

DOI:10. 11798/j. issn. 1007 - 1520. 202524483

· 论 著 ·

新疆地区阻塞性睡眠呼吸暂停患者 尿液代谢组学特征分析

阿布利克木·依明,张弓剑,韩治国,唐亮

(新疆维吾尔自治区人民医院 耳鼻喉诊疗中心,新疆 乌鲁木齐 830000)

摘 要: **目的** 基于尿液代谢组学探索阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)的代谢特征,筛选潜在生物标志物,分析潜在关键代谢通路。**方法** 选取42例OSA患者作为OSA组,另同期选取40名健康志愿者作为对照组,收集两组人群的尿液标本,通过应用气相色谱-质谱联用技术(GC-MS)来进行非靶向代谢组学分析,筛选出差异代谢产物及其主要涉及的代谢途径。**结果** 通过质谱分析与筛选,鉴定22种差异代谢产物,以及这些差异代谢产物主要涉及的9种代谢途径。**结论** 通过尿液代谢组学分析获得的差异代谢产物和代谢途径有助于更好地了解OSA的代谢特征,可望作为预测诊断OSA的潜在尿液生物标志物。

关 键 词:阻塞性睡眠呼吸暂停;尿液代谢组学;分析

中图分类号:R766.4

Analysis of urinary metabolomic signatures of patients with obstructive sleep apnea in Xinjiang

ABULIKEMU Yiming, ZHANG Gongjian, HAN Zhiguo, TANG Liang

(Diagnosis and Treatment Center of Otolaryngology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the metabolomic characteristics of patients with obstructive sleep apnea (OSA) based on urinary metabolomic, screen potential biomarkers, and analyze potential key metabolic pathways. **Methods** A total of 42 OSA patients were selected as the OSA group, while 40 healthy volunteers were chosen as the control (non-OSA) group. Urine samples from the two groups were collected and analyzed by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). Untargeted metabolomic analysis was performed to screen out differential metabolites and their main metabolic pathways. **Results** The GC-MS analysis and screening identified 22 differential metabolites, as well as 9 metabolic pathways that these differential metabolites were involved in. **Conclusion** The differential metabolites and metabolic pathways obtained through urinary metabolomic analysis can help to better understand the metabolic characteristics of OSA, and are expected to serve as potential urinary biomarkers for the prediction and diagnosis of OSA.

Keywords: Obstructive sleep apnea; Urinary metabolomics; Analysis

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)是常见的睡眠障碍性疾病,全球OSA的患病率逐渐增加,人群总体患病率为9%~38%^[1]。OSA是心血管疾病、糖尿病、高血压、中风、代谢紊乱等多种疾病的独立危险因素,成为一种严重的公共卫生疾病^[1]。OSA诊断的金标准是多导睡眠图

(polysomnography, PSG),尽管它在临床上很实用,但是检测过程复杂,很多OSA患者仍未被诊断。开展OSA相关的课题研究,寻找简易的手段来筛查可疑人群,以预测疾病的发生和预后成为了迫切任务。新疆是多民族聚居地,地理与生态环境的独特,高蛋白、高脂肪、高能量饮食习惯相当普遍,因此该地区

基金项目:新疆维吾尔自治区人民医院院内项目(20200409)。
第一作者简介:阿布利克木·依明,男,硕士,主治医师。
通信作者简介:韩治国,男,副主任医师。

肥胖发病率高^[2],OSA与肥胖密切相关,可想而知,OSA的发病率也不低,但是相关研究很少。采用现代科技手段,研究新疆地区OSA相关生物标志物的筛查,建立早期预警系统,为科学诊治OSA提供新思路,具有重要的科学意义与应用价值。

