

- 2011,37(9):774-778.
- [8] El-Hariri MA, Gouhar GK, Ali M, Refat integrated PET/CT in the preoperative staging of lung cancer; a prospective comparison of CT, PET and integrated PET/CT[J]. Egypt J Radiol Nuclear Med, 2012, 43(4): 613-621.
- [9] Lin M, Ambati C. The management impact of clinically significant incidental lesions detected on staging FDG PET-CT in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): An analysis of 649 cases [J]. Lung Cancer, 2012, 76(3): 344-349.
- [10] Zhao L, He ZY, Zhong XN, et al. (18)FDG-PET/CT for detection of mediastinal nodal metastasis in non-small cell lung cancer: A meta-analysis [J]. Surg Oncol, 2012, 21(3): 230-236.
- [11] Evangelista L, Rubello D, Saladini G. Can FDG PET/CT monitor the response to hormonal therapy in breast cancer patients? [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 39(3): 446-449.
- [12] de Bazelaire C, Groheux D, Chapellier M, et al. Breast inflammation: Indications for MRI and PET-CT [J]. Diagn Interv Imaging, 2012, 93(2): 104-115.
- [13] De Iaco P, Musto A, Orazi L, et al. FDG-PET/CT in advanced ovarian cancer staging: Value and pitfalls in detecting lesions in different abdominal and pelvic quadrants compared with laparoscopy [J]. Eur J Radiol, 2011, 80(2): e98-103.
- [14] 赵春雷, 陈自谦, 钱根年, 等. 利用全身 18F-FDG PET/CT 查找不明原因的颈部淋巴结转移癌原发灶[J/OL]. 功能与分子医学影像学: 电子版, 2012, 1(2): 92-96.
- [15] 王颖, 李亚明, 尹雅芙, 等. 18F-FDG PET/CT 对检出恶性腹腔积液患者原发癌灶的临床价值[J]. 中国医学影像技术, 2012, 28(12): 2193-2196.
- [16] Tatli S, Gerbaudo VH, Feeley CM, et al. PET/CT-guided Percutaneous Biopsy of Abdominal Masses: Initial Experience [J]. J Vasc Interv Radiol, 2011, 22(4): 507-514.
- [17] Feigen M, Lee ST, Lawford C, et al. Establishing locoregional control of malignant pleural mesothelioma using high-dose radiotherapy and F-18-FDG PET/CT scan correlation [J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2011, 55(3): 320-332.
- [18] 张倩. PET/CT 肺部成像过程中的衰减校正和分割方法的研究[D]. 昆明: 昆明理工大学, 2013.
- [19] Tinsu P, Ph D, Habib Z, et al. Attenuation Correction Strategies for Positron Emission Tomography/Computed Tomography and 4-Dimensional Positron Emission Tomography/Computed Tomography [J]. PET Clinics, 2013, 8: 37-50.
- [20] Suenaga Y, Kitajima K, Aoki H, et al. Respiratory-gated 18F-FDG PET/CT for the diagnosis of liver metastasis [J]. Eur J Radiol, 2013, 82(10): 1696-1701.
- [21] 刘大鹏, 卢虹冰, 漆家学, 等. 基于多小波变换的医学图像融合算法研究[J]. 中国医学物理学杂志, 2011, 28(3): 2637-2643.
- [22] 许全盛, 李昕, 谢康宁. 基于多孔小波融合的 PET/CT 图像增强及其评价[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(20): 3948-3952.
- [23] 刘迎辉, 姜威, 魏戈. 基于非亚采样 Contourlet 变换的 PET/CT 图像融合[J]. 光学技术, 2010, 36(1): 121-125.
- [24] 徐子海, 廖福锡, 贺志强, 等. 基于外部定位框的 PET 和 CT 图像异机融合方法[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(6): 1304-1306.
- [25] 李爽. 基于克隆选择算法的 PET-CT 医学图像融合的实现[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工程大学, 2008.

