

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

射到大鼠的岛叶皮质降低脑干 5-HT 表达,可诱发呼吸暂停,颊舌肌活动减弱。李玉柱等^[13]报道,使用抗抑郁药氟西汀(一种选择性 5-HT 再摄取抑制剂)短期治疗 OSAS 患者可部分改善睡眠质量和缺氧状况,减少呼吸暂停和低通气事件。这不仅与氟西汀能够缩短 REM 睡眠有关,还可能与氟西汀能够改善 5-HT 的功能活动有关。目前认为,5-HT 可能参与了对睡眠周期、控制呼吸、颊舌肌运动等环节的调节,对 OSAS 发生、发展起到作用。然而,对 5-HT 认识仍有局限性。在抑郁障碍和 OSAS 患者中都存在 5-HT 功能活动低下的现象,提示 5-HT 可能是二者共同的发病机制,有待于进一步研究阐明。

2.2.2 食欲素 食欲素神经元位于下丘脑外侧及穹隆周围,数量仅数千个,其纤维和受体分布十分广泛。最近报道认为,食欲素可能是药物治疗抑郁障碍潜在的靶点,食欲素信号通路的抑制或活跃都与抑郁情绪相关^[14]。有报道,在动物抑郁模型中,使用药物阻断食欲素受体产生了明显的抗抑郁效应^[15]。目前认为肥胖、性别、年龄、吸烟均与 OSAS 有明显的关系。而 Wang 等^[16]认为食欲素参与了肥胖、性激素调节。随年龄的增长食欲素水平及食欲素能神经元发生了改变,尼古丁明显改变了体内食欲素的水平,因此认为食欲素与 OSAS 的发病有密切的关系。食欲素参与了 HPA 轴的调节。在抑郁障碍和 OSAS 患者中 HPA 轴都有不同程度的激活^[17-18]。因此可以推测食欲素可能与 OSAS 患者抑郁障碍的发病有重要作用。但是,食欲素在二者之间究竟起到什么作用,有待于进一步研究。大脑中的神经递质包括去甲肾上腺素、多巴胺、乙酰胆碱等均参与了睡眠的调节,也对抑郁障碍有调节作用。但是这些神经递质是否同时参与了 OSAS 和抑郁障碍的调节有待于进一步研究揭示。

2.3 相关脑区的改变 随着影像学的发展,发现 OSAS 患者存在多个脑区结构和功能的改变,而相似脑区结构和功能的改变与抑郁障碍有密切关系。在 OSAS 患者中由于睡眠中上呼吸道的反复塌陷,造成了缺氧和睡眠的片段化而致慢性睡眠剥夺。有报道认为 DLPFC 对睡眠剥夺和缺氧的影响高度敏感^[8]。Zhang 等^[19]采用事件相关 fMRI 研究发现,OSAS 患者的前额叶和前扣带回激活较健康对照组显著减低,而且 OSAS 患者的平均反应时间与夜间缺氧程度和微觉醒指数均呈显著正相关,表明 OSAS 患者前额叶功能障碍与慢性间歇性缺氧和睡眠片段化均有关。有研究认为抑郁障碍患者 DLPFC、DACC、前扣带回等脑区活动功能降低^[20-21]。由于其活动的降低不能抑制负性情绪加工,使负性情绪加工过度,从而出现抑郁情绪。因此推测可能 OSAS 患者由于睡眠中缺氧及睡眠片段化导致前额叶功能受损,进一步影响了负性情绪的加工,导致了抑郁障碍的发生。有 MRI 研究发现 OSAS 患者的额颞顶叶、丘脑、尾状核、前扣带、海马、小脑和边缘系统等脑区的灰质密度显著减低^[22]。MRI 也发现抑郁障碍患者海马、额叶皮质、杏仁核、腹侧纹状体等脑区存在萎缩。而这些脑区与情绪的处理有密切的关系。因此认为 OSAS 和抑郁障碍存在共同的脑区结构的改变,也可能是其共同的发病原因。

2.4 炎症因子 OSAS 患者中 IL-6 和 TNF 水平升高^[20],白天嗜睡增加。在 OSAS 患者中使用 TNF 拮抗剂治疗,患者白天嗜睡的水平明显减少^[23]。抑郁障碍患者中 IL-1、IL-6 和干扰素也升高。在 OSAS 患者中存在炎症因子的增加,一氧化氮合酶抑制,交感神经亢进,内皮功能失调^[17]。抑郁障碍患者中也有类似的表现^[18]。这提示 OSAS 和抑郁障碍的发病存在可能炎症方面的共同途径。

