

· 综 述 ·

Leptin 和 Ghrelin 在 OSAHS 发病机制中的作用

田小梅 综述, 陈梅晔[△] 审校

(桂林医学院第一附属医院, 广西桂林 541004)

关键词: 睡眠呼吸暂停, 阻塞性; 肥胖症; 瘦素; 胃促生长素

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.01.035

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)01-0087-03

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea symptom, OSAHS) 是由于睡眠时反复发生上气道塌陷、肌张力下降、气流受阻引起的具有特征性的呼吸暂停和低通气, 从而引起机体发生一系列病理生理改变的临床综合征。典型者每晚可发生 100~600 次, 伴随以觉醒作为呼吸重建, 并导致反复发作的低氧血症、高碳酸血症及睡眠结构紊乱, 引起组织器官缺血、缺氧, 继而引起多器官多系统功能不全或障碍^[1]。OSAHS 的病理生理学相当复杂, 其发病机制尚未完全明确, 研究表明与神经内分泌因素密切相关, 其中瘦素 (Leptin)、Ghrelin 起重要作用^[2]。因此, 全面了解 Leptin、Ghrelin 和 OSAHS 之间的关系, 为临床诊断和治疗 OSAHS 提供新的作用靶点。

1 Leptin

1.1 Leptin 及其化学结构 Leptin 是由 ob 基因编码、脂肪细胞分泌的一种循环型肽类激素, 由 167 个氨基酸组成的分泌型蛋白质, 相对分子质量约 14~16 kD, 它主要由白色脂肪组织产生, 进入血循环后, 游离或与瘦素结合蛋白结合, 通过多种组织及多种形式的瘦素受体, 作用于包括中枢和外周的多个位点, 影响机体多个生理系统及代谢通路。瘦素受体属于 I 类细胞因子受体, 目前认为至少有 5 种同分异构体, 广泛地表达在机体各种组织、器官中, 其中最重要的是在下丘脑表达的长型瘦素受体^[3-5]。

1.2 Leptin 的生理作用 Leptin 对脂肪代谢的作用主要通过以下 3 个方面: (1) 通过作用于下丘脑的受体, 抑制食欲, 减少食物的摄取; (2) 增加交感神经活性, 导致外周去甲肾上腺素的释放增加, 激活脂肪细胞膜上的肾上腺素能受体, 使大量储存的能量以热能的形式释放, 增加能量消耗, 降低体脂; (3) 通过抑制脂肪合成酶的限速酶——乙酰辅酶 A 羧化酶基因的表达而抑制脂肪合成。

Leptin 对呼吸的影响, Leptin 不仅局限于对于脂代谢的调节, 它对呼吸系统有更为直接的作用。对 ob 小鼠的瘦素替代试验表明, 瘦素既是肺的生长因子, 又是控制呼吸中枢的神经体液调节因子, 还是一种强有力的呼吸驱动剂。生理条件下, 一方面, 瘦素通过交感神经系统实现其调节胃肠运动、内脏血流等效应; 另一方面, 通过交感神经系统末梢分布于白色脂肪组织, 投射到前脑下丘脑核和前脑非下丘脑核, 从而形成完整的神经内分泌调节环路。

1.3 Leptin 对睡眠的影响 Leptin 主要在深度睡眠中释放。已证实 OSAHS 患者血浆瘦素水平增高, 有学者发现单纯肥胖时, 血清瘦素水平会有所升高, 当出现 OSAHS 后, 随着阻塞性睡眠呼吸暂停次数的增加, 瘦素水平将进一步升高^[6-7]。由此推测 OSAHS 患者可能由于某种原因存在瘦素抵抗, 使瘦素不

能发挥正常的生理功能, 并与其他脂肪细胞因子相互作用, 导致脂肪分布失衡, 产生向心性肥胖。过多的脂肪沉积于上气道, 使呼吸道变窄和舒张功能下降, 从而诱导 OSAHS 的发生。此外, 随着胸、腹部的脂肪分布增加可以导致肺容积缩小, 可独立导致上气道塌陷, 诱发 OSAHS 的发生。随着肥胖程度的增加, 脂肪在以上部位堆积程度会逐步增加。研究表明, 血清中 Leptin 的浓度变化与体质量指数 (body mass index, BMI)、肥胖及间歇性缺氧密切相关, 且通过持续气道正压 (continuous positive airway pressure, CPAP) 治疗后患者血清 Leptin 水平变化不大, 继而提出将 BMI 作为预估血清 Leptin 水平的唯一指标^[8]。多项研究表明, OSAHS 患者颈围、BMI、鼾声大小以及呼吸紊乱指数 (apnea hypopnea index, AHI) 均显著高于普通人, 且 AHI 与体质量呈正相关, 鼾声与颈围呈正相关。但也有学者发现患有 OSAHS 的肥胖患者的血清瘦素水平与对照组的肥胖人群并没有差异^[9-10]。故关于瘦素在 OSAHS 中的作用有待更进一步的研究。