(收稿日期: 2014-11-13 修回日期: 2015-01-04)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.14.042

慢性阻塞性肺疾病抗炎治疗研究新进展*

黄冬妹 综述, 何志义[△] 审校

(广西医科大学附属第一医院呼吸内科, 南宁 530021)

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 治疗; 研究进展

[中图分类号] R563.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)14-1982-04

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是以持续气流受限为特征的可以预防和治疗的疾病,其气流受限多呈进行性发展,与气道和肺组织对香烟烟雾等有害气体或颗粒的异常慢性炎症反应有关。2013年更新的COPD全球倡议指南强调COPD的本质是肺部的慢性炎症反应^[1]。目前COPD抗炎治疗的主要药物是糖皮质激素,但近年来发现许多患者存在糖皮质激素抵

抗^[2]。因此需要研发新的药物治疗COPD的肺部和气道炎症,目前研究较多的药物主要有减轻糖皮质激素抵抗的药物、抑制炎症介质释放的药物、酶抑制剂以及其他减轻炎症反应的药物。本文就以上抗炎药物的研究进展综述如下。

1 减轻糖皮质激素抵抗的药物

1.1 茶碱 研究发现,部分COPD患者存在糖皮质激素抵

抗,使得激素的抗炎作用得不到充分的发挥。糖皮质激素抵抗的机制可能与氧化应激引起的组蛋白去乙酰化酶 2(HDAC2)表达减少和活性降低相关^[3]。因此,提高 HDAC2 的表达和活性对于增强糖皮质激素的抗炎作用具有重要价值。研究表明,口服低剂量的茶碱能够提高 COPD 患者肺泡巨噬细胞 HDAC2 的表达和活性,从而减轻糖皮质激素抵抗^[4]。在降低 COPD 患者痰液炎症细胞和炎症介质方面,低剂量茶碱与吸入糖皮质激素联合用药比单独用药效果更明显^[5]。由此推测低剂量茶碱能够减轻 COPD 患者的糖皮质激素抵抗。近年研究证明,低剂量茶碱的抗炎作用与磷酸二酯酶的抑制无关,而可能与磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)活性的抑制有关。而抑制磷酸二酯酶与茶碱的不良反​​应密切相关,因此研发不具有磷酸二酯酶抑制作用的茶碱衍生物对 COPD 的抗炎治疗有重要价值。

1.2 其他减轻糖皮质激素抵抗的药物 有研究显示,三环抗抑郁去甲替林可通过抑制 PI3K- δ ,提高 HDAC2 的表达减轻糖皮质激素抵抗而间接发挥抗炎作用^[6],其作用与 PI3K- δ 抑制剂相似。亦有研究认为抗氧化剂萝卜硫素也能够提高香烟烟雾暴露小鼠和 COPD 患者巨噬细胞 HDAC2 的活性和表达,从而减轻糖皮质激素抵抗^[7]。总之减轻糖皮质激素抵抗可提高抗炎治疗效果,针对激素抵抗的治疗是 COPD 抗炎治疗的重要部分。深入探讨 COPD 患者糖皮质激素抵抗的机制对于将来研发新的抗炎药物具有重要指导意义。

2 抑制炎症介质释放的药物

2.1 大环内酯类药物 大环内酯类药物作为广谱抗菌药物,其主要是通过抑制细菌蛋白合成发挥抗菌作用,近年来研究发现它具有非抗菌性抗炎作用。研究显示,低剂量大环内酯类药物能够减少人支气管上皮细胞促炎介质的释放^[8],体外试验表明,大环内酯类药物能明显抑制 COPD 患者痰液细胞释放细胞因子和趋化因子^[9]。在 COPD 患者,长期服用大环内酯类药物能够有效减少 COPD 患者急性加重次数^[10]。这些研究表明,大环内酯类药物具有一定的抗炎作用,但是具体的机制尚不完全清楚。而研究红霉素抗炎作用机制时发现,红霉素可能通过提高 HDAC2 的表达,抑制香烟烟雾暴露下人巨噬细胞 NF- κ B 的活性,从而减少了炎性因子的表达而发挥抗炎作用^[11]。另外,研究还发现红霉素能够通过上调 HDAC2 的表达从而减轻氧化应激下 THP-1 细胞的糖皮质激素抵抗而间接发挥抗炎作用^[12]。越来越多证据表明大环内酯类药物在 COPD 慢性气道炎症中起到重要的抗炎作用,但考虑到大环内酯类药物属于抗菌药物,长期服用可能会引起细菌耐药性,因此,研发具有抗炎作用的非抗菌性的大环内酯类衍生物具有重要意义。

