

OSA 与肠道微生态平衡研究相关进展*

陈前程¹ 王红阳¹ 张盼盼¹ 付爱双¹ 戈艳蕾¹ 朱晓颖¹ 张倩¹ 张雪¹ 余华丽¹

[关键词] 睡眠呼吸暂停综合征;阻塞性;肠道微生态;肠道黏膜损伤;氧化应激反应;代谢综合征;胰岛素抵抗

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.11.026

[中图分类号] R563.8 [文献标志码] A

Progress in studies on obstructive sleep apnea and intestinal microecological balance

Summary Obstructive sleep apnea (OSA) is closely related to the development of various diseases. Hypoxic perfusion caused by OSA can mediate the occurrence of inflammatory reactions or aggravate metabolic disorders to affect intestinal microecological balance. Intestinal bacteria can participate in the development of inflammatory reaction or metabolic disorder by itself or its components, and the oxidative stress reaction of the body develops in a vicious circle. The mechanism has not yet been fully elucidated, so we reviewed the research progress on OSA and intestinal microecological balance.

Key words sleep apnea, obstructive; intestinal microecology; intestinal mucosal injury; oxidative stress response; metabolic syndrome; insulin resistance

OSA 是以睡眠时反复出现的打鼾、呼吸暂停导致低氧灌注间断反复发作,并以白天嗜睡、神志精神异常等为主要表现的睡眠呼吸障碍性疾病。由于 OSA 引起的反复间歇性低氧、二氧化碳潴留所致高碳酸血症以及睡眠结构的失调,可引起机体生理功能的紊乱,进而引发的一系列并发症。目前有研究报道指出,OSA 与多种疾病的发生发展具有极为密切的关系。

肠道是人体最重要的营养物质消化和吸收器官。人类肠道中寄生的微生物达上千种,统称为肠道微生物组。经历了长期而漫长的进化,这些微生物与宿主建立了稳定的共生关系。微生物群体数量庞大,其携带的基因是人类携带基因 100 多倍,被称为“人类第二基因组”。这些与人类共生的肠道微生物的一直处于动态的生长消亡过程当中,同时也构成了人体的肠道微生态。目前有研究者发现 OSA 的发生和进展与肠道微生态平衡有着密切关系,但尚无确切研究报道指出其中具体机制,现将近年来相关文献报道综述如下。

1 肠道微生态平衡

肠道微生态平衡对人体正常生理机能运转起着至关重要的作用。研究报道表明,新生儿在出生后 3~4 个月,由于外界的不断刺激,逐渐形成肠道菌群动态平衡^[1]。目前已鉴别出人体肠道内 1 000 余种,50 余门的肠道细菌^[2]。正常的肠道菌群与肠道黏膜上皮细胞紧密结合,通过占位空间竞争、

环境中营养物质竞争及产生有害代谢产物抵制病原菌定植或将其杀死,从而起到占位性生物屏障作用。肠道正常菌群在生命活动中能影响和参与人体物质代谢,营养转化与合成,促进营养物质吸收,例如维生素 B 和维生素 K 等。当肠道细菌生长受到抑制时,则可出现维生素缺乏;免疫作用方面,肠道的菌群作为与人体终身相伴的抗原库,能持续的刺激人体产生免疫应答,并通过脂多糖(LPS)、脂蛋白以及其代谢产物等特定组分调控免疫系统发育,形成一道肠道生物屏障。并可激活免疫细胞产生细胞因子,对胃肠道感染免疫功能起到重要作用^[3];肠道细菌通过迷走神经与大脑组成“肠道菌群-肠神经-迷走神经-脑”信息传递途径^[4-5],是生物信息传递途径的重要基石。各种不利因素都会干扰到这种动态平衡的稳定,从而危害到宿主的健康。

研究证实,肠道微生态紊乱会导致肠道致病菌急剧增殖,并释放大量毒素,严重损伤肠道屏障的结构和功能,导致肠源性内毒素血症,进而导致肥胖,糖尿病,以及心脑血管疾病,呼吸道疾病,神经系统疾病以及内分泌紊乱等发生、发展^[6-12]。但是由于肠道生态系统的错综复杂,目前仍有很多与之相关疾病的发生机制未能明确。

2 OSA 对肠道微生态的多重影响

有实验研究表明,OSA 动物模型可发生肠道菌群的紊乱,但目前尚无文献或者实验结果表明其中具体机制,目前就可能的影响机制考虑如下

2.1 OSA 可造成肠道屏障破坏

肠道屏障包括机械屏障,免疫屏障,化学屏障及生物屏障。由肠道黏膜上皮细胞间紧密联系构成的肠道机械-物理屏障即肠道黏膜屏障,能够有

*基金项目:河北省卫生与计划生育委员会重点科技研究计划课题(No:20150081);河北省高等学校科学技术研究项目课题(No:QN2016198);河北省自然科学基金资助项目(No:H2014209231)

