈正相关。在校正体质量指数(BMI)之后，血清MIF浓度与OSA严重程度仍呈正相关($P<0.05$)。Logistic回归分析显示，OSA是NAFLD的独立危险因素。相关性分析显示，血清MIF水平与NAFLD严重程度呈正相关($r=0.374$，$P=0.007$)，校正BMI之后，血清MIF水平与NAFLD严重程度仍呈正相关($r=0.314$，$P=0.028$)。血清MIF水平与AHI、氧减指数(ODI)呈正相关($r=0.337$，$P=0.017$；$r=0.292$，$P=0.040$)，与$LSaO_2$呈负相关($r=-0.281$，$P=0.048$)。采用偏相关分析校正BMI后，血清MIF水平与睡眠监测指标均无相关性($P>0.05$)。结论：OSA合并NAFLD疾病严重程度与MIF水平密切相关，OSA可能通过慢性间歇性缺氧刺激肝细胞释放MIF，促进NAFLD的发展。

关键词　阻塞性睡眠呼吸暂停；非酒精性脂肪肝病；巨噬细胞迁移抑制因子
中图分类号　R766
文献标识码　A
开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

Expression and correlation of liver macrophage migration inhibitory factor in patients with OSA combined with NAFLD

SUN Yuechen, LIN Zehua, CAI Weisong, YANG Xiuping, CHEN Xiong
Dept. of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery & Sleep Medical Center, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Objective: To explore the expression and clinical significance of liver macrophage migration inhibitory factor (MIF) in patients with obstructive sleep apnea (OSA) combined with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods:** Fifty patients with metabolic syndrome who were treated at Zhongnan Hospital of Wuhan University from October 2019 to May 2022 were selected, and polysomnography was performed on them. According to the apnea-hypopnea index (AHI) index the patients were divided into four groups: ① no OSA combined with NAFLD group (7 cases), ② mild OSA combined

课题来源：国家自然科学基金资助项目(编号：8207040451)
作者简介：孙月晨，女，1997—，医学硕士生，主要从事睡眠呼吸障碍研究，E-mail: yuechen.sun@whu.edu.cn
通信作者：陈雄，男，1968—，医学博士，教授，博士生导师，主要从事睡眠呼吸障碍研究，E-mail: zn_chenxiong@whu.edu.cn

with NAFLD group (15 cases), ③ moderate OSA combined with NAFLD group (12 cases), and ④ severe OSA combined with NAFLD group (16 cases), and their serum and liver specimens were collected. Enzyme-linked immunosorbent assay and immunohistochemical staining were adopted respectively to evaluate the expression levels of MIF in the patients′ serum and liver, and the relationship between MIF levels and the severity of NAFLD and sleep-related indicators was analyzed. **Results:** Compared with the control group, the patients with OSA combined with NAFLD had elevated serum and hepatic MIF expression levels, and MIF levels were positively correlated with OSA severity. After correcting for BMI, serum MIF concentration remained positively correlation with OSA severity ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that OSA was an independent risk factor for NAFLD. Correlation analysis showed that serum MIF levels were positively correlated with NAFLD severity ($r=0.374$, $P=0.007$) and remained positively correlated with NAFLD severity after correction for BMI ($r=0.314$, $P=0.028$). Serum MIF levels were positively correlated with AHI and ODI ($r=0.337$, $P=0.017$; $r=0.292$, $P=0.040$) and negatively correlated with $LSaO_2$ ($r=-0.281$, $P=0.048$). After correcting for BMI, there was no correlation between serum MIF levels and any of the sleep monitoring indicators by partial correlation analysis ($P>0.05$). **Conclusion:** The disease severity of OSA combined with NAFLD is closely related to MIF levels, and OSA may stimulate hepatocytes to release MIF through chronic intermittent hypoxia and promote the development of NAFLD.

