四川大学学报（医学版） 2023，54（2）：252－256
J Sichuan Univ（Med Sci）

阻塞性睡眠呼吸暂停共病抑郁障碍的研究现状及进展*

李桃美，谭 璐，唐向东△
四川大学华西医院 睡眠医学中心（成都 610041）

【摘要】 阻塞性睡眠呼吸暂停（obstructive sleep apnea, OSA）和抑郁障碍均为常见的疾病，二者存在很多相似的临床症状，如睡眠紊乱、疲乏、注意力不集中和认知功能损害。两者常同时存在，这可能跟两者存在共同的病理生理学改变有关，包括下丘脑-垂体-肾上腺（hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA）轴激活、慢性低度炎症、氧化应激、肠道微生物改变和神经递质改变等。OSA与抑郁障碍共病后，相互影响、相互恶化，加重疾病的严重程度，增加心血管代谢性疾病的发生风险，同时还会增加治疗难度。本文从OSA共病抑郁障碍的流行病学、可能机制、危害和治疗四个方面进行综述。本综述将有助于提高临床医生对二者共病的认识，以期能够早期筛查、及时诊疗和改善预后。未来需要更多的研究探索两者共病及干预对心血管代谢的影响。

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停 抑郁障碍 共病 机制 持续气道正压通气

Current Status of and Progress in Research on Obstructive Sleep Apnea and Comorbid Depressive Disorders

LI Tao-mei, TAN Lu, TANG Xiang-dong△. *Sleep Medicine Center, West China Hospital, Sichuan University*, Chengdu 610041, China
△ Corresponding author, E-mail: 2372564613@qq.com

【**Abstract**】 Obstructive sleep apnea (OSA) and depressive disorders are common diseases in adults and they share in common many clinical symptoms, including sleep disturbance, fatigue, lack of concentration and cognitive function impairment. OSA and depressive disorders also share some common pathophysiological changes, including increased activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, chronic low-grade inflammation, oxidative stress, and changes in gut microbiota and neurotransmitters, which may contribute to the comorbidity of OSA and depressive disorders. In the case of comorbid OSA and depressive disorders, OSA and depressive disorders may affect and exacerbate each other, thereby increasing the severity of diseases, entailing greater risk of cardiovascular and metabolic diseases, and causing greater difficulty in treatment. Herein, we summarized the latest research findings on the epidemiology, possible mechanisms, harms, and treatment of comorbid OSA and depressive disorders. This review may help improve clinicians' understanding of the comorbidity of OSA and depression disorders, thereby promoting early screening, prompt diagnosis and treatment, and improved prognosis. Further studies are needed for better understanding of the effect of the comorbidity of OSA and depressive disorders and treatment on cardiometabolic diseases.

【**Key words**】 Obstructive sleep apnea Depressive disorder Comorbidity Mechanism Continuous positive airway pressure

阻塞性睡眠呼吸暂停（obstructive sleep apnea, OSA）是一种常见的睡眠呼吸障碍，以睡眠中上气道反复完全或部分阻塞所致的间歇性低氧和睡眠片段化为特征。在中年人群中，OSA患病率高达23%～49%[1]。OSA与冠心病、脑卒中等心脑血管疾病的发生密切相关，也与肥胖、糖尿病等代谢性疾病相关，还与认知功能损害、抑郁等神经精神疾病相关，甚至会增加死亡风险[2]。抑郁障碍是最常见的致残性心理疾病，以心境低落、躯体症状、认知症状等为特征，严重损害日间功能和影响身心健康，同时也增加躯体共患疾病和死亡风险。世界卫生组织认为抑郁障碍是第二大致残性疾病，其终身患病率高达15%～18%[3]。

OSA与抑郁障碍均为成人常见疾病，存在很多的相似临床症状，如睡眠紊乱、疲乏、注意力不集中和认知功能损害等。抑郁障碍和OSA共病可能会相互恶化，进一步增加病情的严重程度。一方面，OSA的慢性间歇性缺氧和睡眠片段化会加重抑郁的严重程度，会影响抗抑郁的治疗效果。另一方面，抑郁障碍患者的神经递质和内分泌改变等也会增加OSA的发生风险。共病可能会进一步增加出现躯体疾病的风险。本论文将回顾文献，总结OSA与抑郁障碍共病的流行病学、可能机制、危害和治疗现状，提高临床医生对抑郁障碍和OSA共病的认识，以期能够尽早筛查、治疗和改善预后。

