

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征遗传性的研究进展

郑佳佳¹, 李萍², 平芬², 冯媛³

1. 河北北方学院研究生院, 张家口 075000; 2. 河北省人民医院老年呼吸内科; 3. 河北医科大学研究生院

[摘要] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是一种主要表现为睡眠时打鼾并伴有呼吸暂停和(或)低氧血症、高碳酸血症等严重影响患者生活质量和寿命的一种慢性睡眠障碍性疾病。多导睡眠图监测是诊断 OSAHS 的金标准。基因组参与了疾病的发生发展,并受外部环境的影响。OSAHS 发病机制复杂多样,基因突变、多基因协同、种族差异、氧化应激、环境修饰等多种途径共同参与其发病过程。统计学、遗传学、分子生物学、蛋白质组学、代谢学等相关研究中,OSAHS 已被证实是一种具有家族聚集性的疾病。目前发现已被确诊的 OSAHS 患者多同时合并肥胖、糖尿病、心脑血管疾病、代谢综合征等慢性疾病,其共同患病机制尚未被明确阐述。该文就 OSAHS 及其常见共患病研究进展做一综述。

[关键词] 睡眠呼吸暂停,阻塞性;遗传学研究;基因组学;慢性病;综述

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2023.03.030

Research progress in heritability of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome

Zheng Jiajia*, Li Ping, Ping Feng, Feng Yuan

* Graduate School of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

Corresponding author: Ping Feng, Email: pingfen2003@126.com

[Abstract] Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) is a chronic sleep disorder mainly characterized by snoring during sleep accompanied by temporary obstructive sleep apnea, hypoxemia and hypercapnia, which seriously affects patients' life quality and life span. Polysomnography monitoring is the gold standard for OSAHS diagnosis. The genome participates in the occurrence and development of diseases and is influenced by the external environment. The pathogenesis of OSAHS is complex and diverse, including gene mutation, multi-gene collaboration, ethnic difference, oxidative stress, environmental modification and other pathways involved in its pathogenesis. In statistics, genetics, molecular biology, proteomics, metabolism and other related studies, OSAHS has been confirmed to be a disease with familial aggregation. Currently, it has been found that most patients diagnosed with OSAHS suffer from chronic diseases such as obesity, diabetes, cardiovascular and cerebrovascular diseases, and metabolic syndrome at the same time, and the co-pathogenesis has not been clearly elaborated. In this review, OSAHS and its common comorbidities are reviewed.

[Keywords] Sleep apnea, obstructive; Genetic research; Genomics; Chronic disease; Review

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是一种具有潜在危险性的慢性睡眠呼吸障碍性疾病,发病机制复杂。主要表现为睡眠期间上气道完全(或)不完全塌陷,引起睡眠片段、微觉醒、低氧血症及高碳酸血症等,其发病机制目前尚不完全明确。越来越多的学者开始关注基因遗传学的研究。有研究发现 OSAHS 一级亲属患病率可达 21% ~ 84%^[1]。阻塞性呼吸暂停-低通气指数(OAHI)是一种受遗传和环境等因素相互作用影响的定量表

型,一种疾病的中间表型是发病过程中从遗传易感性到疾病表现的特征,目前从基因表达到表型表现的相关研究所提供的资源信息较少,阻塞性睡眠呼吸暂停是一种具有明显家族聚集性的疾病,且病因和机制多样复杂^[2]。

全基因组连锁研究、候选基因连锁研究、表观遗传分析、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等研究方法已被应用于肥胖、糖尿病、心血管疾病等慢性复杂性疾病的遗传易感性研究,这些研究方法近年来也

基金项目: 河北省政府资助临床医学优秀人才培养项目(冀财社[2019]139号)

作者简介: 郑佳佳,硕士研究生, Email: 343601985@qq.com

通信作者: 平芬,主任医师, Email: pingfen2003@126.com

应用于 OSAHS 遗传易患性研究^[3]。成年 OSAHS 患者大多合并肥胖、心脑血管、糖尿病和代谢综合征, OSAHS 与这些慢性疾病是否有相同的遗传基因位点及遗传表达通路或是否互为影响,现将近年来的研究进展综述如下。

