

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者 性功能障碍的研究进展

丁旭萍 唐婷玉 钦光跃

摘 要 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)主要是由于睡眠过程中上气道塌陷阻塞诱发反复的呼吸暂停和(或)低通气,引起机体低氧血症及高碳酸血症等一系列病理生理综合征。临床主要表现为呼吸暂停和低通气,伴有打鼾、睡眠结构紊乱、白天嗜睡等,有时可伴发性功能障碍。目前有关 OSAHS 导致性功能障碍的发生机制尚不明确,可能与机体性激素分泌异常、夜间低氧状态、一氧化氮(NO)及一氧化氮合酶(NOS)水平降低等因素相关。同时,研究表明肥胖、高血压等也是 OSAHS 患者发生性功能障碍的危险因素。

关键词 OSAHS 性功能障碍 性激素 NO NOS

中图分类号 R76

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.06.046

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)主要病理生理特点为反复的呼吸暂停和(或)低通气引起机体低氧血症及高碳酸血症,对呼吸、循环、内分泌等多系统均具有潜在损害,同时也是多种全身疾患发生的独立危险因素。国外数据显示 50 岁以上人群中 OSAHS 发生率可超过 6%,而具有危险因素的人群中甚至可达 33%^[1]。国内大规模调查显示上海市 OSAHS 的发生率为 3.62%,40~59 岁人群发生率超过 5%,且男性明显多于女性^[2]。近年来发现以性欲减退及阳痿等表现为主的性功能障碍(ED)也是 OSAHS 患者的常见临床表现^[3]。然而,OSAHS 与性功能障碍两者之间的相关性及其发生机制尚不明确,相关研究已成为该领域研究热点。

一、OSAHS 与 ED 的共同相关因素

1. 年龄: Bixler 等^[4]发现随着年龄的增长,OSAHS 的发生率逐渐升高,且 AHI ≥ 10 的 45 岁以上人群 OSAHS 的发生率近 30%。Moreira 等^[5]的研究认为年龄是 OSAHS 患者发生性功能障碍的影响因素之一。随着年龄的增加,体内性激素水平,特别是有活性的游离型睾酮(Ts)水平降低,可导致性功能障碍。再者,老龄化人群中各种疾病包括心血管系统、内分泌系统、泌尿生殖系统等的发生率增加,而这些疾病

可引起人体各器官功能的下降,包括性功能障碍。但是目前尚未有研究表明年龄是 OSAHS 患者发生 ED 的直接危险因素。

2. 肥胖:肥胖是引起 OSAHS 的常见原因,且 OSAHS 患者常伴发肥胖。Vgontzas 等^[6]发现体重指数(BMI) $> 28\text{kg/m}^2$ 的人群中,OSAHS 发生率约为 41%,且 OSAHS 的严重程度与 BMI、颈围和腰围相关。国内一项研究发现,超重或肥胖者中 91.7% 合并 OSAHS,且随着 BMI、颈围和腰围的增加,AHI 越高,最低血氧饱和度(LSaO₂)越低,即 OSAHS 的严重程度越高,这同 Vgontzas 等^[6]的研究相符合。肥胖患者引起 OSAHS 的可能机制有:①肥胖患者颈前侧沉积的脂肪挤压气道,从而导致上气道狭窄,狭窄的气道要维持开放状态就需要上气道扩约肌增强其活动,而在睡眠期间该活动减弱,易引发 OSAHS;②肥胖者由于胸腹部脂肪过量堆积,呼吸时胸廓活动受限,导致肺活量降低,影响了上气道的正常形态,诱发睡眠时上气道阻塞;③过度肥胖促使局部糖皮质激素的生成,从而破坏下丘脑-垂体-肾上腺轴的平衡,往往导致 Ts 水平下降;④肥胖患者体内瘦素水平升高,瘦素(leptin),又称肥胖蛋白,是 ob 基因在脂肪组织中表达的一种蛋白,其受体主要存在于下丘脑。瘦素与其特异性受体结合后通过影响下丘脑-垂体-性腺轴,调节 FSH、LH、泌乳素(PRL)和 Ts 的分泌,同时调节摄食行为、体重平衡和能量代谢。Vgontzas 等^[6]及 Phillips 等^[7]研究均发现肥胖患者体内瘦素表达明显升高,并通过上述机制最终导致血清 Ts 水平下降。