Key Words　Obstructive Sleep Apnea; Nonalcoholic Fatty Liver Disease; Macrophage Migration Inhibitory Factor

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea，OSA)是以睡眠时上气道反复塌陷为主要特点的临床综合征，主要表现为呼吸暂停、低通气和睡眠结构紊乱。此外，OSA患者夜间反复出现低通气和呼吸暂停使机体出现慢性间歇性缺氧(chronic intermittent hypoxia，CIH)，低氧进一步刺激交感神经兴奋，诱发全身炎症反应，同时抗氧化能力的降低以及氧化应激反应的增强，导致代谢异常，最终造成多器官损害[1]。

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease，NAFLD)被认为是与代谢综合症相关的慢性肝病。NAFLD的发病率逐渐增加，影响到全球约四分之一的人口[2]。NAFLD的病理类型包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis，NASH)、肝硬化以及肝癌，严重可危及生命。因此，深入探讨NAFLD的发病机制尤为重要。近年来越来越多的研究[3-4]证实了OSA与NAFLD密切相关。同时，OSA可能是通过慢性间歇性缺氧促进肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、C-反应蛋白(C-reaction protein，CRP)等炎性介质的表达，使机体脂代谢紊乱从而加重肝损伤，导致NAFLD的发生[5]。但是OSA加重NAFLD肝损伤的具体机制仍不清楚。

巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor，MIF)是一种促炎性细胞因子，在炎症、细胞增殖等方面均发挥重要作用[6-7]。近年来研究发现MIF介导的炎症反应与机体脂代谢紊乱的发生密切相关，但关于MIF是否参与OSA合并NAFLD的病理生理过程尚不清楚。因此，本文拟通过探讨MIF水平的变化与OSA合并NAFLD疾病严重程度的关系，旨在为后续研究MIF在OSA合并NAFLD疾病中的机制研究奠定基础。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取武汉大学中南医院2019年10月至2022年5月期间，因代谢综合征行腹腔镜下袖状胃切除术患者50名，对每个研究对象行多导睡眠监测(polysomnography，PSG)检测，并根据美国睡眠医学学会对睡眠分期和呼吸事件进行结果判读分析[8]，同时，记录每个研究对象的睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index，AHI)、平均血氧饱和度(average O_2 saturation，$ASpO_2$)、最低血氧饱和度(lowest O_2 saturation，LSO_2)、氧减指数(oxygen desturation index，ODI)等睡眠指标。依据阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南[1]，将研究对象分为无OSA合并NAFLD组(7例)、轻度OSA合并NAFLD组(15例)，中度OSA合并NAFLD组(12

例),重度OSA合并NAFLD组(16例)。

纳入标准:(1)睡眠时出现打鼾、伴或不伴有呼吸暂停和日间嗜睡等OSA相关症状;(2)符合OSA诊断标准,即有典型的夜间睡眠打鼾伴呼吸暂停、日间嗜睡等症状,查体见上气道任何部位的狭窄及阻塞,AHI≥5次/h[1];(3)符合NAFLD诊断标准[9],即具备下列第1~4项和第5或第6项中任一项者即可诊断为非酒精性脂肪性肝病,1)无饮酒史或饮酒折含乙醇量每周<40 g;2)除外病毒性肝炎、全胃肠外营养等可导致脂肪肝的特定疾病;3)除原发病临床表现外,可出现乏力、腹胀、肝区隐痛等症状,可伴肝脾肿大;4)血清转氨酶可升高,并以丙氨酸氨基转移酶增加为主,常伴有γ-谷胺酰转肽酶、三酰甘油等水平增高;5)肝脏影像学表现符合弥漫性脂肪肝的影像学诊断标准;6)肝脏组织学改变符合脂肪性肝病的病理学诊断标准;(4)年龄≥16周岁;(5)明确诊断为代谢综合征,并行腹腔镜下袖状胃切除术;(6)患者同意入选本研究,并签署知情同意书。

排除标准:(1)患有病毒性肝炎、自身免疫性肝病、肝硬化、药物性肝炎以及其他急慢性肝脏疾病;(2)长期过量饮酒(男性>20 g·d^{-1},女性>10 g·d^{-1};(3)接受过OSA治疗;(4)患有严重心肺疾病;(5)患有严重感染性疾病;(6)患有恶性肿瘤或近期有重大身体或精神创伤病史;(7)其他类型睡眠呼吸障碍性疾病。

