

# Obstructive Sleep Apnea and Cancer

Ting Zhang<sup>1</sup>, Rong Huang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Respiratory Medicine Department, Affiliated Nanhua Hospital University of South China, Hengyang Hunan

<sup>2</sup>Pulmonary and Critical Care Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Beijing

Email: \*huangrong0212@163.com

Received: Sep. 12<sup>th</sup>, 2019; accepted: Oct. 3<sup>rd</sup>, 2019; published: Oct. 10<sup>th</sup>, 2019

---

## Abstract

Obstructive sleep apnea (OSA) may affect the occurrence and development of tumors and increase cancer mortality. In this review, the animal experiments and the epidemiological data show that OSA is closely related to cancer. The animal experiments indicate that intermittent hypoxia and sleep fragmentation have effects on cancer biology and are likely contributing to tumor progression. The epidemiological evidences indicate that OSA may conduce to increased cancer incidence and mortality. This paper aims to provide a new perspective for clinicians to screen for tumor risk factors and a new reference for the diagnosis and treatment of OSA patients with cancer.

## Keywords

Obstructive Sleep Apnea, Cancer

---

# 阻塞性睡眠呼吸暂停与癌症

张 婷<sup>1</sup>, 黄 蓉<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>南华大学附属南华医院呼吸内科, 湖南 衡阳

<sup>2</sup>中国医学科学院, 北京协和医院, 呼吸与危重症医学科, 北京

Email: \*huangrong0212@163.com

收稿日期: 2019年9月12日; 录用日期: 2019年10月3日; 发布日期: 2019年10月10日

---

## 摘 要

阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)可能影响癌症的发生、发展, 增加癌症死亡率。本文综述了近年来关于OSA

---

\*通讯作者。

文章引用: 张婷, 黄蓉. 阻塞性睡眠呼吸暂停与癌症[J]. 临床医学进展, 2019, 9(10): 1145-1149.

DOI: 10.12677/acm.2019.910176

的动物实验和流行病学研究, 发现OSA与癌症密切相关。动物实验揭示间歇性缺氧和睡眠片段化通过改变肿瘤生物学参与癌症的发生和进展; 流行病学研究表明OSA增加癌症的发病率与病死率。本文旨在为临床医生对癌症危险因素筛查提供新视角, 同时为OSA合并癌症患者的诊治提供新的理论依据。

## 关键词

阻塞性睡眠呼吸暂停, 癌症

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)是一种临床常见的睡眠呼吸紊乱疾病, 以睡眠中反复发生上气道部分或完全阻塞为主要特征。其临床表现为睡眠时反复的阻塞性呼吸暂停和低通气, 间歇性低氧、睡眠片段化及白天嗜睡。OSA 是高血压、冠心病、心律失常、脑卒中、糖尿病等多种疾病的独立危险因素, 对身体健康和生命造成极大的危害, 严重影响患者的生活质量和寿命。目前, 一些国外的研究和流行病学资料显示 OSA 与癌症密切相关, OSA 人群的癌症发病率和癌症相关死亡率较普通人群增高。本文就 OSA 导致癌症的可能机制, 以及 OSA 与癌症发生、发展及死亡率的关系做一系统性综述。

## 2. 阻塞性睡眠呼吸暂停可能导致癌症的机制

### ① 间歇性低氧(Intermittent Hypoxia, IH)

OSA 的主要特征是睡眠时呼吸暂停、低通气, 呼吸紊乱可导致反复氧减、再氧合, 从而导致细胞间歇性缺氧。研究数据显示 OSA 患者的 IH 可能与癌症的发生有关, 或者是癌症发展的促进因素[1]。多个细胞学和动物实验的研究发现, IH 可促进癌症的发生及发展。推测可能的因素是: ① 间歇性缺氧期间的再氧合可能刺激基因表达的变化, 在 IH 条件下, 由于 DNA 代谢相关的酶活性受损, 基因突变频率增加了 3 到 4 倍[2]。② 间歇性缺氧影响癌细胞的行为和诱导特定基因表达变化[2], 包括肾上腺髓质素、ANGPTL4、GP1、HK2、IGFBP1、VEGF A 等基因的过量表达和 Caspase1、CASP1 (细胞凋亡相关半胱氨酸蛋白酶)、CAT、CHGA 等基因的下调表达。③ IH 对癌细胞具有强大的选择性压力, 是肿瘤克隆进化的重要选择性力量[3]。由于 IH 诱导, DNA 修复缺陷的克隆群体更倾向于基因组不稳定的细胞和肿瘤进展期细胞。同时, 抗细胞凋亡表型保护这些细胞免受免疫反应和肿瘤治疗性干预的影响[4]。④ 反复发生的低氧和再氧合过程促进机体产生大量活性氧自由基(ROS), 活性氧自由基可促进细胞分裂, 损伤细胞的 DNA、蛋白质及脂质等, 从而使细胞核 DNA 的突变概率提高, 使正常细胞癌变可能性增加, 同时有利于使肿瘤细胞转变为具有侵袭及转移能力的细胞。⑤ IH 可促进内皮细胞的增殖[2]。暴露于 IH 的内皮细胞具有凋亡抵抗、放疗抵抗的表型, 其运动迁移能力和血管组织再生能力增加[5]。IH 保护内皮细胞和肿瘤新生血管免受多种应激因素的影响, 促进血管水平的血管生成。

