

## 下丘脑-垂体-靶腺轴在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者认知障碍中的作用

徐家欢 李文扬 王玮

**【摘要】** 认知障碍是指大脑学习记忆、思维判断等过程出现异常的心理障碍性病态,严重影响患者的生活质量。近年来研究发现,阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者发生认知障碍的风险明显高于非OSAHS人群,但具体机制仍不清楚。有研究者发现,OSAHS可引起下丘脑-垂体-靶腺轴激素水平变化,而后者又可通过一系列分子机制参与认知障碍的发生、发展。相应的激素替代治疗可改善患者的认知功能,对合并认知障碍的OSAHS患者的治疗具有指导意义。

**【关键词】** 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;下丘脑-垂体-靶腺轴;认知障碍  
**基金项目:**辽宁省科学技术计划项目(2017225022)

**Effect of hypothalamus-pituitary-target gland axis on cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome** Xu Jiahuan, Li Wenyang, Wang Wei. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China  
Corresponding author: Wang Wei, Email: wwbymu@126.com

**【Abstract】** Cognitive impairment refers to an abnormal psychological disorder of learning and memory, thinking and judgment, which seriously affects the quality of life of patients. In recent years, studies have found that the risk of cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) was significantly higher than those without, but the exact mechanism remained unclear. Some researchers have found that OSAHS could cause changes in the hormone levels of the hypothalamus-pituitary-target gland axis, which in turn could participate in the development of cognitive disorders through a series of molecular mechanisms. Hormone replacement therapy can improve the cognitive function of patients, which is a great significance to guide the treatment of cognitive impairment of patients with OSAHS.

**【Key words】** Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; Hypothalamus-pituitary-target gland axis; Cognitive impairment

**Fund program:** Science and Technology Project of Liaoning Province(2017225022)

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是指患者在睡眠过程中反复出现上气道塌陷引起的呼吸紊乱<sup>[1]</sup>。其导致的间歇性低氧及睡眠片段化可引起全身多个系统疾病。其中认知障碍作为OSAHS患者常见的并发症之一,因其严重影响患者的生活质量及预后而日益得到关注。已有研究发现,OSAHS可引起下丘脑-垂体-靶腺轴(生长激素轴、肾上腺轴)的变化<sup>[2]</sup>。而后者对认知障碍的发生、发展具有重要作用。此外,外源性给予大/小鼠相应激素<sup>[3]</sup>或其受体激动剂<sup>[4]</sup>可以改善其由间歇

低氧导致的认知障碍,这有可能成为OSAHS患者认知障碍治疗的突破点。因此,本文就OSAHS患者下丘脑-垂体-靶腺轴的变化及其在OSAHS患者认知障碍发生、发展中的作用作一综述。

### 1 OSAHS与认知障碍

认知障碍是指在记忆、语言、视空间、执行、计算和理解判断等方面存在一项或多项受损,并影响个体的日常或社会能力的心理障碍性病态。近年来,研究发现OSAHS是引起认知障碍的重要因素之一。Chang等<sup>[5]</sup>发现,OSAHS患者合并轻度认知障碍或痴呆的风险是非OSAHS患者的1.7倍,其中在女性中高达2.38倍,而在70岁以上女性高达3.2倍。OSAHS患者的认知障碍涉及多个认知领域,包括注意力/警觉性的缺陷,长期(视觉或口头)记忆的延

迟,以及视觉空间/构建能力和执行功能方面的异常<sup>[6]</sup>。Zhou等<sup>[7]</sup>发现,OSAHS引起的认知障碍可能与睡眠片段化及间歇低氧相关,前者多引起注意力及记忆方面的缺损,后者多导致执行能力的受损,但具体机制仍不清楚。此外,Lam等<sup>[8]</sup>发现,对OSAHS患者进行持续气道正压通气(CPAP)治疗后,可改善患者的认知功能。也有研究发现,CPAP治疗不能改善未合并白日嗜睡的患者认知功能<sup>[7]</sup>。对于合并白日嗜睡的患者CPAP治疗也仅改善其执行功能、长期(口头和视觉)记忆、以及注意力/警惕性和整体认知功能,而对于短期记忆及工作记忆无影响。

