

doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2024.513

· 上海市第六人民医院耳鼻咽喉头颈外科献礼“六院 120 周年”纪念专题 ·

## 阻塞性睡眠呼吸暂停与抑郁症共病机制的研究进展

李莉琳, 李馨仪, 关建

上海交通大学医学院附属第六人民医院 耳鼻咽喉头颈外科/上海市睡眠呼吸障碍疾病重点实验室/上海交通大学耳鼻咽喉研究所, 上海 200233

**摘要:**阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 是一种常见的睡眠呼吸障碍疾病。抑郁症也称抑郁障碍, 是一种常见的精神障碍。OSA 与抑郁症相互影响, OSA 患者的抑郁症患病率较高, 睡眠结构紊乱、日间疲劳以及周围人对患者鼾声的负面评价影响了 OSA 患者的情绪; 而抑郁症患者常伴有 OSA 相关的睡眠障碍, 可能通过异常的神经递质和呼吸道肌张力, 加重患 OSA 的风险。两种疾病同时存在时往往症状更严重、治疗也更加复杂, 两者的共同发病机制包括神经炎症、氧化应激、肠道菌群紊乱、突触可塑性受损、5-羟色胺水平改变和补体系统激活。这些机制在 OSA 与抑郁症的发生与发展过程中相互作用, 共同推动疾病的进展。本综述从 OSA 与抑郁症共病的流行病学、潜在机制及治疗策略出发, 旨在加深临床对两者共病的认识, 为患者的个性化治疗方案提供科学依据。

**关键词:**阻塞性睡眠呼吸暂停; 抑郁症; 共病; 神经炎症

**中图分类号:**R766 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-3770(2025)03-0089-08

**引用格式:**李莉琳, 李馨仪, 关建. 阻塞性睡眠呼吸暂停与抑郁症共病机制的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2025, 39(3):89-96. LI Lilin, LI Xinyi, GUAN Jian. Research progress on the mechanism of comorbidity between obstructive sleep apnea and depression[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(3):89-96.

### Research progress on the mechanism of comorbidity between obstructive sleep apnea and depression

LI Lilin, LI Xinyi, GUAN Jian

Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine / Shanghai Key Laboratory of Sleep Disordered Breathing / Otolaryngology Institute of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

**Abstract:** Obstructive sleep apnea (OSA) is a common sleep-related breathing disorder. Depression, also known as depressive disorder, is a prevalent mental disorder. OSA and depression interact with each other. Patients with OSA have a higher prevalence of depression, as poor sleep structure, daytime fatigue and complaints from others about snoring negatively affect the mood of OSA patients; patients with depression frequently experience sleep disturbances, which may increase the risk of OSA through abnormal neurotransmitter levels and altering muscle tone. Moreover, co-occurrence of these disorders often manifests as more severe symptomatology and complex therapeutic challenges. Shared pathophysiological mechanisms include neuroinflammation, oxidative stress, gut microbiota dysbiosis, impaired synaptic plasticity, lower 5-HT levels, and complement activation. These mechanisms interact in the occurrence and development of OSA and depression, and jointly promote the progression of the disease. In this paper, we summarize the epidemiology, pathogenesis, and treatment of OSA and depression comorbidity, aiming to deepen the understanding of the two co-comorbidities and to provide scientific support for precise treatment of patients.

**Key words:** Obstructive sleep apnea; Depression; Comorbidity; Neuroinflammation

阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 是一种常见的睡眠呼吸障碍疾病, 特征是睡眠过程中反复发生上气道完全或不完全阻塞, 导致呼吸暂停或低通气, 临床表现为打鼾、夜间觉醒、疲劳、白天嗜睡、注意力不集中、认知障碍和焦虑抑郁等情绪障碍<sup>[1]</sup>。抑郁症也称抑郁障碍, 是常见的精

神障碍之一, 表现为心境低落、兴趣减退、疲劳、睡眠障碍, 甚至可能出现自杀念头或行为, 是全球致残的首要原因<sup>[2]</sup>。抑郁症可以出现与 OSA 相似的症状, 如嗜睡、疲劳、睡眠障碍、认知障碍等。两种疾病共存可能增加相关心血管疾病和代谢综合征的风险。精确区分这些重叠症状, 制定个性化的治疗方案至

收稿日期: 2024-10-11

课题基金: 国家自然科学基金 (82341242, 82271153, 82000967)

通信作者: 关建。E-mail: guanjian0606@sina.com

关重要。在我国,约 50% 的 OSA 患者处于抑郁状态<sup>[3]</sup>。OSA 患者夜间低氧和睡眠结构紊乱会对情绪产生负面影响,而抑郁症患者可能通过异常的神递质和呼吸道肌张力,加重患 OSA 的风险。本文回顾了 OSA 与抑郁症共病相关研究,涵盖流行病学、潜在作用机制、治疗和预后等方面,旨在提高临床医生对抑郁症和 OSA 共病的认识,从而更好地区分重叠症状,并为患者提供更精准的治疗方案。我们期望能够为未来的研究方向提供指导,并为临床实践提供有价值的参考。

