

成年男性 OSAHS 患者血清睾酮水平的研究

魏珍星,常昆鹏

(郑州大学附属洛阳中心医院 耳鼻咽喉头颈外科,河南 洛阳 471000)

摘 要: **目的** 探讨成年男性阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 患者血清睾酮水平的变化。**方法** 回顾性分析 183 例成年男性 OSAHS 患者,对照组 60 例均为正常健康成年男性,所有受试对象均接受多导睡眠监测 (PSG),按照年龄段分为 25 ~ 40 岁和 41 ~ 55 岁两段,按照呼吸暂停低通气指数 (AHI) 将 OSAHS 患者分型,其中轻度 52 例,中度 58 例,重度 73 例。测定其血清睾酮水平,分别比较同一年龄段 OSAHS 组和对照组血清睾酮差异,分析成年男性 OSAHS 患者血清睾酮水平的影响因素。**结果** 同一年龄段内成年男性 OSAHS 患者血清睾酮水平均低于对照组,两组间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);同一年龄段内成年男性 OSAHS 患者轻、中、重度各组间血清睾酮水平差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 成年男性 OSAHS 患者的血清睾酮水平低于正常健康成年男性,同一年龄层内成年男性 OSAHS 患者血清睾酮水平随着病情加重而逐步降低。

关 键 词:阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;男性;睾酮
中图分类号:R766. 4 文献标识码:A [中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2017,23(3):222-225]

Study of testosterone levels in adult male patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome

WEI Zhen-xing, CHANG Kun-peng

(Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Luoyang Central Hospital
Affiliated to Zhengzhou University, Luoyang 471000, China)

Abstract: **Objective** To explore changes of testosterone level in adult male patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods** The data of 183 adult male patients with OSAHS (OSAHS group) and 60 normal men (control group) were analyzed retrospectively. All the subjects in both groups were monitored by polysomnography (PSG) and assigned to 25-40 years old subgroup and 40-55 years old subgroup. Of the 183 cases in OSAHS group, 52 cases were mild, 58 were moderate, and 73 were severe according to apnea hypopnea index (AHI). Their serum levels of testosterone were measured after PSG monitoring. The effect of OSAHS on testosterone level in adult male patients with OSAHS was analyzed via comparing the differences of testosterone level between the same age subgroups of both groups. **Results** The serum levels of testosterone in the 2 age subgroups of OSAHS group were lower than those of the control group, and the differences were statistically significant (both $P < 0.05$). The differences of testosterone level among the mild, moderate and severe OSAHS patients of the same age subgroups were also statistically significant (all $P < 0.05$). **Conclusion** The serum level of testosterone in adult male patients with OSAHS is lower than that of normal men, which is potentially useful in clinic.

Key words: Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; Male; Testosterone
[Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2017, 23(3): 222-225]

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 是最常见的睡眠呼吸障碍形式,也是耳鼻咽喉科和睡眠医学科最常见的疾病之一,据报道,在西方国家其发病率为 2% ~ 5%,且中老年男性多发并有逐渐低龄化的趋势,是全身多种疾病的独立危险因素^[1-3],近年来其越来越受到人们的重视。陈曦等^[4]研究后发现,重度 OSAHS 患者 CD8⁺ 与呼吸暂停低通气指数 (AHI) 呈正相关。OSAHS 可导致多系统、多器官损伤,如:内分泌紊乱、性功能障碍等。