1.2 PSG监测 所有监测均在武汉大学中南医院睡眠中心进行,采用飞利浦Alice 6多导睡眠监测系统进行≥7 h的夜间睡眠呼吸监测。监测内容包括:口鼻气流、脉搏血氧饱和度(SpO_2)、心电图、脑电图、眼动图、下颌肌电图、体位、睡眠结构分析如睡眠分期以及各期时间百分比、觉醒次数等指标;并计算AHI、$ASpO_2$、LSO_2、ODI等指标。

1.3 血清标本收集 采集患者清晨空腹肘静脉血5 mL,室温环境下3 000 r·min^{-1},离心20 min后,EP管收集上层血清,并标记好患者信息,置于-80 ℃冰箱中保存待测。采用ELISA法对血清MIF表达水平进行检测,ELISA试剂盒均购于Elabscience公司。所有操作严格按照说明书执行。

1.4 肝脏样本收集 采集行腹腔镜下袖状胃切除术患者的肝脏组织1块,大小为0.5 cm×0.5 cm×0.5 cm左右,4%多聚甲醛固定保存。将待测样本进行石蜡包埋样本切片处理,选用MIF单克隆抗体对其进行免疫组织化学染色。每个切片选取3个高倍视野,判定棕黄色为染色阳性,并利用ImageJ定量分析各组的平均光密度值(AOD)进行比较。

1.5 统计学处理 采用SPSS 26.0和GraphPad Prism 9.0软件对数据进行统计分析。计量资料符合正态分布时用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,非正态计量资料用中位数(四分位数间距)[$M(P_{25},P_{75})$]表示。多组间均数的比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA)。计数资料采用例数(百分率)表示,组间比较用χ^2检验。采用多重线性回归分析血清MIF水平与OSA的关系,采用多因素Logistic回归模型分析OSA与NAFLD的关联。采用Spearman相关和偏相关分析血清MIF水平与NAFLD严重程度及睡眠相关指标的相关性。以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同严重程度OSA合并NAFLD患者一般临床资料比较 无OSA合并NAFLD对照组、轻度OSA合并NAFLD组、中度OSA合并NAFLD组和重度OSA合并NAFLD组在年龄分布及性别构成比方面,差异无统计学意义(P>0.05)。与无OSA合并NAFLD组相比,轻、中、重度OSA合并NAFLD组的体质量指数(BMI)明显增加,差异具有统计学意义(P<0.001,见表1)。

表1 不同严重程度OSA合并NAFLD患者一般临床资料比较[($\bar{x}\pm s$),或例(%)]

组别	n	年龄/岁	性别女/%	BMI/kg·m^{-2}
无OSA组	7	31.86±7.63	6(85.7)	30.70±2.84
轻度OSA组	15	32.67±7.67	15(100.0)	34.94±2.76
中度OSA组	12	33.00±8.32	9(75.0)	36.84±5.19
重度OSA组	16	32.75±6.78	11(68.8)	41.00±6.03
F/χ^2	—	0.035	5.660	9.093
P	—	0.991	0.129	<0.001

2.2 MIF在OSA合并NAFLD患者中的表达 与对照组相比,OSA合并NAFLD组血清MIF水平升高(P<0.05),重度OSA合并NAFLD组血清MIF水平显著升高(P<0.001),并且随着OSA患者严重程度加重,血清MIF表达水平呈增高趋势(P<0.05,见图1)。

与对照组相比,轻、中、重度OSA合并NAFLD组患者的肝活检组织中检测到MIF染色增加,并随着OSA严重程度加重而增加(P<0.001)。并且免疫组化染色发现大多数MIF定位于肝细胞胞质,少

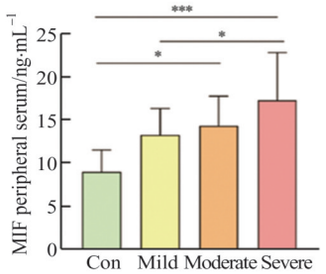


图 1　不同严重程度 OSA 合并 NAFLD 患者血清 MIF 表达水平比较

Con：无 OSA 合并 NAFLD 对照组；Mild：轻度 OSA 合并 NAFLD 组；Moderate：中度 OSA 合并 NAFLD 组；Severe：重度 OSA 合并 NAFLD 组；$^{*}P<0.05$，$^{***}P<0.001$