1 OSA共病抑郁障碍的流行病学

1.1 OSA患者中抑郁障碍的患病情况

较多研究表明，OSA患者的心理健康状况较健康对照更差，较大比例OSA患者使用过抗抑郁药、抗焦虑药、

* 国家自然科学基金项目（No. 82100108）资助
△ 通信作者，E-mail: 2372564613@qq.com

镇静药和安眠药等[4]。2017年的一项研究发现OSA患者中抑郁障碍的患病率为21.5%[5]。GARBARINO等[6]纳入34篇文献通过系统评价分析发现，在OSA患者中，抑郁症状的发生率高达35%，远高于社区样本中的发生率。PEPPARD等[7]关于威斯康辛睡眠队列的研究，经过4年随访后，也发现OSA严重程度每增加一个分级，抑郁障碍的独立发生风险增加1.8倍(95%*CI* 1.3 ~ 2.6)。然而，也有研究并未发现OSA与抑郁障碍的相关性。KENDZERSKA等[8]纳入10 149例OSA患者，经过10年随访后共计136例(1.3%)患者因新发抑郁住院，进一步分析并没有发现OSA与抑郁障碍住院的相关性。以上OSA与抑郁障碍相关性的研究结果不一致的可能原因与样本人群差异、抑郁障碍的评估和筛查工具差异、抑郁障碍的诊断方法以及抑郁障碍的严重程度等方面有关。尽管如此，多数研究也一致认为OSA会增加抑郁障碍的发生风险。

OSA患者容易合并抑郁障碍可能与以下因素相关。第一，大部分研究认为女性OSA患者更容易罹患抑郁[9-10]。第二，研究发现OSA患者的肥胖是抑郁发生的一个重要因素[11]。第三，除了打鼾以外，日间嗜睡也是OSA患者的常见症状之一，现有观点认为OSA患者日间嗜睡的严重程度与抑郁症状相关[12]。第四，OSA的严重程度通常以呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)反映，一部分研究发现AHI与抑郁相关[9]，也有研究未发现两者的相关性[11]。

1.2　抑郁障碍患者中OSA的患病情况

近期一项研究显示，OSA在抑郁障碍患者中的患病率为11% ~ 48%，远高于一般人群。STUBBS等[13]纳入12篇研究的系统检索发现，在临床研究中抑郁障碍患者的OSA患病率为36.3%；在普通人群队列研究中患病率为19.8%。由此可见，抑郁障碍患者较普通人群更容易罹患OSA，可能与年龄、肥胖、抗抑郁药物和镇静类药物的使用有一定关系。首先，肥胖是OSA的重要危险因素，而较大部分抑郁障碍患者由于生活方式改变及使用抗精神病药物，会导致肥胖，从而增加OSA的患病风险。第二，抑郁障碍常与心血管疾病以及吸烟等显著相关，而这些因素均是OSA的独立预测因素[14]。第三，抑郁障碍所致的觉醒增加以及睡眠片段化会增加上气道的不稳定性和易塌陷性，从而增加OSA的发生风险。第四，抑郁障碍的治疗中常常会同时使用镇静催眠类药物，苯二氮卓类药物的使用也会增加OSA的发生风险[15]。最后，抗抑郁药物本身也会影响或加重睡眠呼吸障碍。在动物中的研究发现选择性五羟色胺受体再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)会影响睡眠呼吸的模式；临床研究中也发现，与未治疗抑郁患者比较，使用SSRI的抑郁障碍患者在非快眼动(non-rapid eye movement, NREM)睡眠中的氧减指数更高、最低血氧饱和度更低，NREM睡眠AHI更高[16]。

总的来说，目前有关OSA与抑郁障碍共病的研究主要对OSA患者中抑郁障碍的发生情况进行了研究，仅有小部分研究探讨了抑郁障碍患者中OSA的发生情况。抑郁障碍的疾病特点和药物使用都可能影响或加重OSA，因此精神心理专科医生需在临床中对可能共病OSA的抑郁障碍患者进行筛查。

2　OSA共病抑郁障碍的可能机制

尽管OSA与抑郁障碍共病率高，然而少有研究探索两者共病的潜在机制。学者推测二者共病可能与下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴激活、交感神经激活、慢性低度炎症、氧化应激、肠道微生物改变和神经递质改变等共同的病理生理学基础有关。

