

# OSA对儿童体格生长发育影响的研究进展

蔡田雨, 姚红兵\*

重庆医科大学附属儿童医院耳鼻咽喉头颈外科, 重庆

收稿日期: 2024年4月21日; 录用日期: 2024年5月14日; 发布日期: 2024年5月21日

## 摘要

儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征可导致儿童出现体格生长发育迟滞这一观点已经得到众多学者的公认。近年来随着家长对儿童OSA的重视, 更多的学者进行了很多相关研究。本文主要是通过OSA对儿童体格生长发育造成的影响, 产生影响的病理机制及早期治疗的效果这3个方面来系统性的论述。

## 关键词

儿童, OSA, 发育迟缓, 生长激素

# Research Progress on the Effect of OSA on Children's Physical Growth and Development

Tianyu Cai, Hongbing Yao\*

Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 21<sup>st</sup>, 2024; accepted: May 14<sup>th</sup>, 2024; published: May 21<sup>st</sup>, 2024

## Abstract

The view that obstructive sleep apnea syndrome (OSA) in children can lead to growth retardation in children's physical development has been widely recognized by many scholars. In recent years, with parents' increasing attention to children's OSA, more scholars have conducted numerous related studies. This article mainly discusses three aspects: the impact of OSA on children's physical growth and development, the pathological mechanism of its impact, and the effectiveness of early treatment.

\*通讯作者。

## Keywords

Children, OSA, Growth Retardation, Growth Hormone

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

## 1. 引言

儿童阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome)又称儿童鼾症是指在儿童睡眠呼吸过程中频繁发生部分的或者全部的上气道阻塞, 儿童正常通气和睡眠结构受到干扰, 进而引起一系列病理生理变化的症候群[1], 其特征性的表现为夜间打鼾, 呼吸暂停, 张口呼吸, 反复惊醒, 遗尿, 日间则表现为嗜睡, 注意力下降, 情绪行为异常等表现。已有不少研究表明, OSA 患儿的生长发育较同年龄、同性别正常儿童有迟缓, 本文将结合参考文献, 从 OSA 对儿童体格生长发育造成的影响, 产生影响的病理机制及早期治疗的效果这 3 个方面来系统性的论述。

## 2. OSA 对儿童体格生长发育的影响

体格生长发育迟缓是指在生长发育过程中出现身高或者体重发育偏离, 低于世界卫生组织(WHO)发布的同年龄、同性别儿童正常参照值的两个标准差, 也是最常见 OSA 合并症之一。已经有不少研究表明, OSA 对于儿童的身高、体重的发育有重大的影响。国内学者研究发现 OSA 患儿的身高、骨龄低于正常儿童, 降钙素水平高于正常儿童[2], 且手术之后, OSA 患儿骨骼生长发育会逐渐恢复[3], 血清降钙素水平也会降至正常。国外学者 Bar A 等人的研究也证实了 OSA 是儿童生长发育障碍的主要危险因素之一[4], 且 Yuval Nachalon 通过对行腺样体、扁桃体手术的患儿术前、术后身高对比也间接证实了这一观点[5], 这可与国内研究相互印证。

## 3. OSA 对儿童体格生长发育的影响机制

在探讨其具体机制之前, 我们首先要明白, 儿童发育主要受哪些因素的调控? 儿童生长发育受多种因素的影响, 包括: 营养供给、生活环境、遗传、激素调控等多种因素, 其中激素调控尤为重要。

生长激素是由腺垂体分泌的, 下丘脑调控的促进人生长发育的最重要的激素之一, 是由 191 个氨基酸组成的单链多肽类蛋白质, 主要结构包括四个  $\alpha$ -螺旋, 一个疏水键和两个二硫键, 对儿童最重要的作用是刺激骨骺软骨细胞的分化、增值, 可以直接与受体结合发挥作用, 也可以通过刺激 IGF-1、IGFBP-3 的分泌间接发挥作用, 其主要机制是血液中的 IGF-1 和 IGFBP-3 还有 ALS (酸不稳定亚基)结合形成三元化合物, 结合的三元化合物到达靶器官后释放 IGF-1, 游离 IGF-1 与细胞表面受体结合从而激活细胞内的信号通路, 进而促进机体的生长发育。

