



# 氧化应激在儿童阻塞性睡眠呼吸暂停/低通气综合征的研究进展

廖芳<sup>1,2</sup> 综述 赵斯君<sup>2</sup> 审校

儿童阻塞性睡眠呼吸暂停/低通气综合征 (Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome, OSAHS) 指睡眠过程中频繁出现的部分或全部上气道阻塞, 扰乱儿童正常通气和睡眠结构, 从而引起一系列病理生理变化<sup>[1]</sup>。儿童 OSAHS 是一个独立的临床综合征, 在流行病学、病因及病理生理、临床表现、诊断和治疗等方面均与成人有很大差异。儿童 OSAHS 发病率约为 2%~3%, 最常见于 3~6 岁年龄阶段的儿童<sup>[2]</sup>。主要表现为睡眠时打鼾、张口呼吸、频繁憋醒, 伴夜眠不宁、哭闹、遗尿等<sup>[3]</sup>, 如不及时干预治疗, 往往造成心血管疾病、认知水平障碍、生长发育落后等一系列并发症, 甚至可造成儿童在睡眠中突然死亡<sup>[4,5]</sup>。OSAHS 特征性的慢性间歇性低氧 (chronic intermittent hypoxia, CIH) 类似于再灌注损伤, 可导致机体氧化应激状态发生改变。氧化应激在 OSAHS 及其并发症的发生发展中起关键作用。有关成人 OSAHS 与氧化应激的研究报道较多, 而对于儿童这方面的研究起步较晚, 本文总结分析了国内外近年来的研究成果, 就氧化应激在儿童 OSAHS 及其相关并发症的研究进展作一综述。

## 一、儿童 OSAHS 诊断和治疗

儿童 OSAHS 存在许多的生理病理异常, 其发病机制尚未完全阐明。儿童 OSAHS 最常见病因是腺样体和(或)扁桃体肥大, 肥胖是其高危因素之一。扁桃体和(或)腺样体切除是一线治疗, 大多数儿童可通过该手术得到有效治疗。可根据患儿病史、体格检查、鼻咽部侧位片以及纤维鼻咽镜等检查进行诊断, 整夜多导睡眠仪 (polysomnography, PSG) 是评估 OSAHS 是否存在和严重性的标准方法, 任何年龄儿童均可采用。美国睡眠医学科学院 (AASM) 建议行 PSG 明确儿童 OSAHS 的诊断<sup>[6]</sup>。我国儿童 OSAHS 的诊断标准为: 阻塞性睡眠呼吸暂停 (ob-

structive sleep apnea, OSA) 指睡眠时口和鼻气流停止, 但胸、腹式呼吸仍存在。低通气 (hypopnea) 定义为口鼻气流信号峰值降低 50%, 并伴有血氧饱和度下降  $>0.03$  和(或)觉醒。呼吸事件的时间长度定义为  $\geq 2$  个呼吸周期。PSG 监测: 每夜睡眠过程中阻塞性呼吸暂停指数 (obstructive apnea index, OAI)  $>1$  次/h 或呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI)  $>5$  次/h 且最低动脉血氧饱和度 (lowest oxygen saturation, LSaO<sub>2</sub>)  $<0.92$  定义为低氧血症。满足以上两条可诊断为 OSAHS<sup>[1]</sup>。有研究显示, 很多患儿 OSAHS 并发症在成人期才逐渐显现, 因此需进行早期筛查, 早期诊断和治疗, 解除上气道梗阻因素, 预防和治疗并发症。由于我国儿童人口众多, OSAHS 及其并发症危害严重, 目前我国对该病正逐步引起广泛的重视。

## 二、氧化应激

氧化应激指机体内活性氧 (ROS) 和活性氮族 (RNS) 的生成增加和(或)清除能力降低, 导致 ROS 的生成和清除失衡, 自由基显著增加, 直接作用于机体, 从而导致机体损伤<sup>[7]</sup>。机体的氧化物主要有 ROS, 由于 ROS 本身性质活跃, 在体内的生物活性不稳定, 常规方法难以定量检测 ROS, 因此常以 ROS 与其他物质的反应产物来作为标志物间接证明氧化应激的存在。