代谢组学对生物体中的代谢产物与中间物进行定性定量,检测由疾病引起的代谢异常,代谢产物作为最终产物,相对稳定且可以量化,有助于理解疾病的病理生理机制^[3]。血清或尿液代谢组学分析已广泛应用于识别许多疾病过程中的标记物。基于代谢组学挖掘OSA相关的生物标志物,对OSA进行早期诊断和预测治疗效果是目前研究热点^[4]。然而,新疆地区具有独特的地理和人文环境,新疆地区聚居人群有特殊的饮食习惯和遗传背景,然而关注新疆地区人群,通过尿液代谢组学探索OSA生物标志物的研究鲜见报道,因此,本研究聚焦于新疆地区,通过应用气相色谱-质谱联用技术(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS),对OSA尿液非靶向代谢产物进行综合分析,识别潜在的差异生物标志物和显著改变的代谢途径。

1 材料与方法

1.1 临床资料

研究对象为2021年7月—2023年9月在新疆维吾尔自治区人民医院耳鼻咽喉诊疗中心OSA住院患者及健康志愿者,纳入了42例OSA患者,平均年龄为 (47.3 ± 5.6) 岁,同期选取40名健康志愿者作为对照组,诊断标准参考中华耳鼻咽喉头颈外科学会制定的阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊断和外科治疗指南^[5]。研究对象入组前未接受过治疗,均签署了书面同意书,研究方案得到了新疆维吾尔自治区人民医院伦理委员会的批准(KY2021042001)。排除标准:患有自身免疫性、神经系统、周围血管、肿瘤、妊娠、严重精神病、肝肾等疾病的患者,以及近3个月内使用激素、免疫抑制剂、对脂代谢有影响的药物的患者。

1.2 实验方法

经过PSG和问卷调查的评估后,收集早上空腹中段尿,约10 min沉降后,收集3 mL上清液于微量离心管,置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。取200 μL 尿样本加20 μL 尿素酶混悬液,在 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 培养箱内孵育1 h,以降解样本中的尿素。加1.7 mL甲醇,在 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下以8 000 g离心10 min。收集上清液并真空干燥,在干

燥的样品中加入100 μL 甲苯溶解,再用氮吹仪在 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下20 min吹干溶剂,干燥样品中加入50 μL 甲氧胺在 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下保存2 h。加入月桂酸对照溶液,每个样本快速添加100 μL N-甲基-N-(三甲基硅基)三氟乙酰胺+1%三甲基氯硅烷试剂,在 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下孵育1 h。样品降温后转移至GC小瓶中待测。每10个样本后注入质量控制和空白样本。以上根据Chan等^[5]研究进行。

采用Agilent HP-5MS色谱柱(30 m $\times$ 0.25 mm, 0.25 μm)进行分析。载气氦气流量为1.0 mL/min,进样器温度为 $280\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。初始烘箱温度为 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 维持5 min,之后以 $4\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 的速度将烘箱温度逐渐升至 $280\text{ }^{\circ}\text{C}$,最后维持2 min,以不分流模式进样0.2 μL 。质谱仪在40~600 m/z范围内操作,电子轰击电离设置70 eV。

1.3 统计学方法

MS-DIAL(版本4.9.0)用于分析原始数据,代谢标记物利用MassBank NIST质谱数据库进行比对确定,处理后的数据用网络的统计包Metaboanalyst 6.0(<https://www.metaboanalyst.ca/>)进行主成分分析和多变量分析,评估差异代谢物和代谢通路。使用SPSS 22.0进行临床数据分析,两组计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较用 t 检验;计数资料比较用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

两组对照显示:OSA患者及健康志愿者体质指数(body mass index, BMI)、颈围、睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea hyponea index, AHI)、平均和最低血氧饱和度(oxygen saturation, SaO_2)、舒张压、乳酸、甘油三酯比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);而收缩压、血糖、高密度脂蛋白及低密度脂蛋白水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体数据见表1。

2.2 差异代谢产物检测结果

本研究利用GC-MS技术探索预测OSA的差异尿代谢产物。正交偏最小二乘法-判别式分析(orthogonal partial least squares-discriminant analysis, OPLS-DA)模型显示OSA组和对照组之间存在聚类分离,两组之间具有差异代谢产物,表明两组内聚合度较好(图1)。采用热图对两组差异代谢产物的分布进行视觉划分(图2)。火山图分析显示,当 $P < 0.05$ 和 $\text{FC} \geq 1.0$ 时,两组中共有53种蓄积量上调,