2 Ghrelin

2.1 Ghrelin 及其结构 Ghrelin 是迄今发现的唯一一种生长激素促分泌素受体 (growth hormone secretagogue receptor, GHS-R) 的内源性配体, 在 1999 年由 Kojima 等利用免疫组织化学的方法从小鼠和人的胃内分泌细胞及下丘脑弓状核 (ARC) 中分离出来, 因其能促进生长激素释放而命名。Ghrelin 是由 28 个氨基酸组成的 3 位丝氨酸酰基化的多肽, 人和大鼠的 Ghrelin 前体都是由 117 个氨基酸组成的多肽, 同源性高达 82.9%。Ghrelin 前体 N 端之前的 23 个氨基酸具有分泌信号肽特征, 从第 24 位甘氨酸到第 51 位的 28 个氨基酸为 Ghrelin 序列。Ghrelin C 末端的 PR 结构 (脯氨酸-精氨酸) 为识别部位, N 端第 3 位的丝氨酸残基被疏水的 n 辛酰基 (n-octanoyl group) 修饰, 辛酰基对于维持 Ghrelin 的活性是必需的^[11]。

2.2 Ghrelin 的受体分布及生物学功能 Ghrelin 受体 (GHS-R) 为 G 蛋白耦联受体, 主要的 G 蛋白为 Gq 蛋白。人类 GHS-R 基因位于染色体 3q26.2, 由 2 个编码跨膜肽链的外显子和分割外显子的一个内含子所组成, 通过对该基因重组修饰产生 2 个 GHS-R 亚型, 即 GHS-R1a 和 GHS-R1b。GHS-R1a 是 GHS-R 的完整功能形式, 即与 Ghrelin 结合的形式, GHS-R1b 是未经过拼接的 Ghrelin 受体。Ghrelin 主要由胃底分泌, 后来发现下丘脑、肠道、肾脏和胎盘也有少量 Ghrelin 分泌。其受体在脑、心脏、肺、胰腺、肠、脂肪组织及肾脏中都有分布, 并具有不同亚型。由于 Ghrelin 及其受体在肺组织的表达, 推测其可能具备相应的功能而发挥作用, 学者们对于 Ghrelin 功能进行了广泛的研究。

如此广泛的受体分布决定了 Ghrelin 具有广泛的生物学

[△] 通讯作者, Tel: 13307837992; E-mail: chenmx@gilmc.edu.cn.

效应。它具有多种生物学功能,如刺激生长激素释放、增加食欲、调节能量平衡、促进胃酸分泌和胃蠕动等。研究表明,Ghrelin 在调节脂肪代谢及能量的储存方面起着重要的作用,甚至可以在活体外促进脂肪形成^[12-14]。Ghrelin 也有调节睡眠的作用,可能还参与了睡眠-觉醒模式的调节。

2.3 Ghrelin 与 OSAHS 高脂饮食下 Ghrelin 表达和释放减少与能量摄入过多和肥胖的发生密切相关。有研究证实高脂饮食诱导的肥胖大鼠可通过降低胰岛素敏感性来减少 Ghrelin 的表达。肥胖大鼠经过低脂干预后,可改善胰岛素敏感性从而增加胃内 Ghrelin 的表达。高脂饮食诱导的肥胖抵抗大鼠胃内 Ghrelin 表达低于对照组,故认为肥胖抵抗产生的原因之一是 Ghrelin 的低表达限制了能量摄入。有学者认为 OSAHS 患者血浆 Ghrelin 水平明显增高,且随着 OSAHS 严重程度的增高呈现不断增高的趋势^[15]。但也有研究证实 OSAHS 患者血浆 Ghrelin 水平低于正常,Ghrelin 可能在 OSAHS 的发生、发展中起到重要作用,但其与 OSAHS 之间的确切关系还不清楚^[16]。Ghrelin 对 OSAHS 作用的机制、对呼吸功能及睡眠影响如何,以及它对肺有何局部作用等尚需进一步研究明确。