量定位于细胞核（见图 2A～2D）。

2.3　OSA 对血清 MIF 水平影响的多重线性回归分析　以血清 MIF 浓度为因变量，以 OSA 严重程度为自变量，采用多重线性回归分析，校正 BMI 之后，发现与血清 MIF 浓度 OSA 严重程度仍呈正相关（$P<0.05$，见表 2）。

表 2　OSA 对血清 MIF 浓度的多重线性回归分析

模型	自变量	β	SE	t	P	95%CI
模型 1	OSA	2.464	0.545	4.523	<0.001	1.309～3.566
模型 2	OSA	2.533	0.690	3.671	0.001	1.145～3.922
	BMI	−0.021	0.129	−0.166	0.869	−0.281～0.238

模型 1：以 OSA 严重程度为自变量，以血清 MIF 浓度为因变量；模型 2：在模型 1 的基础上校正了 BMI

2.4　OSA 影响 NAFLD 严重程度的 Logistic 回归分析　NAFLD 根据严重程度可分为单纯型脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、非酒精性脂肪性肝硬化。依据美国肝病协会提出的 NAS 评分系统，对肝脏病理组织切片中肝细胞脂肪变、小叶内炎症（20 倍镜坏死灶）、肝细胞气球样变这三项评分相加，即得出 NAS 评分。NAS 评分是通过对肝脏组织取样进行镜下分析，评估肝脏炎症、坏死和纤维化等方面的严重程度。以 NAFLD 严重程度为因变量，以 OSA 为自变量，校正 BMI 之后，结果显示，OSA 是 NAFLD 的独立危险因素（见表 3）。

表 3　OSA 影响 NAFLD 严重程度的 Logistic 回归分析

模型	自变量	β	SE	Waldχ^2	P	OR(95%CI)
模型 1	OSA	2.340	0.861	7.391	0.007	10.38(0.653～4.027)
模型 2	OSA	2.186	0.932	5.502	0.019	8.90(0.359～4.013)
	BMI	0.022	0.053	0.169	0.681	1.02(−0.083～0.127)

模型 1：以 OSA 为自变量，以 NAFLD 严重程度为因变量；模型 2：在模型 1 的基础上校正了 BMI

2.5　血清 MIF 水平与 NAFLD 严重程度的相关性分析　采用 Spearman 相关系数分析血清 MIF 水平与 NAFLD 严重程度的关系。结果显示 NAFLD 严重程度与血清 MIF 水平呈正相关（$r=0.374$，$P=0.007$）；采用偏相关分析校正 BMI 之后，仍呈正相关（$r=0.314$，$P=0.028$，见表 4）。

表 4　血清 MIF 水平与 NAFLD 疾病程度的相关性分析

指标	MIF		MIF[a]	
	r	P	r	P
NAS	0.374	0.007	0.314	0.028

[a]通过偏相关分析校正 BMI

2.6　血清 MIF 水平与睡眠相关指标的相关性分析　采用 Spearman 相关系数分析血清 MIF 水平与睡眠相关指标的关系。结果显示血清 MIF 水平与 AHI、ODI 呈正相关（$r=0.337$，$P=0.017$；$r=0.292$，$P=0.040$），与 $LSaO_2$ 呈负相关（$r=-0.281$，$P=0.048$）。而采用偏相关分析校正 BMI