181 种蓄积量较低(图 3)。再对具有代表性的前 20 种代谢产物的分布进行视觉划分,通过变量重要性投影(variable importance,VIP)分析得出了具有区分两组的标志性代谢产物,并选出 VIP 分值最高的代表性前 15 种代谢产物(图 4)。采用 t 检验和 FC 计算两组之间的差异, $FC>1.5$ 或 $FC<0.67$ 、 $P<0.05$ 和 $VIP>1.0$ 的代谢产物被认为是差异代谢产物,筛选出 22 种差异代谢产物(表 2),其包括:麦芽糖、L-正缬氨酸、D-木酮糖、香豆素、D-谷氨酰胺、L-艾杜糖醇、顺式-橙花叔醇、丙二酸、癸酸、D-(+)-麦芽糖一水合物、D-甘露醇、半乳糖醇、乙醇酸、1,1,1-三甲基二硅烷、甲基丁二酸、麦芽三糖、硬脂酸、蜜二糖、磷酸、氟硝安、尿酸、D-核糖-5-磷酸。基于上述差异代谢产物进行 KEGG 富集分析,共鉴定出 9 条代谢途径,其中半乳糖代谢、脂肪酸生物合成代谢具有显著富集($P<0.05$)。见图 5、表 3。

表 1 两组临床资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

指标	OSA 组($n=42$)	对照组($n=40$)	t	P
年龄(岁)	44.9±6.7	43.2±7.1	1.111	0.270
BMI(kg/m ²)	30.8±4.3	26.4±3.8	4.893	0.001
颈围(cm)	39.3±2.6	37.1±2.2	3.919	0.001
AHI(次/h)	56.4±13.5	3.1±1.6	24.784	<0.001
平均 SaO ₂ (%)	92.3±2.4	95.6±1.2	7.720	0.001
最低 SaO ₂ (%)	72.1±8.7	91.5±2.3	13.689	0.000
收缩压(mmHg)	129.2±15.4	117.8±18.1	0.960	0.340
舒张压(mmHg)	89.6±14.3	78.2±12.7	3.806	0.003
血糖(mmol/L)	4.8±1.2	4.5±0.9	1.264	0.210
乳酸(mmol/L)	386.3±71.7	299.8±66.5	5.657	<0.001
甘油三酯(mmol/L)	2.0±0.6	1.6±0.5	2.464	0.016
高密度脂蛋白(mmol/L)	0.8±0.4	0.9±0.4	1.135	0.260
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.9±0.8	2.4±0.6	1.291	0.002