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2012KYB004)

作者单位:325035 温州医科大学(丁旭萍);310013 杭州,浙江大学医院呼吸内科(唐婷玉、钦光跃)

通讯作者:钦光跃,电子信箱:hzygy@126.com

另外,钦光跃等^[8]通过对 55 例 OSAHS 患者及 28 例健康者体内血清瘦素水平的分析,发现 OSAHS 患者体内血清瘦素水平高于健康者,肥胖的 OSAHS 患者血清瘦素水平较非肥胖 OSAHS 患者高,且患者 OSAHS 病情越重,血清瘦素水平越高,因此血清瘦素水平在一定程度上可以反映 OSAHS 病情的严重程度。Alam 等^[9]等研究发现肥胖患者体内多余的脂肪组织释放出来的脂肪因子及游离脂肪酸激活核因子- κ B 信号转导通路,是 OSAHS 致多脏器损伤的机制之一。与一般人相比,BMI 与低睾酮水平呈负相关,肥胖患者 ED 发生率更高^[10]。由此可见肥胖的 OSAHS 患者体内性激素水平及脂肪代谢程度在引起 ED 的过程中发挥重要作用。

3. 高血压:原发性高血压患者 OSAHS 的发生率约为 30%,且 OSAHS 是除外年龄、性别、精神紧张及心肾疾病外引起高血压的独立危险因素,即 OSAHS 与高血压密切相关^[11]。Kaviraj 等^[12]研究并分析了 277 名 OSAHS 患者的血压情况,发现患者血压增高的程度与 OSAHS 的严重程度相关。OSAHS 引起血压升高可能与以下因素相关:①夜间反复发生的低氧血症、高碳酸血症及微觉醒等通过激活外周感受器和交感神经,刺激儿茶酚胺分泌,进而引起血管平滑肌重构和肥厚,最终引起高血压;②血管壁压力反射异常及血管内皮功能受损,间接引起血压升高;③夜间发生呼吸暂停时,心血管系统对胸内压的显著波动产生适应性调节,代偿性引起血压升高;④OSAHS 患者夜间睡眠障碍时出现全身非特异性紧张作用,诱发和加重高血压;⑤年龄因素和遗传倾向等。然而其确切机制尚不明确,有待进一步研究。

美国马萨诸塞州男性老龄化研究(MMAS)显示,心血管疾病(如高血压等)是高龄人群发生 ED 危险因素之一,男性高血压病患者 ED 的发生率为血压正常者的 2 倍。Doumas 等^[13]研究发现高血压病患者 ED 的严重程度,与高血压病的持续时间、严重程度呈正相关。ED 和高血压病可能的共有机制是:①高血压患者存在血管结构和功能异常(主要是内皮功能改变),血管病变可加重损害阴茎海绵体平滑肌的松弛作用,从而引起组织、细胞结构异常,直接影响患者勃起功能;②高血压患者交感神经系统活性增加,肾素-血管紧张素系统改变,NO 和内皮素等血管活性产物分泌失衡,从而影响勃起功能;③NO 活性减低同时存在于 ED 和心血管疾病,并且通过环磷酸鸟苷(cGMP)通路而发挥作用。