## 1 OSA 与抑郁症的流行病学

成人 OSA 的患病率为 9%~38%<sup>[4]</sup>。全球约有 10 亿成年 OSA 患者,中国作为受影响严重的国家之一,患病率为 23.6%,约有 1.76 亿患者<sup>[5]</sup>。与此同时全球抑郁症的发病率在过去 30 年间增加了 49.86%,近 3 亿人受此影响<sup>[6]</sup>。抑郁症是最常见的影响认知功能、生活质量和整体健康的心理疾病之一,横断面研究显示我国的抑郁症终身患病率为 6.8%<sup>[7]</sup>。Garbarino 等<sup>[8]</sup>纳入了 73 篇研究的系统综述表明,OSA 人群中的抑郁症状患病率为 35%,与非 OSA 患者相比,OSA 患者的焦虑和抑郁患病率更高。Stubbs 等<sup>[9]</sup>研究表明,重度抑郁症患者 OSA 患病率为 36.3%,高于其他精神障碍患者。Mathieu 等<sup>[10]</sup>研究发现重度抑郁症患者中重度 OSA 患病率为 13.94%,而两者的常见共同风险因素如肥胖可能是抑郁症患者 OSA 患病率增加的原因<sup>[11-12]</sup>。

## 2 OSA 与抑郁症相互影响

OSA 和抑郁症均具有较高患病率和不良预后,给家庭和社会带来巨大的经济负担。二者之间存在双向关联,一方面,OSA 被认为是抑郁症的潜在危险因素;另一方面,抑郁症患者常伴随睡眠障碍,这可能加重 OSA 的严重程度,二者相互作用,促进疾病的进展。各种睡眠障碍及昼夜节律紊乱均可增加患抑郁症的风险。夜间反复出现的慢性间歇性低氧(chronic intermittent hypoxia, CIH)和睡眠片段化(sleep fragment, SF)会破坏正常的睡眠结构,不连续的睡眠对压力系统产生负面影响,增加 OSA 患者对抑郁症的易感性。OSA 患者反复暴露于慢性低氧状态,这可能导致情绪中枢功能的异常。此外长期的睡眠结构紊乱和不良的睡眠质量可能加重抑郁症状。发生在快速眼动期(rapid eye movement, REM)的 OSA 与男性中较高度度的抑郁症状显著相关<sup>[13]</sup>。横断面研究显示,用于评估 OSA 严重程

度的呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)与抑郁症风险之间存在显著的线性关系,重度 OSA 患者发生抑郁症的风险显著高于轻度 OSA 患者<sup>[14]</sup>。LaGrotte 等<sup>[15]</sup>纵向研究发现,白天过度嗜睡,而非 OSA 本身,是抑郁症发生的重要预测因素。然而 Lee 等<sup>[16]</sup>研究显示抑郁症状与 OSA 的严重程度呈负相关,这种差异可能与研究样本人群的特征以及较小的样本量有关。

抑郁症患者普遍存在睡眠觉醒机制失调,常见的睡眠结构改变包括睡眠连续性的破坏、慢波睡眠的减少以及 REM 期的去抑制等,超过 90% 的重度抑郁症患者存在睡眠问题<sup>[17]</sup>,伴有睡眠障碍的抑郁症患者往往症状更严重,治疗也更加困难。与总体人群相比,原发性诊断为抑郁症者更易出现 OSA<sup>[18]</sup>。经过多种潜在混杂因素校正后,基线抑郁症状与后续发生 OSA 的风险增加密切相关<sup>[19]</sup>。在基因层面上,研究发现抑郁症的遗传易感性与 OSA 风险增加相关<sup>[20]</sup>。

## 3 阻塞性睡眠呼吸暂停与抑郁症的共病机制

OSA 和抑郁症是两种常见的公共卫生健康问题,两者之间相互影响,其中一种疾病的存在增加另一种疾病发展的风险。研究推测,OSA 和抑郁症共病可能与多种机制相关,包括神经炎症、氧化应激、肠道菌群紊乱、突触可塑性受损、5-羟色胺水平的变化以及补体系统的激活等。

### 3.1 神经炎症

OSA 和抑郁症均是复杂的异质性疾病,涉及多种发病机制,其中神经炎症在两者的发病过程中扮演着重要角色。神经炎症主要由小胶质细胞和星形胶质细胞参与,小胶质细胞是中枢神经系统的固有免疫细胞,在维持大脑稳态和调节神经炎症中起着关键作用。在动物模型中发现 6 周的 CIH 诱发海马神经炎症并激活小胶质细胞<sup>[21]</sup>。Polsek 等<sup>[22]</sup>研究发现 OSA 中的神经炎症可能具有早期抗抑郁效应。在 OSA 的早期阶段,机体的防御系统可能表现为适应性和抗抑郁行为;然而随着 OSA 病程进展,神经炎症的加剧则可能导致抑郁症状的发生。因此早期识别和治疗 OSA 可能对延缓相关抑郁障碍的发生至关重要。

神经炎症通过激活小胶质细胞,释放多种促炎细胞因子,破坏血脑屏障完整性,增加中枢炎症因子的浸润,进一步激活神经胶质细胞,形成恶性循环,共同参与 OSA 与抑郁样行为的发生。在 CIH 和 SF