HIF-1 是第一个也是最著名的间歇性缺氧信号分子。HIF-1 的激活是细胞内大部分低氧相关事件发生的促使者, 它可调控或激活超过 150 种基因的表达进而参与肿瘤血管生成, 肿瘤细胞代谢、增殖和凋亡, 以及肿瘤细胞转移和入侵等行为过程[6]。既往有不少关于 HIF-1 $\alpha$  与肿瘤发生、发展的相关研究。Ryan 等[7]发现 HIF-1 $\alpha$  在良性肿瘤中未见表达升高, 在很多原发的恶性肿瘤中表达明显升高, 而在大多数转移

性肿瘤中则表达升高更加显著;提示 HIF-1 $\alpha$  在肿瘤的发生及发展中可能起着重要的作用。IH 调节 HIF-1 $\alpha$  的超表达也已被证明能够促进癌细胞的侵袭性转移。IH 条件下, 结肠癌细胞侵袭性更强, 需要的粘附表面更少, 而这两者都是转移潜能的相关指标[3]。

## ② 睡眠片段化(Sleep Fragmentation, SF)

睡眠片段化(SF)是指睡眠过程中反复出现觉醒的现象,且每次觉醒持续时间较短。SF 是 OSA 常见的、特征性的病生改变,越来越多的研究表明 SF 在致癌方面所起的作用。影响睡眠和昼夜节律的生活模式与癌症发病率和死亡率的增加有关。早期的研究都是对实验动物进行睡眠剥夺,发现睡眠不足可增加肿瘤发生、发展及死亡率[8]。Hakim 等[9]人对大鼠的实验表明,与正常睡眠的大鼠相比,1 周的睡眠碎片化会导致肿瘤的大小和重量以及肿瘤侵袭周围组织的能力增强。他们的研究结果也支持了肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)和 TLR4 信号通路加速肿瘤生长和进展。最新研究表明,与 IH 一样, SF 也能促进了肿瘤的生长和对邻近组织的侵袭。其可能机制是 SF 改变了肿瘤组织的微环境,导致 TAMs 中的 CD8+ T 细胞产生的颗粒酶 B 生成减少,从而使肿瘤细胞可以避免免疫的监视。同时, SF 可以影响肿瘤干细胞的自我更新,从而增加肿瘤的恶性程度[10]。

## 3. 阻塞性睡眠呼吸暂停与癌症发生、发展的关系

目前,已有很多模拟间歇缺氧的动物实验用来研究间歇缺氧对肿瘤生长和转移的影响。一项近期的研究[11]观察了 IH、IH 合并高碳酸血症和慢性缺氧对 miR-34a 水平的影响,miR-34a 是 P53 的直接靶点,可导致细胞周期阻滞和肿瘤抑制。研究表明,与对照组相比,各组 miR-34a 水平均显著降低。由于 miR-34a 活性水平在多种类型的癌症中很常见[12],作者认为这可能是 OSA 患者肿瘤发生的一种候选机制。Rofstad 等[13]研究发现,缺氧和常氧小鼠的肿瘤体积没有显著差异,但缺氧小鼠肺转移的数量明显增多,原发肿瘤微血管密度增加。此外,缺氧肿瘤的血灌注也高于对照组。Cairns 等[14]发现间歇缺氧增加了小鼠肺内自发微转移的数量。重要的是,这一观察还发现存在于肺中的具有克隆原性肿瘤细胞数量有所增加。这些实验首次证明缺氧对体内转移有直接影响,而急性波动缺氧是最重要的因素。2004 年, Cairns 等[15]再次采用相似的模型研究了宫颈癌原位模型的淋巴结和肺转移率。间歇缺氧组淋巴结转移数明显增多,原发肿瘤转移淋巴结距离较对照组更远。而这种间歇缺氧的动物在接受氧气治疗后,肿瘤明显小于对照组。