二、OSAHS 并发 ED 的可能机制

1. 性激素水平:下丘脑-垂体-性腺轴是人体内重要的神经-内分泌调控体系,介导多种神经递质释放神经激素,如促甲状腺激素释放激素、促生长激素释放激素和促性腺激素释放激素(GnRH)等。其中,GnRH 可以反馈调节垂体合成和释放促性腺激素,进一步刺激性腺分泌雌激素、孕激素和睾酮(Ts)。Ts 主要来源于睾丸间质细胞,通过特异受体介导后形成激素受体复合物而发挥生理功能。Ts 在调节男性性功能和性行为中具有很强的生物活性,其水平下降是引起性功能障碍的重要因素^[14]。Fanfulla 等^[15]研究表明 OSAHS 患者血清 LH 和 Ts 水平均较对照组降低;而 OSAHS 症状治疗缓解后,复测体内 LH 及 Ts 水平均相应升高,表明 Ts 与 OSAHS 呈正相关。Gambineri 等^[16]发现,与对照组相比,OSAHS 患者血清 Ts 水平降低,并与血氧饱和度和呼吸紊乱指数(RDI)等相关。最近研究表明,OSAHS 患者 Ts 水平降低同时存在 FSH 和 LH 水平降低,提示 OSAHS 患者存在性激素分泌紊乱,推测可能与下丘脑垂体功能减弱有关。而性激素水平降低可导致性欲减退、性功能障碍、骨质疏松等一系列并发症^[17]。另有研究显示,OSAHS 患者快速动眼睡眠时相(REM)减少等睡眠结构紊乱可引起性激素水平降低,可能与 REM 期减少后脑血流量和代谢下降相关。夜间睡眠片段化、间断性缺氧、高碳酸血症等对下丘脑-垂体-性腺轴造成不同程度的损伤和抑制,导致 OSAHS 患者机体内环境紊乱、性激素分泌异常,最终引起性功能障碍^[17]。但也有研究者发现,OSAHS 患者体内的性激素水平并无明显降低,推测 ED 可能与肥胖等其他因素相关^[18]。

2. 缺氧与低氧血症:OSAHS 患者睡眠期间反复出现的呼吸暂停引起低氧血症、高碳酸血症和 PH 失代偿,导致机体交感神经兴奋和副交感神经抑制,在男性患者最终表现为性功能下降^[19]。同时,OSAHS 患者夜间低氧血症和高碳酸血症抑制了阴茎勃起和勃起时阴茎海绵体高氧状态,也抑制了前列腺素和一氧化氮(NO)的合成,导致海绵体平滑肌细胞和胞外基质相关的病理生理改变而出现 ED。其次,间断性缺氧可引起大脑皮质广泛部位的损伤,出现球海绵体肌反射异常及诱发点位潜伏期延长和幅度下降,导致 ED 的发生。另一方面,低氧抑制了机体血清 Ts 分泌,而体内低水平的 Ts 进一步影响了男性性功能。正常人血清中 Ts 分泌高峰在上午 6 时左右,而 OS-

AHS 患者分泌高峰延迟到上午 10 时左右,因此可以认为 OSAHS 患者夜间低氧状态导致血清 Ts 分泌高峰延迟。Fanfulla 等^[15]通过球海绵体肌反射(BCR)对 25 名伴有 ED 的 OSAHS 患者进行测试,结果发现 OSAHS 患者睡眠时呼吸睡眠暂停低通气指数(AHI)和夜间低氧可能是造成 ED 的重要因素,且 ED 的严重程度与 AHI、夜间缺氧的严重程度呈正相关。国内有关文献报道低氧可致血清 Ts 水平降低,其可能发生机制为:①急性慢性组织缺氧后,通过减弱细胞线粒体内甾体脱氢酶的活性,降低了雄甾二醇脱氢形成 Ts 的发生,从而使血清 Ts 水平含量降低。虽然低浓度的 Ts 会负反馈刺激垂体分泌 LH 以刺激 Ts 的合成,但由于低氧致线粒体内甾体脱氢酶活性减弱,这一负反馈过程受抑制,最终影响了男性性功能;②长期低氧环境诱导雄激素转化为雌激素,使得体内雄激素水平降低、雌激素水平升高,影响性功能。

3. 一氧化氮(NO)和一氧化氮合成酶(NOS):NO 主要由人体血管内皮细胞合成,是一种非肾上腺素能非胆碱能(NANC)神经递质,在扩张血管、调节神经传导等方面起着重要的作用,尤其在维持阴茎的膨胀状态及勃起功能方面发挥积极作用^[20]。NOS 是人体内合成 NO 的唯一限速酶,分结构型和诱导型两种,是调节 NO 生成的最重要环节。Perimenis 等让 OSAHS 患者进行经鼻持续气通正压通气(n-CPAP)治疗后,发现血清 NO、NOS 浓度明显升高,并认为 OSAHS 患者 NO、NOS 浓度下降是引起患者性功能障碍的重要原因。蒋光峰等^[21]亦发现 OSAHS 患者 NO 及 NOS 水平均较对照组降低,且与 OSAHS 严重程度呈负相关,同时也发现 OSAHS 患者性功能障碍的发生可能与 NO 及 NOS 水平减少有关。其可能机制为:① OSAHS 患者内皮细胞持续受损,NO 依赖的血管舒张功能下降,造成 NOS 含量减少和活性降低,而缩血管物质(ET-1、血管紧张素等)大量释放,阴茎舒张和收缩平衡被破坏,阴茎勃起时无充足的血液供应而导致 ED 的发生;② OSAHS 患者缺氧及内皮细胞持续受损引起 NO 减少,导致海绵体平滑肌不可逆的损伤及组织纤维化,平滑肌收缩功能丧失引起 ED 的发生;③ OSAHS 患者直接损伤或抑制血管内皮细胞释放 NO,诱导了异常的信号转导从而影响左旋精氨酸-NO-eGMP 的代谢,最终导致阴茎勃起功能障碍。