3 肥胖与 OSAHS

肥胖对 OSAHS 的影响主要表现为以下 3 点:(1)肥胖可引起上气道周围软组织结构的改变。特征性的颅面解剖形态异常如下颌后缩、舌骨下移、舌及软腭增大等是睡眠中上气道易于阻塞的重要因素。肥胖使颈部脂肪沉积增加,上气道影像学检查也发现肥胖患者的后咽壁横截面积明显减少,在睡眠时引起上气道充填和阻塞。研究证实,肥胖对上气道结构的影响主要表现为较长的软腭及软腭后气道的狭窄为 OSAHS 患者的共同特征,其中肥胖型 OSAHS 患者软腭的增大较非肥胖型患者更加明显,并且引起上气道更大程度的狭窄;在肥胖型 OSAHS 患者,舌骨向前移位与肌群(颈舌肌为主)的代偿活动增强有关;下颌相对于上颌更后缩,是舌咽部狭窄的重要因素,也是 OSAHS 易感性的解剖基础^[17]。(2)肥胖对呼吸功能的影响。肥胖可以对呼吸功能造成许多影响。多数研究肥胖对肺功能的影响以 BMI 作为衡量标准,肺功能受限不仅取决于肥胖的程度,还和腹型肥胖的存在密切相关。肥胖和颈短粗者,颈部过多脂肪堆积,上呼吸道相对狭窄,且脂肪比肌肉弹性差,易导致功能性的呼吸道狭窄;肥胖时腹部脂肪增多,横膈上抬、胸壁弹性减弱、上气道阻力增加等因素使肺活量、肺总量减小,呼吸功增加;严重的肥胖患者常常因通气灌注比例失调引起低氧血症和肺泡动脉氧分压差增加。体质量显著减轻后,OSAHS 患者的睡眠呼吸紊乱、低氧血症、睡眠片断化及白天嗜睡症状均有不同程度的改善。过多的身体脂肪对于肺功能有很大的影响,最明显的是呼气量减少,FEV1(1 s 内用力呼气量)/用力肺活量(FVC)率升高。在轻、中度肥胖者,肺活量、肺总量、功能残气量可维持正常水平,而在病态的肥胖者中,它们的下降幅度可达 30%。严重肥胖者由于通气/血流比不匹配,常伴有低氧血症,肺泡动脉氧梯度增加^[18]。总之,肥胖者由于胸廓顺应性下降、上气道阻力增加、肺弹性异常、肺阻力增加、气道阻力增加以及膈肌位置异常等因素,使得呼吸做功增加,加重机体缺氧,睡眠时上呼吸道肌群松弛,更易发生梗阻。(3)肥胖对神经内分泌的影响。肥胖患者存在多种神经内分泌的改变,研究证实 OSAHS 患者 Leptin 和 Ghrelin 的调节发生了改变,肥胖引起瘦素水平显著升高,但肥胖不是引起 Leptin 和 Ghrelin 改变的惟一因素。另外,OSAHS 患者往往因为睡眠剥夺、白天嗜睡以及新陈代谢的异常而加重肥胖。

肥胖是 OSAHS 公认的病因之一,是流行病学惟一可逆的首要危险因素,肥胖患者 OSAHS 的发病率是普通人的 12~30 倍,大约 70% OSAHS 患者同时存在肥胖^[19]。有研究认为,BMI 和 AHI 呈正相关,即肥胖者更易患 OSAHS。一般认为,凡是能引起能量平衡长期失调的因素都可以引发肥胖。这些因素包括高脂饮食、缺少身体锻炼、基础代谢率低下及胰岛素抵抗等,而 OSAHS 合并肥胖的原因则更为复杂。近年来有学者提出,肥胖与 OSAHS 之间有共同的遗传易感因素,能够引起肥胖的遗传多态基因可导致 OSAHS 发生,而能够调控通气、上气道肌肉功能和睡眠质量的基因同样具有肥胖基因的特征。肥胖引起睡眠呼吸紊乱的作用机制已基本明确^[20],但与其他神经内分泌因素的共同作用如何尚有待进一步研究,以明确 OSAHS 的发病机制,并为诊断和治疗提供依据。