作者简介:魏珍星,男,硕士,主治医师。
通信作者:魏珍星,Email:18537919197@163.com

OSAHS 与性功能障碍的关系极为密切,有学者^[5]研究表明,OSAHS 患者中有阳痿及性功能减退占 33%。睾酮是调节男性性功能和性行为的一种重要的内分泌激素,睾酮水平低下可降低男性的性行为和影响勃起功能。目前国内外这方面的研究较少。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2011 年 3 月~2013 年 3 月在郑州大学附属洛阳中心医院耳鼻咽喉科住院的 183 例男性 OSAHS 患者,对照组为我院同期男性健康体检者 60 例,经多导睡眠监测(PSG)排除 OSAHS,所有受试对象均取得本人知情同意,并通过医院伦理委员会一致同意,受试对象均行 PSG,按照年龄段分为 25~40 岁和 41~55 岁两段,OSAHS 患者诊断均符合 2009 年中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会 OSAHS 诊断标准^[6],所有入选对象均排除以下疾病:慢性呼吸系统疾病、心脑血管疾病、肝肾功能不全、甲状腺功能异常、垂体瘤、糖尿病、急慢性感染性疾病、血红蛋白症、恶性肿瘤、男性生殖系统异常、睾丸肿瘤、前列腺肿瘤、近期使用过影响睾酮代谢的药物、近期受过严重精神、心理创伤等。OSAHS 患者按照呼吸暂停低通气指数(AHI)分为:轻度组 52 例、中度组 58 例、重度组 73 例,所有受试者的一般资料,如:年龄、病史、身体状况、烟酒暴露史等差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 一般资料 所有受试者行 PSG 检测前均记录一般资料,包括:年龄、身高、体重、体重指数(BMI)、颈围、腰围等。体质指数(BMI)=体重/身高²,单位为 kg/cm²。

1.2.2 PSG 检测当天不午休,检测前洗澡,不服对精神或心理有刺激性的药物或食物,睡前排空大小便。采用河北康仁 YH-1000 PSG 检测仪,检测内容包括:脑电、心电、眼电、口鼻气流、胸腹运动、血氧饱和度等。检测结果先经计算机分析再经人工校正,得到 AHI、最低血氧饱和度(LSaO₂)、平均血氧饱和度(MSaO₂)等。PSG 及数据分析均由同一工作人员完成。

1.2.3 睾酮测定 检测结束后次日早晨同一时间,所有受试对象均仰卧、静息状态抽取前臂同一部位静脉血,用电化学发光法查血清睾酮。睾酮测定均由我院经验丰富的同一专职副主任检验员操作,检

验结果采用单盲法。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 15.0 进行统计学处理和分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$,两组间比较采用两独立样本的 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较时用 LSD- t 检验。

2 结果

本实验睾酮正常值(参考值)为 1.75~7.81 ng/ml。25~40 岁受试者睾酮进一步两两比较时用 LSD- t 检验,其中对照组与轻度组比较有统计学意义($P=0.000$),对照组与中度组比较有统计学意义($P=0.000$),对照组与重度组比较有统计学意义($P=0.000$),轻度组与中度组比较有统计学意义($P=0.000$),轻度组与重度组比较有统计学意义($P=0.000$),中度组与重度组比较有统计学意义($P=0.023$)。具体数据见表 1。41~55 岁受试者睾酮进一步两两比较时用 LSD- t 检验,其中对照组与轻度组比较有统计学意义($P=0.000$),对照组与中度组比较有统计学意义($P=0.000$),对照组与重度组比较有统计学意义($P=0.000$),轻度组与中度组比较有统计学意义($P=0.000$),轻度组与重度组比较有统计学意义($P=0.000$),中度组与重度组比较有统计学意义($P=0.017$)。具体数据见表 2。由此可见,同一年龄层内成年男性 OSAHS 患者血清睾酮水平和正常健康成年男性相比,差异具有统计学意义($P<0.05$),男性 OSAHS 患者血清睾酮水平低于正常健康成年男性。同一年龄层内成年男性 OSAHS 患者轻、中、重度各组间血清睾酮水平比较差异具有统计学意义($P<0.05$),血清睾酮水平轻度组高于中度组,中度组高于重度组。

表 1 25~40 岁受试者血清睾酮水平的比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	睾酮	<i>F</i>	<i>P</i>
对照组	26	4.31 ± 0.39	84.38	0.000
轻度 OSAHS 组	29	3.37 ± 0.22		
中度 OSAHS 组	27	2.94 ± 0.19		
重度 OSAHS 组	34	2.28 ± 0.26		