甲状腺激素对于甲状腺激素对骨骼发育、线性生长、维持骨量和强度有重要影响, 骨骼形成过程中骨原细胞、成骨细胞及破骨细胞的活性随甲状腺激素的水平而改变[6], 甲状腺激素受体有多种亚型, 其中甲状腺激素受体  $\alpha$  (TR $\alpha$ )是骨骼肌中的主要受体, 相关研究表明, 游离的甲状腺激素与成骨细胞、破骨细胞上的受体相结合, 激活信号通路[7], 调节膜内成骨和软骨内骨化, 进而控制线性生长和骨成熟、矿化的速率, 最终控制机体的生长发育。

## OSA 对于儿童的体格生长发育的调控

1) 大量研究表明, OSA 患儿体内生长激素水平明显降低, 早在 1999 年, 王蓓等学者就发现 OSA 患者无论晚睡前、晨起后血清中 GH 浓度均比对照组降低[8], 且以次日晨 GH 水平下降更为明显。其机制暂不十分明确, 目前比较公认的一种说法是 OSA 患儿由于上呼吸道通气阻力增加, 睡眠时呼吸暂停的频繁发作, 导致低氧血症、高碳酸血症、睡眠结构紊乱、睡眠片段化, 影响生长激素分泌, 最终影响身高发育。

睡眠是儿童生长发育保障之一, 完善的睡眠对儿童中枢系统的生长发育、功能成熟有着非常重要的作用, 人的正常睡眠是由非快速眼动睡眠(NREM)和快速眼动睡眠(REM)两个不同的睡眠时相组成的[9], 正常的睡眠结构包括 NREM I 期、II 期、III 期、IV 期和 REM 期。其中 III 期、IV 期和 REM 期为慢波睡眠。而生长激素是脉冲式分泌, 主要是在夜间分泌, 在 3 期、4 期睡眠时达到高峰。OSA 患儿则由于睡眠打鼾憋气、低氧血症和高碳酸血症等原因无法正常睡眠, 导致睡眠结构紊乱, 进而影响到儿童的生长发育。国内学者张一彤等通过对儿童 OSA 睡眠结构的研究发现[10]其睡眠结构紊乱, 儿童夜间睡眠时会反复进入浅睡眠, 无法过渡到深睡眠阶段, 且进一步发现, 中重度儿童睡眠结构化及紊乱更加明显, 这与张丰珍等学者的研究相符合[11]。国外学者 Johanna Roche 研究发现 OSA 患儿睡眠结构改变[12], 快速眼动睡眠增加, III 期睡眠减少, 即慢波睡眠减少, 这就导致生长激素分泌减少, 影响儿童生长发育。亦有国外学者研究表明[13], OSA 患儿经系统手术治疗后慢波睡眠明显增加, 间接说明 OSA 通过减少慢波睡眠影响儿童的生长激素的分泌。除了影响生长激素分泌等因素, 国内学者龚清海等对中国青少年进行了一项基于学校的横断面研究, 探讨中国青少年 25-羟基维生素水平与睡眠时间的相关关系[14], 研究发现, 25(OH)D 水平与睡眠时间呈显著正相关, 睡眠不足患儿体内缺乏维生素 D, 而维生素 D 又是体内骨骼发育的重要因素之一, OSA 患儿由于夜间觉醒次数增多, 夜间总睡眠时间减少, 最终导致儿童体格发育异常。

2) OSA 患儿由于上呼吸道阻力增加, 造成低氧血症、高碳酸血症, 影响生长激素的分泌, 最终影响身高发育。谢利声等学者研究发现[15], 相比于正常儿童, OSA 患儿体内生长激素更低并且随着氧减指数的增加, 生长激素水平也更低, 这提示长期低氧血症可进一步引起生长激素降低, 但是否占据主要作用暂不明确。国外学者 Buzi 等研究发现 OSA 患儿夜间的低氧血症、高碳酸血症可直接影响生长激素分泌, 可能与某些神经内分泌改变[16]有关, 从而影响生长激素分泌。