1 肥胖与 OSAHS 遗传性相关研究

肥胖病因复杂多样,在遗传学中,肥胖具有家族遗传聚集性,且肥胖患者 2 号、8 号染色体上与血清瘦素蛋白密切相关的基因位点存在不同程度的变异,这可能是肥胖遗传通路之一。有研究发现位于 10 号染色体上的 GAD2 基因变异可能会导致病态肥胖, GAD2 基因在胰岛和大脑中都有表达,可在下丘脑中编码谷氨酸脱羧酶,参与机体多种代谢^[4]。有一项研究测序了约 640 000 个外显子,发现与体重指数 (BMI) 显著相关的基因 (CALCR、MC4R、GIPR、GPR151、GPR75),在墨西哥一项研究中复制了肥胖相关基因 (GNPDA2、ENPP1、MC4R、NEGR、NPC1) 并发现了 MC4R、NPC1 变异与空腹血清胰岛素及空腹血糖相关,并发现肥胖儿童的胰岛素和胆固醇水平高于正常儿童,并且肥胖儿童中约有 45% 存在胰岛素抵抗^[5-6]。大量研究证明肥胖患者的 OSAHS 发病率明显高于普通人,且肥胖程度与 OSAHS 的严重程度呈正相关^[7]。肥胖和 OSAHS 患者在病理机制及并发症方面有许多相似之处,且两者之间可能相互作用并互为因果,肥胖具有遗传易患性,那么是否表明 OSAHS 患者也具有类似的遗传机制尚有待进一步阐明。肥胖患者颈部和腹部脂肪分布率高于普通人群,脂肪组织在颈部储存,改变气道直径加重气道气流不稳定性,机体反复慢性缺氧,氧自由基增加诱导脂肪细胞炎症反应,并释放多种炎症因子加重全身炎症反应^[8]。肥胖相关的基因是否与 OSAHS 相关基因同源,尚需进一步研究证实。目前已证实只有与肿瘤坏死因子 (TNF) 相关 308aSNP 与 OSAHS 关联, OSAHS 可能是肥胖的表型之一。已有大量研究对肥胖进行全基因组关联研究 (GWAS) 检测,但目前为止对 OSAHS 进行 GWAS 检验的实验或研究尚缺乏,肥胖与 OSAHS 的遗传性关联尚待进一步研究证实^[9]。也有研究表明阻塞性呼吸暂停 (OSA) 与 BMI 之间存在高度遗传相关性,并与高血压、2 型糖尿病、冠心病、脑卒中、抑郁、甲状腺功能减退、哮喘和炎症性风湿病等共病^[10]。相关研究证实在儿童中 OAH1 有一定的总体遗传率,但并不显著,然而同时合并超重或肥胖患者中遗传率显著增加,纠正

后的双变量遗传分析发现 OAH1 与体重之间存在遗传相关性^[11]。

2 先天性疾病与 OSAHS 遗传性相关研究

一项回顾性研究中,在已确诊的遗传综合征的婴儿中 OSAHS 患病占比明显增高,且有较高的严重程度,我们由此可推断一部分 OSAHS 可能是由遗传基因引发^[12-13]。有研究^[14]表明在 Ts65Dn 唐氏综合征小鼠模型阻塞性睡眠呼吸暂停事件发生率明显高于整合性对照组,可能由于唐氏综合征小鼠的特异型基因使组织结构表达的差异使颌面部畸形,增加呼吸道梗阻事件的发生,由此推测一部分 OSAHS 可由基因表达调控。有相关报道提出基因的低水平表型及其相关单基因产物 (如生化标志物,受体类型等) 在种族及民族群体之间可能存在差异,这也反映由于种族的基因差异 OSAHS 患病率可能存在不同。Wolfram 综合征是一种罕见的常染色体隐性遗传病,被认为是由 WFS1 或 WFS2 基因突变引起,儿童期起病的糖尿病、尿崩症、视神经萎缩、听力和视力下降、运动障碍和神经退行性变为其常见临床表现。近年发现已被基因证实的 Wolfram 综合征患者 OSAHS 发生率较一般人群高,且睡眠呼吸障碍发生在疾病早期^[15]。WFS1 基因存在于多种组织细胞中,且和胰岛 β 细胞功能密切相关,其基因突变被认为与 Wolfram 综合征早期发病糖尿病相关,由此可以大胆推想 Wolfram 综合征相关 WFS1 基因突变可能参与并指导胰岛素敏感葡萄糖转运蛋白 4 (Glut4) 相关的胰岛素抵抗^[13]。端粒是存在于真核细胞线状染色体末端的一小段 DNA 和蛋白质复合体,是一种短得多重复的非转录序列。已经证实端粒在决定动植物寿命方面起着重要作用,且细胞分裂次数越多其端粒磨损越多,细胞寿命越短。有研究表明中度至重度阻塞性睡眠呼吸暂停患者端粒长度明显长于对照组,可能与较长的端粒密切相关,这一因素独立于年龄和心血管等危险因素^[16]。