表 2 41~55 岁受试者血清睾酮水平的比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	睾酮	<i>F</i>	<i>P</i>
对照组	34	3.84 ± 0.35	58.43	0.000
轻度 OSAHS 组	23	2.96 ± 0.16		
中度 OSAHS 组	31	2.21 ± 0.17		
重度 OSAHS 组	39	1.75 ± 0.23		

3 讨论

近来许多国外研究表明^[7-8],男性 OSAHS 患者常合并性功能障碍,有时该症状可能是就诊的主要原因或首发症状,主要表现为勃起功能障碍(erection dysfunction, ED)、性欲减退,其中 ED 最常见^[9]。报道,男性 OSAHS 患者中合并 ED 的约占 30% ~ 50%,而报道,约占 33%^[7]。随着对阴茎勃起机制的不断深入研究,发现 ED 的一个重要影响因素是 OSAHS,并且二者的关系极为密切^[10-11]。研究后认为,OSAHS 是 ED 的一个独立发病因素,但其具体发病机制目前仍不十分清楚^[12]。性激素水平在阴茎勃起中起着举足轻重的作用,它的变化作为男性性功能障碍尤其是 ED 的重要发病因素近来越来越受到学者的持续关注^[13]。

睾酮(testosterone, T)是男性体内生物活性最强、最主要的雄性激素。睾酮主要由睾丸的 Leydig 细胞分泌。活性睾酮^[14]是指与白蛋白结合及游离形式的那部分睾酮,他们才具有生物活性。睾酮在促进性器官发育和维持性功能起主要作用,而体内 T 水平下降是男性性功能下降的主要原因之一^[15]。

近年来,关于男性随着年龄增加睾酮水平下降的生理和病理意义争议不断^[16],但是基于性功能障碍和整体健康问题,这个问题也越来越引起广大学者的注意。

3.1 下丘脑—腺垂体—性腺轴(hypothalamus-adenohypophysis-gonadal axis)

睾丸的内分泌功能及生精作用受到下丘脑—腺垂体的调节,它们在功能上密切联系,构成下丘脑—腺垂体—睾丸轴(hypothalamus-adenohypophysis-testes axis)。睾丸分泌的激素又对下丘脑—腺垂体进行反馈调节,从而维持各种激素水平的稳态及生精过程。此外,睾丸内部还有复杂的局部调节。

3.2 缺氧与睾酮

Gambineri^[17]、Guerra-Garcia^[18]、Sempic^[19]等研究认为男性 OSAHS 患者体内血清 T 水平显著低于正常,其原因是 OSAHS 患者睡眠过程中频繁出现的呼吸暂停及低通气引起睡眠片段化、间断性缺氧及二氧化碳潴留等对下丘脑—腺垂体—性腺轴造成一定的抑制和损伤。而缺氧可能是睾酮下降的主要原因。其具体机制不清,可能与缺氧会导致睾酮合成环节许多关键酶的活性降低及缺氧导致 Leydig 细胞线粒体损伤有关。本研究结果也印证了以上几位

国外学者的观点。

Fanfulla 等^[8]通过对伴有 ED 的 25 例男性 OSAHS 患者进行研究后发现男性性功能障碍与 AHI 及夜间低氧过低有着极为密切的关系。

3.3 睡眠与睾酮

OSAHS 患者睡眠过程中反复出现呼吸暂停和低通气,引起睡眠过程中反复出现微觉醒,致使睡眠结构紊乱,非快速眼动(NREM)Ⅲ、Ⅳ期睡眠和快速眼动(REM)期显著减少,最终导致白天嗜睡、乏力及缺氧等症状^[20-21],而且还使睾酮的分泌受到明显抑制。并且随着病史及年龄的增长,这种影响会更加明显。有人研究表明,对于正常成年男性上午 6 时左右是睾酮分泌高峰,而对于男性 OSAHS 患者大约在上午 10 时,分泌高峰明显延迟。Soares 等^[22]研究认为睾酮水平在觉醒期下降,而在睡眠期升高,并且其峰浓度与 REM 期的发生刚好一致。