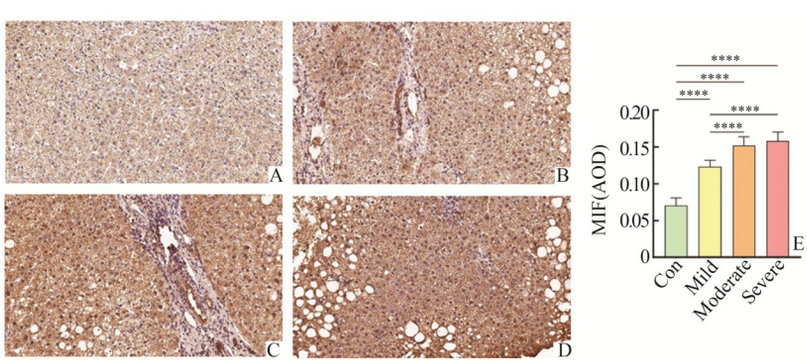


图 2　不同严重程度 OSA 合并 NAFLD 患者肝脏组织的 MIF 免疫组织化学染色

A. 无 OSA 合并 NAFLD 组患者肝脏组织；B. 轻度 OSA 合并 NAFLD 组患者肝脏组织；C. 中度 OSA 合并 NAFLD 组患者肝脏组织；D.. 重度 OSA 合并 NAFLD 组患者肝脏组织；胞核和胞质呈棕黄色为 MIF 阳性（×400）；E. 各组 MIF AOD 值定量；Con：无 OSA 合并 NAFLD 对照组；Mild：轻度 OSA 合并 NAFLD 组；Moderate：中度 OSA 合并 NAFLD 组；Severe：重度 OSA 合并 NAFLD 组；$^{****}P<0.000\,1$

后,血清MIF水平与睡眠监测指标均无相关性($P>0.05$,见表5)。

表5 血清MIF水平与睡眠相关指标的相关性分析

监测指标	MIF		MIF[a]	
	r	P	r	P
AHI	0.337	0.017	0.215	0.138
NREM-Ⅰ期睡眠时间占比	0.187	0.209	0.057	0.708
NREM-Ⅱ期睡眠时间占比	−0.220	0.137	−0.131	0.384
NREM-Ⅲ期睡眠时间占比	0.006	0.969	0.034	0.821
REM期睡眠时间占比	−0.012	0.934	0.136	0.367
$ASaO_2$	−0.178	0.217	−0.005	0.972
$LSaO_2$	−0.281	0.048	−0.131	0.370
CT90	0.233	0.104	0.084	0.564
ODI	0.292	0.040	0.152	0.297
觉醒指数	0.252	0.087	0.091	0.548

[a]通过偏相关分析校正BMI

3 讨论

OSA睡眠过程中反复呼吸暂停或低通气的发生使机体出现间歇性缺氧,导致活性氧的积累增加,进而加重氧化应激和炎症反应[10]。近年研究[11]发现OSA与NAFLD的关系密不可分,CIH是导致肝脏损伤的主要原因。CIH通过增加氧化应激反应,诱发肝损伤[12]。氧化应激会促进炎性细胞因子的释放,进一步加重肝细胞损伤,最终导致其坏死或凋亡。并且先前的研究[13]证实,CIH可能通过炎症因子NF-κB及其下游信号通路介导氧化应激以及脂质过氧化反应的发生。同时,MESARWI等[14]研究发现,高脂喂养的小鼠模型给予CIH暴露后,血清中TNF-α、IL-1β和IL-6等促炎症因子的表达也出现上调的趋势。因此,CIH介导的氧化应激和炎症因子的激活可能是参与OSA合并NAFLD病理生理过程的重要机制。

MIF作为一种促炎细胞因子,在炎症反应中具有重要作用。有研究[15-16]认为,MIF通过促使NF-κB入核,使其与相应的DNA序列结合而释放大量炎症因子,如IL-6、IL-8、TNF-α,加重炎性疾病的发生。MIF不仅参与炎性疾病的病理生理过程,还与脂质代谢具有相关性[17]。已经有研究[18-19]发现MIF能够通过减少脂肪分解,引起脂质积累,从而加重肝脏损伤,造成纤维化的发生,并且,MIF的缺乏能够改善白色脂肪组织的慢性炎症[20],这揭示了MIF在脂肪代谢和炎症反应中的作用。然而,也有研究[21-22]发现,MIF在NAFLD动物模型中表现出显著的肝保护作用,MIF通过上调AMPK、下调相关脂肪生成转录因子和酶来抑制肝脂肪变性。同时,GLIGOROVSKA等[23]发现MIF缺陷型($MIF^{-/-}$)小鼠在高能量果糖饮食条件下,其肝脏脂质积累明显增加。这与前人的结论相反,可能的原因是存在其他下游信号通路参与MIF调控脂质代谢的过程。综上所述,MIF不仅参与NF-κB调控的炎症通路,还和肝脏慢性损伤具有关系。因此,本研究推测MIF可能在OSA介导的NAFLD中发挥一定作用。