模型中均发现神经炎症因子的积累,特别是肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 的水平升高,同时血脑屏障的紧密连接结构受到损害<sup>[21,23]</sup>。TNF- $\alpha$  不仅具有昼夜节律、参与睡眠调节,还可以激活 A1 星形胶质细胞,在抑郁症的病理生理过程中发挥作用。荟萃分析发现,抑郁症患者的脑脊液中的 IL-6、TNF- $\alpha$  浓度高于对照组<sup>[24]</sup>,使用 TNF- $\alpha$  拮抗剂英夫利昔单抗可以显著改善抑郁样行为<sup>[25]</sup>。此外 TNF- $\alpha$  通过激活 TGF- $\beta$  活化激酶 1,调节 Wnt 信号通路,而在 CIH 和抑郁模型中均发现 Wnt 信号通路激活,介导海马神经炎症<sup>[21]</sup>。这些研究发现表明,TNF- $\alpha$  可能是 OSA 患者发生抑郁症的核心分子,为 OSA 与抑郁症的治疗提供了重要的干预靶点。

### 3.2 氧化应激

氧化应激是指活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 或活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 产生增加,抗氧化剂的抗氧化能力下降的结果。在 CIH 中发现 ROS 水平增加<sup>[26]</sup>。反复缺氧-再氧化循环刺激内皮细胞产生过多的 ROS,破坏了氧化和抗氧化之间的平衡。作为信号分子,ROS 能够调节多种信号转导通路,ROS 的过度产生可以激活炎症反应,导致细胞损伤和组织功能障碍。中枢神经系统由于其相对较弱的抗氧化防御能力,容易受到氧化应激的影响。Cui 等<sup>[27]</sup> 研究表明,抑郁症的发生可能与 ROS 生成密切相关。

脂质过氧化是氧化应激导致细胞损伤的重要途径之一。硫代巴比妥酸反应物 (thiobarbituric acid reactive substances, TBARS) 常用于反映脂质过氧化水平,研究发现其随着 OSA 严重程度的增加,TBARS 水平亦逐渐升高<sup>[28]</sup>,这表明氧化应激相关指标具有作为 OSA 生物标志物的潜力。脂质过氧化增加在抑郁症的发展中同样扮演着重要的角色,TBARS 通过与细胞膜的脂质过氧化反应,改变脂质信使过程,进而破坏细胞内的生物过程<sup>[29]</sup>。丙二醛作为脂质过氧化最常见标志物之一,其通过改变线粒体蛋白结构导致线粒体功能障碍,因此具有神经毒性。在 OSA 和抑郁症患者中,丙二醛血浆水平升高已被证实与疾病的严重程度密切相关<sup>[30-31]</sup>。此外脂质过氧化可激活氧化还原敏感的 NF- $\kappa$ B 炎症通路,促进促炎细胞因子产生,进一步加剧神经元毒性<sup>[32]</sup>,从而影响 OSA 与抑郁症患者大脑的结构与功能。这些研究结果提示,脂质过氧化可能是 OSA 与抑郁症之间的一个重要机制纽带。

### 3.3 肠道菌群紊乱

人体内微生物群维持着宿主的正常生理状态以及生理功能,肠道菌群通过神经、免疫及内分泌等途径与大脑中枢进行双向交流,在维持肠道屏障完整性和调节炎症反应之间的平衡中起着关键作用。OSA 患者各组织存在不同程度的缺氧,OSA 相关的肠道菌群紊乱可能是 CIH 和 SF 等病理生理的重要结果。在 OSA 患者中发现肠道菌群紊乱,且瘤胃球菌肠型与 OSA 的风险增加相关<sup>[33]</sup>。CIH 导致菌群的多样性减少,有益菌属的丰度降低,致病菌属丰度上升,常表现为厚壁菌门丰度增高和拟杆菌丰度降低<sup>[34]</sup>,这些致病菌通过破坏肠道的紧密连接蛋白,损害肠黏膜屏障,增加肠道通透性,使大量微生物及微生物成分进入血液循环,进而引发全身炎症反应。而补充褪黑素能够改善 CIH 引起的肠道菌群紊乱和肠黏膜损伤<sup>[35]</sup>。越来越多的证据表明肠道菌群紊乱在抑郁症的发生发展中起着重要作用。近期研究发现,抑郁症患者的肠道菌群失调可能导致神经递质高香草酸的减少,影响突触自噬过程<sup>[36]</sup>。在无菌小鼠中移植来自抑郁患者的肠道微生物群可引发小鼠抑郁样行为<sup>[37]</sup>,这些发现进一步强调了肠道菌群在抑郁症中的重要作用。

在 4 周 SF 暴露下,毛螺杆菌科和瘤胃球菌科的丰度增加,而乳酸菌和双歧杆菌的丰度则减少,这些微生物产生的代谢物可能影响脂肪堆积的倾向和睡眠模式,从而增加 OSA 的风险,这为未来的研究提供了新的方向<sup>[38]</sup>,其中瘤胃球菌丰度与抑郁症严重程度显著正相关<sup>[39]</sup>,而乳酸菌和双歧杆菌具有抗抑郁作用,在抑郁症患者中观察到其水平下降<sup>[40]</sup>。OSA 患者的肠道菌群紊乱可能通过肠-脑轴影响宿主的情绪和行为,参与抑郁症的发生发展。目前尚不明确抑郁症患者是否通过菌群稳态失衡及代谢物影响了脂肪堆积的倾向和睡眠模式,从而增加 OSA 的风险,未来这一领域值得进一步深入研究。