2.5 心理社会因素 在慢性疾病中由于生活质量的下降,发现抑郁障碍患病率较高^[24]。未经治疗的 OSAS 与其他中、重度的慢性疾病一样,生活质量明显降低。因此,认为 OSAS 患者慢性疾病的特征也可能是的抑郁发病的原因之一。有研究表明,OSAS 患者更多采取消极应对方式,而很少积极应对的患者伴有更多的抑郁症状,积极的应对方式与抑郁水平呈负相关,消极的应对方式与抑郁程度呈正相关^[25]。并且,OSAS 患者由于打鼾、体相的改变、性功能的下降、白天功能的受损等不可避免地影响了患者的家庭生活、社会支持、社会功能,从而可能导致了抑郁障碍的发生。

3 治疗

目前 OSAS 治疗主要有治疗、外科治疗、CPAP、口腔矫正器治疗、氧疗等,以 CPAP 治疗为主。有研究采用心境状态量表-简明抑郁症状分量表评估 OSAS 患者抑郁症状,在伪 CPAP 治疗组和 CPAP 治疗组抑郁无显著改善,氧疗组显示抑郁症状有明显的改善^[26]。有 Meta 分析认为 OSAS 患者 CPAP 治疗是有效减少了嗜睡,并提高了生活质量^[27]。抑郁障碍患者抗抑郁药物治疗后残留打鼾、肥胖、白天过度嗜睡等症状,通过 CPAP 治疗后明显改善^[28]。CPAP 治疗能够使 OSAS 患者上呼吸道畅通,睡眠连续、低氧得到纠正,缓解了 OSAS 的症状,也使抑郁症状有减轻。但是也有相反的结果^[29]。

OSAS 伴有抑郁障碍患者,抑郁情绪降低了 CPAP 治疗的依从性,增加了疾病负担。有调查显示,178 例接受 CPAP 治疗的 OSAS 患者中,抑郁治疗提高了 CPAP 治疗的依从性^[20]。OSAS 患者中,使用三环类和 SSRIs 抗抑郁药,虽然呼吸暂停频率没有明显的改变,但 REM 睡眠的百分比减少。使用抗抑郁药氟西汀短期治疗 OSAS,可部分改善患者睡眠质量和缺氧状况,减少呼吸暂停和低通气事件^[13]。但是类似的文献不多见。抗抑郁的治疗也许提高了 OSAS 伴抑郁障碍患者 CPAP 治疗的依从性,减少了嗜睡、疲劳,提高了生活质量,但是这些仍需要进一步验证。

4 结 语

OSAS 患者中抑郁障碍患病率明显增加,可能与 OSAS 患者睡眠片段化或低氧,部分神经递质和脑区功能变化、炎症反应及社会心理因素有关系。然而,如上文所述文献结论不尽一致,甚至有相互矛盾的地方,需要更大规模、更有验证效应的研究设计来进一步探索可能的原因。OSAS 与抑郁障碍在治疗上可能相互影响。对 OSAS 同时伴有抑郁障碍的患者优化治疗选择也需要更多的临床研究支持。本文综述了 OSAS 患者伴有抑郁障碍相关问题,而抑郁障碍患者中 OSAS 患病率等相关研究,文献鲜见,需要临床研究揭示。

参考文献

- [1] Wheeler A, Beltrame J, Tucker G, et al. Depression and 5-year mortality in patients with acute myocardial infarction: Analysis of the IDACC database[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2012, 46(7): 669-675.
- [2] Sharafkhaneh A, Giray N, Richardson P, et al. Association of psychiatric disorders and sleep apnea in a large cohort [J]. Sleep, 2005, 28(11): 1405-1411.
- [3] Wahner-Roedler DL, Olson EJ, Narayanan SA, et al. Gender-specific differences in a patient population with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome [J]. Gend Med, 2007, 4(4): 329-338.