为了探究MIF在OSA合并NAFLD疾病中的作用,本研究对OSA合并NAFLD患者的血清和肝脏MIF表达水平进行分析。研究结果显示,与对照组相比,OSA合并NAFLD患者的血清及肝脏MIF表达水平升高,且其与OSA严重程度呈正相关。在校正BMI之后,血清MIF浓度与OSA严重程度仍呈正相关($P<0.05$)。在影响NAFLD严重程度的Logistic回归分析中,校正了BMI后,结果提示OSA是NAFLD的独立危险因素。基于此,我们推测MIF在OSA合并NAFLD中发挥一定作用。进一步分析血清MIF水平与NAFLD严重程度之间的关系,发现NAFLD严重程度与血清MIF水平呈正相关($r=0.374$,$P=0.007$);在校正BMI之后,仍呈正相关($r=0.314$,$P=0.028$)。这些结果提示了OSA可能通过CIH促进MIF的表达,加重NAFLD的发生。此外,对血清MIF水平与睡眠指标进行相关性分析,结果显示血清MIF水平与AHI、ODI呈正相关($r=0.337$,$P=0.017$;$r=0.292$,$P=0.040$),与$LSaO_2$呈负相关($r=-0.281$,$P=0.048$),这与前人的研究[24-27]结果一致。但在校正BMI之后,血清MIF水平与睡眠监测指标均无相关性($P>0.05$)。我们分析可能是由于本研究纳入样本量偏小,偏相关性可能需要更大的样本才能显示出显著差异。

本研究还发现MIF在OSA和NAFLD患者肝脏组织中表达存在统计学差异。与对照组相比,OSA合并NAFLD患者的肝活检组织中检测到MIF染色增加,并随着AHI指数增加而增加($P<0.05$)。此外,我们的研究发现大多数MIF染色定位于肝细胞胞质,少量定位于细胞核,这提示肝细胞是分泌MIF加重OSA合并NAFLD疾病的重要因素。这提示CIH可能通过上调MIF的表达,从而导致NAFLD的发生。这再次证实肝细胞可能是肝脏暴露于缺氧反应中的重要靶点[28]。

综上所述,MIF在OSA合并NAFLD疾病中起

重要作用，且与 OSA 病情严重程度密切相关。OSA 可能通过慢性间歇性缺氧，刺激肝细胞分泌 MIF，增加肝细胞脂质生成、减少脂质分解，从而导致 NAFLD。但本研究仍有不足，包括未分析临床样本中 MIF 水平和脂质代谢相关指标的相关性以及样本量较少。因此，未来仍需进一步扩大样本量来明确 MIF 的作用，为后续研究靶向 MIF 的治疗策略提供新思路，拟为 OSA 合并 NAFLD 患者的诊断和治疗提供新的途径。

参考文献

[1] 中国医师协会睡眠医学专业委员会 . 成人阻塞性睡眠呼吸暂停多学科诊疗指南[J]. 中华医学杂志，2018，98(24): 1902-1914.
Sleep Medicine Committee of Chinese Medical Doctors′ Association. Multidisciplinary guidelines for the management of obstructive sleep apnoea in adults [[J]. Natl Med J China，2018，98(24): 1902-1914.

[2] GUO X，YIN X，LIU Z，et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) pathogenesis and natural products for prevention and treatment[J]. Int J Mol Sci，2022，23(24): 15489.

[3] CHEN L D，CHEN M X，CHEN G P，et al. Association between obstructive sleep apnea and non-alcoholic fatty liver disease in pediatric patients: A meta-analysis [J]. Pediatr Obes，2021，16(3): e12718.

[4] JULLIAN-DESAYES I，TRZEPIZUR W，BOURSIER J，et al. Obstructive sleep apnea，chronic obstructive pulmonary disease and NAFLD: an individual participant data meta-analysis[J]. Sleep Med，2021，77: 357-364.