Almendros 等[16]首次报道了模仿 OSA 患者的 IH 短周期模型可促进癌症进展。在 14 天 IH 后发现,肿瘤的平均重量和体积比对照组增加了两倍。此外, IH 组的肿瘤内坏死区域的百分比是对照组的两倍。同样的缺氧-再氧化循环模式被用于研究黑色素瘤转移的小鼠模型[17]。利用微电极传感器,证实了 IH 与肿瘤组织缺氧-再氧化有关。通过皮下注射和静脉注射黑色素瘤细胞,研究了自发和诱导转移的模型。自发转移模型中 IH 组肺转移动物数明显升高,各肺面积转移灶数和肿瘤面积均显著增加。诱导转移模型中, IH 组肺转移灶数增加 68%。在另外一项研究[18]观察肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)与小鼠肺肿瘤的关系中,与黑色素瘤模型相似, IH 显著加快了肺肿瘤的生长速度和侵袭性。对 IH 小鼠来说,出现肌肉侵犯的动物数量是正常小鼠的三倍。因此 TAMs 对 IH 小鼠肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和外溢作用明显增强。

基于越来越多的动物实验模型肯定了 OSA 增加了癌症的发生、发展,研究人 OSA 与癌症的发生、发展关系的流行病学的调查也陆续开展。Brenner, R.等[19]对 5000 名年龄 > 18 周岁,疑似 OSA 的患者根据多导睡眠图的监测结果,以呼吸暂停低通气指数(AHI)对 OSA 的严重程度进行分类,随访 5.9 年,其中 265 人被诊断为癌症。最常见的癌症是前列腺癌(14.7%)、血液病(12.8%)、尿路上皮癌(9.4%)、结肠直肠癌(9%)和乳腺癌(8.3%)。45 岁以下重度 OSA 患者的癌症发病率明显高于一般人群。在 45 岁以下被诊断的受试者中,高 AHI (>57/h)与癌症显著相关(HR 3.7, CI 1.12~12.45, p = 0.008)。Chang 等[20]分析了 OSA 患者与乳腺癌的关系。分析显示, OSA 患者乳腺癌危险比无 OSA 患者高 2.09 倍。Chen 等人[21]也进行

了类似的研究, 他们评估了台湾人群患中枢神经系统肿瘤的风险。结果表明, OSA 患者患原发性脑癌的风险明显高于对照组, 并较脊髓癌症的风险更高。此外, 与接受治疗的组相比, 未接受手术治疗的 OSA 患者原发性中枢神经系统癌的风险明显更高。Cabezas, E.等[22]在研究肺癌患者 OSA 的患病率的研究中发现睡眠呼吸暂停和夜间低氧血症在肺癌患者中非常普遍, 在参加研究的 83 名患者中, 有 80% 存在 OSA, 其中 50% 为中重度 OSA, 而显著的夜间低氧更是常见。在最近的一个纳入 34848 例 SDB 患者和 77380 例非 SDB 患者的荟萃分析中[23], 报告了 SDB 组和非 SDB 组的癌症发病率分别为 1.6% 和 0.37%, 与非 SDB 患者相比, 患有 SDB 的患者总体癌症风险要高出 50%。在校正了癌症相关危险因素(如年龄、性别、肥胖、吸烟和饮酒)后, SDB/OSA 与癌症之间的关系虽然减弱, 但仍然显著。