- [4] Peppard PE, Szklo-Coxe M, Hla KM, et al. Longitudinal association of sleep-related breathing disorder and depression[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(16): 1709-1715.
- [5] 何萍萍, 张丽, 刘胜男, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与抑郁症相关性[J/OL]. *中华肺部疾病杂志: 电子版*, 2012, 5(1): 36-40.
- [6] Bardwell WA, Norman D, Ancoli-Israel SA, et al. Effects of 2-week nocturnal Oxygen supplementation and continuous positive airway pressure treatment on psychological symptoms in patients with obstructive sleep apnea; a randomized placebo-controlled study[J]. *Behav Sleep Med*, 2007, 5(1): 21-38.
- [7] Yue WH, Hao W, Liu PZ, et al. A case-control study on psychological symptoms in sleep apnea-hypopnea syndrome[J]. *Can J Psychiatry*, 2003, 48(5): 318-323.
- [8] Thomas M, Sing H, Belenky G, et al. Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity[J]. *J Sleep Res*, 2000, 9(4): 335-352.
- [9] Bardwell WA, Berry CC, Ancoli-Israel S, et al. Psychological correlates of sleep apnea[J]. *J Psychosom Res*, 1999, 47(6): 583-596.
- [10] Cui L, Wang JH, Wang M, et al. Injection of L-glutamate into the insular cortex produces sleep apnea and serotonin reduction in rats[J]. *Sleep Breath*, 2012, 16(3): 845-853.
- [11] Zhong YJ, Zhang C, Wang GF. Effects of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxytryptamine 2A/2C agonist on the genioglossus activity and sleep apnea in rats[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(15): 2094-2098.
- [12] Niebert M, Vogelgesang S, Koch UR, et al. Expression and function of serotonin 2a and 2B receptors in the mammalian respiratory network[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e21395.
- [13] 李玉柱, 刘又宁, 郝峰英. 氟西汀治疗阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2003, 8(2): 133-135.
- [14] Nolle M, Leman S. Role of orexin in the pathophysiology of depression; potential for pharmacological intervention[J]. *CNS Drugs*, 2013, 27(6): 411-422.
- [15] Nolle M, Gaillard P, Tanti A, et al. Neurogenesis-Independent Antidepressant-Like effects on behavior and stress axis response of a dual orexin receptor antagonist in a rodent model of depression[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(10): 2210-2221.
- [16] Wang W, Pan Y, Li Q, et al. Orexin; a potential role in the process of obstructive sleep apnea[J]. *Peptides*, 2013, 42: 48-54.
- [17] Ehrmann DE, Deldin PJ, Pitt B. Is sleep apnea a potential Link between major depressive disorder and cardiovascular disease? [J]. *Int J Cardiol*, 2011, 147(1): 1-3.
- [18] Carney RM. Depression in patients with coronary heart disease[J]. *Am J Med*, 2008, 121: 20-27.
- [19] Zhang X, Ma L, Li SW, et al. A functional MRI evaluation of frontal dysfunction in patients with severe obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Med*, 2011, 12(4): 335-340.
- [20] Fales CL, Barch DM, Rundle MM, et al. Altered emotional interference processing in affective and cognitive-control brain circuitry in major depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 63(4): 377-384.
- [21] Pourtois G, Vocat R, N' diaye K, et al. Errors recruit both cognitive and emotional monitoring systems; Simultaneous intracranial recordings in the dorsal anterior cingulate gyrus and amygdala combined with fMRI[J]. *Neuropsychologia*, 2010, 48(4): 1144-1159.
- [22] Joo EY, Tae WS, Lee MJ, et al. Reduced brain gray matter concentration in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Sleep*, 2010, 33(2): 235-241.
- [23] Vgontzas AN, Zoumaki E, Lin HM, et al. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(9): 4409-4413.
- [24] Benton T, Staab J, Evans DL. Medical co-morbidity in depressive disorders[J]. *Ann Clin Psychiatry*, 2007, 19(4): 289-303.
- [25] Bardwell WA, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Types of coping strategies are associated with increased depressive symptoms in Patients with obstructive sleep apnea[J]. *Sleep*, 2001, 24(8): 905-909.
- [26] Haensel A, Norman D, Natarajan L, et al. Effect of a 2 week CPAP treatment on mood states in patients with obstructive sleep apnea; a double-blind trial[J]. *Sleep Breath*, 2007, 11(4): 239-244.
- [27] Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, et al. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006 (3): CD001106.
- [28] Habukawa M, Uchimura N, Kakuma T, et al. Effect of CPAP treatment on residual depressive symptoms in patients with major depression and coexisting sleep apnea; Contribution of daytime sleepiness to residual depressive symptoms[J]. *Sleep Med*, 2010, 11(6): 552-557.
- [29] Lee IS, Bardwell W, Ancoli-Israel S, et al. Effect of three weeks of continuous positive airway pressure treatment on mood in patients with obstructive sleep apnoea; A randomized placebo-controlled study[J]. *Sleep Med*, 2012, 13(2): 161-166.