2.2 NF- κ B 抑制剂 大量研究表明,NF- κ B 在 COPD 的发病机制中发挥重要作用。NF- κ B 常与其抑制因子(I κ B)结合存在于细胞质中,当细胞受内外环境刺激后,I κ B 激酶(IKK)刺激 I κ B 发生磷酸化,NF- κ B 的抑制作用被解除,参与多种炎症基因的转录和表达,如白细胞介素 8(IL-8)、TNF- α 、基质金属蛋白酶 9(MMP9)等。研究发现,COPD 患者肺泡灌洗液巨噬细胞和上皮细胞 NF- κ B 活性增强,在急性加重患者 NF- κ B 的转录活性增强更为明显^[13]。目前认为 BMS-345541、PS-1145 和 PHA-408 等 IKK 抑制剂都具有潜在的抗炎作用。BMS-345541 是高选择性的 IKK 抑制剂,它能抑制气道平滑肌细胞分泌 IL-6 和 IL-8^[14]。PHA-408 是 IKK2 抑制剂,其能够抑制

香烟烟雾暴露小鼠 NF- κ B 的 DNA 结合能力,同时减少小鼠肺泡灌洗液 TNF- α 、IL-6、GM-CSF 和 IL-1 等炎症介质的产生^[15]。有动物实验研究显示,抑制 NF- κ B 可能会引起免疫抑制和损害宿主的防御反应,因此这类药物用于 COPD 的治疗需克服药物本身引起的严重不良反应。

3 酶抑制剂

3.1 磷酸二酯酶(PDEs)抑制剂 研究发现 PDEs 至少有 9 个家族,其中,磷酸二酯酶 4(PDE4)主要表达于中性粒细胞、T 细胞和巨噬细胞等炎症细胞。PDE4 能专一性的水解环腺苷酸(cAMP),并通过与其他蛋白的相互作用使 cAMP 浓度区域化,选择性地调节各种细胞功能。研究显示,选择性 PDE4 抑制剂罗福斯特,不仅能抑制呼吸道合胞病毒感染的支气管上皮细胞释放 IL-13、IL-6、IL-8 和 TNF- α 等炎性介质,还能够抑制 T 淋巴细胞、单核细胞以及成纤维细胞和气管道上皮细胞分泌黏液^[16-17]。Tashkin^[18] 的临床研究显示,罗福斯特能够减少 COPD 患者急性加重次数,尤其是合并有重度气流受限和急性加重病史患者,这一研究成果已被美国食品药品监督管理局(FDA)认可。此外,罗福斯特还能够通过抗炎作用改善患者的肺功能^[18]。近年来研究较多的还有 PDE3 和 PDE7。PDE7 普遍表达于炎症细胞,PDE4/7 联合抑制剂对抑制肺部炎症细胞的激活以及减少趋化因子和细胞因子的释放有协同作用。PDE3 抑制剂能舒张支气管,PDE3/4 双重抑制剂不仅具有扩张支气管作用,还具有广泛的抗炎作用以及黏膜纤毛清洁功能^[19]。这些研究表明,磷酸二酯酶抑制剂具有良好的抗炎作用,但是其不良反应降低了患者的耐受性,如何提高药效和患者的耐受性有待进一步的研究。

3.2 p38 丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)抑制剂 MAPK 通路能够调节 COPD 多种炎症介质的释放,如 IL-8、IL-1 β 、TNF 和 MMP9 等。抑制 p38 MAPK 可抑制这些炎症介质的释放,减轻炎性反应。目前 SD-282、PH797804 等小分子 p38 MAPK 抑制剂正在研发中。体外试验表明,SD-282 能够减轻香烟烟雾暴露小鼠的肺部炎性反应,抑制 COPD 患者肺泡巨噬细胞 TNF 的释放。有研究显示 PH797804 不仅能减轻 LPS 诱导的健康人气道和全身炎性反应,还能显著提高 COPD 患者的肺功能,改善呼吸困难^[20]。目前这类药物正处在临床试验阶段,其改善患者的肺功能、呼吸困难等症状的作用是可观的,但是长期使用 p38 MAPK 抑制剂可能会抑制宿主的固有免疫,因此合适的剂量和应用疗程需进一步研究。