注:BMI(体质指数);AHI(睡眠呼吸暂停低通气指数);SaO₂(血氧饱和度)。

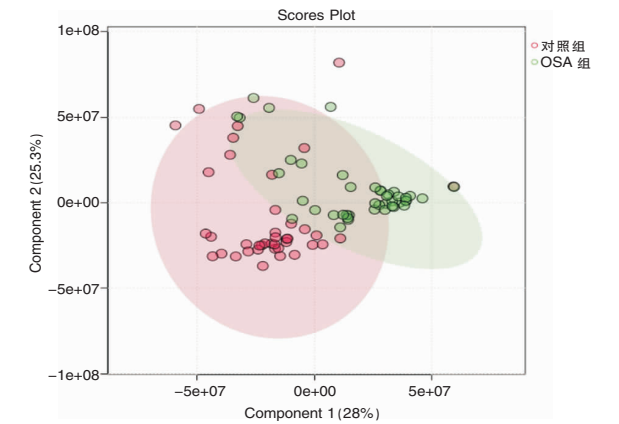


图 1 OSA 样本的 OPLS-DA 模型评分图 注:OSA(阻塞性睡眠呼吸暂停)。下同。

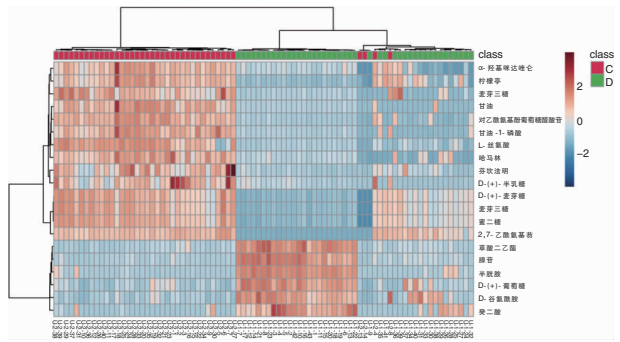


图 2 热图显示两组代谢组学前 20 种差异代谢产物 注:红色显示代谢产物的较高积累;蓝色显示较低积累的趋势。

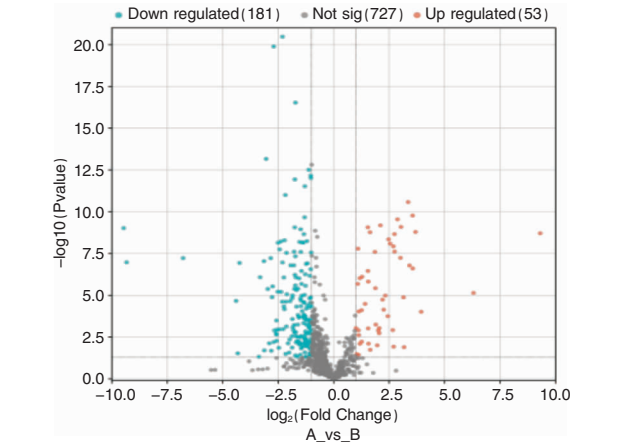


图 3 火山图显示两组之间的差异表达代谢产物 注:当 $P<0.05$ 和 $FC\geq 1.0$ 时,红色代表积累量高,蓝色表示积累量低。

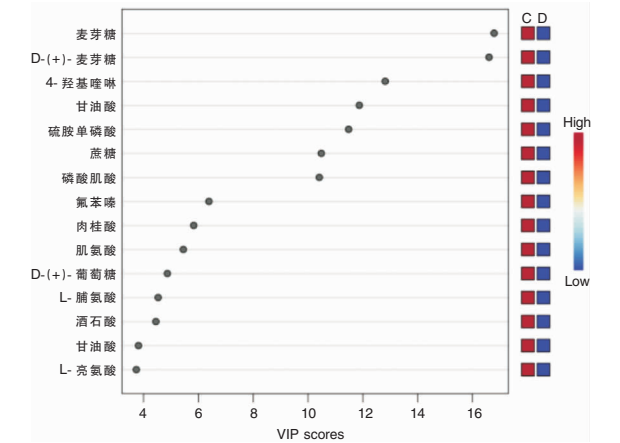


图 4 VIP 值显示具有代谢特征的前 15 种代谢产物 注:VIP(重要性投影)。

3 讨论

OSA 是由睡眠中上气道反复塌陷导致的阻塞性呼吸暂停,其发病率呈逐年上升趋势,全球 30 ~ 69 岁人群中约有 9.36 亿例 OSA 患者,4.25 亿例为中重度 OSA^[7]。PSG 是诊断 OSA 的金标准,其在临