ROS 系统主要包括氧自由基, 如羟自由基、超氧阴离子等, 也包括如过氧化氢等各种非自由基物质。ROS 可通过膜磷脂、蛋白、核酸等氧化细胞成分直接损伤细胞, 也可诱导炎症基因的表达从而间接损伤细胞, 参与细胞炎症反应、细胞凋亡和坏死、组织损伤, 从而对细胞产生许多毒性作用。抗氧化系统包括酶促抗氧化系统和非酶促抗氧化系统。前者主要包括超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-PX) 等, 该系统主要通过催化歧化反应及过氧化反应清除自由基和活性氧而发挥抗氧化作用。后者主要包括抗氧化维生素、氨基酸和金属蛋白质等。这些物质能及时清除过量的氧化剂, 当

抗氧化物减少将形成和加重氧化应激。通常生物体内的氧化代谢会产生少量的自由基,体内的抗氧化系统能及时清除以维持自由基的代谢平衡。但在一些损伤因素的作用下,可诱导体内大量自由基的堆积,细胞中抗氧化保护机制不足时,活性氧产生堆积并对细胞产生毒性,从而产生氧化和抗氧化的不平衡状态。

### 三、儿童 OSAHS 与氧化应激

Lavie<sup>[8]</sup>等根据大量研究结果提出 OSAHS 是一种氧化应激性疾病。有研究已经证实,儿童阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)与氧化应激有关<sup>[9]</sup>。OSAHS 患者中反复发生的间歇性低氧产生类似于缺血-再灌注过程中的病理变化,产生大量的 ROS,进而引起机体氧化应激反应,间歇性缺氧程度越重,引起的氧化应激反应越强<sup>[10]</sup>。Kiroglu<sup>[11]</sup>等通过实验发现患有扁桃体及腺样体肥大的儿童,术前红细胞中超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)和维生素 C(VitC)、维生素 E(VitE)、维生素 A(VitA)、 $\beta$ -胡萝卜素含量均低于正常对照组儿童,而氧化代谢产物丙二醛(MDA)含量高于对照组。扁桃体、腺样体切除术后 1 月,患病组血清中抗氧化剂水平升高,MDA 水平降低。严杨艳<sup>[12]</sup>等采用酶联免疫吸附法(ELISA 法)检测 OSAHS 患儿与健康儿童血浆 8-异前列腺素(8-iso-PGF)水平,研究结果显示 OSAHS 儿童患者血浆中 8-iso-PGF 水平明显高于正常对照者,其水平的高低可以间接反映 OSAHS 的病情和缺氧程度。国外学者 Villa MP<sup>[13]</sup>实验中通过比较 OSAHS 患儿与正常者血中 8-异前列腺素(8-isoprostane)的含量,结果显示 OSAHS 组血清中 8-isoprostane 的含量高于正常组,且其含量与疾病严重程度呈现正相关。

目前为止,大量动物模型研究模拟 OSAHS 慢性间歇低氧病理生理过程也证实,OSAHS 存在氧化应激损伤,且与病理生理密切相关。李亚男<sup>[14]</sup>等通过间歇性吸氧制作小鼠 OSAHS 模型观察小鼠血清中的 MDA、SOD、GSH-PX 的表达水平,结果显示随着造模时间的延长,小鼠 MDA 的水平明显升高,SOD、GSH-PX 水平进行性下降。实验证明 CIH 造成的 OSAHS 可以导致机体氧化应激失衡,且随着低氧时间的延长,机体抗氧化应激能力越弱。

但也有学者持不同态度,Vlasic V<sup>[15]</sup>等研究中显示,OSAHS 患儿与健康对照组呼出气凝集液中尿酸盐的浓度没有显著差异,这些不一致可能与所用氧化应激指标的效能和检测技术及样本量太小有关。

### 四、OSAHS 患者发生氧化应激的机制

OSAHS 患者存在氧化应激,但其机制迄今仍未完全阐明。目前多考虑与其长期、慢性间歇性缺氧(CIH),交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统兴奋性增高及睡眠结构的紊乱有关<sup>[16-17]</sup>。OSAHS 患者通常存在缺氧和再氧合反复交替的特殊状态<sup>[18]</sup>。在低氧阶段,细胞通过自身调节以适应低氧,而再氧合时细胞内氧气急剧增加,可导致体内氧自由基大量产生,导致氧化应激/抗氧化应激失衡。目前已经建立了间断缺氧复氧导致氧化应激增高的动物模型来进一步证实这一机制<sup>[19]</sup>。根据已有研究结果提示 OSAHS 患者交感神经兴奋性增加,可引起明显的能量消耗和组织分解,导致 ROS 产生增多;间断反复缺氧可激活交感-肾上腺髓质系统,导致儿茶酚胺释放增多,茶酚胺在单胺氧化酶的作用下可产生氧自由基。OSAHS 患儿总睡眠时间减少,睡眠片段和睡眠结构紊乱,I、II 期浅睡眠明显增多,III、IV 期深睡眠和 REM 期睡眠缩短,睡眠剥夺后可产生自由基,也可导致氧化应激反应。进一步研究发现 OSAHS 患者 8-异前列腺素(8-isoprostane)的浓度和 REM 期时间占睡眠总时间百分比呈负相关。