## 2 下丘脑-垂体-靶腺轴在 OSAHS 患者中的变化

**2.1 下丘脑-垂体-生长激素轴** 下丘脑-垂体-生长激素轴包括促生长激素释放激素(GHRH)、生长激素和生长抑素。GHRH可促进生长激素分泌,生长抑素则抑制生长激素分泌,而生长激素可反馈性抑制GHRH分泌,三者之间相互调节,参与个体的生长发育。研究发现,GHRH与生长激素除参与调节生长外,还参与OSAHS疾病的调节。在GHRH方面,冯学威等<sup>[2]</sup>发现与单纯肥胖组比较,OSAHS组患者血清GHRH水平降低;睡眠前、后GHRH变化值也高于单纯肥胖组。在生长激素方面,王丽晶<sup>[9]</sup>研究发现,腺样体肥大患儿血清生长激素水平较正常组低,而腺样体肥大是儿童发生OSAHS的主要原因之一。此外,胰岛素样生长因子-1(IGF-1)作为生长激素促进生长的主要调节因子,其循环浓度与昼夜生长激素分泌相关,可反映生长激素的日平均水平,其同样参与OSAHS疾病的调节。Izumi等<sup>[10]</sup>发现,IGF-1水平在中、重度OSAHS患者中低于健康者,且与呼吸暂停低通气指数、血氧饱和度低于90%的时间比例呈负相关,与平均及最低血氧饱和度呈正相关。GHRH、生长激素、IGF-1除受相关激素调节外,还受睡眠及低氧的影响。OSAHS患者存在慢波睡眠时程减少及间歇低氧,可导致这些激素分泌的减少。CPAP或手术治疗后,间歇低氧及睡眠片段化可相对纠正,相关激素水平可逐渐升至正常,也证实OSAHS患者的夜间间歇低氧及睡眠片段化可影响患者血清GHRH、生长激素、IGF-1水平。

**2.2 下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴** HPA轴是神经内分泌系统的重要组成部分,参与控制应激反应、调节多种生理功能,由促肾上腺激素释放激素(CRH)、促肾上腺激素(ACTH)、皮质醇组成,受昼

夜节律调节,其活性在6~8点达高峰,在0点最低。研究发现,HPA轴参与OSAHS患者的激素调节。在OSAHS患者中,其血清CRH、ACTH、皮质醇水平均高于对照组<sup>[2,11]</sup>。一方面,低氧作为一种应激原可以引起HPA轴激活。不同于慢性持续性低氧,OSAHS引起的慢性间歇低氧,存在低氧-再灌注可导致氧化应激,从而使HPA轴激活。另一方面,OSAHS还可以引起睡眠片段化,导致睡眠结构紊乱。研究显示,睡眠剥夺或失眠可代偿性引起CRH、ACTH、皮质醇的分泌增加。这些因素可能也是OSAHS患者不同于其他伴有低氧的呼吸系统疾病患者而出现激素水平异常的原因。

## 3 下丘脑-垂体-靶腺轴在 OSAHS 患者认知障碍中的作用

间歇低氧与睡眠片段化是OSAHS的重要病理生理变化。一方面,间歇低氧及睡眠片段化可以通过氧化应激、睡眠结构紊乱直接导致认知功能障碍。另一方面,其还可以引起下丘脑-垂体-靶腺轴激素水平的变化进而引起认知障碍,现将相关机制归纳如下。

### 3.1 下丘脑-垂体-生长激素轴

**3.1.1 GHRH** GHRH是具有最佳睡眠记录作用的肽类激素,研究发现,其参与认知障碍的发生、发展。Baker等<sup>[12]</sup>发现,外源性应用GHRH类似物可以改善轻度认知障碍患者的执行能力及口头记忆。而近期Nair等<sup>[4]</sup>的动物研究也发现,外源性给予由间歇低氧所致认知障碍的小鼠GHRH受体激动剂,可提高其认知功能。GHRH对中枢的保护作用是作用于IGF-1通路(详见3.1.3)及促红细胞生成素(EPO)通路引起的。其中EPO通过减少由间歇低氧诱导的NADPH氧化酶的活性,减少对海马区域造成的氧化应激损伤,进而缓解认知障碍。此外,研究表明阿尔兹海默病早期病理学改变与外周和中枢神经系统中的胰岛素活性相关,GHRH可引起循环胰岛素水平的增加,有助于抵抗阿尔兹海默病早期对认知功能的影响。因此,GHRH也可能通过改变OSAHS患者的胰岛素活性而影响患者的认知功能。