表 2 OSA 患者与健康对照组显著差异尿液代谢产物列表

代谢产物名	FC	P	VIP	AUC	代谢产物名	FC	P	VIP	AUC
麦芽糖	7.898 90	<0.001	1.955 9	0.973 214	半乳糖醇	0.413 11	0.004	2.520 0	0.506 548
L-正缬氨酸	0.049 93	0.030	1.318 3	0.698 214	乙醇酸	0.461 32	<0.001	9.191 7	0.598 214
D-木酮糖	0.096 71	0.048	1.340 9	0.717 262	1,1,1-三甲基二硅烷	0.476 01	0.002	1.000 3	0.503 274
香豆素	0.114 64	0.020	4.512 6	0.629 762	甲基丁二酸	0.479 34	<0.001	1.462 1	0.538 690
D-谷氨酰胺	0.184 89	<0.001	1.117 7	0.665 179	麦芽三糖	0.488 60	<0.001	13.000 0	0.650 595
L-艾杜糖醇	0.210 97	<0.001	1.045 3	0.624 107	硬脂酸	0.494 93	<0.001	1.590 3	0.559 524
顺式-橙花叔醇	0.224 88	<0.001	1.376 7	0.520 238	蜜二糖	0.502 30	<0.001	8.118 4	0.664 286
丙二酸	0.248 48	0.027	3.444 3	0.549 405	磷酸	0.551 68	<0.001	8.061 7	0.624 405
癸酸	0.337 68	<0.001	1.681 9	0.724 405	氟硝安	0.590 92	<0.001	4.944 0	0.640 476
D-(+)-麦芽糖单水合物	0.375 53	<0.001	3.768 9	0.652 976	尿酸	0.621 61	0.005	2.825 3	0.634 524
D-甘露醇	0.380 57	0.009	2.620 9	0.630 952	D-核糖-5-磷酸	0.649 30	0.007	1.284 8	0.746 429

注：FC(组间差异倍数)；AUC(曲线下面积)。

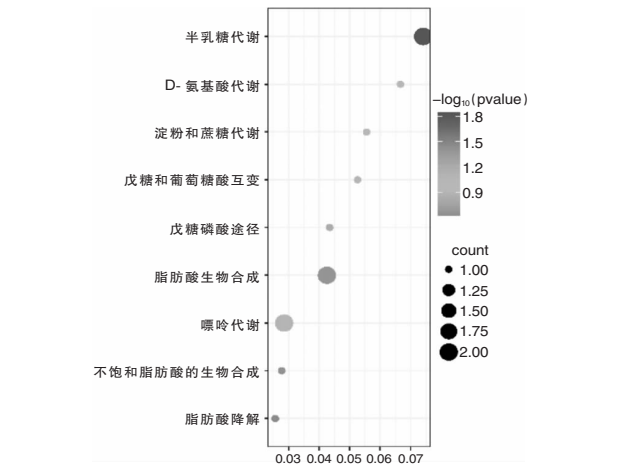


图 5 气泡图显示 OSA 患者代谢途径

表 3 关键代谢通路列表

代谢途径	富集得分	P
半乳糖代谢	0.074 074	0.014 156
脂肪酸生物合成	0.042 553	0.040 390
嘌呤代谢	0.028 571	0.082 653
D-氨基酸代谢	0.066 667	0.100 220
淀粉和蔗糖代谢	0.055 556	0.119 130
戊糖与葡萄糖醛酸的相互转化	0.052 632	0.125 350
磷酸戊糖途径	0.043 478	0.149 850
不饱和脂肪酸生物合成	0.027 778	0.225 210
脂肪酸降解	0.025 641	0.241 720

床实际应用中存在检测费用贵、预约时间长、睡眠室标准和配置要求高等限制,因此需要寻找更经济、便捷的方式对 OSA 进行筛查。代谢小分子是细胞代谢的最下游产物,代谢组学通过对样本的代谢产物进行定性、定量分析,刻画个体或疾病的表型特征,进而提供个体或疾病细微变化过程的生物信息。在现代基础研究中,代谢组学在疾病的早期筛查诊断和预后判断、新药靶点的识别和疗效的评估等方面存在显著优势^[8]。此外,代谢组学还具有便捷、经济、无创、高效、受试者易于接受的特点,正在广泛应用