### 3.4 突触可塑性受损

突触可塑性是指突触连接强度的可调节的特性,包括突触结构和突触功能的可塑性。突触稳态假说认为,睡眠可以恢复突触的稳态、调整突触强度,并支持能量的平衡以及清醒时的突触的重建。在果蝇的研究中发现,长期睡眠障碍导致突触前活跃区支架蛋白的上调,导致广泛的突触可塑性改变<sup>[41]</sup>,这表明突触可塑性改变极大可能是 OSA 睡眠障碍的结果。许多研究已证明,突触可塑性受损是 OSA 动物模型的重要病理生理变化之一。例如 5 h 睡眠剥夺减少小鼠海马 CA1 区的树突棘数量<sup>[42]</sup>。

CIH 不仅通过腺苷受体干扰突触前的释放效率,减少突触传递,影响突触功能可塑性<sup>[43]</sup>,还可以激活感知细胞外钙离子水平的 G 蛋白偶联受体——钙感受受体 (calcium sensing receptor, CaSR),调控 CaSR-PKC-ERK1/2 信号通路,从而影响海马 CA1 区的突触结构可塑性<sup>[44]</sup>。

在抑郁状态下,同样存在突触可塑性改变。运用人类全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 数据分析揭示与抑郁症相关的生物学过程,结果显著富集在与突触结构和突触活动相关的基因通路中<sup>[45]</sup>。抑郁症患者大脑中突触修剪异常,导致突触生成障碍、突触丢失、突触密度减少,以及突触连接性的减弱<sup>[46]</sup>。在抑郁大鼠模型中发现海马 CA1 区神经元出现酸化,导致神经元树突棘密度下降、突触前膜着位的囊泡数目减少、兴奋性突触后电流的幅度和频率降低,进一步损害突触可塑性,降低突触传递效能<sup>[47]</sup>。抑郁症主要表现为与情绪调节有关的脑区突触连接改变,如前额叶皮层、杏仁核、海马和伏隔核。运用功能磁共振成像发现 OSA 患者的背外侧前额叶活动下降<sup>[48]</sup>,提示海马 CA1 区和前额叶可能是 OSA 共病抑郁症的关键脑区。未来对这些特定脑区亚分区的研究,有助于揭示 OSA 与抑郁症之间复杂的神经网络相互作用,为开发更精准的诊断工具和治疗策略提供科学依据。

### 3.5 5-羟色胺水平改变

OSA 和抑郁症患者均表现出异常的 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 水平。5-HT, 又称血清素,是由色氨酸羟化生成的重要神经递质。研究证明,在中国汉族人群中,OSA 与 5-HT 转运体基因、5-HT 受体的多态性密切相关<sup>[49]</sup>。OSA 患者血清 5-HT 水平较低,而色氨酸羟化酶 1 水平较高<sup>[50]</sup>。中枢的 5-HT 能神经元主要来源于中缝背核<sup>[51]</sup>。Kaur 等<sup>[52]</sup>研究发现中缝背核的 5-HT 能神经元在高碳酸血症诱导的觉醒中起着关键作用,抑制这些神经元显著延长了小鼠在高碳酸血症环境下的唤醒潜伏期。

抑郁症通常与单胺类神经递质水平异常相关,表现为中枢神经系统中 5-HT、去甲肾上腺素、多巴胺水平的降低。5-HT 在调控与抑郁症相关脑区的兴奋性突触发育起着重要作用<sup>[53]</sup>。OSA 患者 5-HT 水平异常可能通过这一机制加剧抑郁症状。此外中缝背核的 5-HT 能神经元不仅在 OSA 相关睡眠觉醒中发挥重要作用,其激活还可以缓解抑郁样行为<sup>[54]</sup>。由于 OSA 患者长期处于高碳酸血症状态,这可能导致 5-HT 能神经元反应活性降低,从而在

抑郁症的发生和发展中起到一定的作用。这一机制为理解 OSA 与抑郁症的共病提供了新的思路。

### 3.6 补体系统激活

Gao 等<sup>[55]</sup>研究发现,补体系统在 OSA 和抑郁症的发生与发展中均扮演着重要角色。作为天然免疫的重要组成部分,补体系统在 OSA 患者体内表现出显著的激活。睡眠障碍可通过激活 C3-C3aR 补体通路,介导突触消除过程<sup>[56]</sup>。CIH 使补体抑制系统受损,进一步刺激血管性血友病因子和血管生成素-2 的释放,从而促进 OSA 血栓形成和炎症反应<sup>[55]</sup>。在抑郁症的发生发展过程中,补体系统同样起到了关键作用。研究发现抑制补体通路能够改善小胶质细胞介导的异常突触修剪,改善抑郁模型小鼠的抑郁样行为<sup>[57]</sup>。这一发现进一步揭示了补体系统在神经免疫调节中的潜在机制,为 OSA 和抑郁症的共同发病机制研究提供了新的视角。

## 4 OSA 与抑郁症共病的治疗

持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 是治疗 OSA 的一线治疗方法。我国的诊疗指南将 CPAP 治疗列为轻度 OSA 伴有抑郁症状的成人患者的首选和初始治疗手段。研究表明,CPAP 治疗不仅能够显著缓解 OSA 患者的呼吸暂停事件,还能改善抑郁症状。经过 3 个月 CPAP 治疗,患者的 PHQ-9 从 (11.3±6.1) 降至 (3.7±2.9), PHQ-9≥10 (临床上显著抑郁症状) 的人数也显著减少<sup>[58]</sup>。2~4 周的短期 CPAP 治疗改善抑郁合并 OSA 患者的血糖和抑郁情绪<sup>[59]</sup>。一项经 3.7 年随访的研究发现 CPAP 治疗显著改善中重度 OSA 男性健康相关的生活质量和抑郁分数<sup>[60]</sup>。