2.1　HPA轴和交感神经系统激活

较多证据表明OSA和抑郁障碍存在相似的病理生理改变，包括HPA轴和交感神经系统激活。HPA轴激活表现为促肾上腺皮质激素释放激素敏感性增加、糖皮质激素抵抗和血皮质醇水平增加[17-18]。心率变异性分析发现，与健康对照相比OSA患者交感神经系统过度激活，并且与OSA严重程度呈正相关[19]。

2.2　慢性低度炎症

OSA和抑郁障碍均被证实与慢性低度炎症相关。研究表明OSA患者的炎症因子水平如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)和C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等均较正常对照组高[20]。然而，炎症因子与OSA严重程度是否相关并无一致结论。慢性间歇性低氧是OSA的主要病理危害之一，横断面研究发现血氧饱和度是炎症的重要预测因子[21]。同样地，抑郁障碍患者中TNF-α和IL-6等炎症因子水平也更高[22]。

2.3　氧化应激

氧化应激，即体内氧化与抗氧化作用失衡的一种状态，也可部分解释OSA与抑郁障碍的共病。超氧化物歧化酶(SOD)是一种关键的消除活性氧的抗氧化酶，可作为氧化防御的可靠标志物。OSA患者夜间的反复低氧和复氧可能导致氧化应激[23]。近年来一项纳入13项研究，共计847例OSA患者和438例对照组的系统评价发现，与对照组相比，OSA患者血液内超氧化物歧化酶浓度更低，这提示OSA患者的抗氧化系统受损[24]。有研究发现，与对

照相比，未治疗的抑郁患者的总氧化物或者丙二醛(脂质过氧化标志物)更高，相反其总抗氧化能力更低[25]。关于抑郁障碍和氧化应激的系统评价发现，抑郁障碍患者体内抗氧化物水平(包括尿酸、白蛋白、高密度脂蛋白、胆固醇和锌等)比对照组更低，并且经过抗抑郁治疗后，血内尿酸、白蛋白和维生素C水平升高[26]。

2.4 肠道微生物改变

近年来，越来越多研究关注OSA和情绪疾病的肠道菌群改变。KO等[27]通过分析OSA患者和对照组的粪便样本，发现OSA患者存在肠道微生物紊乱，短链脂肪酸减少，而致病菌增加。动物实验也表明间歇性缺氧和睡眠片段化可能在OSA所致肥胖、高血压等危害中起一定作用[28]。此外，肠道菌群的变化在情绪疾病如抑郁和焦虑障碍的发生中也起着一定的作用，肠道微生态失衡的状态还与抑郁障碍的严重程度相关[29-30]。

2.5 神经递质改变

五羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素和γ-氨基丁酸等均参与了情绪和睡眠-觉醒的调节[31]。动物实验发现神经递质的失衡也可能参与OSA与抑郁障碍的共病。一方面，抑郁障碍患者通常伴有中枢和外周5-HT系统的功能障碍，抑郁患者血浆内色氨酸(5-HT前体)降低，脑脊液内5-HT代谢物和5-HT_1受体结合率降低[32-33]；另一方面，中缝核的5-HT能神经元参与睡眠呼吸调控，通过影响舌下神经从而影响上气道开放导致OSA的发生。从清醒到睡眠过程中，5-HT的减少被认为是上气道塌陷的主要机制之一[34]。

3 OSA共病抑郁障碍的影响

首先，OSA与抑郁障碍共病会相互影响，加重疾病的严重程度。一方面，OSA的慢性间歇性缺氧和睡眠片段化会影响抑郁障碍的严重程度，加重情绪恶化和认知功能损害。另一方面，抑郁障碍所致的中枢神经系统递质改变，也会引起睡眠片段化，导致呼吸调控不稳定，从而增加OSA的发生风险和严重程度。