#### 4. 阻塞性睡眠呼吸暂停与癌症死亡率的关系

近年来, OSA 与癌症死亡率关系的流行病学研究也陆续有报道。2012 年美国威斯康辛大型睡眠队列研究[24]是有关 OSA 与肿瘤之间联系的第一个人群调查研究。作者使用了来自 1522 例 OSA 患者超过 22 年的随访数据, 随访数据显示, 睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)与肿瘤总死亡率之间存在明显的剂量 - 反应关系。AHI  $\geq 30$  是肿瘤死亡的独立预测因素之一, 并且, 当把 SaO<sub>2</sub> < 90% 占监测时间的百分比(Tsat90)作为观测 OSA 严重程度的替代指标时, 这种关联性更强。2013 年西班牙的一项多中心队列研究[25]再次证实 OSA 与肿瘤死亡率之间的关系。该研究对纳入的 5427 名患者均进行多导睡眠监测, 经过历时 4.5 年的随访观察, 以 AHI 和 Tsat 90% 作为 OSA 病情严重程度的评价指标, 研究发现, Tsat 90% 与癌症死亡率的增加独立相关。在分层分析中, Tsat 90% 和 AHI 均与 65 岁以下患者的癌症死亡率相关。Marshall 等人[26]研究了 OSA 是否单独增加了全因死亡、心血管疾病、冠心病、中风及癌症的风险。本研究随机选取 393 例患者(排除有癌症病史的患者), 随访 20 年, 结果表明, 中重度 OSA 是导致癌症死亡和发病率的独立危险因素。

#### 5. 小结

综上所述, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的标志——间歇性缺氧、睡眠片段化可能影响癌症的发生和发展, 增加癌症的死亡率。目前, 已有越来越多的研究将 OSA 与肿瘤疾病风险联系在一起, 如果 OSA 在肿瘤发生发展中的作用得到证实, 那么对该疾病的治疗可能会减少公共人群中肿瘤的发生率, 降低肿瘤合并 OSA 患者的死亡率, 因此针对 OSA 的 CPAP 治疗也可能成为合并 OSA 的肿瘤患者的一种崭新的防治策略。

#### 参考文献

- [1] Cao, J., Feng, J., Li, L. and Chen, B.Y. (2015) Obstructive Sleep Apnea Promotes Cancer Development and Progression: A Concise Review. *Sleep Breath*, **19**, 453-457. <https://doi.org/10.1007/s11325-015-1126-x>
- [2] Toffoli, S. and Michiels, C. (2008) Intermittent Hypoxia Is a Key Regulator of Cancer Cell and Endothelial Cell Interplay in Tumours. *The FEBS Journal*, **275**, 2991-3002. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2008.06454.x>
- [3] Yao, K., Gietema, J.A., Shida, S., et al. (2005) *In Vitro* Hypoxia-Conditioned Colon Cancer Cell Lines Derived from HCT116 and HT29 Exhibit Altered Apoptosis Susceptibility and a More Angiogenic Profile *in Vivo*. *British Journal of Cancer*, **93**, 1356-1363. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602864>
- [4] Liu, Y., Song, X., Wang, X., et al. (2010) Effect of Chronic Intermittent Hypoxia on Biological Behavior and Hypoxia-Associated Gene Expression in Lung Cancer Cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, **111**, 554-563. <https://doi.org/10.1002/jcb.22739>
- [5] Martinive, P., Defresne, F., Bouzin, C., et al. (2006) Preconditioning of the Tumor Vasculature and Tumor Cells by Intermittent Hypoxia: Implications for Anticancer Therapies. *Cancer Research*, **66**, 11736-11744. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-2056>
- [6] Masoud, G.N. and Li, W. (2015) HIF-1 $\alpha$  Pathway: Role, Regulation and Intervention for Cancer Therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **5**, 378-389. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.05.007>