口腔矫治器是另一种常见的非手术的 OSA 治疗手段,主要应用于轻中度患者中。目前关于其对 OSA 患者抑郁症状影响的研究相对有限。一项为期 1.5 年随访的研究发现,与对照组相比,口腔矫治器治疗可以有效缓解上呼吸道阻力综合征患者的呼吸事件,同时改善抑郁症状的严重程度<sup>[61]</sup>。但是,上呼吸道阻力综合征患者往往较少出现呼吸暂停,并不能和 OSA 等同。因此关于口腔矫治器在轻中度 OSA 伴抑郁症共病患者中的疗效,仍需进一步研究。

重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 是一种广泛用于治疗抑郁症的非侵入性神经调节技术,为抗抑郁药物治疗效果欠佳的患者提供了一种有效的替代疗法。研究表明,单脉冲重复经颅磁刺激可增加 OSA 患者上呼吸道

扩张肌的活性,改善睡眠期间的气流而不引起觉醒,展现出潜在的治疗价值<sup>[62]</sup>。

目前有研究探索抗抑郁药物对 OSA 的治疗作用。文拉法辛通过抑制 5-HT 再摄取并增加多巴胺和去甲肾上腺素释放,有效改善抑郁症患者症状。然而,重度抑郁症合并 OSA 的老年人经 12 周文拉法辛治疗后患者的健康指标反而有所恶化。与合并 OSA 者相比,非 OSA 者的治疗有效率高 1.79 倍<sup>[63]</sup>。此外 Schmicke 等<sup>[64]</sup>随机双盲临床实验发现文拉法辛对 OSA 患者呼吸暂停事件的改善效果与安慰剂无显著差异。这一结果突出了在治疗抑郁症患者时,识别是否合并 OSA 的重要性,因为 OSA 可能会削弱抑郁症老年患者对抗抑郁药物治疗的反应。另一方面,氟西汀与昂丹司琼的联合治疗耐受性较好,且 AHI 较基线水平降低约 40%<sup>[65]</sup>。托莫西汀是一种选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂,可用于部分抑郁症患者的治疗。一项 II 期临床试验联合使用托莫西汀与奥昔布宁治疗一个月后,42% 的患者  $\geq 4\%$  氧饱和度下降的低通气标准(AHI<sup>4</sup>)降低到 10 以下,近一半受试者的 AHI<sup>4</sup> 降低了 50%<sup>[66]</sup>。这种联合治疗在维持上气道扩张肌张力的同时,显著改善了 OSA 患者的 AHI 和疲劳症状。右美托咪定是一种选择性  $\alpha_2$  肾上腺素受体激动剂,在改善睡眠质量和情绪调节方面显示出潜力<sup>[67]</sup>。研究表明,右美托咪定不仅能够改善主观睡眠质量及其相关的认知障碍,还可以显著改善睡眠剥夺小鼠的抑郁样行为<sup>[68]</sup>。但右美托咪定在改善 OSA 患者睡眠和情绪方面的潜在疗效仍需进一步探索。

综上所述,现有研究充分支持 CPAP 在治疗 OSA 与抑郁症共病中的重要作用,且抑郁症状越显著,治疗获益越大。然而由于抑郁症患者往往依从性较差,这可能削弱 CPAP 的实际疗效。因此帮助患者正确理解疾病、接受抑郁药物治疗及认知行为治疗,可以显著提高依从性并改善睡眠质量和抑郁症状。此外体重管理、规律运动和家庭支持等干预措施,与 CPAP 联合应用,可为患者提供更加全面的治疗方案。

## 5 小 结

OSA 和抑郁症的发病率逐年上升,二者的共同发病机制涉及神经炎症、氧化应激、肠道菌群紊乱、突触可塑性受损、5-HT 水平变化以及补体系统的激活等多个因素。这些机制在 OSA 与抑郁症的发生与发展过程中相互作用,共同推动疾病的进展。通过深入分析 OSA 与抑郁症的潜在共同作用机制,期

望为 OSA 患者的抑郁症临床治疗和预后改善提供新的药物靶点。OSA 合并抑郁症不仅加重患者的症状,还可能降低其治疗依从性和生活质量,进而增加医疗保健成本并加重社会医疗负担。因此早期识别 OSA 患者的抑郁风险,对抑郁症患者实施科学的睡眠管理,并在早期干预 OSA 引发的抑郁进程,具有重要的临床意义。这不仅有助于改善患者的睡眠质量,还能显著提高患者及其家庭的生活质量。然而,目前的相关研究仍存在诸多不足:研究样本量相对较小,影响了结果的准确性和外推性;抑郁症对 OSA 的具体致病机制尚未完全明了;OSA 合并抑郁症患者的 CPAP 治疗尚缺乏与抗抑郁药物治疗的对比研究,且关于联合治疗的相关证据仍然不足。展望未来,随着大规模、多中心、跨学科合作研究的推进,以及神经影像学、分子生物学和遗传学等领域的进展,预计我们将能够揭示 OSA 与抑郁症共病的具体生物学机制,并通过联合治疗策略为 OSA 合并抑郁症的患者提供更加个性化、有效的治疗方案。