### 五、氧化应激与儿童 OSAHS 的并发症

#### 1. 儿童 OSAHS 与心血管系统疾病、炎症反应

儿童阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)与心血管相关疾病密切相关,OSA 加速动脉粥样硬化和内皮功能障碍<sup>[20]</sup>。Yin X<sup>[21]</sup>的试验表明,OSAHS 慢性间歇性低氧(CIH)诱发心血管疾病,可能与氧化损伤有关。间歇性缺氧促进 ROS 的形成,诱导氧化应激。ROS 损伤生物分子,改变细胞功能,促进炎症、内皮功能障碍和心血管疾病发生<sup>[22]</sup>。模拟 OSAHS 患者慢性间歇性缺氧/复氧病理生理过程的的老鼠模型证实,随着间歇低氧循环次数的增多,CIH 引起心肌氧化应激损伤和心室功能下降,内源性抗氧化剂金属硫蛋白水平下降<sup>[20]</sup>。类似研究也证实<sup>[23]</sup> OSAHS 患儿存在内皮功能障碍,而内皮损伤则是动脉粥样硬化的前提。也有学者表明 OSAHS 同时存在慢性系统性炎症,多种促炎因子如 C 反应蛋白、白细胞介素、肿瘤坏死因子、细胞黏附因子等水平升高<sup>[24]</sup>。在 Biltagi MA<sup>[25]</sup>等人的实验中,通过对儿童 OSAHS 组和正常组比较发现,OSAHS 组的 8-isoprostane、白介素 6(interleukin-6, IL-6)水平明显高于对照组,并且和疾病的严重程度、心脏功能障碍程度呈正相关。Han Q<sup>[26]</sup>对大鼠进行间歇性吸氧,造成 OSAHS 模

型,通过观察大鼠丙二醛(MDA)、诱导型中性粒细胞趋化因子-1和脂联素表达水平及心脏损害情况,探讨 OSAHS 造成心脏损害的发病机制。结果显示在间歇性低氧造模的第 4 周,血清丙二醛、诱导型中性粒细胞趋化因子-1 水平明显升高,脂联素水平较正常组下降。而心脏脂联素和胆固醇水平升高,心肌氧化应激和促炎标志物却下降,并可以观察到心肌细胞凋亡、心脏纤维化和肌钙蛋白 I 消失,以上研究证实氧化应激、炎症可能是导致 OSAHS 患儿并发心血管系统疾病的主要机制之一。OSAHS 产生炎症的具体机制尚未完全清楚,大量数据表明间歇性低氧导致的氧化应激是炎症产生的重要因素,ROS 的增多通过缺氧诱导因子-1 激活核转录因子,启动炎症途径<sup>[27]</sup>。氧化应激与炎症关系密切,两者相互作用,氧化应激可启动炎症途径,在心血管疾病中起重要作用;而在炎症过程中,释放大量的 ROS 又是氧化应激的主要来源<sup>[28]</sup>。

2. 神经认知功能障碍:神经精神损害为 OSAHS 的主要并发症之一,认知障碍是其累及神经系统的一个常见表现。目前有证据表明,氧化应激在神经退行性疾病的发生和发展过程中起重要作用,氧自由基还可引起神经原纤维缠结,损伤神经递质系统<sup>[29]</sup>。研究动物模型发现,OSAHS 患者反复出现夜间间断低氧可导致大脑额叶颞叶及海马等与认知精神活动密切相关的脑区损害,从而表现出记忆力下降判断力降低等<sup>[30]</sup>。国内研究<sup>[31]</sup>发现,儿童 OSAHS 患者言语智商及操作智商偏低,而其血浆腺苷水平升高,提示可能是 OSAHS 儿童发生认知功能障碍的重要机制。我们推测氧化应激可能是 OSAHS 患者认知功能障碍的分子机制,目前国内外儿童相关研究报道较少,氧化应激与神经系统损伤之间的研究越来越受到重视。