也有部分研究表明[17], 低氧血症和高碳酸血症可能通过影响胰岛素样生长因子的分泌, 导致生长激素不能正常发挥作用, 进而间接影响儿童的生长发育。OSA 患儿体内 IGF-1 水平相较于正常儿童明显降低[18], Gozal D 等学者研究也发现随认知功能障碍的 OSA 患儿体内 IGF-1 较对照组儿童降低, 但该研究也发现, 不伴有认知功能障碍的 OSA 儿童体内 IGF-1 水平未见明显差异[19], 部分研究者通过对比手术前后 IGF-1 水平, 发现术后 IGF-1 产生明显变化, 明显升高, 这也间接表明 OSA 抑制 IGF-1 的分泌[20]。在国内学者侯槿、曲斌斌[21] [22]等人研究中证实 OSA 能显著影响患者的心脏功能及 IGF-1 水平, OSA 患者的 IGF-1 水平较健康人群下降, 这与国外研究相互呼应。IGFBP-3 是人类血液中含最高、作用最强的 IGF-1 结合蛋白, 可延长血循环中 IGF-1 的存留时间, 使其半衰期延长 3~5 倍, 进而促进发育。OSA 不仅影响 IGF-1 的分泌, 亦影响 IGFBP-3 的分泌[23], 行手术治疗患儿, 不仅 IGF-1 水平有明显升高, 其 IGFBP-3 水平亦有明显升高, 并且 Peter 研究也进一步发现 IGFBP-3 水平在 OSA 儿童和 PS 儿童中均有明显降低[24]。但 OSA 主要是通过 IGF-1 和 IGFBP-3 哪一项的分泌, 细胞因子的分泌, 其机制暂不明确。

3) 能量消耗增多, 摄人减少。能量消耗增多: OSA 患儿由于存在上呼吸呼吸道阻塞, 导致反复低氧血症, 同时缺氧使交感神经兴奋, 儿茶酚胺类分泌增多, 导致机体代谢增加, 能量消耗增加, 造成生长

发育迟缓。摄入减少: (1) 机械因素, 扁桃体或腺样体肥大导致口咽部的机械性阻塞, 导致患儿进食时吞咽不顺, 容易引起患儿厌食、挑食, 甚至出现进食呕吐等情况, 最终引起能量摄入减少, 生长发育迟缓。(2) 激素: 促胃生长素一方面具有促进生长激素释放的作用, 也可促进食物摄入、减少脂肪利用使得儿童体重增加, 国外学者 Sen 研究发现腺样体肥大的患儿术前血清中胃促生长素测定低于正常儿童[25], 且手术治疗后患儿食欲明显好转。

#### 4. OSA 患儿经系统治疗后的效果

OSA 主要有两种治疗方式: 保守治疗、手术治疗。保守治疗包括: 口服药物治疗和机械通气, 对于轻中度腺样体及扁桃体肥大患儿推荐使用鼻用糖皮质激素或口服孟鲁司特钠[1], 已有明确研究表明, 鼻用糖皮质激素可显著降低 OHAI, 部分研究表明鼻用糖皮质激素可缩小腺样体大小[26]; 另有部分研究表明, 使用孟鲁司特钠治疗患儿亦可降低 OAHI, 同时可提高最低血氧饱和度, 且打鼾、张口呼吸症状亦有缓解趋势[27]。至于鼻用糖皮质激素联合孟鲁司特钠, 研究表明[28], 与单用糖皮质激素相比, 最低血氧饱和度升高更加明显, OHAI 则未见明显差异; 与单用孟鲁司特钠相比, 在改善腺样体形态、提高最低血氧饱和度方便更加显著, 但 OAHI 亦未见明显差异, 但并没有明确研究表明, 鼻用糖皮质激素联合孟鲁斯特钠相比于单用一种药物效果更佳。手术治疗则为腺样体或扁桃体切除术, 是目前儿童 OSA 的一线治疗方法之一, 特别是对于中度、重度的 OSA 患儿, Helen Blackshaw 等国外学者纳入了 22 项 RCT 研究[29], 研究表明, 行手术治疗患儿, 其术后生活质量均提示升高。亦有研究表明, OSA 患儿术后身高较术前明显增加, 并且术后一年内可达到正常儿童水平[30]。

