

3 ~ 8 岁阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 儿童性激素水平的初步研究

赵斯君 黄敏 彭湘粤 李贇

【摘要】 目的 检测 3 ~ 8 岁阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 儿童血清性激素水平, 探讨其性激素变化与下丘脑-垂体-性腺轴 (hypothalamic-pituitary-gonad axis, HPGA) 启动的关系。**方法** 以 76 例 3 ~ 8 岁符合 OSAHS 的儿童和 40 例 3 ~ 8 岁健康儿童为研究对象, 检测血清睾酮 (T)、雌二醇 (E_2)、卵泡刺激素 (FSH)、黄体生成素 (LH) 及催乳素 (PRL) 水平, 对其 HPGA 启动、体格发育情况进行对比, 分析性别、低氧、体重指数 (BMI) 与性激素水平之间的关系。**结果** OSAHS 组儿童身高、体重水平明显低于对照组 ($P < 0.05$), E_2 水平明显高于对照组 ($P < 0.01$)。OSAHS 组男童 FSH 水平明显低于对照组 ($P < 0.01$)。OSAHS 组女童 FSH 水平明显高于 OSAHS 组男童 ($P < 0.01$)。**结论** OSAHS 可能影响儿童身高、体重, OSAHS 可能影响 E_2 、FSH 的分泌, 3 ~ 8 岁 OSAHS 儿童体内雌激素的负反馈调节敏感性高, HPGA 尚未启动。

【关键词】 睡眠呼吸暂停, 阻塞性; 性腺甾类激素; 性发育; 儿童

A preliminary study of sex hormone levels on 3 ~ 8 years old children's obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. ZHAO Si-jun, HUANG Min, PENG Xiang-yue, et al. Hunan Children's Hospital, Hunan Changsha 410007, China, E-mail: zhaosj3991@sohu.com

【Abstract】 Objective By detecting the levels of sex hormone levels of preschool children with and without obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) of 3 ~ 8 years old and comparing the differences, we aimed at further exploring the impacts of OSAHS on the preschool sex hormone levels and puberty starts. **Methods** 76 children proved by polysomnography (PSG) examples and 40 healthy children (3 ~ 8 years old) were chosen. The serum level of Follicle-Stimulating Hormone (FSH), Luteinizing Hormone (LH), estradiol (E_2), prolactin (PRL) and testosterone (T) were measured by chemiluminescent microparticle immunoassay analyze. By comparing the differences of sex hormone level and analyzing the relationship between sex, hypoxia, BMI and sex hormone further exploring the condition of puberty starts and physical growth. **Results** The height and weight of OSAHS group was significant lower than the control group and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). OSAHS patient's E_2 level was higher than the control group's and showed significant statistical difference ($P < 0.01$). Male OSAHS patient's FSH level was significantly lower than male control's and showed significant statistical difference ($P < 0.01$). Female OSAHS patient's FSH level was significantly lower than male OSAHS patient's and showed significant statistical difference ($P < 0.01$). **Conclusion** OSAHS might influence children's weight and height; OSAHS might influence E_2 、FSH's level, the negative feedback regulation in children of 3 ~ 8 years old with OSAHS is sensitive, the HPGA in children of 3 ~ 8 years old with OSAHS is still not open.

【Key words】 Sleep Apnea, Obstructive; Hormones; Gonadal Steroid Hormones; Sexual Development; Child

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 是在睡眠状态下反复发生呼吸暂停、低通气、低氧血症, 并伴睡

眠结构紊乱的睡眠事件, 可引起全身多个系统病理生理变化。对成年 OSAHS 患者性激素水平检测认为: OSAHS 和血清性激素水平异常之间存在关联, 其主要机制为长期反复出现睡眠呼吸暂停而导致睡眠片断化、间断性缺氧等, 对下丘脑-垂体-性腺轴 (hypothalamic-pituitary-gonad axis, HPGA) 产生一定的抑制甚至损伤, 使得机体内环境紊乱, 影响性激素

分泌,导致性功能减退^[1,2]。幼年期和青春期前是人生殖系统发育的重要时期,HPGA 异常可能导致机体性激素分泌异常,进而影响机体青春期启动。OSAHS 儿童体内性激素水平如何?对 HPGA 启动有何影响?本研究通过检测 76 例 3~8 岁 OSAHS 患儿性激素水平,结合各激素水平间的关系进行分析,探讨 OSAHS 对儿童性激素的影响及对 HPGA 启动的影响,为研究儿童 OSAHS 患者性发育状况提供参考。