3.3 PI3Ks 抑制剂 PI3Ks 是一个脂质激酶家族,能够调节细胞产生脂质第二信号,参与细胞多种功能活动,如 PI3K- γ 参与中性粒细胞的募集和激活,PI3K- α 参与炎症基因的表达。COPD 患者肺组织和巨噬细胞 PI3K 的活性是增高的。体外试验表明,PI3K- δ 抑制剂能抑制 COPD 患者 T 淋巴细胞释放 IL-2、IL-10 和 INF- γ 等炎性因子^[21]。越来越多的证据显示,PI3K 在 COPD 气道 T 淋巴细胞产生炎性因子过程中起到重要作用,PI3K 抑制剂在 COPD 治疗中可能具有良好的作用。

4 其他减轻炎性反应的药物

4.1 干扰黏附分子的药物 COPD 的肺部慢性炎症以持续性的炎症细胞从血管迁移至肺组织为特征,这个过程主要是由选择蛋白调控的。选择蛋白是一种黏附分子,其参与细胞黏着,主要有 3 个类型,即 E-选择蛋白、L-选择蛋白和 P-选择蛋白。研究显示,抑制这些黏附分子能够减少 COPD 的炎性反应。

比莫西糖是人工合成的选择蛋白拮抗剂,体外试验表明,比莫西糖能够在静态和动态流条件下阻碍中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和淋巴细胞黏附。在动物肺部炎症模型中,比莫西糖也起到有效的抗炎作用。此外,Kirsten 等^[22]在臭氧诱导形成肺部炎症反应的志愿者应用比莫西糖,结果显示,比莫西糖能够显著减少痰液中中性粒细胞数,痰液上清 IL-8、MMP-9 也明显减少。越来越多的研究显示,通过干扰炎症细胞的黏附作用能够显著减少气道的炎症反应,进而可能改善患者的肺功能。这类药物目前尚未进入临床试验阶段,是否能安全用于 COPD 患者还需进一步研究。

4.2 过氧化物酶体增殖子活化受体 (PPARs) 激动剂

PPARs 是细胞核受体,属于配位基活化转录因子的类固醇超家族。研究认为 PPARs 参与调节 NF- κ B 的转录活性,从而间接干扰炎症基因的转录^[23]。研究认为 PPAR- α 和 PPAR- γ 亚型具有抗炎和免疫调节作用。在动物 COPD 模型,PPAR- γ 激动剂能抑制中性粒细胞在肺部的聚集^[24]。在 COPD 患者,PPAR- γ 激动剂能降低患者血清 TNF- α 水平,减少糖皮质激素抵抗。研究显示 PPAR- α 在恶病质和有全身炎症反应的患者中表达减少,因此 PPAR- α 激动剂安妥明和非诺贝特在治疗 COPD 合并症方面具有潜在治疗价值。

5 结 论

综上所述,炎症反应是 COPD 发生发展的重要原因。2004 年欧洲呼吸协会指南强调,急需研发药物来抑制 COPD 的炎症反应和延缓疾病的进展^[25]。近年来,不断有新型抗炎药出现,这些药物在动物模型中具有良好的效果,但有些药物在人体中的疗效尚不明确,甚至出现动物实验和人体试验结果相矛盾的情况。减轻 COPD 患者的糖皮质激素抵抗以及抑制炎症介质的释放的药物仍是研究的重点。由此可见,COPD 抗炎治疗新药的研发还有很长的路要走。但随着对 COPD 炎症机制认识的不断深入,相信未来有良好治疗效果的新品种上市,为 COPD 的治疗带来新希望。