#### 5. 总结与展望

OSA 患儿由于低氧血症、高碳酸血症, 睡眠结构紊乱, 睡眠片段化等因素, 影响生长激素分泌, 影响身高发育已得到了公认, 且及时地诊断并治疗可恢复, 故对 OSA 早期的诊断和治疗, 显得尤为重要。但由于 OSAHS 患儿夜间反复呼吸暂停需较长时间才可能导致其生长发育受到影响, 故在进行相关的发病机制、诊疗等的相关前瞻性研究比较困难, 具有一定的局限性及挑战性, 仍需更加努力。

#### 参考文献

- [1] 中国儿童 OSA 诊断与治疗指南制订工作组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会小儿学组, 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 等. 中国儿童阻塞性睡眠呼吸暂停诊断与治疗指南(2020) [J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(8): 883-900.
- [2] 李文丽, 冯慧伟, 张辉, 等. 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者骨龄和血清骨钙素的测定分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2012, 26(1): 15-18.
- [3] 葛羽, 张学文, 胡影. 腺样体切除术后阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征患儿骨龄和血清骨钙素的变化[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(11): 65-70.
- [4] Bar, A., Tarasiuk, A., Segev, Y., *et al.* (1999) The Effect of Adenotonsillectomy on Serum Insulin-Like Growth Factor-I and Growth in Children with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *The Journal of Pediatrics*, **135**, 76-80. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(99\)70331-8](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(99)70331-8)
- [5] Nachalon, Y., Lowenthal, N., Greenberg-Dotan, S. and Goldbart, A.D. (2014) Inflammation and Growth in Young Children with Obstructive Sleep Apnea Syndrome before and after Adenotonsillectomy. *Mediators of Inflammation*, **2014**, Article ID: 146893. <https://doi.org/10.1155/2014/146893>
- [6] Bassett, J.H. and Williams, G.R. (2016) Role of Thyroid Hormones in Skeletal Development and Bone Maintenance. *Endocrine Reviews*, **37**, 135-187. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1106>
- [7] Refetoff, S., Duncan Bassett, J.H., Beck-Peccoz, P., *et al.* (2014) Classification and Proposed Nomenclature for Inherited Defects of Thyroid Hormone Action, Cell Transport, and Metabolism. *Thyroid*, **24**, 407-409. <https://doi.org/10.1089/thy.2013.3393.nomen>
- [8] 王蓓, 刘卓拉, 宋满景. 生长激素对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者代谢的影响[J]. 中华内科杂志, 1999, 38(10):

47-48.