3 心血管疾病与 OSAHS 遗传性相关研究

一项实验^[17]提示 OSAHS 与高脂血症之间的共同基因位点及遗传易患性可引起 OSAHS 患者血脂异常,这一研究未阐明具体基因位点,考虑可能与 PPAR (过氧化物酶体增殖物激活受体) 转录因子上的 gamma 基因 Pro12Ala 位点、APOE (载脂蛋白 E) 等相关,需进一步研究证明。实验^[15]结果提示 miR-92a (心血管疾病标志物) 表达在重度 OSAHS 患者血清显著升高,且其表达高度依赖于年龄、体重

指数 (BMI) 和性别, 此外 miR-92a 可能被作为 OSAHS 的重要生物标志物之一, 且未来可能成为潜在的治疗靶点, miR-92a 可能导致血管内皮细胞激活, 参与动脉粥样硬化发展过程, 与心血管疾病的发病和进展有关, 这可能与重度 OSAHS 患者的动脉粥样硬化及难治性高血压密切相关, 未来有望成为改善 OSAHS 患者高血压及血管健康的治疗靶点。有研究^[18]评估了男性 OSAHS 患者心血管风险的循环表观遗传学概况, 实验结果提示 OSAHS 患者的 miR-143、miR-107 表达与动态血压参数相关, 但其并不适合作为评估 OSAHS 患者心血管风险的生物学标志, 他们还发现 miR-486 表达似乎在 OSAHS 患者心血管风险评估中发挥重要作用, 但以上相关机制本实验尚未明确阐明。对氧磷酶 (PON) 基因家族定位于染色体 7q21.3-22.1 区间, 其基因型与氧化应激反应密切相关。目前大多数研究主要关注 PON1 基因型的相关代谢紊乱和动脉粥样硬化相关疾病, PON1 活性与低密度脂蛋白胆固醇的水平呈负相关。有一项研究结果表明 OSAHS 阳性组和 OSAHS 阴性组 PON1 L55 基因多态性显著不同。OSAHS 病理基础之一是氧化应激, 动脉粥样硬化和 OSAHS 的共同潜在机制即氧化应激反应, 可以大胆推测两者在遗传性方面密不可分, 其明确机制尚需进一步验证^[19]。

4 糖尿病与 OSAHS 遗传性相关研究

Singh 等^[20]一项研究指出糖尿病患者同时合并阻塞性睡眠呼吸暂停的比例约占 55%。Chen 等^[21]提到胞嘧啶残基的 DNA 甲基化是一种可遗传和可逆的表观遗传变化。并对此设计实验, 实验数据表明 FPR1/2/3 基因甲基化变化可能影响 OSAHS 患者的氧化应激和低级别的全身炎症反应, 且在 OSAHS 疾病的发展和临床表型中具有潜在作用, 并和糖尿病或心血管疾病相关, 但其潜在机制尚不清楚。研究^[22]表明缺氧和昼夜节律的变化可上调昼夜节律基因, 上调的昼夜节律基因激活了 SAMD4 (TGF- β 通路上的通用调节因子) 的转录。SAMD4 可通过泛素化和去泛素化高度调控, 以控制 SAMD 复合物的形成, 介导转化生长因子- β (TGF- β) 信号转导。TGF- β 是具有多种生物学功能信号传递超家族成员之一, 且在生长发育、免疫反应和细胞生长方面发挥重要作用。还有多个研究表明 SAMD 通路与高血压、糖尿病的进展相关。载脂蛋白 A5 基因 (APOA5 基因) 具有遗传性和表观遗传变异性并与