参考文献

- [1] Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global initiative for chronic obstructive lung disease: global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(4): 347-365.
- [2] Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases[J]. *Lancet*, 2009, 373(9678): 1905-1917.
- [3] Ito K, Yamamura S, Essilfie-Quaye S, et al. Histone deacetylase 2-mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enables NF- κ B suppression[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(1): 7-13.
- [4] Cosio BG, Tsaprouni L, Ito K, et al. Theophylline restores histone deacetylase activity and steroid responses in COPD macrophages[J]. *J Exp Med*, 2004, 200(5): 689-695.
- [5] Ford PA, Durham AL, Russell RE, et al. Treatment effects of Low-Dose theophylline combined with an inhaled corticosteroid in COPD[J]. *Chest*, 2010, 137(6): 1338-1344.
- [6] Mercado N, To Y, Ito K, et al. Nortriptyline reverses corticosteroid insensitivity by inhibition of phosphoinositide-3-Kinase-delta[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 337(2): 465-470.
- [7] Malhotra D, Thimmulappa RK, Mercado N, et al. Denitrosylation of HDAC2 by targeting Nrf2 restores glucocorticosteroid sensitivity in macrophages from COPD patients[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(11): 4289.
- [8] Altenburg J, De Graaff CS, Van Der Werf TS, et al. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics-part 1: biological mechanisms[J]. *Respiration*, 2011, 81(1): 67-74.
- [9] Marjanovi N, Bosnar M, Michielin F, et al. Macrolide antibiotics broadly and distinctively inhibit cytokine and chemokine production by COPD sputum cells in vitro[J]. *Pharmacol Res*, 2011, 63(5): 389-397.
- [10] Yao GY, Ma YL, Zhang MQ, et al. Macrolide therapy decreases chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a Meta-Analysis[J]. *Respiration*, 2013, 86(3): 254-260.
- [11] Li M, Zhong X, He Z, et al. Effect of erythromycin on cigarette-induced histone deacetylase protein expression and nuclear factor- κ B activity in human macrophages in vitro[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 12(4): 643-650.
- [12] 张扬, 何志义, 孙雪皎, 等. 红霉素上调组蛋白去乙酰化酶 2 表达减轻氧化应激下 THP-1 细胞的糖皮质激素抵抗[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2014, 30(4): 384-387.
- [13] Barnes PJ. Emerging pharmacotherapies for COPD[J]. *Chest*, 2008, 134(6): 1278-1286.
- [14] Keslacy S, Tliba O, Baidouri H, et al. Inhibition of tumor necrosis factor- α -inducible inflammatory genes by interferon- γ is associated with altered nuclear factor- κ B transactivation and enhanced histone deacetylase activity[J]. *Mol Pharmacol*, 2007, 71(2): 609-618.
- [15] Rajendrasozhan S, Hwang JW, Yao HA, et al. Anti-inflammatory effect of a selective I kappa B kinase-beta inhibitor in rat lung in response to LPS and cigarette smoke[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2010, 23(3): 172-181.
- [16] Hatzelmann A, Morcillo EJ, Lungarella GA, et al. The pre-clinical pharmacology of roflumilast-A selective, oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2010, 23(4): 235-256.
- [17] Mata M, Martinez I, Melero JA, et al. Roflumilast inhibits respiratory syncytial virus infection in human differentiated bronchial epithelial cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69670.
- [18] Tashkin DP. Roflumilast: the new orally active, selective phosphodiesterase-4 inhibitor, for the treatment of COPD[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(1): 85-96.
- [19] Abbott-Banner KH, Page CP. Dual PDE3/4 and PDE4 inhibitors; novel treatments for COPD and other inflamma-

tory airway diseases[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2014,114(5):365-376.

[20] Macnee W, Allan RJ, Jones I, et al. Efficacy and safety of the oral p38 inhibitor PH-797804 in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised clinical trial[J]. Thorax, 2013,68(8):738-745.

[21] Southworth T, Worsley S, Amour A, et al. Pi3k δ Inhibition Reduces Airway T Lymphocyte Pro-Inflammatory Cytokine Release In COPD[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013,187(A4078):45.

[22] Kirsten A, Watz H, Kretschmar G, et al. Efficacy of the pan-selectin antagonist Bimosiamose on ozone-induced airway inflammation in healthy subjects-A double blind, randomized, placebo-controlled, cross-over clinical trial

[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2011,24(5):555-558.

[23] Van Bilsen M, Van Nieuwenhoven FA. PPARs as therapeutic targets in cardiovascular disease[J]. Expert Opin Ther Targets, 2010,14(10):1029-1045.

[24] Lea S, Plumb J, Metcalfe H, et al. The effect of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma Ligands on in vitro and in vivo models of COPD[J]. Eur Respir J, 2014, 43(2):409-420.

[25] Celli BR, Macnee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper[J]. Eur Respir J, 2004,23(6):932-946.