- [9] 赵忠新. 临床睡眠障碍学[M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2003.
- [10] 张一彤, 李青香, 石争浩, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停儿童睡眠结构研究及睡眠结构判读模型建立[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2023, 37(6): 126-132.
- [11] 张丰珍, 王桂香, 许志飞, 等. 儿童重度 OSAHS 睡眠结构及相关因素分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 33(5): 441-446.
- [12] Roche, J., Gillet, V., Perret, F. and Mougin, F. (2018) Obstructive Sleep Apnea and Sleep Architecture in Adolescents with Severe Obesity: Effects of a 9-Month Lifestyle Modification Program Based on Regular Exercise and a Balanced Diet. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **14**, 967-976. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7162>
- [13] Tal, A., Bar, A., Leiberman, A. and Tarasiuk, A. (2003) Sleep Characteristics Following Adenotonsillectomy in Children with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Chest*, **124**, 948-953. <https://doi.org/10.1378/chest.124.3.948>
- [14] Gong, Q.-H., Li, S.-X., Li, H., et al. (2018) 25-Hydroxyvitamin D Status and Its Association with Sleep Duration in Chinese Schoolchildren. *Nutrients*, **10**, Article 1013. <https://doi.org/10.3390/nu10081013>
- [15] 谢利生, 黄群. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患儿体内生长激素水平的变化[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2011, 25(4): 3-5.
- [16] Buzi, F., Zanotti, P., Tiberti, A., et al. (1993) Overnight Growth Hormone Secretion in Short Children: Independence of the Sleep Pattern. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **77**, 1495-1499. <https://doi.org/10.1210/jcem.77.6.8263132>
- [17] Pepin, J.L., Galerneau, L.M., Borel, A.L., et al. (2016) IGF-1: A Marker of Cardio-Metabolic Risk in Obstructive Sleep Apnea (OSA) Syndrome? *Endocrine Abstracts*, **41**, GP55. <https://doi.org/10.1530/endoabs.41.GP55>
- [18] Palm, A., Berne, C., Igelström, H., Åsenlöf, P., Janson, C. and Lindberg, E. (2018) The Impact of Continuous Positive Airway Pressure on Circulating IGF-1 in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **14**, 385-391. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6982>
- [19] Gozal, D., Sans Capdevila, O., McLaughlin Crabtree, V., Serpero, L.D., Witcher, L.A. and Kheirandish-Gozal, L. (2009) Plasma IGF-1 Levels and Cognitive Dysfunction in Children with Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Medicine*, **10**, 167-173. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.01.001>
- [20] Karalok, Z.S., Akdag, M., Turhan, M., et al. (2014) Leptin and Ghrelin Levels in Children before and after Adenotomectomy or Adenotonsillectomy. *Hormone Research in Paediatrics*, **81**, 20-24. <https://doi.org/10.1159/000355508>
- [21] 侯瑾, 康全清, 郑国玺. 儿童阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与生长发育迟缓的关系[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2008, 43(3): 174-178. <https://doi.org/10.3321/j.issn:1673-0860.2008.03.004>
- [22] 曲斌斌, 徐德祥, 陈霞, 孙荣丽. 呼吸暂停综合征对胰岛素样生长因子-1 与心泵功能的关联分析[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(9): 1589-1591, 1592.
- [23] 孙晓燕, 范献良, 张红萍, 等. 儿童 OSAHS 患者血清 IGF-1、IGFBP-3 及甲状腺激素的检测及分析[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2009, 23(2): 27-30.
- [24] Nieminen, P., Löppönen, T., Tolonen, U., Lanning, P., Knip, M. and Löppönen, H. (2002) Growth and Biochemical Markers of Growth in Children with Snoring and Obstructive Sleep Apnea. *Pediatrics*, **109**, e55. <https://doi.org/10.1542/peds.109.4.e55>
- [25] Sen, T. and Ayçiçek, A. (2010) Do Children with Adenotonsillar Hypertrophy Have Lower IGF-1 and Ghrelin Levels than the Normal Children? *Journal of Tropical Pediatrics*, **56**, 213-215. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmp093>
- [26] Ji, T., Lu, T., Qiu, Y., et al. (2020) The Efficacy and Safety of Montelukast in Children with Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep Medicine*, **78**, 193-201. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.11.009>
- [27] Zhang, L., Mendoza Sassi, R., César, J.A., et al. (2006) Intranasal Corticosteroids for Nasal Airway Obstruction in Children with Adenoidal Hypertrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 4, CD006286. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006286>
- [28] Liming, B.J., Ryan, M., Mack, D., et al. (2018) Montelukast and Nasal Corticosteroids to Treat Pediatric Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, **160**, 594-602. <https://doi.org/10.1177/0194599818815683>
- [29] Blackshaw, H., Springford, L.R., Zhang, L.Y., Wang, B., Venekamp, R.P. and Schilder, A.G. (2020) Tonsillectomy versus Tonsillotomy for Obstructive Sleep-Disordered Breathing in Children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 4, CD011365. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011365.pub2>
- [30] 刘然, 史敏, 黄永, 等. 鼻内镜下扁桃体腺样体等离子切除术对重度鼾症所致发育不良的治疗效果[J]. 中国内镜杂志, 2019, 25(4): 32-36. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-1989.2019.04.006>