3.4 肥胖与睾酮

OSAHS 患者多伴有明显的肥胖,男性肥胖和睾酮关系密切。廖涛等^[23]研究后认为 OSAHS 患者 AHI 与 BMI、腹围、颈围均呈正相关且与颈围的相关性最强。OSAHS 患者颈周和上气道周围堆积的脂肪主要沉积在上气道的前侧壁,引起气道狭窄^[24]和气道顺应性改变,另外颈围的增加导致平卧时颈部及上气道周围脂肪对气道的压迫也是加剧气道狭窄的一个重要因素。肥胖者腰围与内脏脂肪及胰岛素抵抗关系密切。研究后指出,男性睾酮水平与内脏脂肪体积呈负相关,在所有的肥胖中腹型肥胖与游离型睾酮水平有更好的相关性^[25]。研究后指出,预测游离型睾酮水平的一个重要指标是躯干部皮下脂肪厚度^[26-27]。亦发现在预测肥胖者睾酮下降时,腹型肥胖比 BMI 更优^[28]。国外研究均表明向心性肥胖越重,睾酮水平越低,其机制主要有以下 3 个方面:①睾酮可抑制脂蛋白酯酶(lipoprotein lipase, LPL)活性^[29],睾酮水平降低可使 LPL 活性增强,脂肪细胞摄入更多的甘油三酯;②肥胖者体内下丘脑—腺垂体—肾上腺轴紊乱,导致雄激素水平降低;③瘦素(Leptin)水平在肥胖者体内明显升高,通过下丘脑—腺垂体—性腺轴导致催乳素(PRL)水平升高和睾酮水平下降。本研究结果也支持以上观点。

综上所述,OSAHS 是一种以呼吸暂停、低通气为主睡眠障碍性疾病,主要表现为长期、间断性缺氧和二氧化碳潴留,而睡眠障碍会影响男性患者 REM 期睾酮的正常分泌,缺氧可能通过某些机制使睾酮的合成受到影响,并且长期的缺氧和二氧化碳潴留会对

下丘脑—腺垂体—性腺轴造成一定的抑制和损伤,从而出现男性患者睾酮分泌的不足或缺乏。此外,成年男性 OSAHS 患者多合并明显的肥胖,而肥胖会诱发或加重内分泌紊乱,出现睾酮水平的低下,以上各种因素相互影响、相互制约,最终不可避免地出现成年男性 OSAHS 患者血清睾酮水平的低下或不足。

本次研究我们发现,成年男性 OSAHS 患者的血清睾酮水平低于正常健康成年男性,影响其睾酮水平的因素是多方面的,且各因素间相互影响、相互制约,而颈围、腰围、AHI、BMI、LSaO₂、MSaO₂ 是反映这些因素的主要指标。在后续的研究中我们会进一步探讨成年男性 OSAHS 患者的血清睾酮与勃起功能障碍的具体关系。

参考文献:

[1] Fletcher EC. Cardiovascular disease associated with obstructive sleep apnea[J]. Monaldi Arch Chest Dis,2004,59:254-261.

[2] Katayama S. Sleep apnea syndrome and hypertension[J]. Nippon Rinsho,2004,62(Suppl 3):489-492.

[3] Lavie P,Herer P,Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study[J]. Br Med J,2000,320(4):47.

[4] 陈曦,袁伟,李进让. 重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对免疫功能影响[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2015,21(4):304-306.

[5] Kaimakamis E, Tsara V, Bratsas C, et al. Evaluation of a decision support system for obstructive sleep apnea with nonlinear analysis of respiratory signals[J]. PLoS One,2016,11(3):0150163.

[6] 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会咽喉学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊断和外科治疗指南[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2009,44(2):95-96.

[7] Andersen ML,Tufik S. The effects of testosterone on sleep and sleepdisordered breathing in men: its bidirectional interaction with erectile function[J]. Sleep Med Rev,2008,12(8):365-379.