OSA 和抑郁障碍均与肥胖、高血压、糖尿病、代谢综合征、心血管疾病等心血管代谢性疾病的发生发展有关。这可能也部分解释了在普通人群中两者的高共病率。此外，两者共病也可能会加重心血管代谢性疾病。HAYANO等[35]纳入近期罹患急性心梗患者(379例单纯心梗患者，337例心梗伴抑郁患者)，中位随访时间为25个月，观察再发心梗和死亡的情况，发现与单纯OSA或单纯抑郁障碍患者比较，OSA共病抑郁障碍再发心梗和死亡风险均更高。这提示OSA共病抑郁障碍后出现心血管代谢性疾病的风险可能会以几何方式增加。两者共病导致心血管代谢性疾病发生风险增加的可能原因是抑郁障碍和OSA 均与交感神经激活增强和全身炎症等有关。

4 OSA与抑郁障碍共病的治疗

持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)是 OSA的一线治疗方式。抑郁障碍主要通过抗抑郁药物治疗，包括SSRI类药物。除此之外，由于5-HT对呼吸调控的作用，因此有学者探究使用抗抑郁药物对OSA的治疗作用。PRASAD等[36]的一项前瞻性研究发现，联合使用氟西汀和昂丹司琼可以使OSA患者的AHI下降40%，并同时提高氧饱和度。相反，SCHMICKL等[37]的研究发现，与安慰剂比较，文拉法辛并不能有效降低患者的AHI和提高血氧饱和度水平。以上研究说明抗抑郁药物可能对部分OSA患者有一定的治疗作用。有研究认为选择性5-HT再摄取抑制剂(SSRI)药物与睡眠呼吸抑制和更低的血氧相关[35]。

在OSA共病抑郁障碍的治疗方面，大多数研究表明，长期CPAP治疗可显著改善OSA患者抑郁和焦虑的主观症状，并且治疗后抑郁障碍的患病率更低、严重程度更轻[11]。但是，也有研究发现，2周的CPAP治疗并不能改善抑郁情绪[38]。另外一项对OSA患者进行长达1年的CPAP治疗的研究发现，部分患者仍然存在持续的抑郁症状，进一步分析发现，嗜睡、共病心血管疾病和女性是抑郁症状持续存在的独立危险因素[39]。近年来，POVITZ等[40]的荟萃分析探讨了CPAP对共病者的抑郁情绪的治疗作用，他们发现CPAP可显著改善抑郁症状，但却存在较高的异质性。CPAP对抑郁障碍的治疗效果可能与CPAP治疗的依从性、使用时间、初始抑郁症状严重程度及其他合并症等因素有关。另外，这项荟萃分析还纳入了5项研究探讨MAD对OSA患者抑郁情绪的治疗效果，研究发现MAD可显著改善抑郁情绪且无明显异质性[40]。

在治疗效果方面，大量研究发现，二者共病后可能会影响单一疾病的治疗效果。一方面，OSA会影响抗抑郁药物的治疗效果。WATERMAN等[41]发表的多中心对照研究，共纳入468例抑郁障碍患者，其中80例(17.1%)同时罹患OSA。这些患者经过12周的文拉法辛治疗后，发现共病患者的健康状况更差，单次病程持续更长。所有患者中，40.8%患者抗抑郁药物治疗有效，进一步分析单纯抑郁障碍患者治疗有效的可能性是伴有OSA的抑郁障碍患者的1.79倍。另一项研究也发现，在进行规范抗抑郁药物治疗后，OSA共病抑郁症组的抑郁评分较单纯抑郁组更高，这提示未治疗的OSA与抑郁症药物治疗疗效更差

有关[42]。

另一方面, 有证据表明, 许多慢性疾病患者罹患抑郁障碍时, 其药物治疗的依从性会下降。同样地, 抑郁也会影响OSA患者CPAP治疗依从性。一项问卷调查研究共纳入178例OSA患者探讨CPAP的使用情况, 发现抑郁障碍与较短的CPAP使用时间相关[43]。另一项研究发现, CPAP依从性与社会经济地位、教育程度无关, 而与长期失业及抑郁症状有关[44]。此外, 也有研究提示种族可能影响两者共病对CPAP的依从性, 研究指出仅在非裔美国人中发现情绪疾病可能影响CPAP的依从性, 而未在白种美国人中发现类似结果[45]。然而, 前期的研究并未矫正嗜睡、其他共病、抗抑郁药物使用等因素对既往依从性的影响。未来共病与治疗依从性的研究需要进一步校正这些混杂因素。