3. 微量元素浓度改变:OSAHS 是儿童时期常见疾病,会引起儿童微量元素浓度改变,对儿童的生长发育造成严重伤害。研究发现,轻、中、重组 OSAHS 患儿钙、铁、锌含量均低于正常对照组<sup>[32]</sup>。有学者<sup>[33]</sup>对 40 例轻中度 OSAHS 患者与 20 例正常对照组血中微量元素锌(Zn)、铜(Cu)、铁(Fe)、红细胞硒(Se),氧化应激状态和血浆高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )多项指标进行观察,结果发现与对照组比较,实验组血 Zn、Se 浓度降低,Cu、Fe 浓度升高,血浆 hs-CRP、TNF- $\alpha$  和 MDA 浓度明显升高,GSH-PX、SOD 活性降低,得出结论为 OSAHS 患者体内微量元素的浓度异常可

能反映了氧化损伤和炎症反应,导致 OSAHS 及并发症发生,但目前相关机制并不明确。

近年大量研究证实 OSAHS 患者存在氧化应激,并可导致多器官、多系统损害,引起各种并发症。CIH 及其引起的氧化应激在 OSAHS 引起机体损害中起关键作用。但并非所有研究结果均能证实儿童 OSAHS 患者存在氧化应激反应,在今后的研究中,需扩大样本量,确立特异性和敏感性高的氧化应激指标和采用更先进的方法来判定氧化应激反应。另外,OSAHS 产生氧化应激致靶器官损伤的具体机制有待于进行更为深入的研究。随着研究的深入及科学领域的发展,对 OSAHS 与氧化应激作用机制的了解不断深入,将会为儿童 OSAHS 的临床治疗提供新思路。

## 参考文献

- 1 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.
- 2 林镒,李旭,田莉. 氧减指数在判断儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征低氧程度的作用分析[J]. 中华临床医师杂志,2013,7(18):8441-8442.
- 3 李继泉,柳伟,彭韶平. 多导睡眠监测在儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征手术治疗效果观察中的应用[J]. 中国当代医药,2013,20(28):193-194.
- 4 常丽,吴建新,杜军保. 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征临床特点的分析[J]. 中国医刊,2010,45(8):27-29.
- 5 Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome [J]. Pediatrics,2012,130(3):e714-e755.
- 6 Aurora RN, Zak RS, Karipoot A, et al. Practice parameters for the respiratory indications for polysomnography in children [J]. Sleep,2011,34(3):379-388.
- 7 蔡姗姗,周燕. OSAHS 与氧化应激及其相关并发症的最新研究进展 [J]. 临床医学工程,2012,19(10):1860-1862.
- 8 Lim PS, Chen WC, Wu MY, et al. Increased oxidative stress in hemodialysis patients with high risk for sleep apnea syndrome [J]. Blood Purif,2009,28(2):144-149.
- 9 Malakasioti G1, Alexopoulos E, Befani C, et al. Oxidative stress and inflammatory markers in the exhaled breath condensate of children with OSA [J]. Sleep Breath, 2012, 16(3):703-708.
- 10 Lurie A. Inflammation, oxidative stress, and procoagulant and thrombotic activity in adults with obstructive sleep ap-