[8] Fanfulla F, Malaguti S, Montagna T, et al. Erectile dysfunction in men with obstructive sleep apnea: an early sign of nerve involvement[J]. Sleep,2000,23(6):775-781.

[9] Teloken PE,Smith EB,Lodowsky C,et al. Defining association between sleep apnea syndrome and erectile dysfunction[J]. Urology,2006,67(5):1033-1037.

[10] Margel D,Cohen M,Livne PM,et al. Severe, but not mild, obstructive sleep apnea syndrome is associated with erectile dysfunction[J]. Urology,2004,63(3):545-549.

[11] Hirshkowitz M,Karacan I,Arcasoy MO,et al. Prevalence of sleep apnea in men with erectile dysfunction[J]. Urology,1990,36(6):2322.

[12] Budweiser S,Enderlein S,Jorres RA,et al. Sleep apnea is an inde-

pendent correlate of erectile and sexual dysfunction[J]. Sex Med,2009,6(11):3147-3157.

[13] Yassin AA,Saad F,gooren LJ. Metabolic syndrome, testosterone deficiency and erectile dysfunction never come alone[J]. Andrologia,2008(40):259-264.

[14] Wu. FCW[J]. Clin Chem,1997,43(20):1289-1292.

[15] Foresta C,Caretta N,Rossato M,et al. Role of androgens in erectile function[J]. J Urology,2004,171(6 Pt 1):2358.

[16] Nieschlag E, Swerdloff R,et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in male:ISA, ISSAM, and EAU recommendation[J]. Int Androl,2005,28(3):125-127.

[17] Gambineri A,Pelusi C,Pasquali R. Testosterone levels in obese male patients with obstructive sleep apnea syndrome: relation to oxygen desaturation, body weight, fat distribution and the metabolic parameters[J]. J Endocrinol Invest,2003,26(6):493-498.

[18] Guerra-Garcia R, Velasquez R, Cogotupa J, et al. A test of endocrine-gonadal function in Men: urinary testosterone after injection of HCG. A different response of high altitude natives[J]. Clin Endocrinol Metab,1969,29(2):179.

[19] Sempke PD,Beastall HG,Watson SW,et al. Serum testosterone depression associated with hypoxia, a respiratory failure[J]. Clin Sci,1980,58:105.

[20] Buvat J. Hyperprolactinemia and sexual function in men: a short review[J]. Int J Impot Res,2003,15(7):373-377.

[21] 韦岑,袁伟,吴斌林,等. 快速眼动期睡眠相关氧减程度与改良悬雍垂腭咽成形术疗效的相关分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2016,22(1):62-65.

[22] Soares CN,Murray BJ. Sleep disorders in women:clinical evidence and treatment strategies[J]. Psychiatr Clin N Am,2006,29(4):1095-1113.

[23] 廖涛,宋文光,张世平,等. 睡眠呼吸暂停低通气综合征患者影响因素之间的相关性分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2015,21(2):107-110.

[24] Itasaka Y,Miyazaki S, Ishikawa K, et al. The influence of sleep position and obesity on sleep apnea[J]. Psychiatry Clin Neurosci,2000,54(3):340-341.

[25] Haffner SM,Valdez RA,Stern MP,et al. Obesity, body fat distribution and sex hormones in men[J]. Inter J Obes,1993,17(11):643-649.

[26] Abate N, Haffner SM, Garg A, et al. Sex steroid hormones, upper body obesity and insulin resistance[J]. J Clin Endocrinol Metab,2002,87(10):4522-4527.

[27] Strain GW,Zumoff B,Miller LK,et al. Effect of massive weight loss on hypothalamic-pituitary-gonadal function in obese men[J]. J Clin Endocrinol Metab,1988,66(5):1019-1023.

[28] Derby CA,Zilber S,Brambilla D,et al. Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Ageing Study[J]. Clinical endocrinology,2006,65(1):125-131.

[29] McCarty MF. Modulation of adipocyte lipoprotein lipase expression as a strategy for preventing or treating visceral obesity[J]. Med Hypotheses,2001,57(2):192-200.

(收稿日期:2016-10-18)