循环系统中三酰甘油水平密切相关, 一项在波兰人群的研究^[23]结果表明, APOA5 基因多态性可有助于 OSAHS 患者发生 2 型糖尿病, 且可能和编码载脂蛋白的基因多态性关系密切, 这种基因多态性是否有种族差异性, 需进一步求证。另外一项实验研究数据结果表明在单纯 2 型糖尿病组和 2 型糖尿病 + 低氧暴露组小鼠中 NLRP3、caspase1、TNF- α 、和白细胞介素 (IL)-1 β mRNA 和蛋白表达水平升高, 且 MALAT1 过表达增加 NLRP3 蛋白表达及降低 miR-224-5P 表达。MALAT1/miR-224-5P/NLRP3 轴激活可诱导海马神经元凋亡, 这项试验还提出 MALAT1 与 miR-224-5P 存在竞争性结合, 这种竞争性结合导致 NLRP3 上调, 进一步导致小胶质细胞的炎症激活和神经元的神经毒素^[24]。我们可以猜想糖尿病患者和糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停患者的认知功能障碍可能和此基因传导通路机制密切相关。晚期糖基化终产物受体 (RAGE) 是免疫球蛋白超家族中的一种跨膜多配体受体, 参与了胰岛素抵抗 (RI) 的发病机制, 与胰岛素抵抗相关炎症反应关系密切。一项实验研究表明, RAGE 基因敲除可有效降低缺氧诱导的胰岛素抵抗, 包括抑制胰岛素受体底物 1 (IRA-1) 丝氨酸磷酸化, 增加磷酸化 Akt (ser473) 的表达, 并改善胰岛素刺激的葡萄糖摄取。RAGE 抑制了缺氧诱导的脂肪细胞核因子 (NF)- κ B 的活性。实验结果还提示缺氧显著降低脂肪细胞胞浆 NF- κ B 的表达, 显著增加细胞核中 NF- κ B 的表达, 上调晚期糖基化终产物受体 (RAGE) 和缺氧诱导因子 (HF)-1 α 表达, 且与时间呈依赖性^[25]。OSAHS 长期慢性缺氧导致 RAGE 基因的表达上调, 诱导或加重胰岛素抵抗, 这可能是 OSAHS 患者糖尿病并发症发生发展机制之一, 并增加 OSAHS 合并糖尿病患者降糖难度。但关于 OSAHS 患者缺氧如何导致胰岛素抵抗具体机制尚不明确, 缺氧会损伤脂肪细胞功能, 诱导脂肪细胞因子释放失调, 发生胰岛素抵抗的具体通路尚需进一步研究。那么 OSAHS 候选基因是否也在此通路过程发挥调节作用? PER1 (period1 基因) 是生物节律分子振荡系统的重要组成部分之一, 参与机体的生理生化活动。Period 基因家族是生理节奏基因的重要组成部分, 其中 PER1 发挥着核心作用。PER1 可影响昼夜节律、细胞代谢稳态, 并对睡眠的调节至关重要。DNA 的甲基化可改变转录过程影响基因的相关表达, 有实验研究结果表明 OSAHS 候选基因的 PER1 (period1 基

因),其甲基化程度存在性别差异,在男性胰岛细胞中 X 染色体上 CPG 位点的甲基化程度更高^[26]。这是否表明男性 OSAHS 患者更易发生葡萄糖代谢紊乱,导致更为严重的糖尿病。

5 神经系统疾病与 OSAHS 遗传性相关研究

OSAHS 的神经元和细胞机制是血清素 5-羟色胺(5-HT)机制研究的重点^[27]。OSAHS 与脑卒中可能互为因果关系,可能通过多种病理生理机制过程增加脑卒中的风险,OSAHS 的严重程度被认为与较差的功能增益相关,两者之间关联的研究目前仍在进一步研究中,虽然有些研究在某些生理机制方面阐述了两者的联系,但其在遗传学、转录通路方面研究尚少,两者是否在遗传方面存在密切关联,尚需在未来被验证,可能为未来治疗提供思路及证据^[28]。有研究提出睡眠的调节受一个复杂的相互作用的基因网络调控,并拟定了相关候选基因。候选基因的表达主要由 3 个分子调控:5-HT(用于 HTR1B 和 SLC6A4)、PRL(用于 HTR2A 和 HTR2C)和 HSP90AB1(用于 SL6CA4),上述 4 个血清素受体与 OSAHS 显著相关,且 5-HT 在睡眠中影响呼吸控制方面具有关键作用,体内 5-HT 水平的高低对 OSAHS 的发展和恶化至关重要^[29]。上述这些候选基因表达的血清生物学标志物,未来可能对 OSAHS 相关神经系统疾病治疗和预后,及其基因、遗传、分子生物学机制的阐明提供巨大帮助。另外受这些相关候选基因调控的睡眠呼吸暂停同时受多种因素影响,且无法用单一理论解释,这就需要理清各因素之间的关联。