¹华北理工大学附属医院呼吸内科(河北唐山,063000)
通信作者:王红阳,E-mail:tsmywhy2010@163.com

效阻挡病原微生物及其释放物等穿透肠黏膜进入深部组织。同时,肠道黏膜上皮所具有的再生能力是保持肠道黏膜上皮完整的重要机制。正常情况下肠道的机械屏障只允许少量水溶性物质通过,由于各种因素导致的肠黏膜通透性增加,可使肠道正常的屏障功能发生故障。

OSA 对机体产生的首要影响即机体低氧灌注^[13-14]。而在低氧状态下,肠道黏膜的结构会发生巨大变化。研究证实,长时间低氧暴露可造成严重胃肠黏膜损伤,尤其是肠道黏膜会出现明显的绒毛病变。由初始肿胀、缩短到大面积倒伏,断裂,进而出现肠道固有层脱落到间质充血,再到炎症细胞浸润,并且随着时间的增加,黏膜损伤程度与之呈正相关^[15]。

目前,已发现二胺氧化酶(diamine oxidase, DAO)是肠黏膜上层绒毛细胞胞质中具有高度活性的细胞内酶。D-乳酸(D-Lac)为肠内细菌无氧酵解产物,与细菌大量增殖有关。通过透视镜电镜观察下发现,随着低氧暴露时间的延长,大鼠小肠绒毛损伤加剧,表现为长度明显缩短,肠上皮排列不规则,极度紊乱,部分细胞基质密度减少,甚至出现空泡化,血 D-Lac 及 DAO 含量急剧升高。因而血浆 D-Lac 以及 DAO 的变化可以作为评估肠道黏膜屏障损伤的可靠指标^[16],且上述变化具有时间相关性^[17-18]。可以看出,OSA 在造成机体严重低氧的同时,可以造成肠道黏膜屏障的受损,且低氧暴露时间累计越长,病变愈加明显,累积范围越广。

2.2 肠道稳态平衡被打破致肠道菌群参与炎症连锁反应

OSA 可引起多种炎症介质增高,机体会处于一种持续的促炎症状态。而 OSA 典型表现即睡眠剥夺及间歇性低氧灌注,这种反复出现的缺氧-复氧的异常生理过程可以出现类似缺血-再灌注过程中的病理变化。在这个过程中可产生大量活性氧,并促使氧化还原敏感基因和黏附分子的表达,而黏附分子可增加炎症细胞与内皮细胞的亲和力,引起机体发生严重氧化应激反应,进而导致炎症的发生,肠道黏膜屏障功能减弱。且低氧暴露时间越长,机体低氧灌注程度越重,所引起的氧化应激反应也随着暴露时间的增加而逐渐增强^[19-20]。

肿瘤坏死因子(TNF)和白介素-1(IL-1)目前已被证实为炎症损伤初始因子。其中 TNF 与其受体结合后可以导致炎症损伤进一步扩大^[21]。而 TNF 亚型中的 TNF- α 是一种主要的前炎症因子,具有很强的免疫调节作用。TNF- α 能直接抑制肠上皮细胞间紧密连接(TJ)蛋白的表达,从而破坏肠黏膜上皮细胞紧密连接,导致肠上皮通透性增高。刘霞等^[18]测定了 2 周及 6 周低氧暴露大鼠小肠组织中的 TNF- α 及 NF- κ B 的含量,提示均较正常水

平显著增高,小肠通透性增加,且肠黏膜损伤程度与暴露时间呈正比。这更加说明,在低氧暴露不断累积的情况下,肠道免疫屏障受损会更加严重,这与机体氧化应激反应的发展轨迹不谋而合。

Occludin 蛋白是一种 TJ 跨膜蛋白。研究证实,Occludin 进入紧密连接后,其连接部位的膜通透性将大大降低,使大分子自由出入受阻,进而达到对屏障保护作用^[22-23]。而低氧,炎症因子表达刺激等可引起 Occludin 蛋白分布异常、减少甚至溶解,导致 TJ 功能和结构异常,细胞间隙增宽,进而使内皮通透性增加^[24]。研究表明,低氧暴露可使 Occludin 的表达下调,可能导致 TLR4/NF- κ B 传导通路被激活从而介导全身免疫反应,并进一步导致肠道屏障功能受损以及细菌移位^[25]。这更被认为是胰岛素抵抗及肥胖形成机制中的重要病理生理学表现。