4 Leptin 和 Ghrelin 与肥胖的相关关系

在肥胖的发生和发展中存在多种肥胖因子的相互作用,其中包括 Leptin 和 Ghrelin。Leptin 通过 OB-Rb 介导,OB-R 主要在下丘脑调节摄食行为的核团表达,包括弓型核、室旁核等。神经肽 Y(NPY)是由下丘脑弓型核神经元分泌和产生,主要作用是刺激进食和抑制产热来达到能量平衡。当食物缺乏时,血中瘦素减少,下丘脑的神经活动出现两种情况:能刺激食欲的 NPY 分泌增加;能阻止饥饿感的促黑素(α -MSH)分泌受抑制。有学者发现长期给大鼠注入瘦素可降低下丘脑 NPY mRNA 的表达和下丘脑 NPY 的释放,表明瘦素与下丘脑的 OB-R 结合后可能通过抑制 NPY 的合成和释放来实现其调节体质量的作用。总之,瘦素调节体脂的途径有 3 种:(1)抑制食欲,减少能量摄取;(2)抑制脂肪合成;(3)增加能量消耗^[21]。

Ghrelin 也有促进摄食、减弱代谢的作用。近年来才有学者开始研究血清 Ghrelin 对 Leptin 的负影响。研究发现,Ghrelin 在某种程度上可以被认为是瘦素的拮抗剂。Ghrelin 能剂量依赖性减弱 Leptin 对摄食的抑制作用,给予 Ghrelin 后可引起 Leptin mRNA 表达增加,并抵消 Leptin 引起的 NPY mRNA 表达下降;另一方面也能下调 Ghrelin 的表达,并抑制 Ghrelin 引起的 Ca^{2+} 内流,进而抑制食欲。有学者认为 Ghrelin 对 OSAHS 的作用必须与肥胖相关。Ghrelin 是生长激素促分泌受体的内源性配体,有研究证实 OSAHS 合并代谢综合征(metabolic syndrome,MS)患者血清中 Ghrelin 水平下降^[22],高脂饮食下胃促生长素表达和释放减少与能量摄入过多和肥胖的发生密切相关。

5 Leptin、Ghrelin 和肥胖与 OSAHS 相关研究

新近研究表明,睡眠不足可导致 BMI 增加,血清 Leptin 水平减少,并且能够使 Ghrelin 分泌增加。而血清 Leptin 水平降低对 NPY 的抑制减弱,从而食欲增加,能耗减少;Ghrelin 分泌增加则增强食欲和饥饿感,二者均可导致肥胖的发生和加重。Leptin 和 Ghrelin 参与肥胖的发生、发展,而 OSAHS 则加重肥胖。大量证据表明肥胖患者尤其腹型肥胖的患者更易引起代谢综合征,患 OSAHS 的危险性增高,故研究 OSAHS 患者血清 Leptin 和 Ghrelin 水平的变化有重大意义,明确 Leptin 和 Ghrelin 在 OSAHS 发病中所起的作用将为 OSAHS 的临床诊断和治疗提供新的方法。

OSAHS 是全身多系统疾病的危险因素,为其他许多疾病的共同病理基础,可引起白天嗜睡、高血压、糖尿病、心脑血管并发症乃至多脏器的损害,严重影响患者的生活质量和寿命,具有相当大的潜在危险^[23],其诊断和治疗日益得到人们的重视。然而,OSAHS 发病机制复杂,各项因素之间又互为条

件,互相影响,其病因一直存在一些争议。在治疗中常用到的 CPAP,虽然可以改善部分 OSAHS 患者的夜间呼吸紊乱、睡眠破碎及缺氧等相关症状,提高患者的生活质量^[24],但是长期应用的效果和不良反应仍有待进一步的研究。另外,肥胖外科手术治疗效果也存在诸多不确定性^[25],其他一般治疗如使用药物、减肥、改变睡姿及控制烟酒等措施并未取得良好效果。在今后的研究工作中应更进一步了解影响 OSAHS 的因素及其相互作用,以利于临床治疗方法的改进和创新。

参考文献:

- [1] Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(3): 303-309.
- [2] Lanfranco F, Motta G, Minetto MA, et al. Neuroendocrine alterations in obese patients with sleep apnea syndrome [J]. *International Journal of Endocrinology Volume*, 2010, 11(4): 474-518.
- [3] Bluher S, Christos S, Mantzoros. Leptin in humans: lessons from translational research [J]. *Clin Nutr*, 2009, 89(1): 91-93.
- [4] Farooqi IS, O' Rahilly S. Leptin : a pivotal action of human energy homeostasis [J]. *Clin Nutr*, 2009, 89(1): 98-101.
- [5] Williams KW, Scott MM, Elmquist JK, et al. From observation to experimentation : leptin regulation in the mediobasal hypothalamus [J]. *Clin Nutr*, 2009, 89(1): 88-90.
- [6] Bluher S, Mantzoros CS. Leptin in humans; lessons from translational research [J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89(1): 1-7.
- [7] Hanaoka M, Yu X, Urushihata K, et al. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms in obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Chest*, 2008, 133(1): 79-85.
- [8] Drummond M, Guimares JT. Auto adjusting-CPAP effect on serum Leptin concentrations in obstructive sleep apnoea patients [J]. *BMC Pulmonary Medicine*, 2008, 8(1): 21-24.
- [9] Schmoller A, Voss M, Gehring H, et al. Short hypoxia does not affect plasma leptin in healthy men under ruglycemic clamp conditions [J]. *International J Endocrinology Volume*, 2009, 20(5): 698-700.
- [10] Grabska-Kobylecka I, Kobylecki A, Bialasiewicz P, et al. No evidence of enhanced oxidant production in blood obtained from patients with obstructive sleep apnea [J]. *Journal of Negative Results in Bio Medicine*, 2008, 11(1): 7-10.
- [11] Sallam HS, Chen JD. The prokinetic face of ghrelin [J]. *International Journal of Peptides Volume*, 2010, 49(3): 303-305.
- [12] Rodriguez A, Gomez-Ambrosi J, Catalan V, et al. "Acylated and desacyl ghrelin stimulate lipid accumulation in human visceral adipocytes" [J]. *International J Obesity*, 2009, 33(5): 541-552.
- [13] Mano-Otagiri A, Ohata H, Iwasaki-Sekino A, et al. "Ghrelin suppresses noradrenaline release in the brown adipose tissue of rats" [J]. *J Endocrinology*, 2009, 201(3): 341-349.
- [14] Ghrelin OU. Metabolic disorders [J]. *Current Protein and Peptide Science*, 2009, 10(1): 2-7.
- [15] Pulkkinen L, Ukkola O, Kolehmainen M, et al. Ghrelin in diabetes and metabolic syndrome [J]. *International Journal of Peptides Volume*, 2010, 24(7): 894-896.
- [16] 朱黎容, 肖永龙, 张德平. Ghrelin 在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并代谢综合征患者中变化及意义 [J]. *国际呼吸杂志*, 2009, 29(2): 272-275.
- [17] 陈燕, 张湘燕, 叶显伟. 肥胖、上气道形态及颅面结构与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的相关性研究 [J]. *贵州医药*, 2010, 2, 34(2): 245-247.
- [18] Ochs-Balcom HM, Grant BJ, Muti P et al. Pulmonary function and abdominal adiposity in the general population [J]. *Chest*, 2006, 129(7): 853-854.
- [19] Daltrol C, Gregorio PB, Alves E, et al. Prevalence and severity of sleep apnea in a group of morbidly obese patients [J]. *Obesity Surgery*, 2007, 17(7): 809-814.
- [20] Leinum CJ, Dopp JM, Pharm D, et al. Sleep disordered breathing and obesity: pathophysiology, complications and treatment [J]. *Nutr Clin Pract*, 2009, 24(6): 675-680.
- [21] Chee MJ, Myers MG, Price CJ, et al. Neuropeptide Y suppresses anorexigenic output from the ventromedial nucleus of the hypothalamus [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(9): 3380-3383.
- [22] Ursavas A, Ilcol YO, Nalci N, et al. Ghrelin, leptin, adiponectin, and resistin levels in sleep apnea syndrome; Role of obesity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 18(3): 345-347.
- [23] Zamarron C, Garc Paz V, Riveiro A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is a systemic disease. Current evidence [J]. *European Journal of Internal Medicine*, 2008, 19(6): 390-398.
- [24] Carneiro G, Togeiro SM, Hayashi LF, et al. Effect of continuous positive airway pressure therapy on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and 24-h blood pressure profile in obesemen with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *American Journal of Physiology*, 2008, 295(2): 380-384.
- [25] NB. Powell Contemporary surgery for obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, 2009, 2(3): 107-114.