## 参考文献:

- [1] Patel SR. Obstructive sleep apnea [J]. *Ann Intern Med*, 2019, 171(11): ITC81-ITC96. doi:10.7326/aitc201912030
- [2] Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble [J]. *Neuron*, 2020, 107(2): 234-256. doi:10.1016/j.neuron.2020.06.002
- [3] Dai YZ, Li XW, Zhang X, et al. Prevalence and predisposing factors for depressive status in Chinese patients with obstructive sleep apnoea: a large-sample survey [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0149939. doi:10.1371/journal.pone.0149939
- [4] Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review [J]. *Sleep Med Rev*, 2017, 34: 70-81. doi:10.1016/j.smrv.2016.07.002
- [5] Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis [J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(8): 687-698. doi:10.1016/S2213-2600(19)30198-5
- [6] Liu QQ, He HR, Yang J, et al. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study [J]. *J Psychiatr Res*, 2020, 126: 134-140. doi:10.1016/j.jpsychires.2019.08.002
- [7] Huang YQ, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224. doi:

- 10.1016/S2215-0366(18)30511-X
- [8] Garbarino S, Bardwell WA, Guglielmi O, et al. Association of anxiety and depression in obstructive sleep apnea patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Behav Sleep Med*, 2020, 18(1): 35-57. doi:10.1080/15402002.2018.1545649
- [9] Stubbs B, Vancampfort D, Veronese N, et al. The prevalence and predictors of obstructive sleep apnea in major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Affect Disord*, 2016, 197: 259-267. doi:10.1016/j.jad.2016.02.060
- [10] Hein M, Lanquart JP, Loas G, et al. Prevalence and risk factors of moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome in major depression: a observational and retrospective study on 703 subjects[J]. *BMC Pulm Med*, 2017, 17(1): 165. doi:10.1186/s12890-017-0522-3
- [11] Strausz S, Ruotsalainen S, Ollila HM, et al. Genetic analysis of obstructive sleep apnoea discovers a strong association with cardiometabolic health[J]. *Eur Respir J*, 2021, 57(5): 2003091. doi:10.1183/13993003.03091-2020
- [12] Milaneschi Y, Simmons WK, van Rossum EFC, et al. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms[J]. *Mol Psychiatry*, 2019, 24(1): 18-33. doi:10.1038/s41380-018-0017-5
- [13] Lee SA, Paek JH, Han SH. REM-related sleep-disordered breathing is associated with depressive symptoms in men but not in women[J]. *Sleep Breath*, 2016, 20(3): 995-1002. doi:10.1007/s11325-016-1323-2
- [14] Zhao DF, Zhang YZ, Sun X, et al. Association between obstructive sleep apnea severity and depression risk: a systematic review and dose-response meta-analysis[J]. *Sleep Breath*, 2024, 28(5): 2175-2185. doi:10.1007/s11325-024-03083-4
- [15] La Grotte C, Fernandez-Mendoza J, Calhoun SL, et al. The relative association of obstructive sleep apnea, obesity and excessive daytime sleepiness with incident depression: a longitudinal, population-based study[J]. *Int J Obes*, 2016, 40(9): 1397-1404. doi:10.1038/ijo.2016.87
- [16] Lee SA, Im K, Seo JY, et al. Association between sleep apnea severity and symptoms of depression and anxiety among individuals with obstructive sleep apnea [J]. *Sleep Med*, 2023, 101: 11-18. doi:10.1016/j.sleep.2022.09.023
- [17] Pandi-Perumal SR, Monti JM, Burman D, et al. Clarifying the role of sleep in depression: a narrative review [J]. *Psychiatry Res*, 2020, 291: 113239. doi:10.1016/j.psychres.2020.113239
- [18] Vanek J, Prasko J, Genzor S, et al. Obstructive sleep apnea, depression and cognitive impairment [J]. *Sleep Med*, 2020, 72: 50-58. doi:10.1016/j.sleep.2020.03.017
- [19] Pan ML, Tsao HM, Hsu CC, et al. Bidirectional association between obstructive sleep apnea and depression: a population-based longitudinal study [J]. *Medicine*, 2016, 95(37): e4833. doi:10.1097/MD.00000000000004833
- [20] Liu HM, Wang XM, Feng H, et al. Obstructive sleep apnea and mental disorders: a bidirectional mendelian randomization study [J]. *BMC Psychiatry*, 2024, 24(1): 304. doi:10.1186/s12888-024-05754-8
- [21] Kong YR, Ji J, Zhan XJ, et al. Tet1-mediated 5hmC regulates hippocampal neuroinflammation via Wnt signaling as a novel mechanism in obstructive sleep apnoea leads to cognitive deficit [J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 208. doi:10.1186/s12974-024-03189-2
- [22] Polsek D, Cash D, Veronese M, et al. The innate immune toll-like-receptor-2 modulates the depressogenic and anorexiolytic neuroinflammatory response in obstructive sleep apnoea[J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 11475. doi:10.1038/s41598-020-68299-2
- [23] Puech C, Badran M, Runion AR, et al. Cognitive impairments, neuroinflammation and blood-brain barrier permeability in mice exposed to chronic sleep fragmentation during the daylight period[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12): 9880. doi:10.3390/ijms24129880
- [24] Enache D, Pariante CM, Mondelli V. Markers of central inflammation in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 81: 24-40. doi:10.1016/j.bbi.2019.06.015
- [25] Gao MJ, Song Y, Liu YQ, et al. TNF- $\alpha$ /TNFR1 activated astrocytes exacerbate depression-like behavior in CUMS mice [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 220. doi:10.1038/s41420-024-01987-4
- [26] Chu A, Gozal D, Cortese R, et al. Cardiovascular dysfunction in adult mice following postnatal intermittent hypoxia[J]. *Pediatr Res*, 2015, 77(3): 425-433. doi:10.1038/pr.2014.197
- [27] Cui LL, Li S, Wang SM, et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 30. doi:10.1038/s41392-024-01738-y
- [28] Cofta S, Winiarska HM, Piłóciniczak A, et al. Oxidative stress markers and severity of obstructive sleep apnea [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1222: 27-35. doi:10.1007/5584\_2019\_433
- [29] Jiménez-Fernández S, Gurpegui M, Garrote-Rojas D, et al.