在正常的肠道中,有常驻且动态稳定的细菌环境。一旦肠道屏障被破坏,细菌和毒素便可穿透肠壁,向肠外转移,逐步侵犯肠系膜淋巴结、血液、肝脏、脾脏等。OSA 引起的睡眠剥夺可以引起机体氧化应激出现,进而加重肠道黏膜炎症性改变。有研究指出,肠道菌群移位所致的菌血症和毒血症是应激反应恶性发展的主要原因,可诱导产生多种睡眠剥夺可影响大鼠肠道菌群,促进以产气荚膜梭菌等革兰氏阴性菌为主的有害菌增殖^[26]。通过对大鼠采取睡眠剥夺处理,再进行肠道菌群测定,结果提示大鼠肠道内产气荚膜梭菌数量增加,而其他诸如大肠杆菌、肠球菌、双歧杆菌、乳酸菌等则呈现不同程度下降^[27]。Durgan 等^[28]在对间歇低氧处理 6 周大鼠模型肠道菌群进行测定后,又予以正常氧合 6 周,结果发现,暴露于低氧条件的大鼠类杆菌的数量显著下降,厚壁菌和脱铁杆菌数量显著增加;在予以正常氧合 6 周后,大鼠循环内毒素水平仍高于对照组。目前已经证实,内毒素是参与早期炎症级联反应及早期代谢性疾病的触发因素,并可诱导产生多种炎症递质的瀑布反应,在 OSA 所致的低氧暴露下,肠道菌群的动态平衡被打破,并由此带来一连串围绕肠道黏膜炎症为中心的连锁式炎症病变发展。同时有研究表明,模拟 OSA 可破坏吞噬细胞、固有淋巴细胞及 T 细胞的平衡^[29]。

3 代谢综合征或可加重影响

OSA 在睡眠过程中反复发生的呼吸暂停、阻塞低通气及片段化睡眠与糖尿病、高血压病、肥胖等代谢综合征(MS)特征性表现关系密切。临床研究证实,人类正常睡眠时间为 6~7 h,睡眠时间过短或者过长均可以升高 BMI,降低胰岛素敏感性,并诱导机体产生多种炎症细胞因子,影响机体糖脂代谢^[30];MS 患者中有大于 40% 合并 OSA,OSA 患者组 MS 的患病率为 87%,而正常对照组 MS 的

患病率仅为 35%,以上研究结果表明 OSA 与 MS 独立相关^[31]。其中胰岛素抵抗、肥胖与脂代谢紊乱是二者联系最为紧密的两个方面。

3.1 胰岛素抵抗是 MS 的主要特征

OSA 与糖代谢二者互相影响的机制大致以下方面:①OSA 患者交感神经兴奋性较常人增高,并可激活 RASS 系统,从而影响血清皮质醇、血儿茶酚胺类,肾素-血管紧张素等激素水平升高,并促进糖原分解及外周血葡萄糖浓度增高,外周血葡萄糖消耗减少,可造成葡萄糖耐量和胰岛素敏感性降低^[32-33]。Lee 等^[34]进行的一项 Meta 分析发现,睡眠时间的变化可影响糖尿病患者的糖化血红蛋白水平,睡眠时间 <6 h 和大于 8 h 患者的糖化血红蛋白水平分别升高 0.23% 和 0.13%。②OSA 特征性表现即睡眠过程中发生低氧暴露,并可导致全身慢性炎症病变。有研究证实,炎症因子 TNF- α 导致胰岛素信号传导受损,可引起糖耐量异常^[35]。其余诸如 IL-6 等亦可受到低氧影响。③Punjabi 等^[36]研究表明睡眠呼吸紊乱可影响胰岛 β 细胞功能,患者胰岛素敏感性随着 OSA 的严重程度而逐渐降低。综上 OSA 所致的睡眠剥夺可介导全身慢性炎症反应状态,同时可造成胰岛素抵抗,直接或间接影响血糖稳态。