三、展 望

OSAHS 患者发生 ED 的机制主要是间断性的睡

眠呼吸暂停,引起低氧血症,导致性激素水平之间及性激素与环境因素之间的相互作用,共同调节体内神经、血管内皮、海绵体平滑肌等,因此,研究 OSAHS 的发生机制及其并发 ED 的病理生理过程,才能更好地提高 OSAHS 患者的诊疗水平,改善患者性功能障碍,提高生活质量。目前 n-CPAP 治疗可以显著降低 OSAHS 患者,的 AHI、提高 LSAO₂,同时调节患者血浆 NO、NOS 水平,是治疗 OSAHS 的有效手段,并且能够有效的改善 OSAHS 的性功能。所以,n-CPAP 可能是改善 OSAHS 患者性功能障碍的最佳治疗方法。

参考文献

- 1 Tufik S, Santos - Silva R, Taddei JA, *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study[J]. *Sleep Medicine*, 2010,11(5): 441 - 446
- 2 上海市医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组.上海市 30 岁以上人群阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征流行病学调查[J]. *中华结核和呼吸杂志*,2003,26(5):268 - 272
- 3 Santos T, Drummond M, Botelho F. Erectile dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome - prevalence and determinants[J]. *Rev Port Pneumol*, 2012, 18(2): 64 - 71
- 4 Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, *et al.* Effects of age on sleep apnea in men:I. Prevalence and severity[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,1998, 157(1): 144 - 148
- 5 Moreira ED, Glasser DB, King R, *et al.* Sexual difficulties and help-seeking among mature adults in Australia: results from the global study of sexual attitudes and behaviours[J]. *Sex Health*, 2008, 5(3): 227 - 234
- 6 Vgontzas AN, Papanicolawn DA, Bixler EO, *et al.* Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue:relation to visceral obesity, insulin resistance and hypercytokinemia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(3): 1151 - 1158
- 7 Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, *et al.* Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 279(1):H234 - 237
- 8 钦光跃,黄勤栋,吴健,等.OSAHS 患者食欲素-A、瘦素水平测定及其临床意义[J]. *浙江医学*,2007,29(2):114 - 116
- 9 Alam I, Lewis K, Stephens JW, *et al.* Obesity, metabolic syndrome and sleep apnea:all pro-inflammatory states[J]. *Obes Rev*, 2007, 8(2):119 - 127
- 10 Diaz - Arjonilla M, Schwarcz M, Swerdloff RS, *et al.* Obesity, low testosterone levels and erectile dysfunction[J]. *Int J Impot Res*, 2009, 21(2):89 - 98
- 11 Li J, Chen X, Sun J. Is the grading system of the severity of the OSAHS used presently rational or not?: from the view of incidence of hypertension in different severity groups[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2014, 271(9): 2561 - 2564
- 12 Kaviraj B, Bai SC, Su L, *et al.* Effect of obstructive sleep apnea syndrome on serum C-reactive protein level, left atrial size and premature atrial contraction[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2011,