[5] JI Y，LIANG Y M，MAK J C W，et al. Obstructive sleep apnea，intermittent hypoxia and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Sleep Med，2022，95: 16-28.

[6] SUMAIYA K，LANGFORD D，NATARAJASEENIVASAN K，et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): A multifaceted cytokine regulated by genetic and physiological strategies[J]. Pharmacol Ther，2022，233: 108024.

[7] LI Y，ZOU C，CHEN C，et al. Myeloid-derived MIF drives RIPK1-mediated cerebromicrovascular endothelial cell death to exacerbate ischemic brain injury[J]. Proc Natl Acad Sci USA，2023，120(5): e2219091120.

[8] RUNDO J V，DOWNEY R. Polysomnography[J]. Handb Clin Neurol，2019，160: 381-392.

[9] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组，中国医师协会脂肪性肝病专家委员会 . 酒精性肝病防治指南(2018 年更新版)[J]. 实用肝脏病杂志，2018，21(2): 170-176.
National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease，Chinese Society of Hepatology; Chinese Medical Association Fatty Liver Expert Committee，Chinese Medical Doctor Association. Guidelines of prevention and treatment for alcoholic liver disease: A 2018 update [J]. J Pract Hepatol，2018，21(2): 170-176.

[10] WU X，GONG L，XIE L，et al. NLRP3 deficiency protects against intermittent hypoxia-induced neuroinflammation and mitochondrial ROS by promoting the PINK1-parkin pathway of mitophagy in a murine model of sleep apnea[J]. Front Immunol，2021，12: 628168.

[11] PARIKH M P，GUPTA N M，MCCULLOUGH A J. Obstructive sleep apnea and the liver[J]. Clin Liver Dis，2019，23(2): 363-382.

[12] WANG F，ZOU J，XU H，et al. Effects of chronic intermittent hypoxia and chronic sleep fragmentation on gut microbiome，serum metabolome，liver and adipose tissue morphology[J]. Front Endocrinol (Lausanne)，2022，13: 820939.

[13] ZHANG H J，ZHOU L，ZHOU Y H，et al. Intermittent hypoxia aggravates non-alcoholic fatty liver disease *via* RIPK3-dependent necroptosis-modulated Nrf2/NFκB signaling pathway[J]. Life Sci，2021，285: 119963.

[14] MESARWI O A，MOYA E A，ZHEN X，et al. Hepatocyte HIF-1 and intermittent hypoxia independently impact liver fibrosis in murine nonalcoholic fatty liver disease[J]. Am J Respir Cell Mol Biol，2021，65(4): 390-402.

[15] LIANG H，YANG X J，LIU C，et al. Effect of NF-kB signaling pathway on the expression of MIF，TNF-α，IL-6 in the regulation of intervertebral disc degeneration[J]. J Musculoskelet Neuronal Interact，2018，18(4): 551-556.

[16] ZHANG X，YIN C，TIAN W，et al. Effects of cognitive behavioral therapy on anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis and systematic review[J]. Clin Respir J，2020，14(10): 891-900.

[17] AHMED M，MILLER E. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) in the development and progression of pulmonary arterial hypertension[J]. Glob Cardiol Sci Pract，2018，2018(2): 14.

[18] HEINRICHS D，BRANDT E F，FISCHER P，et al. Unexpected pro-fibrotic effect of MIF in non-alcoholic steatohepatitis is linked to a shift in NKT cell populations[J]. Cells，2021，10(2): 252.

[19] CUI D，PENG Y，ZHANG C，et al. Macrophage migration inhibitory factor mediates metabolic dysfunction induced by atypical antipsychotic therapy[J]. J Clin Invest，2018，128(11): 4997-5007.

[20] KIM B S，TILSTAM P V，ARNKE K，et al. Differ-

ential regulation of macrophage activation by the MIF cytokine superfamily members MIF and MIF-2 in adipose tissue during endotoxemia[J]. FASEB J, 2020, 34(3): 4219-4233.