3.2 OSA 与肥胖的关系

Malhotra 等^[37]研究发现肥胖是 OSA 最重要的可逆性影响因素,40% 的肥胖人群有夜间睡眠呼吸暂停的症状存在,70% 的 OSA 患者合并肥胖。Busetto 等^[38]研究发现,通过胃内球囊减肥的 17 例男性,在减轻患者基线体重的 15% 可明显改善 OSA 患者打鼾,夜间睡眠呼吸暂停次数,末梢血氧饱和度等,这进一步支持了肥胖与 OSA 的相关性。同时 OSA 通过氧化应激,睡眠剥夺等诱导的炎症反应和上调的交感神经兴奋性诱导加重肥胖^[39],亦可加重血脂升高^[40]。肥胖基因(ob 基因)编码的瘦素蛋白可对肥胖者具有保护作用。但研究发现,瘦素缺陷的大鼠在间歇低氧状态下,可加速胰岛素抵抗的产生,促进瘦素蛋白分泌,并认为胰岛素抵抗与瘦素抵抗存在关联^[41]。由此看出,OSA 可以减弱瘦素蛋白对于肥胖患者自身具有的保护作用,且 OSA 患者血液中瘦素水平会明显升高,并由于其正相关作用,可导致患者总胆固醇/HDL-C 增高,合成甘油三酯能力增加,这也可能是导致脂肪异常沉积的原因。

OSA 可以通过低氧来介导炎症反应,或加重代谢紊乱来影响肠道稳态。而肠道细菌在上述的环境下,可以以自身或其组分参与到炎症反应或代谢失调的发生、发展过程中,使得机体氧化应激反应呈恶性循环发展。目前 OSA 及代谢综合征等慢性疾病严重威胁人类的生命健康,但现有针对性治

疗仍以对症、缓解症状为主,无法达到根治。期望日后肠道微生态研究领域能够在治疗 OSA 及代谢紊乱等慢性疾病方面得到突破。

参考文献

- [1] 张盼望,杨长伟,吉素娜,等. 肠道微生物与其相关疾病[J]. 世界华人消化杂志,2016(15):2355-2360.
- [2] 刘卓群,吴露露. 肠道微生物与疾病的关系[J]. 世界最新医学信息文摘,2016,16(69):46-47.
- [3] 王珊珊,王佳堃,刘建新,等. 肠道微生物对宿主免疫系统的调节机制[J]. 动物营养学报,2015,27(2):375-382.
- [4] 贺欣,路瑶,张目涵,等. 神经调节在炎症性肠病中的作用和治疗进展[J]. 医学综述,2017,23(16):3126-3131.
- [5] 田祖宏,聂勇战. 肠道微生物与脑-肠轴交互作用的研究进展[J]. 传染病信息,2016,29(5):302-307.
- [6] HANSEN T H, GØBEL R J, HANSEN T, et al. The gut microbiome in cardio-metabolic health [J]. Genome Medicine, 2015, 7:33-33.
- [7] PUSSINEN P J, HAVULINNA A S, LEHTO M, et al. Endotoxemia Is Associated With an Increased Risk of Incident Diabetes [J]. Diabetes Care, 2011, 34(2):392-397.
- [8] HARTSTRA A V, BOUTER K E, BÅCKHED F, et al. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2015, 38:159-165.
- [9] HARACH T, MARUNGRUANG N, DUTHILLEUL N, et al. Reduction of A β amyloid pathology in APP^{PS1} transgenic mice in the absence of gut microbiota [J]. Scientific Reports, 2017, 7:41802.
- [10] NIELSEN H H, QIU J, FRIIS S, et al. Treatment for Helicobacter pylori infection and risk of Parkinson's disease in Denmark [J]. Eur J Neurol, 2012, 19:864-869.
- [11] REES K, STOWE R, PATEL S, et al. Helicobacter pylori eradication for Parkinson's disease [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 11CD008453.
- [12] 吴巧凤,尹海燕,徐广银,等. 肠道菌群与脑科学[J]. 世界华人消化杂志,2017,25(20):1832-1839.
- [13] SVATIKOVA A, OLSON L J, WOLK R, et al. Obstructive sleep apnea and aldosterone [J]. Sleep, 2009, 32:1589-1592.
- [14] REDLINE S, YENOKYAN G, GOTTLIEB D J, et al. Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea and Incident Stroke: The Sleep Heart Health Study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182:269-269.
- [15] RECAVARRENARCE S, RAMIREZ RAMOS A, GILMAN R H, et al. Severe gastritis in the Peruvian Andes [J]. Histopathology, 2010, 46:374-379.
- [16] 杨加玲,顾明. 过度训练对大鼠小肠黏膜机械屏障的影响及谷氨酰胺的干预作用[J]. 中国运动医学杂志, 2011, 30(4):345-349.
- [17] 李素芝,郑必梅,周先利,等. 急性缺氧个体血浆中 D-