- nea[J]. *Adv Cardiol*, 2011, 46: 43–66.
- 11 Kiroglu AF, Noyan T, Oger M, et al. Oxidants and antioxidants in tonsillar and adenoidal tissue in chronic adenotonsillitis and adenotonsillar hypertrophy in children[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2006, 70(1): 35–38.
  - 12 严杨艳, 刘国钧, 凡启军, 等. 儿童 OSAHS 患者氧化应激状态的研究[J]. *医学研究杂志*, 2012, 41(12): 61–64.
  - 13 Villa MP, Supino MC, Fedeli S, et al. Urinary concentration of 8-isoprostane as marker of severity of pediatric OSAS[J]. *Sleep Breath*, 2014, 17. [Epub ahead of print]
  - 14 李亚男, 陈锐, 刘辉玉, 等. 间歇低氧小鼠血清氧化应激指标的变化及 N-乙酰半胱氨酸的治疗作用[J]. *江苏医药*, 2011, 37(4): 387–389.
  - 15 Vlasic V, Trifunovic J, Cepelak I, et al. Urates in exhaled breath condensate of children with obstructive sleep apnea[J]. *Biochem Med (Zagreb)*, 2011, 21(2): 139–144.
  - 16 Gilmartin GS, Lynch M, Tamisier R, et al. Chronic intermittent hypoxia in humans during 28 nights results in blood pressure elevation and increased muscle sympathetic nerve activity[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299(3): H925–H931.
  - 17 张颖, 王继华. OSAHS 病因的研究进展[J]. *中国现代医药杂志*, 2010, 12(2): 120–122.
  - 18 Phillips CL, O'Driscoll DM. Hypertension and obstructive sleep apnea[J]. *Nat Sci Sleep*, 2013, 5: 43–52.
  - 19 刘辉玉, 陈锐, 李亚男. 慢性间歇低氧对小鼠海马 CA1 区神经元自噬的影响[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2011, 34(6): 467–469.
  - 20 Tauman R, Lavie L, Greenfield M, et al. Oxidative stress in children with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Clin Sleep Med*, 2014, 10(6): 677–681.
  - 21 Yin X, Zhou S, Zheng Y, et al. Metallothionein as a compensatory component prevents intermittent hypoxia-induced cardiomyopathy in mice[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2011, 277(1): 58–66.
  - 22 Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link[J]. *Eur Respir J*, 2009, 33(6): 1467–1484.
  - 23 Kheirandish – Gozal L, Bhattacharjee R, Gozal D. Autonomic alterations and endothelial dysfunction in pediatric obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Med*, 2010, 11(7): 714–720.
  - 24 McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(8): 692–700.
  - 25 Biltagi MA, Maguid MA, Ghafar MA, et al. Correlation of 8-isoprostane, interleukin-6 and cardiac functions with clinical score in childhood obstructive sleep apnoea[J]. *Acta Paediatr*, 2008, 97(10): 1397–1405.
  - 26 Han Q, Yeung SC, Ip MS, et al. Cellular mechanisms in intermittent hypoxia-induced cardiac damage in vivo[J]. *Physiol Biochem*, 2014, 70(1): 201–213.
  - 27 Nanduri J, Yuan G, Kumar GK, et al. Transcriptional responses to intermittent hypoxia[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2008, 164(1–2): 277–281.
  - 28 董万里, 王海播, 马利军, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与氧化应激研究进展[J]. *中国综合临床*, 2013, 29(6): 670–672.
  - 29 李龙, 余勤, 张佳宾, 等. 氧化应激与重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者认知障碍的关系[J]. *临床荟萃*, 2013, 28(11): 1232–1234.
  - 30 王红阳, 韩晓庆, 赵雅宁, 等. 重度间歇低氧大鼠学习记忆功能与氧化应激的关系[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(1): 24–28.
  - 31 严杨艳, 凡启军, 刘国钧, 等. 儿童 OSAHS 血浆腺苷水平及认知障碍的研究[J]. *医学研究杂志*, 2013, 42(3): 76–79.
  - 32 叶红涛, 杨玉先, 池晓群, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征儿童生长发育迟缓的临床分析[J]. *当代医学*, 2013, 19(24): 87–88.
  - 33 Chen PC, Guo CH, Tseng CJ, et al. Blood trace minerals concentrations and oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Nutr Health Aging*, 2013, 17(8): 639–644.

## • 消息 •

### 第十六期中国大陆-香港小儿腔镜外科手术演示及学习班通知

山西省儿童医院和香港大学玛丽医院受 SK Yee Medical Foundation 资助, 定于 2015 年 10 月 16 日至 18 日在山西省儿童医院举办“第十六期中国大陆-香港小儿腔镜外科手术演示及学习班”。我们将邀请国际著名小儿外科专家香港大学副校长谭广亨教授以及国内著名小儿腔镜外科专家授课, 对小儿微创领域的新技术、新进展做专题报告并进行手术演示, 欢迎广大对小儿微创外科有兴趣的学员参加。①授课内容: 小儿微创外科的发展现状及发展前景; 腹腔镜胸腔镜在小儿肝胆、肛肠、普胸、泌尿外科疾病的临床应用; 微创外科病人的围手术期管理。②联系人: 席红卫, 电话: 13934603226, E-mail: xihongwei148@sina.com; 任红霞, 电话: 18003518229; 崔强强, 电话: 13935123429。