**3.1.2 生长激素** 生长激素是一种肽类激素,呈脉冲式分泌,参与调节多种生理功能,近期研究发现其对认知功能具有一定的影响。生长激素通过上调脑源性神经营养因子(BDNF)及突触素,影响认知功能<sup>[13]</sup>。其中BDNF通过影响脑胆碱能系统对乙酰胆碱的正反馈释放作用或增强N-甲基-D-天冬氨酸

受体的磷酸化,影响突触可塑性,调节突触传递和诱导长时程增强,从而增强学习和记忆。而突触素通过磷酸化与去磷酸化调节神经递质的释放,进而影响认知。近期,研究发现给予合并生长激素缺乏的 Prader Willi 综合征患者生长激素替代治疗可改善其语言和复合智商<sup>[14]</sup>。其他的研究也得到相似的结果,他们发现生长激素补给可以改善患者的生活质量,尽管认知功能相关的生活质量提高较为缓慢<sup>[15]</sup>。而 Li 等<sup>[3]</sup>在 OSAHS 模型(间歇低氧模型)大鼠中发现,外源性给予大鼠生长激素可以减轻由间歇低氧导致的认知障碍的程度。OSAHS 患者存在血清生长激素减少,外源性生长激素替代治疗可能改善其认知功能,但具体机制仍需进一步探讨。

**3.1.3 IGF-1** IGF-1 对神经退行性障碍有重要影响,参与 OSAHS 患者认知障碍的发生、发展。Kanbay 等<sup>[16]</sup>发现,与正常对照组相比,OSAHS 患者的血清 IGF-1 水平较低,且 IGF-1 水平与简易智力状态检查量表评分呈正相关,主要表现为视觉再生和数字符号等方面的认知功能评分与 IGF-1 水平呈显著正相关。其机制如下:IGF-1 透过血脑屏障与海马区域的 IGF-1 受体结合,通过磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B 途径及膜受体酪氨酸蛋白激酶信号传递途径,调节突触的形成和神经递质的释放,影响学习、记忆等认知功能。而有效的 CPAP 治疗,可使 OSAHS 患者的认知功能和 IGF-1 水平得到明显改善<sup>[16]</sup>。这也提示 IGF-1 在 OSAHS 患者的认知功能方面发挥了一定作用。

## 3.2 HPA 轴

**3.2.1 CRH** 目前有研究报道 CRH 对认知功能存在影响。研究发现,在脑缺血模型中,海马和杏仁核中的 BDNF 及其酪氨酸激酶受体 B (TrkB) 水平下调,而在缺血前阻断 CRH 受体 1 可逆转这一作用<sup>[17]</sup>。说明 CRH 受体 1 可造成脑缺血后神经可塑性的改变、神经炎症反应/损伤并影响神经功能的修复。其作用机制是海马中的 CRH 与 CRH 受体 1 结合,调节下游的 BDNF/TrkB 的表达,进而增加 tau 蛋白磷酸化,减少 cAMP 反应组分磷酸化和轴突 BDNF 转运,从而影响海马区神经元功能,进而影响认知功能<sup>[18]</sup>。但也有研究发现,CRH 与 CRH 受体 2 结合后可增强小鼠的学习记忆能力。而 Grimm 等<sup>[19]</sup>研究发现,CRH 增加使患者的工作记忆降低,但易感性与患者 CRH 受体 1 的基因型相关,纯合型基因患者更易发生认知损伤。因此,CRH 在 OSAHS 患者认知