[21] LI D Z, DUN Y S, QI D K, et al. Intermittent fasting activates macrophage migration inhibitory factor and alleviates high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease[J]. Sci Rep, 2023, 13: 13068.

[22] LIU J, LI D Z, DUN Y S, et al. *Rhodiola* activates macrophage migration inhibitory factor to alleviate non-alcoholic fatty liver disease[J]. Life Sci, 2022, 308: 120949.

[23] GLIGOROVSKA L, TEOFILOVIĆ A, VOJNOVIĆ MILUTINOVIĆ D, et al. Macrophage migration inhibitory factor deficiency aggravates effects of fructose-enriched diet on lipid metabolism in the mouse liver[J]. Biofactors, 2021, 47(3): 363-375.

[24] REGEV D, ETZION S, HADDAD H, et al. Obstructive sleep apnea syndrome *in vitro* model: Controlled intermittent hypoxia stimulation of human stem cells-derived cardiomyocytes[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(18): 10272.

[25] BHATT S P, GULERIA R, KABRA S K. Metabolic alterations and systemic inflammation in overweight/obese children with obstructive sleep apnea[J]. PLoS One, 2021, 16(6): e0252353.

[26] 宋涛, 李晓栋, 贾喆. 巨噬细胞移动抑制因子在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征中的表达及与血管内皮损伤的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(11): 2864-2869.
SONG T, LI X D, JIA Z. Expression of macrophage migration inhibitory factor in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and its correlation with vascular endothelial injury[J]. J Clin Pathol Res, 2020, 40(11): 2864-2869.

[27] 周晓蕾, 赵志国, 袁彦丽, 等. 持续正压通气治疗对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者巨噬细胞移动抑制因子和C反应蛋白的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(4): 353-355.
ZHOU X L, ZHAO Z G, YUAN Y L, et al. Effect of continuous positive airway pressure therapy on macrophage migration inhibitory factor and C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome[J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2019, 33(4): 353-355.

[28] MARIN V, POULSEN K, ODENA G, et al. Hepatocyte-derived macrophage migration inhibitory factor mediates alcohol-induced liver injury in mice and patients[J]. J Hepatol, 2017, 67(5): 1018-1025.

(2024-01-17收稿)
编辑 沈建国

(上接第306页)

[9] AHLEMEYER B, KRIEGLSTEIN J. Neuroprotective effects of Ginkgo biloba extract [J]. Cell Mol Life Sci, 2003, 60(9):1779-1792.

[10] HAN Y. Ginkgo terpene component has an anti-inflammatory effect on Candida albicans-caused arthritic inflammation [J]. Int Immunopharmacol, 2005,5(6):1049-1056.

[11] HO L J, HUNG L F, LIU F C, et al. Ginkgo biloba extract individually inhibits JNK activation and induces c-Jun degradation in human chondrocytes: Potential therapeutics for osteoarthritis [J]. PLoS One, 2013, 8(12): e82033.

[12] ZHANG L, LIU J, GENG T. Ginkgetin aglycone attenuates the apoptosis and inflammation response through nuclear factor-κB signaling pathway in ischemic-reperfusion injury [J]. J Cell Biochem, 2019,120(5):8078-8085.

[13] XU B, HE X, SUI Y, et al. Ginkgetin aglycone attenuates neuroinflammation and neuronal injury in the rats with ischemic stroke by modulating STAT3/JAK2/SIRT1 [J]. Folia Neuropathol, 2019, 57(1):16-23.

[14] KAPOOR M, MARTEL-PELLETIER J, LAJEUNESSE D, et al. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis [J]. Nat Rev Rheumatol, 2011,7(1):33-42.

[15] GÜLER-YÜKSEL M, ALLAART C F, WATT I, et al. Treatment with TNF-α inhibitor infliximab might reduce hand osteoarthritis in patients with rheumatoid arthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2010,18(10):1256-1262.

[16] MAKSYMOWYCH W P, RUSSELL A S, CHIU P, et al. Targeting tumour necrosis factor alleviates signs and symptoms of inflammatory osteoarthritis of the knee [J]. Arthritis Res Ther, 2012, 14(5):R206.

(2023-08-29收稿)
编辑 孙孝云