材料与方 法

一、临床资料

选取 2012 年 1 月至 2013 年 1 月经睡眠呼吸监测符合阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)的 3~8 岁儿童 76 例,为 OSAHS 组。儿童 OSAHS 诊断依据 2007 年《儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊疗指南草案(乌鲁木齐)》^[3]标准:口鼻气流停止≥6 s 为呼吸暂停,低通气为口鼻气流较基础水平降低 50% 以上并伴有血氧饱和度下降 3% 以上。多导睡眠监测(polysomnography, PSG)呼吸暂停指数大于 1 次/h 或呼吸暂停通气指数(apnea hypopnea index, AHI)大于 5 次/h,伴最低血氧饱和度<92% 为 OSAHS。符合 OSAHS 诊断,AHI 小于 5 次/h 则诊断为单纯鼾症。本研究 76 例中,男 55 例,女 21 例,年龄 3~8 岁,平均年龄(61.04±13.67)个月。

选取与 OSAHS 组性别、年龄匹配的健康儿童 40 例,为对照组,其中男 20 例,女 20 例,年龄 3~8 岁,平均年龄(62.54±12.89)个月,无睡眠打鼾伴夜间憋气、白天嗜睡史。

OSAHS 组及对照组既往均无中枢神经系统病变、内分泌疾病、染色体疾病、性腺发育异常、大剂量外源性雌激素接触史、严重颌面部及胸部畸形、严重呼吸道疾病等。两组儿童经临床观察均无明显第二性征启动、性早熟征象。

二、仪器与方法

1. 多导睡眠监测(polysomnography, PSG):采用美国产 Alice PDx 21 导 PSG 监测仪。76 例患儿夜间 7 h 以上连续记录。记录呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI),儿童 OSAHS 的分级

标准依据 2007 年《儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊疗指南草案(乌鲁木齐)》^[3]标准:AHI ≤10 次/h 为轻度 OSAHS,10 次/h < AHI ≤20 次/h 为中度 OSAHS,AHI >20 次/h 为重度 OSAHS。

2. 性激素水平测定:两组儿童均采用 Beckman Coulter ACCESS 全自动微粒子化学发光免疫分析仪,Beckman Coulter ACCESS 专用试剂盒测定血清性激素水平。采集清晨空腹静脉血,抽取受试者血样每人 2 mL,以 3 000 r/min 离心,分离血清,使用化学发光法测定血清 E₂、T、FSH、LH、PRL 水平。

3. 依据 4 种不同的分组方法分组:性别、体重指数(Body Mass Index, BMI)、AHI、病程长短。

三、统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件进行统计学分析,两组数据均为非正态分布,两组数据之间差异的比较使用 Mann-Whitney U 检验进行分析,多组数据之间差异的比较使用 Kruskal-Wallis 检验进行分析。

结 果

OSAHS 组儿童平均身高(109.10±9.33)cm,平均体重(19.42±4.57)kg,病程 0.5~5 年。对照组儿童平均身高(117.20±7.92)cm,平均体重(23.81±6.87)kg。OSAHS 组与对照组儿童年龄分布无明显差异(P>0.05),OSAHS 组儿童身高、体重较对照组低,差异有统计学意义(P<0.05),见表 1。

表 1 两组儿童年龄、身高、体重比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 compare two groups of children age, height, body weight($\bar{x} \pm s$)

项目	年龄(月)	身高(cm)	体重(kg)
OSAHS 组	61.04±13.67	109.10±9.33 [#]	19.42±4.57 [*]
对照组	62.54±12.89	117.20±7.92	23.81±6.87
P 值	2.170	0.031	0.045

注: * OSAHS 组 vs 对照组, P < 0.05, [#] OSAHS 组 vs 对照组, P < 0.05。

OSAHS 组儿童 E₂ 水平明显高于对照组儿童(P<0.01),OSAHS 组男童 FSH 水平明显低于对照组(P<0.01),OSAHS 组女童 FSH 水平明显高于 OSAHS 组男童(P<0.01),见表 2、表 3。

表 2 OSAHS 组、对照组男性与女性性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 the comparison of male and female sex hormone levels in OSAHS group and control group($\bar{x} \pm s$)

组别	n	E ₂ (mIU/ mL)	T(ng/dL)	FSH(mIU/ mL)	LH(mIU/ mL)	PRL(ng/mL)
男性 OSAHS 组	55	19.34±6.19 ^{##}	6.61±5.19	1.22±0.73 ^{**##}	0.23±0.15	18.50±9.26
女性 OSAHS 组	21	21.38±5.10 ^{△△}	5.68±5.16	3.76±4.25	0.27±0.26	21.33±19.75

续表 2 OSAHS 组、对照组男性与女性性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 the comparison of male and female sex hormone levels in OSAHS group and control group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	E ₂ (mIU/ mL)	T (ng/dL)	FSH (mIU/ mL)	LH (mIU/ mL)	PRL (ng/mL)
男性对照组	20	5.46 ± 1.94	5.70 ± 2.54	2.62 ± 1.40	0.26 ± 0.35	15.39 ± 7.35
女性对照组	20	6.18 ± 1.42	3.51 ± 1.10	4.03 ± 3.08	0.17 ± 0.08	14.80 ± 7.42