31(2):197-200

- 13 Doumas M, Tsakiris A, Douma S, *et al.* Factors affecting the increased prevalence of erectile dysfunction in Greek hypertensive compared with normotensive subjects[J]. *J Androl*, 2006, 27(3):469-477
- 14 Ramasamy R, Scovell JM, Wilken NA, *et al.* Management of erectile dysfunction in the hypogonadal man: a case-based review[J]. *Rev Urol*, 2014, 16(3):105-109
- 15 Fanfulla F, Malaguti S, M on tagna T, *et al.* Erectile dysfunction in men with obstructive sleep apnea: an early sign of nerve involvement[J]. *Sleep*, 2000, 23(6):775-781
- 16 Gambineri A, Pelusi C, Pasquail R. Testosterone levels in obese male patients with obstructive sleep apnea syndrome: relation to oxygen desaturation, body weight, fat distribution and the metabolic parameters[J]. *J Endocrinol Invest*, 2003, 26(6):493-498
- 17 Budweiser S, Enderlein S, Jorres RA, *et al.* Sleep apnea is an inde-

pendent correlate of erectile and sexual dysfunction[J]. *J Sex Med*, 2009, 6(11):3147-3157

- 18 钦光跃,高蔚,王国付,等. 男性阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者性功能障碍的研究[J]. *浙江医学*, 2004, 26(4):257-258
- 19 Teloken PE, Smith EB, Lodowsky C, *et al.* Defining association between sleep apnea syndrome and erectile dysfunction[J]. *Urology*, 2006, 67(5):1033-1037
- 20 Liu K, Liu XS, Xiao L, *et al.* NADPH oxidase activation: a mechanism of erectile dysfunction in a rat model of sleep apnea[J]. *J Androl*, 2012, 33(6):1186-1198
- 21 蒋光峰,张金慧,李薇,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清性激素、一氧化氮、一氧化氮合酶水平的变化及临床意义[J]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2012, 6(4):1006-1008

(收稿日期:2014-10-28)

(修回日期:2014-11-17)

成纤维样滑膜细胞激活在类风湿关节炎中的关键作用及其靶向治疗的研究进展

唐璐 张钰 李青南 陆幸妍

摘要 类风湿关节炎(RA)是临床常见病和多发病,以滑膜组织增生、间质炎性细胞浸润、微血管新生、血管翳形成及软骨和骨组织的破坏等为主要病理特征。目前,其发病机制尚未明确,有越来越多研究表明成纤维样滑膜细胞的异常激活在疾病发生、发展中起着关键的作用。靶向成纤维样滑膜细胞的研究策略可为有效治疗 RA 提供新思路。

关键词 类风湿关节炎 成纤维样滑膜细胞 免疫炎症 靶向治疗

中图分类号 R3 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.06.047

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种常见和多发的自身免疫性疾病,男女性患病比例约1:3,以30~55岁为高发年龄^[1,2]。目前,RA的发病机制尚未明确,可能与遗传、环境、微生物感染等因素诱发特异性基因表达导致机体整体或局部免疫反应等有关。越来越多的证据表明,RA关节滑膜中成纤维细胞样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLS)的异常激活是RA发生和发展的关键环节^[3]。因此,深入了解RA中FLS激活的机制可为以FLS为靶向的RA防治措施提供策略性思考。

一、FLS激活与RA发病机制的研究

作者单位:510006 广州,广东药学院生命科学与生物制药学院/广东省生物技术候选药物研究重点实验室(唐璐、李青南、陆幸妍);广东省实验动物监测所/广东省实验动物重点实验室(张钰)

通讯作者:陆幸妍,电子信箱:xingyanlu2005@126.com

滑膜是位于关节腔和纤维囊之间的膜性组织,分滑膜衬里层和滑膜下层。滑膜衬里层由1~3层滑膜细胞及疏松结缔组织构成,滑膜细胞包括巨噬细胞样滑膜细胞和FLS两种,其形态特征和功能各异。巨噬细胞样滑膜细胞是一种吞噬细胞,来自骨髓系前体细胞,含大量溶酶体。FLS源于间充质干细胞,富含粗面内质网,除分泌滑液,还分泌细胞外基质支撑滑膜衬里层。滑液由透明质酸和黏蛋白组成,具有润滑关节面和营养软骨的作用。

RA主要病理特征表现为关节滑膜细胞增生、间质炎性细胞浸润、微血管新生和血管翳形成以及软骨和骨组织破坏等。研究者体外培养RA的FLS发现细胞发生肿瘤样变化,其增殖率异常增高但对增殖抑制剂不敏感,显示滑膜增生并非源于FLS的增殖。研究还显示RA的FLS细胞凋亡途径被抑制,其中促凋亡因子如PTEN和SEN-P1的表达上调,但促增