总的来看, 尽管大部分研究发现CPAP治疗可改善抑郁情绪, 但也有研究发现经过长期CPAP治疗后仍存在部分持续抑郁。抑郁会影响CPAP治疗的依从性, 而抗抑郁药及抑郁辅助用药可能加重OSA。因此OSA共病抑郁障碍者最合理的治疗方式是CPAP联合抗抑郁治疗, 这样会更安全有效。

5　总结与展望

OSA与抑郁障碍共病率高, 可能与HPA激活、交感神经激活、慢性低度炎症、氧化应激、肠道微生物改变和5-HT等共同的病理生理学基础有关。两者共病可能相互影响, 加重疾病严重程度, 增加出现心血管代谢性疾病的风险。两者共病时, 一方面OSA可能使抑郁障碍的诊断复杂化, 增加治疗难度, 影响抗抑郁治疗的疗效; 另一方面, 抑郁障碍或症状也可能影响OSA治疗的依从性, 影响治疗效果。两者存在较多共同或类似症状, 如疲劳、注意力不集中或失眠等。临床工作中需要关注两者共病, 注意重点人群的筛查, 提高对疾病的识别能力, 必要时可进行跨学科合作, 提高共病的诊疗水平。未来需要进一步地研究探索OSA与抑郁障碍的关系及其可能机制, 以提高个体化治疗决策, 这也是当今个体化精准治疗的方向。

*　　*　　*

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] HEINZER R, VAT S, MARQUES-VIDAL P, *et al*. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. Lancet Respir Med, 2015, 3(4): 310–318. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00043-0.

[2] JORDAN A S, MCSHARRY D G, MALHOTRA A. Adult obstructive sleep apnoea. Lancet, 2014, 383(9918): 736–747. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60734-5.

[3] MALHI G S, MANN J J. Depression. Lancet, 2018, 392(10161): 2299–2312. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2.

[4] SILVEIRA M G, SAMPOL G, MOTA-FOIX M, *et al*. Cluster-derived obstructive sleep apnea phenotypes and outcomes at 5-year follow-up. J Clin Sleep Med, 2022, 18(2): 597–607. doi: 10.5664/jcsm.9674.

[5] ACKER J, RICHTER K, PIEHL A, *et al*. Obstructive sleep apnea (OSA) and clinical depression-prevalence in a sleep center. Sleep breath, 2017, 21(2): 311–318. doi: 10.1007/s11325-016-1411-3.

[6] GARBARINO S, BARDWELL W A, GUGLIELMI O, *et al*. Association of anxiety and depression in obstructive sleep apnea patients: a systematic review and meta-analysis. Behav Sleep Med, 2020, 18(1): 35–57. doi: 10.1080/15402002.2018.1545649.

[7] PEPPARD P E, SZKLO-COXE M, HLA K M, *et al*. Longitudinal association of sleep-related breathing disorder and depression. Arch Intern Med, 2006, 166(16): 1709–1715. doi: 10.1001/archinte.166.16.1709.

[8] KENDZERSKA T, GERSHON A S, HAWKER G A, *et al*. Obstructive sleep apnoea is not a risk factor for incident hospitalised depression: a historical cohort study. Eur Respir J, 2017, 49(6): 1601361. doi: 10.1183/13993003.01361-2016.

[9] DAI Y, LI X, ZHANG X, *et al*. Prevalence and predisposing factors for depressive status in Chinese patients with obstructive sleep apnoea: a large-sample survey. PLoS One, 2016, 11(3): e0149939. doi: 10.1371/journal.pone.0149939.

[10] SFORZA E, SAINT MARTIN M, BARTHÉLÉMY J C, *et al*. Mood disorders in healthy elderly with obstructive sleep apnea: a gender effect. Sleep Med, 2016, 19: 57–62. doi: 10.1016/j.sleep.2015.11.007.

[11] EDWARDS C, MUKHERJEE S, SIMPSON L, *et al*. Depressive symptoms before and after treatment of obstructive sleep apnea in men and women. J Clin Sleep Med, 2015, 11(9): 1029–1038. doi: 10.5664/jcsm.5020.

[12] BJÖRNSDÓTTIR E, BENEDIKTSDÓTTIR B, PACK A I, *et al*. The prevalence of depression among untreated obstructive sleep apnea patients using a standardized psychiatric interview. J Clin Sleep Med, 2016, 12(1): 105–112. doi: 10.5664/jcsm.5406.