- Oxidative stress parameters and antioxidants in adults with unipolar or bipolar depression versus healthy controls: Systematic review and meta-analysis[J]. *J Affect Disord*, 2022, 314: 211-221. doi: 10.1016/j.jad.2022.07.015
- [30] Talarowska M, Galecki P, Maes M, et al. Malondialdehyde plasma concentration correlates with declarative and working memory in patients with recurrent depressive disorder[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(5): 5359-5366. doi:10.1007/s11033-011-1335-8
- [31] Pau MC, Zinellu E, Fois SS, et al. Circulating malondialdehyde concentrations in obstructive sleep apnea (OSA): a systematic review and meta-analysis with meta-regression[J]. *Antioxidants*, 2021, 10(7): 1053. doi:10.3390/antiox10071053
- [32] Liu CL, Yao K, Tian Q, et al. CXCR4-BTK axis mediate pyroptosis and lipid peroxidation in early brain injury after subarachnoid hemorrhage via NLRP3 inflammasome and NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Redox Biol*, 2023, 68: 102960. doi:10.1016/j.redox.2023.102960
- [33] Ko CY, Liu QQ, Su HZ, et al. Gut microbiota in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: disease-related dysbiosis and metabolic comorbidities [J]. *Clin Sci*, 2019, 133(7): 905-917. doi:10.1042/CS20180891
- [34] Moreno-Indias I, Torres M, Montserrat JM, et al. Intermittent hypoxia alters gut microbiota diversity in a mouse model of sleep apnoea[J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(4): 1055-1065. doi:10.1183/09031936.00184314
- [35] Li XY, Wang F, Gao ZF, et al. Melatonin attenuates chronic intermittent hypoxia-induced intestinal barrier dysfunction in mice [J]. *Microbiol Res*, 2023, 276: 127480. doi:10.1016/j.micres.2023.127480
- [36] Zhao ML, Ren ZX, Zhao AH, et al. Gut bacteria-driven homovanillic acid alleviates depression by modulating synaptic integrity[J]. *Cell Metab*, 2024, 36(5): 1000-1012.e6. doi:10.1016/j.cmet.2024.03.010
- [37] Zheng P, Zeng B, Zhou C, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(6): 786-796. doi:10.1038/mp.2016.44
- [38] Poroyko VA, Carreras A, Khalyfa A, et al. Chronic sleep disruption alters gut microbiota, induces systemic and adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35405. doi: 10.1038/srep35405
- [39] Crost EH, Coletto E, Bell A, et al. *Ruminococcus gnavus*: friend or foe for human health[J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2023, 47(2): fuad014. doi: 10.1093/femsre/fuad014
- [40] 朱建立, 张红星, 顾丽华, 等. 抑郁症与肠道菌群相关性研究进展[J]. *国际精神病学杂志*, 2019, 46(4): 594-596, 600. doi: 10.13479/j.cnki.jip.2019.04.006
- [41] Huang S, Piao CJ, Beuschel CB, et al. Presynaptic active zone plasticity encodes sleep need in *Drosophila*[J]. *Curr Biol*, 2020, 30(6): 1077-1091.e5. doi:10.1016/j.cub.2020.01.019
- [42] Havekes R, Park AJ, Tudor JC, et al. Sleep deprivation causes memory deficits by negatively impacting neuronal connectivity in hippocampal area CA1[J]. *eLife*, 2016, 5: e13424. doi:10.7554/eLife.13424
- [43] Yang YS, Son SJ, Choi JH, et al. Synaptic transmission and excitability during hypoxia with inflammation and reoxygenation in hippocampal CA1 neurons[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 138: 20-31. doi:10.1016/j.neuropharm.2018.05.011
- [44] Ying HY, Zhang ZL, Wang W, et al. Inhibition of calcium-sensing receptor alleviates chronic intermittent hypoxia-induced cognitive dysfunction via CaSR-PKC-ERK1/2 pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(4): 2099-2115. doi:10.1007/s12035-022-03189-4
- [45] Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(3): 343-352. doi:10.1038/s41593-018-0326-7
- [46] Li ZR, Liu DG, Xie S, et al. Sleep deprivation leads to further impairment of hippocampal synaptic plasticity by suppressing melatonin secretion in the pineal gland of chronically unpredictable stress rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 930: 175149. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.175149
- [47] 李晔. NHE1 调控海马神经元突触可塑性在抑郁症发病中的作用及机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2023
- [48] Desseilles M, Dang-Vu T, Schabus M, et al. Neuroimaging insights into the pathophysiology of sleep disorders [J]. *Sleep*, 2008, 31(6): 777-794. doi:10.1093/sleep/31.6.777
- [49] Xu HJ, Guan J, Yi HL, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between serotonergic gene polymorphisms and obstructive sleep apnea syndrome[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86460. doi:10.1371/journal.pone.0086460
- [50] Wieckiewicz M, Martynowicz H, Lavigne G, et al. An exploratory study on the association between serotonin and sleep breathing disorders [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 11800. doi:10.1038/s41598-023-38842-y
- [51] Ren J, Friedmann D, Xiong J, et al. Anatomically defined and functionally distinct dorsal raphe serotonin subsystems[J]. *Cell*, 2018, 175(2): 472-487. doi: 10.