参 考 文 献

- [1] TANIZAWA K, CHIN K. Genetic factors in sleep-disordered breathing[J]. *Respir Investig*, 2018, 56(2): 111-119.
- [2] AU C T, ZHANG J, CHEUNG J Y F, et al. Familial aggregation and heritability of obstructive sleep apnea using children probands[J]. *J Clin Sleep Med*, 2019, 15(11): 1561-1570.
- [3] MUKHERJEE S, SAXENA R, PALMER L J. The genetics of obstructive sleep apnoea[J]. *Respirology*, 2018, 23(1): 18-27.
- [4] TIWARI H K, BOUCHARD L, PÉRUSSE L, et al. Is GAD2 on chromosome 10p12 a potential candidate gene for morbid obesity?[J]. *Nutr Rev*, 2005, 63(9): 315-319.
- [5] MEJÍA-BENÍTEZ A, KLÜNDER-KLÜNDER M, YENGO L, et al. Analysis of the contribution of FTO, NPC1, ENPP1, NEGR1, GNPDA2 and MC4R genes to obesity in Mexican children[J]. *BMC Med Genet*, 2013, 14(1): 21.
- [6] AKBARI P, GILANI A, SOSINA O, et al. Sequencing of 640,000

- exomes identifies GPR75 variants associated with protection from obesity[J]. *Science*, 2021, 373(6550): eabf8683. DOI: 10.1126/science. abf8683.
- [7] KNORST M M, SOUZA F J, MARTINEZ D. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: association with gender, obesity and sleepiness-related factors[J]. *J Bras Pneumol*, 2008, 34(7): 490-496.
- [8] DRAGER L F, TOGEIRO S M, POLOTSKY V Y, et al. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(7): 569-576.
- [9] RIHA R L. Genetic aspects of the obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: Is there a common link with obesity? [J]. *Respiration*, 2009, 78(1): 5-17.
- [10] JAIME-LARA R B, ROY A, WANG Y, et al. Gene co-expression networks are associated with obesity-related traits in kidney transplant recipients[J]. *BMC Med Genomics*, 2020, 13(1): 37.
- [11] AU C T, HO C K, WING Y K, et al. The effect of childhood obstructive sleep apnea on ambulatory blood pressure is modulated by the distribution of respiratory events during rapid eye movement and nonrapid eye movement sleep[J]. *Sleep Med*, 2013, 14(12): 1317-1322.
- [12] LICIS A, DAVIS G, EISENSTEIN S A, et al. Sleep disturbances in Wolfram syndrome[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1): 188.
- [13] RIGOLI L, LOMBARDO F, DI BELLA C. Wolfram syndrome and WFS1 gene[J]. *Clin Genet*, 2011, 79(2): 103-117.
- [14] BARTOLUCCI M L, BERTEOTTI C, ALVENTE S, et al. Obstructive sleep apneas naturally occur in mice during REM sleep and are highly prevalent in a mouse model of Down syndrome[J]. *Neurobiol Dis*, 2021, 159: 105508.
- [15] MESZAROS M, TARNOKI A D, TARNOKI D L, et al. Obstructive sleep apnea and hypertriglyceridaemia share common genetic background: results of a twin study[J]. *J Sleep Res*, 2020, 29(4): e12979. DOI: 10.1111/jsr.12979.
- [16] POLONIS K, SOMERS V K, BECARI C, et al. Moderate-to-severe obstructive sleep apnea is associated with telomere lengthening[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 313(5): H1022-H1030.
- [17] GONGOL B, SHANG F, HE M, et al. Serum miR-92a is elevated in children and adults with obstructive sleep apnea[J]. *J Mol Biomark Diagn*, 2020, 11(4): 821.
- [18] SANTAMARIA-MARTOS F, BENÍTEZ I, ORTEGA F, et al. Circulating microRNA profile as a potential biomarker for obstructive sleep apnea diagnosis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13456.
- [19] PŁÓCINICZAK A, BASZCZUK A, LUDZIEJEWSKA A, et al. Para-oxonase 1 gene L55M polymorphism and paraoxonase 1 activity in obstructive sleep apnea patients[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1150: 17-24.
- [20] SINGH A, CHAUDHARY S C, GUPTA K K, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in diabetic patients[J]. *Ann Afr Med*, 2021, 20(3): 206-211.
- [21] CHEN Y C, HUANG K T, SU M C, et al. Aberrant DNA methylation levels of the formyl peptide receptor 1/2/3 genes are associat-