于探索、预测和诊断疾病的潜在生物标志物的科研开发和临床应用领域^[9]。

OSA 是一种全身性疾病,伴随着睡眠过程中的间歇性缺氧、高碳酸血症,包括心血管系统、呼吸系统、神经系统、内分泌系统等在内的全身各系统均会出现代偿和损害^[10]。尿液中的代谢产物来源于机体的组织器官,尿液中代谢产物的波动不仅能反映机体整体代谢的特征,还可能提示局部组织或器官功能异常,通过对尿液中代谢产物的分析可以推测体内的代谢途径变化与异常^[11]。近年来,将尿液代谢组学应用于分析疾病过程的相关报道较多,包括肥胖^[12]、哮喘^[13]、糖尿病^[14]等。GC-MS 技术具备完善的质谱数据库、操作简便、分离分析能力成熟、已得到广泛应用^[15]。本研究对 OSA 患者及对照组人群的尿液进行 GC-MS 非靶向代谢组学分析,研究与 OSA 相关的潜在尿液代谢产物和途径,从代谢组学的角度分析 OSA 这一全身性疾病。结果显示与对照组相比 OSA 患者中存在多种差异代谢产物及代谢途径,共发现了 22 种候选预测生物标志物,9 种代谢途径。

OSA 导致的慢性间歇性缺氧与肥胖、胰岛素抵抗、2 型糖尿病及其他代谢相关疾病密切相关。此外 OSA 的发生与脂肪酸、糖代谢和氨基酸代谢相关的某些代谢产物水平的改变具有相关性^[16]。本研究中,麦芽糖、D-木酮糖、L-艾杜糖醇 D-(+)-麦芽糖水合物、半乳糖醇、麦芽三糖、蜜二糖等糖代谢相关的产物依然是 OSA 患者尿液中最为显著的代谢标志物。OSA 患者体内间歇性缺氧(intermittent hypoxia,IH)状况往往导致缓慢糖酵解,影响糖酵解/糖异生代谢途径^[17]。IH 可诱发 2 型糖尿病的典型代谢特征,如促进胰岛素分泌、加重胰岛素抵抗和升高血糖,还可增加脂肪分解速度,使游离脂肪酸增加^[18]。此外,本研究 OSA 患者尿液中,丙二酸、癸

酸、乙醇酸、甲基丁二酸、硬脂酸等与脂肪酸代谢相关的代谢产物明显增加。脂肪酸是能量的主要来源, IH 可影响脂肪组织的脂解和肝脏的生物合成功能。还可能与 OSA 导致的肥胖状态中的脂肪沉积有关^[19]。同时观察到的 L-正缬氨酸、D-谷氨酰胺、D-核糖-5-磷酸等几种氨基酸代谢产物紊乱, 既往文献已有报道, 睡眠剥夺会直接影响氨基酸代谢^[20]。OSA 尿代谢产物中乳酸水平普遍升高。乳酸与能量代谢密切相关, 是糖酵解和丙酮酸代谢的最重要的物质之一, 由葡萄糖无氧降解而成。我们的结果提示尿液的乳酸浓度可以反映组织缺氧状态。

本研究中我们发现具有显著富集的 2 种代谢通路, 包括半乳糖代谢和脂肪酸代谢。半乳糖是乳糖的组成部分、能量代谢的主要来源之一, 也是糖脂和糖蛋白的重要组成部分。IH 诱导半乳糖升高, 对于新陈代谢至关重要, 在能量输送和半乳糖基化中发挥着重要的作用^[16]。综上, 本研究分析揭示了该地区 OSA 参与的差异代谢途径及其糖脂和能量代谢产物的变化, 丰富了对 OSA 患者尿液中代谢特征的理解, 有助于在代谢组学领域探究该疾病的病理机制和代谢标志物。参与上述代谢途径的关键代谢物可能用作新疆地区 OSA 患者的潜在生物指标。然而, 本研究仍存在一些不足之处, 如样本量有限, 且单一研究中心, 未来需开展多中心、大规模的前瞻性对照研究, 对不同程度 OSA 和相关因素进行多元统计分析, 对显著差异代谢产物加以验证, 探讨其潜在功能机制, 以证实其可靠性和实用性。另外, 通过尿、血清代谢物联合检测, 对比多种代谢物检测技术获得的差异代谢产物, 观察尿代谢产物的关联性与具体作用。因此, OSA 代谢组学有许多值得探索的研究, 有望为 OSA 的诊疗提供更深刻的科学依据。