(收稿日期:2014-12-11 修回日期:2015-02-12)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.14.043

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与抑郁障碍研究进展

乐发国 综述, 高 东 审校

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所睡眠心理中心, 重庆 400042)

[关键词] 睡眠呼吸暂停综合征; 抑郁障碍; 综述

[中图分类号] R766

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)14-1985-03

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)是睡眠中反复发生上气道完全或不完全性阻塞而导致频繁呼吸暂停引起的疾病,是最为常见的成人睡眠呼吸障碍。抑郁障碍目前仅次于心血管疾病而居于慢性疾病负担的第2位^[1]。OSAS患者中抑郁障碍显著增加,甚至认为OSAS也许是抑郁障碍的病因之一。OSAS与抑郁障碍,二者之间存在共同的发病机制,治疗上相互影响。因此本文对其综述如下,以期对今后二者的研究和治疗有所帮助。

1 OSAS 流行病学特征

既往研究发现在OSAS患者中抑郁障碍的患病率明显升高。对400余万美国退伍军人过去4年医疗保健数据库的诊断记录进行回顾性分析发现,诊断为OSAS患者中21.8%被同时诊断为抑郁障碍;在非OSAS病例中,抑郁障碍的患病率是9%,OSAS患者抑郁障碍的患病率明显高于非OSAS患者^[2]。来自美国睡眠临床的资料提示,406例OSAS患者中,30%有抑郁障碍,其中男性OSAS患者抑郁障碍的发生率为26%,女性为38%^[3]。在为期4年的前瞻性纵向研究中,使用多导睡眠监测仪和Zung氏抑郁量表对1408个社区被试者进行检查(抑郁障碍被定义为Zung氏抑郁量表得分至少50分或正在使用抗抑郁药)。在4年研究中,OSAS的严重程度从低到高,发展为抑郁的比率增加1.8倍。在排除年龄、体质指数、乙醇滥用、心血管病史等干扰因素后,抑郁障碍的发病概率随着OSAS严重程度的增加而增加^[4]。在国内,何萍萍等^[5]报道,采用呼吸暂停低通气指数(AHI)将OSAS患者分为轻、中、重度时,重度OSAS患者比中度OSAS患者患抑郁障碍的比例高,中度OSAS患者比轻度OSAS患者患抑郁障碍的比例高,随着病情的逐渐加重,抑郁障碍的患病率明显增高。

从目前资料来看 OSAS 患者抑郁障碍患病率比普通人群

显著增加是肯定的。但由于评估工具不一,研究人群不同,不同研究的OSAS患者抑郁障碍的患病率差别较大。由于抑郁症状评估主观性较强,且抑郁障碍和OSAS患者有较多共同的临床表现,如疲乏、记忆力下降、注意力减退、反应迟缓、性功能障碍等。因此,对OSAS患者伴有抑郁障碍的评估需要甄别排除OSAS表现的干扰,有必要在进一步研究中注意。

2 OSAS 伴抑郁障碍发病机制

2.1 睡眠片段化和低氧 研究显示在OSAS患者中睡眠片段化及缺氧与抑郁症状有关系。Bardwell等^[6]对38例OSAS患者通过随机对照研究比较了持续正压通气治疗(CPAP)和氧疗对抑郁症状的疗效,血氧改善患者,精神心理症状显著减少。提示OSAS患者低氧血症比睡眠片段化对抑郁情绪的作用更强。在另一个病例对照研究中显示精神心理症状与睡眠片段化相关,而不是血氧饱和度下降^[7]。临床调查发现,随着OSAS症状的加重,抑郁症状和发生的比例也明显增加^[4-5]。这可能与OSAS患者缺氧和睡眠片段化的加重影响了大脑情绪调节区域有关^[8]。相反,也有研究认为OSAS患者在排除体质指数和高血压等干扰因素后,抑郁情绪和睡眠片段化及低氧没有明显相关性^[9]。

2.2 神经递质

2.2.1 5-羟色胺(5-HT) 目前认为中枢神经系统5-HT功能活动的低下与抑郁的发作有关。而5-HT功能的降低也存在于OSAS患者中。有报道OSAS患者睡眠过程中传递至支配上呼吸道扩张肌神经元的5-HT减少而导致上呼吸道塌陷^[10]。研究发现,DOI(5-HT_{2A/2C}受体激动剂)注射3min后颊舌肌的活动明显增强,NREM和REM睡眠中呼吸暂停指数明显降低^[11]。而5-HT_{2A}和5-HT_{2C}受体亚型被认为是控制上气道运动神经元的主要受体^[12]。Cui等^[10]将L-谷氨酸注