[13] STUBBS B, VANCAMPFORT D, VERONESE N, *et al*. The prevalence and predictors of obstructive sleep apnea in major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord, 2016, 197: 259–267. doi: 10.1016/j.jad.2016.02.060.

[14] LOPRESTI A L, DRUMMOND P D. Obesity and psychiatric disorders: commonalities in dysregulated biological pathways and their implications for treatment. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013, 45: 92–99. doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.05.005.

[15] GUPTA M A, SIMPSON F C. Obstructive sleep apnea and psychiatric disorders: a systematic review. J Clin Sleep Med, 2015, 11(2): 165–175. doi: 10.5664/jcsm.4466.

[16] ROBILLARD R, SAAD M, RAY L B, *et al*. Selective serotonin reuptake inhibitor use is associated with worse sleep-related breathing disturbances in individuals with depressive disorders and sleep complaints: a retrospective study. J Clin Sleep Med, 2021, 17(3): 505–513. doi: 10.5664/jcsm.8942.

[17] CHOPRA S, RATHORE A, YOUNAS H, *et al*. Obstructive sleep apnea dynamically increases nocturnal plasma free fatty acids, glucose, and cortisol during sleep. J Clin Endocrino Metab, 2017, 102(9): 3172–3181. doi: 10.1210/jc.2017-00619.

[18] MARAZZITI D, RUTIGLIANO G, BARONI S, *et al*. Metabolic syndrome and major depression. CNS Spectr, 2014, 19(4): 293–304. doi: 10.1017/S1092852913000667.

[19] KIM J B, SEO B S, KIM J H. Effect of arousal on sympathetic overactivity in patients with obstructive sleep apnea. Sleep Med, 2019, 62: 86–91. doi: 10.1016/j.sleep.2019.01.044.

[20] GAINES J, VGONTZAS A N, FERNANDEZ-MENDOZA J, *et al*. Gender differences in the association of sleep apnea and inflammation. Brain Behav Immun, 2015, 47: 211–217. doi: 10.1016/j.bbi.2014.11.013.

[21] FERNANDES E R, PIRES G N, ANDERSEN M L, *et al*. Oxygen saturation as a predictor of inflammation in obstructive sleep apnea. Sleep Breath, 2022, 26(4): 1613–1620. doi: 10.1007/s11325-021-02521-x.

[22] GOLDSMITH D R, RAPAPORT M H, MILLER B J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. Mol Psychiatr, 2016, 21(12): 1696–1709. doi: 10.1038/mp.2016.3.

[23] STANEK A, BROŻYNA-TKACZYK K, MYŚLIŃSKI W. Oxidative stress markers among obstructive sleep apnea patients. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 9681595. doi: 10.1155/2021/9681595.

[24] PAU M C, MANGONI A A, ZINELLU E, *et al*. Circulating superoxide dismutase concentrations in obstructive sleep apnoea (OSA): a systematic review and meta-analysis. Antioxidants, 2021, 10(11): 1764. doi: 10.3390/antiox10111764.

[25] CUMURCU B E, OZYURT H, ETIKAN I, *et al*. Total antioxidant capacity and total oxidant status in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. Psychiatr Clin Neurosci, 2009, 63(5): 639–645. doi: 10.1111/j.1440-1819.2009.02004.x.

[26] LIU T, ZHONG S, LIAO X, *et al*. A meta-analysis of oxidative stress markers in depression. PLoS One, 2015, 10(10): e0138904. doi: 10.1371/journal.pone.0138904.

[27] KO C Y, LIU Q Q, SU H Z, *et al*. Gut microbiota in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: disease-related dysbiosis and metabolic comorbidities. Clin Sci, 2019, 133(7): 905–917. doi: 10.1042/cs20180891.

[28] CAI Y, JUSZCZAK H M, COPE E K, *et al*. The microbiome in obstructive sleep apnea. Sleep, 2021, 44(8): zsab061. doi: 10.1093/sleep/zsab061.

[29] ZHENG P, ZENG B, ZHOU C, *et al*. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. Mol Psychiatr, 2016, 21(6): 786–796. doi: 10.1038/mp.2016.44.

[30] SANADA K, NAKAJIMA S, KUROKAWA S, *et al*. Gut microbiota and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. J Affect Disord, 2020, 266: 1–13. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.102.