- 1016/j.cell.2018.07.043
- [52] Kaur S, De Luca R, Khanday MA, et al. Role of serotonergic dorsal raphe neurons in hypercapnia-induced arousals[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2769. doi:10.1038/s41467-020-16518-9
- [53] Ogelman R, Gomez Wulschner LE, Hoelscher VM, et al. Serotonin modulates excitatory synapse maturation in the developing prefrontal cortex[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1368. doi:10.1038/s41467-024-45734-w
- [54] Huang J, Huang WJ, Yi JZ, et al. Mesenchymal stromal cells alleviate depressive and anxiety-like behaviors via a lung vagal-to-brain axis in male mice[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 7406. doi:10.1038/s41467-023-43150-0
- [55] Gao S, Emin M, Thoma T, et al. Complement promotes endothelial von Willebrand factor and angiotensin-2 release in obstructive sleep apnea[J]. *Sleep*, 2021, 44(4): zsa286. doi:10.1093/sleep/zsa286
- [56] Zhai Q, Zhang Y, Ye M, et al. Reducing complement activation during sleep deprivation yields cognitive improvement by dexmedetomidine[J]. *Br J Anaesth*, 2023, 131(3): 542-555. doi:10.1016/j.bja.2023.04.044
- [57] Hao WZ, Ma QY, Wang L, et al. Gut dysbiosis induces the development of depression-like behavior through abnormal synapse pruning in microglia-mediated by complement C3[J]. *Microbiome*, 2024, 12(1): 34. doi:10.1186/s40168-024-01756-6
- [58] Edwards C, Mukherjee S, Simpson L, et al. Depressive symptoms before and after treatment of obstructive sleep apnea in men and women[J]. *J Clin Sleep Med*, 2015, 11(9): 1029-1038. doi:10.5664/jcsm.5020
- [59] 张丽, 邱平云, 孔晓明, 等. 抑郁症合并 OSA 患者临床症状、糖脂水平的变化及超短期 CPAP 治疗的影响[J]. *临床肺科杂志*, 2023, 28(3): 394-398. doi:10.3969/j.issn.1009-6663.2023.03.014
- ZHANG Li, QIU Pingyun, KONG Xiaoming, et al. Changes of clinical symptoms, glycolipid levels and the effect of ultra-short-term CPAP therapy in OSA patients with depression[J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2023, 28(3): 394-398. doi:10.3969/j.issn.1009-6663.2023.03.014
- [60] Doug McEvoy R, Antic NA, Heeley E, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(10): 919-931. doi:10.1056/NEJMoa1606599
- [61] Godoy LBM, Palombini L, Poyares D, et al. Long-term oral appliance therapy improves daytime function and mood in upper airway resistance syndrome patients[J]. *Sleep*, 2017, 40(12). doi:10.1093/sleep/zsx175. doi:10.1093/sleep/zsx175
- [62] Lanza G, Fiscaro F, Cantone M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in primary sleep disorders[J]. *Sleep Med Rev*, 2023, 67: 101735. doi:10.1016/j.smrv.2022.101735
- [63] Waterman L, Stahl ST, Buysse DJ, et al. Self-reported obstructive sleep apnea is associated with nonresponse to antidepressant pharmacotherapy in late-life depression[J]. *Depress Anxiety*, 2016, 33(12): 1107-1113. doi:10.1002/da.22555
- [64] Schmickl CN, Li YR, Orr JE, et al. Effect of venlafaxine on apnea-hypopnea index in patients with sleep apnea: a randomized, double-blind crossover study[J]. *Chest*, 2020, 158(2): 765-775. doi:10.1016/j.chest.2020.02.074
- [65] Prasad B, Radulovacki M, Olopade C, et al. Prospective trial of efficacy and safety of ondansetron and fluoxetine in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Sleep*, 2010, 33(7): 982-989. doi:10.1093/sleep/33.7.982
- [66] Schweitzer PK, Taranto-Montemurro L, Ojile JM, et al. The combination of aroxycbutynin and atomoxetine in the treatment of obstructive sleep apnea (MARIPOSA): a randomized controlled trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 208(12): 1316-1327. doi:10.1164/rccm.202306-1036OC
- [67] Zhou YY, Bai ZH, Zhang WC, et al. Effect of dexmedetomidine on postpartum depression in women with prenatal depression: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7(1): e2353252. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.53252
- [68] Moon EJ, Ko IG, Kim SE, et al. Dexmedetomidine ameliorates sleep deprivation-induced depressive behaviors in mice[J]. *Int Neurobiol*, 2018, 22(Suppl 3): S139-S146. doi:10.5213/inj.1836228.114

(编辑:李纬)