障碍中的作用如何及其相关机制仍需深入研究。

**3.2.2 ACTH** ACTH 水平与认知功能的相关性在既往研究中被证实,其对认知功能起保护作用。Scantlebury 等<sup>[20]</sup>发现,外源性给予大鼠 ACTH 可以防止高频刺激对海马区的损伤,并恢复大鼠 Barnes 迷宫试验的空间学习和记忆能力。而其他临床研究发现,马拉松运动员长期慢性应激状态使其对 ACTH 的反应性降低,进而引起其显性记忆的损害<sup>[21]</sup>。究其原因,促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF) 可以诱导 tau 蛋白磷酸化,后者可以干扰线粒体和 BDNF 的轴突运输,引起营养因子供应不足、氧化应激,导致阿尔兹海默病的发生<sup>[18]</sup>。而 ACTH 可通过抑制 CRF 的分泌或降低其受体的水平,进而改善神经功能。OSAHS 患者存在海马区损伤及应激状态,深入了解 ACTH 对其认知功能的影响,将有助于为治疗 OSAHS 患者认知障碍提供新思路。

**3.2.3 皮质醇** 近期研究发现,皮质醇参与 OSAHS 所致认知障碍的形成。Edwards 等<sup>[22]</sup>发现,OSAHS 患者认知障碍的严重程度与患者夜间皮质醇水平相关,尤其是在学习能力、记忆、工作记忆方面。可能的机制是皮质醇激活其受体,损害海马区神经元表达毒蕈碱长时程增强的能力<sup>[23]</sup>。毒蕈碱长时程增强是突触可塑性的一种形式,而海马区的突触可塑性参与学习和记忆。有研究者提出,皮质醇拮抗剂具有神经保护及抗氧化作用,可改善早期阿尔兹海默病患者的认知功能<sup>[24]</sup>。而临床研究发现,米非司酮(皮质醇拮抗剂)能减少阿尔兹海默病患者的认知功能损害,这可能成为 OSAHS 患者认知障碍治疗的新靶点。

## 4 展望

OSAHS 患者的认知障碍常常因症状被掩盖而被漏诊,因而患者治疗依从性不佳,加重患者的医疗负担。如果早期发现并给予治疗可以缓解并逆转部分症状,因此临床上应重视 OSAHS 患者的认知障碍。目前认为,OSAHS 导致的间歇低氧及睡眠片段化可通过一系列病理生理学改变引起认知障碍,其中上述神经内分泌激素的作用不容忽视,了解其作用机制十分必要。给予外源性激素进行调节可延缓或改善患者认知功能,降低其发生、发展,为 OSAHS 患者认知障碍的治疗提供新思路。