- [7] Ryan, H.E., Poloni, M., McNulty, W., *et al.* (2000) Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$  Is a Positive Factor in Solid Tumor Growth. *Cancer Research*, **60**, 4010-4015.
- [8] Maragno-Correa, J.M., Patti, C.L., Zanin, K.A., *et al.* (2013) Sleep Deprivation Increases Mortality in Female Mice Bearing Ehrlich Ascitic Tumor. *NeuroImmunoModulation*, **20**, 134-140. <https://doi.org/10.1159/000346201>
- [9] Hakim, F., Wang, Y., Zhang, S.X., *et al.* (2014) Fragmented Sleep Accelerates Tumor Growth and Progression through Recruitment of Tumor-Associated Macrophages and TLR4 Signaling. *Cancer Research*, **74**, 1329-1337. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-3014>
- [10] Akbarpour, M., Khalyfa, A., Qiao, Z., *et al.* (2017) Altered CD<sup>8+</sup> T-Cell Lymphocyte Function and TC1 Cell Stemness Contribute to Enhanced Malignant Tumor Properties in Murine Models of Sleep Apnea. *Sleep*, **40**, zsw040. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw040>
- [11] Zhang, J., Guo, X., Shi, Y., *et al.* (2014) Intermittent Hypoxia with or without Hypercapnia Is Associated with Tumorigenesis by Decreasing the Expression of Brain Derived Neurotrophic Factor and miR-34a in Rats. *Chinese Medical Journal*, **127**, 43-47.
- [12] Lodygin, D., Tarasov, V., Epanchintsev, A., *et al.* (2008) Inactivation of miR-34a by Aberrant CpG Methylation in Multiple Types of Cancer. *Cell Cycle*, **7**, 2591-2600. <https://doi.org/10.4161/cc.7.16.6533>
- [13] Rofstad, E.K., Gaustad, J.V., Egeland, T.A., Mathiesen, B. and Galappathi, K. (2010) Tumors Exposed to Acute Cyclic Hypoxic Stress Show Enhanced Angiogenesis, Perfusion and Metastatic Dissemination. *International Journal of Cancer*, **127**, 1535-1546. <https://doi.org/10.1002/ijc.25176>
- [14] Cairns, R.A., Kalliomaki, T. and Hill, R.P. (2001) Acute (Cyclic) Hypoxia Enhances Spontaneous Metastasis of KHT Murine Tumors. *Cancer Research*, **61**, 8903-8908.
- [15] Cairns, R.A. and Hill, R.P. (2004) Acute Hypoxia Enhances Spontaneous Lymph Node Metastasis in an Orthotopic Murine Model of Human Cervical Carcinoma. *Cancer Research*, **64**, 2054-2061. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-03-3196>
- [16] Almendros, I., Montserrat, J.M., Ramirez, J., *et al.* (2012) Intermittent Hypoxia Enhances Cancer Progression in a Mouse Model of Sleep Apnoea. *European Respiratory Journal*, **39**, 215-217. <https://doi.org/10.1183/09031936.00185110>
- [17] Almendros, I., Montserrat, J.M., Torres, M., *et al.* (2013) Intermittent Hypoxia Increases Melanoma Metastasis to the Lung in a Mouse Model of Sleep Apnea. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, **186**, 303-307. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.03.001>
- [18] Almendros, I., Wang, Y., Becker, L., *et al.* (2014) Intermittent Hypoxia-Induced Changes in Tumor-Associated Macrophages and Tumor Malignancy in a Mouse Model of Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **189**, 593-601. <https://doi.org/10.1164/rccm.201310-1830OC>
- [19] Brenner, R., Kivity, S., Peker, M., *et al.* (2019) Increased Risk for Cancer in Young Patients with Severe Obstructive Sleep Apnea. *Respiration*, **97**, 15-23. <https://doi.org/10.1159/000486577>
- [20] Chang, W.P., Liu, M.E., Chang, W.C., *et al.* (2014) Sleep Apnea and the Subsequent Risk of Breast Cancer in Women: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Sleep Medicine*, **15**, 1016-1020. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.05.026>
- [21] Chen, J.C. and Hwang, J.H. (2014) Sleep Apnea Increased Incidence of Primary Central Nervous System Cancers: A Nationwide Cohort Study. *Sleep Medicine*, **15**, 749-754. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.11.782>
- [22] Cabezas, E., Pérez-Warnisher, M.T., Troncoso, M.F., *et al.* (2019) Sleep Disordered Breathing Is Highly Prevalent in Patients with Lung Cancer: Results of the Sleep Apnea in Lung Cancer Study. *Respiration*, **97**, 119-124. <https://doi.org/10.1159/000492273>
- [23] Palamaner Subash Shantha, G., Kumar, A.A., Cheskin, L.J. and Bipin Pancholy, S. (2015) Association between Sleep-Disordered Breathing, Obstructive Sleep Apnea, and Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep Medicine*, **16**, 1289-1294. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.04.014>
- [24] Nieto, F.J., Peppard, P.E., Young, T., *et al.* (2012) Sleep-Disordered Breathing and Cancer Mortality: Results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **186**, 190-194. <https://doi.org/10.1164/rccm.201201-0130OC>
- [25] Martinez-Garcia, M.A., Campos-Rodriguez, F., Duran-Cantolla, J., *et al.* (2014) Obstructive Sleep Apnea Is Associated with Cancer Mortality in Younger Patients. *Sleep Medicine*, **15**, 742-748. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.01.020>
- [26] Marshall, N.S., Wong, K.K., Cullen, S.R. and Knuiaman, M.W. (2014) Sleep Apnea and 20-Year Follow-Up for All-Cause Mortality, Stroke, and Cancer Incidence and Mortality in the Busselton Health Study Cohort. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **10**, 355-362. <https://doi.org/10.5664/jcsnm.3600>