- 乳酸及二胺氧化酶的变化与胃肠道黏膜损伤[J]. 职业与健康, 2011, 27(6): 701—702.
- [18] 刘霞, 金其贯, 金爱娜, 等. 低氧训练对大鼠小肠黏膜屏障功能的影响及其机制[J]. 中国运动医学杂志, 2017, 36(4): 312—319.
- [19] KOURY J, DEITCH E A, HOMMA H, et al. Persistent HIF-1 α activation in gut ischemia/reperfusion injury: potential role of bacteria and lipopolysaccharide[J]. Shock, 2004, 22: 270—270.
- [20] LIM P S, CHEN W C, WU M Y, et al. Increased oxidative stress in hemodialysis patients with high risk for sleep apnea syndrome[J]. Blood Purif, 2009, 28: 144—149.
- [21] WANG Z T, YAO Y M, XIAO G X, et al. Risk factors of development of gut-derived bacterial translocation in thermally injured rats[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10: 1619—1624.
- [22] YU A S, MCCARTHY K M, FRANCIS S A, et al. Knockdown of occludin expression leads to diverse phenotypic alterations in epithelial cells. [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2005, 288: C1231.
- [23] 邓宸玺, 王自蕊, 游金明, 等. 丙氨酰-谷氨酰胺二肽对仔猪小肠上皮细胞间紧密连接蛋白 occludin 定位与表达的影响[J]. 动物营养学报, 2014, 26(3): 694—700.
- [24] WACHTEL M, FREI K, EHLE E, et al. Occludin proteolysis and increased permeability in endothelial cells through tyrosine phosphatase inhibition[J]. J Cell Sci, 1999, 112: 4347—4356.
- [25] 黄晓曦, 王兴鹏, 马晶晶, 等. 早期肠内营养联合谷氨酰胺及精氨酸对重症急性胰腺炎患者肠屏障功能影响的前瞻性随机对照研究[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(34): 2407—2409.
- [26] 李云, 周明眉, 苟小军, 等. 姜黄素对间歇性睡眠剥夺大鼠特定肠道菌的影响[J]. 中草药, 2016, 47(5): 794—798.
- [27] 王慧, 张艳鹤, 杨记康, 等. 小檗碱调节睡眠剥夺大鼠的肠道菌群结构以及 Th17/Treg 细胞平衡[J]. 基础医学与临床, 2017, 37(6): 860—864.
- [28] DURGAN D J, GANESH B P, COPE J L, et al. Role of the Gut Microbiome in Obstructive Sleep Apnea-Induced Hypertension[J]. Hypertension, 2016, 67: 469—474.
- [29] MCKENZIE ANJ, SPITS H, EBERL G. Innate lymphoid cells in inflammation and immunity[J]. Immunity, 2014, 41: 366—374.
- [30] MCNICHOLAS W T, BONSIGORE M R. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities[J]. Eur Respir J, 2007, 29: 156—178.
- [31] COUGHLIN S R, MAWDSLEY L, MUGARZA J A, et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome[J]. Eur Heart J, 2004, 25: 735—741.
- [32] KLINGENBERGL, CHAPUT J P, HOLMBAKU, et al. Acute sleep restriction reduces insulin sensitivity in adolescent boys[J]. Sleep, 2013, 36: 1085—1090.
- [33] BROUSSARD J L, EHLMANN D A, VAN CAUTER E, et al. Impaired insulin signaling in human adipocytes after experimental sleep restriction: a randomized, crossover study[J]. Ann Intern Med, 2012, 157: 549—557.
- [34] LEE SWH, NG K Y, CHIN W K. The impact of sleep amount and sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis[J]. Sleep Med Rev, 2017, 31: 91—101.
- [35] RYAN S, TAYLOR C T, MCNICHOLAS W T. Predictors of elevated nuclear factor-kappaB-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174: 824—830.
- [36] PUNJABI N M, BEAMER B A. Alterations in Glucose Disposal in Sleep-disordered Breathing[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179: 235—240.
- [37] CLARKE R W. Obstructive sleep apnoea[J]. Medicine, 2012, 36: 237—241.
- [38] BUSETTO L, ENZI G, INELMEN E M, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in morbid obesity: effects of intragastric balloon[J]. Chest, 2005, 128: 618—623.
- [39] TENTOLOURIS N, LIATIS S, KATSIAMBROS N. Sympathetic system activity in obesity and metabolic syndrome[J]. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1083: 129—152.
- [40] BÖRGEL J, SANNER B M, BITTLINSKY A, et al. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels[J]. Eur Respir J, 2006, 27: 121—127.
- [41] POLOTSKY V Y, LI J, PUNJABI N M, et al. Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice[J]. J Physiol, 2003, 552: 253—264.

(收稿日期: 2018-11-13)