参考文献:

- [1] Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review [J]. *Sleep Med Rev*, 2017, 34:70–81.
- [2] Song N, Liu F, Han M, et al. Prevalence of overweight and obesity and associated risk factors among adult residents of northwest China: A cross-sectional study [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(9): e028131.
- [3] Turi KN, Romick-Rosendale L, Ryckman KK, et al. A review of metabolomics approaches and their application in identifying causal pathways of childhood asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4):1191–1201.
- [4] Mohit, Tomar MS, Sharma D, et al. Emerging role of metabolomics for biomarker discovery in obstructive sleep apnea [J]. *Sleep Breath*, 2023, 27(4):1247–1254.
- [5] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会咽喉学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊断和外科治疗指南 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 44(2):95–96.
- [6] Chan EC, Pasikanti KK, Nicholson JK. Global urinary metabolic profiling procedures using gas chromatography-mass spectrometry [J]. *Nat Protoc*, 2011, 6(10):1483–1499.
- [7] 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.
- [8] Spertini F. Metabolomics and allergy: Opening Pandora's box [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(3):782–784.
- [9] Koen N, Du Preez I, Loots du T. Metabolomics and personalized medicine [J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2016, 102:53–78.
- [10] 何权瀛. 阻塞性睡眠呼吸暂停的病理生理变化及其临床意义 [J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(7):700–702.
- [11] Bouatra S, Aziat F, Mandal R, et al. The human urine metabolome [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e73076.
- [12] Cho K, Moon JS, Kang JH, et al. Combined untargeted and targeted metabolomic profiling reveals urinary biomarkers for discriminating obese from normal-weight adolescents [J]. *Pediatr Obes*, 2017, 12(2):93–101.
- [13] Chiu CY, Lin G, Cheng ML, et al. Longitudinal urinary metabolomic profiling reveals metabolites for asthma development in early childhood [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2018, 29(5):496–503.
- [14] Hanafy MM, Lindeque JZ, El-Maraghy SA, et al. Time-based investigation of urinary metabolic markers for Type 2 diabetes: Metabolomics approach for diabetes management [J]. *Biofactors*, 2021, 47(4):645–657.
- [15] Papadimitropoulos MP, Vasilopoulou CG, Maga-Nteve C, et al. Untargeted GC-MS metabolomics [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1738:133–147.
- [16] Zhang X, Wang S, Xu H, et al. Metabolomics and microbiome profiling as biomarkers in obstructive sleep apnoea: A comprehensive review [J]. *Eur Respir Rev*, 2021, 30(160):200220.
- [17] Drager LF, Jun JC, Polotsky VY. Metabolic consequences of intermittent hypoxia: Relevance to obstructive sleep apnea [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2010, 24(5):843–851.
- [18] Ota H, Fujita Y, Yamauchi M, et al. Relationship between intermittent hypoxia and type 2 diabetes in sleep apnea syndrome [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19):4756.
- [19] Giampá SQC, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2023, 31(4):900–911.
- [20] Davies SK, Ang JE, Revell VL, et al. Effect of sleep deprivation on the human metabolome [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(29):10761–10766.

(收稿日期:2024-11-18)

本文引用格式:阿布里克木·依明, 张弓韩, 韩治国, 等. 新疆地区阻塞性睡眠呼吸暂停患者尿液代谢组学特征分析 [J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2025, 31(6):71–75. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202524483

Cite this article as: ABULIKEMU Yiming, ZHANG Gongjian, HAN Zhiguo, et al. Analysis of urinary metabolomic signatures of patients with obstructive sleep apnea in Xinjiang [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2025, 31(6):71–75. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202524483