注: 男性 OSAHS 组 vs 女性 OSAHS 组: *P < 0.05, **P < 0.01; 男性 OSAHS 组 vs 男性对照组: #P < 0.05, ##P < 0.01; 女性 OSAHS 组 vs 女性对照组: ΔP < 0.05, ΔΔP < 0.01。

表 3 OSAHS 组、对照组男性与女性性激素水平的 P 值比较

Table 3 the comparison of the male and female sex hormone levels of P value in OSAHS group and control group

分组	E ₂	T	FSH	LH	PRL
男性 OSAHS 组 vs 男性对照组	0.000	0.978	0.000	0.065	0.295
女性 OSAHS 组 vs 女性对照组	0.000	0.390	0.490	0.580	0.806
男性 OSAHS 组 vs 女性 OSAHS 组	0.095	0.199	0.000	0.714	0.821
男性对照组 vs 女性对照组	0.055	0.256	0.544	0.758	0.843

注: 性激素水平与 BMI、AHI、病程长短无明显相关性, P > 0.05。

讨论

OSAHS 为一种临床常见病, 在夜间表现为睡眠时打鼾, 张口呼吸, 出现呼吸停止或低通气状态, 进而反复出现低氧血症, 伴或不伴高碳酸血症及睡眠结构紊乱等。OSAHS 可引起全身多个系统损害, 包括心血管系统、内分泌系统、神经系统、呼吸系统、血液系统、消化系统、免疫系统、性功能及生育功能障碍等^[4]。既往有研究发现成年 OSAHS 患者, 特别是中重度患者, 血清性激素水平显著低于正常人群^[5]。并认为其性激素水平异常与反复出现睡眠呼吸暂停而导致睡眠片断化、间断性缺氧等, 对 HPGA 产生抑制甚至损伤有关^[2]。

性激素调节一般由 HPGA 调控, 在正常生理状况下, 下丘脑弓状核等部位分泌的促性腺激素释放激素作用于脑垂体, 促使脑垂体分泌 FSH 和 LH。FSH 和 LH 分别作用于相应性腺(卵巢和睾丸), 使其分泌雌性激素(E₂ 和 PRL) 和雄性激素(T), 雌性激素和雄性激素反过来又对脑垂体和下丘脑产生一系列正、负反馈作用, 以调节 FSH 和 LH 的分泌。性腺的功能受到垂体 LH、FSH 以及下丘脑 GnRH 调节, 而垂体和下丘脑又受到性腺激素的负反馈调节。

儿童时期 HPGA 尚未启动, 体内性激素水平分泌不同于成人, 儿童时期 HPGA 发育完善但自我抑制, 体内性激素调节机制主要由雌激素的负反馈调节完成^[6]。因为雌激素的负反馈高度敏感, 当 E₂ 水平上升时, 上游的 FSH 反馈性降低以维持机体内激素水平相对稳态。其体内 GnRH 处于较低水平。到青春发育早期, 一般为 10 岁以后, 机体对 GnRH

的自身抑制作用逐渐减弱, 同时对 E₂ 负反馈调节的敏感性也降低, 促性腺激素开始恢复合成和分泌, 青春期启动, 性腺发育, 各性激素水平升高。

本研究结果中 3 ~ 8 岁 OSAHS 患者 FSH、LH、E₂、T 与 PRL 的变化趋势均不尽相同: E₂ 水平上升, FSH 水平下降, LH、FSH、PRL 水平无明显差异, 因此考虑学龄前 OSAHS 患者的 HPGA 尚未启动, 仍处于抑制状态, 体内性激素调节仍以雌激素(E₂) 负反馈调节为主。E₂ 水平上升是否与雌激素的保护作用有关、E₂ 来源、变化范围及可能导致的其他并发症还需进一步研究及早预防。男性患者与女性患者 FSH 水平变化程度不一致, 也需进一步探讨。

参考文献

- Budweiser S, Enderlein S, Jorres RA, et al. Sleep apnea is an independent correlate of erectile and sexual dysfunction [J]. Sex Med, 2009, 6(11): 3147-3157.
- Fletcher EC. Cardiovascular disease associated with obstructive sleep apnea [J]. Monaldi Arch Chest Dis, 2004, 59: 254-261.
- 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会, 中华医学会耳鼻咽喉科学分会. 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊疗指南草案(乌鲁木齐) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42(2): 83-84.
- 蔡晓红, 李秀翠, 李美丽, 等. 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征多系统影响的研究 [J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(2): 93-97.
- 徐锋, 史忠明. 男性阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清性激素水平的变化与分析 [J]. 检验医学, 2010, 25(3): 249-250.
- Sisk CL, Foster DL. The neural basis of puberty and adolescence [J]. Nat Neurosci, 2004, 7: 1040-1047.