## 参 考 文 献

- [1] Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical practice

- guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea; an american academy of sleep medicine clinical practice guideline[J]. *J Clin Sleep Med*, 2017, 13 (3): 479-504. DOI: 10.5664/jcsm.6506.
- [2] 冯学威,康健,王赞峰,等.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者下丘脑-垂体-肾上腺轴和生长激素轴激素水平的变化分析[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2006, 29(4): 230-232. DOI: 10.3760/j.issn.1001-0939.2006.04.008.
- [3] Li RC, Guo SZ, Racourt M, et al. Exogenous growth hormone attenuates cognitive deficits induced by intermittent hypoxia in rats [J]. *Neuroscience*, 2011, 196: 237-250. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.08.029.
- [4] Nair D, Ramesh V, Li RC, et al. Growth hormone releasing hormone (GHRH) signaling modulates intermittent hypoxia-induced oxidative stress and cognitive deficits in mouse [J]. *J Neurochem*, 2013, 127(4): 531-540. DOI: 10.1111/jnc.12360.
- [5] Chang WP, Liu ME, Chang WC, et al. Sleep apnea and the risk of dementia: a population-based 5-year follow-up study in Taiwan [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (10): e78655. DOI: 10.1371/journal.pone.0078655.
- [6] 谢子珍, 龙才权, 孟晓梅, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征成年患者认知障碍研究 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(6): 955-957. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2016.06.028.
- [7] Zhou J, Camacho M, Tang X, et al. A review of neurocognitive function and obstructive sleep apnea with or without daytime-sleepiness [J]. *Sleep Med*, 2016, 23: 99-108. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.02.008.
- [8] Lam EWK, Chung F, Wong J. Sleep-disordered breathing, postoperative delirium, and cognitive impairment [J]. *Anesth Analg*, 2017, 124(5): 1626-1635. DOI: 10.1213/ANE.0000000000001914.
- [9] 王丽晶. 腺样体肥大儿童生长激素和血清骨钙素的测定及其与身高体重的关系 [D]. 吉林大学, 2016.
- [10] Izumi S, Ribeiro-Filho FF, Carneiro G, et al. IGF-1 levels are inversely associated with metabolic syndrome in obstructive sleep apnea [J]. *J Clin Sleep Med*, 2016, 12(4): 487-493. DOI: 10.5664/jcsm.5672.
- [11] Kritikou I, Basta M, Vgontzas AN, et al. Sleep apnoea and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in men and women: effects of continuous positive airway pressure [J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(2): 531-540. DOI: 10.1183/13993003.00319-2015.
- [12] Baker LD, Barsness SM, Borson S, et al. Effects of growth hormone-releasing hormone on cognitive function in adults with mild cognitive impairment and healthy older adults: results of a controlled trial [J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(11): 1420-1429. DOI: 10.1001/archneurol.2012.1970.
- [13] Zhang H, Han M, Zhang X, et al. The effect and mechanism of growth hormone replacement on cognitive function in rats with traumatic brain injury [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e108518. DOI: 10.1371/journal.pone.0108518.
- [14] Dykens EM, Roof E, Hunt-Hawkins H. Cognitive and adaptive advantages of growth hormone treatment in children with Prader-Willi syndrome [J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2017, 58(1): 64-74. DOI: 10.1111/jcpp.12601.
- [15] Elbornsson M, Horvath A, Götherström G, et al. Seven years of growth hormone (GH) replacement improves quality of life in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency [J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176(2): 99-109. DOI: 10.1530/EJE-16-0875.
- [16] Kanbay A, Demir NC, Tutar N, et al. The effect of CPAP therapy on insulin-like growth factor and cognitive functions in obstructive sleep apnea patients [J]. *Clin Respir J*, 2017, 11(4): 506-513. DOI: 10.1111/crj.12365.
- [17] de la Tremblaye PB, Benoit SM, Schock S, et al. CRHR1 exacerbates the glial inflammatory response and alters BDNF/TrkB/pCREB signaling in a rat model of global cerebral ischemia: implications for neuroprotection and cognitive recovery [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 79 (Pt B): 234-248. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.06.021.
- [18] Le MH, Weissmiller AM, Monte L, et al. Functional impact of corticotropin-releasing factor exposure on tau phosphorylation and axon transport [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0147250. DOI: 10.1371/journal.pone.0147250.
- [19] Grimm S, Gärtner M, Fuge P, et al. Variation in the corticotropin-releasing hormone receptor 1 (CRHR1) gene modulates age effects on working memory [J]. *J Psychiatr Res*, 2015, 61: 57-63. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.12.001.
- [20] Scantlebury MH, Chun KC, Ma SC, et al. Adrenocorticotrophic hormone protects learning and memory function in epileptic Kcna1-null mice [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 645: 14-18. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.02.069.
- [21] Deuschle M, Gotthardt U, Schweiger U, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical dysfunction in elderly, male marathon runners: feedback sensitivity, stress response, and effects on verbal memory [J]. *Neuroendocrinology*, 2017, 105(2): 150-156. DOI: 10.1159/000450856.
- [22] Edwards KM, Kamat R, Tomfohr LM, et al. Obstructive sleep apnea and neurocognitive performance: the role of cortisol [J]. *Sleep Med*, 2014, 15(1): 27-32. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.08.789.
- [23] Shavit Stein E, Itsekson Hayosh Z, Vlachos A, et al. Stress and corticosteroids modulate muscarinic long term potentiation (mLTP) in the hippocampus [J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 299. DOI: 10.3389/fncel.2017.00299.
- [24] Dhikav V, Anand KS. Glucocorticoids may initiate Alzheimer's disease: a potential therapeutic role for mifepristone (RU-486) [J]. *Med Hypotheses*, 2007, 68(5): 1088-1092. DOI: 10.1016/j.mehy.2006.09.038.

(收稿日期: 2017-12-26)