[31] SUZUKI H, SAVITZ J, KENT TEAGUE T, *et al*. Altered populations of natural killer cells, cytotoxic T lymphocytes, and regulatory T cells in major depressive disorder: association with sleep disturbance. Brain Behav Immun, 2017, 66: 193–200. doi: 10.1016/j.bbi.2017.06.011.

[32] COWEN P J, PARRY-BILLINGS M, NEWSHOLME E A. Decreased plasma tryptophan levels in major depression. J Affect Disord, 1989, 16(1): 27–31. doi: 10.1016/0165-0327(89)90051-7.

[33] ASBERG M, THORÉN P, TRÄSKMAN L, *et al*. "Serotonin depression"--a biochemical subgroup within the affective disorders? Science, 1976, 191(4226): 478–480. doi: 10.1126/science.1246632.

[34] ALVARENGA R M, PIRES J G P, FUTURO NETO H A. Functional mapping of the cardiorespiratory effects of dorsal and median raphe nuclei in the rat. Braz J Med Biol Res, 2005, 38(11): 1719–1727. doi: 10.1590/S0100-879X2005001100022.

[35] HAYANO J, CARNEY R M, WATANABE E, *et al*. Interactive associations of depression and sleep apnea with adverse clinical outcomes after acute myocardial infarction. Psychosom Med, 2012, 74(8): 832–839. doi: 10.1097/PSY.0b013e31826d2c81.

[36] PRASAD B, RADULOVACKI M, OLOPADE C, *et al*. Prospective trial of efficacy and safety of ondansetron and fluoxetine in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep, 2010, 33(7): 982–989. doi: 10.1093/sleep/33.7.982.

[37] SCHMICKL C N, LI Y, ORR J E, *et al*. Effect of venlafaxine on apnea-hypopnea index in patients with sleep apnea. Chest, 2020, 158(2): 765–775. doi: 10.1016/j.chest.2020.02.074.

[38] BARDWELL W A, NORMAN D, ANCOLI-ISRAEL S, *et al*. Effects of 2-week nocturnal oxygen supplementation and continuous positive airway pressure treatment on psychological symptoms in patients with obstructive sleep apnea: a randomized placebo-controlled study. Behav Sleep Med, 2007, 5(1): 21–38. doi: 10.1207/s15402010bsm0501_2.

[39] GAGNADOUX F, Le VAILLANT M, GOUPIL F, *et al*. Depressive symptoms before and after long-term CPAP therapy in patients with sleep apnea. Chest, 2014, 145(5): 1025–1031. doi: 10.1378/chest.13-2373.

[40] POVITZ M, BOLO C E, HEITMAN S J, *et al*. Effect of treatment of obstructive sleep apnea on depressive symptoms: systematic review and meta-analysis. PLoS Med, 2014, 11(11): e1001762. doi: 10.1371/journal.pmed.1001762.

[41] WATERMAN L, STAHL S T, BUYSSE D J, *et al*. Self-reported obstructive sleep apnea is associated with nonresponse to antidepressant pharmacotherapy in late-life depression. Depress Anxiety, 2016, 33(12): 1107–1113. doi: 10.1002/da.22555.

[42] ROEST A M, CARNEY R M, STEIN P K, *et al*. Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and poor response to sertraline in patients with coronary heart disease. J Clin Psychiatry, 2012, 73(1): 31–36. doi: 10.4088/JCP.10m06455.

[43] KJELSBERG F, RUUD E, STAVEM K. Predictors of symptoms of anxiety and depression in obstructive sleep apnea. Sleep Med, 2005, 6(4): 341–346. doi: 10.1016/j.sleep.2005.02.004.

[44] GULATI A, ALI M, DAVIES M, *et al*. A prospective observational study to evaluate the effect of social and personality factors on continuous positive airway pressure (CPAP) compliance in obstructive sleep apnoea syndrome. BMC Pulm Med, 2017, 17(1): 56. doi: 10.1186/s12890-017-0393-7.

[45] MEANS M K, ULMER C S, EDINGER J D. Ethnic differences in continuous positive airway pressure (CPAP) adherence in veterans with and without psychiatric disorders. Behav Sleep Med, 2010, 8(4): 260–273. doi: 10.1080/15402002.2010.509255.

(2022 – 12 – 16收稿, 2023 – 02 – 17修回)

编辑 汤 洁