

行政院國家科學委員會專題研究計畫 期末報告

阻塞性睡眠呼吸障礙與夜尿症(第2年)

計畫類別：個別型
計畫編號：NSC 99-2314-B-040-007-MY2
執行期間：100年08月01日至101年10月31日
執行單位：中山醫學大學醫學系

計畫主持人：陳順郎
共同主持人：陳進典、黃玉慧、丁化
計畫參與人員：碩士級-專任助理人員：簡貝珊

公開資訊：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，1年後可公開查詢

中華民國 102年03月22日

中文摘要： IPSS 中 Total IPSS 分數與 Irritative subscore、Obstrutive subscore 中只有 Irritative subscore 和 PSG parametes 有相關，在 Irritative subscore 經過多變項分析只有 Urgency 及 Nocturia 是二個獨立的影響因子 (Urgency: $r=-0.542$ 、 $P=0.038$ in sleep efficiency; Nocturia: $r=-0.513$ 、 $P=0.042$ in sleep efficiency) 夜尿次數越多的病患其 Quality of life 越差，而且和 Total sleep time 及 Sleep efficiency 有相關 ($r=0.571$ 、 $P=0.017$; $r=0.544$ 、 $P=0.024$)。初步的報告顯示在膀胱過動的幾個症狀中，Urgency 及 Nocturia 和 OSA 息息相關，和阻塞性的排尿症狀較無相關，因此我們大膽的推論 Urgency 是一個獨立的影響因子，而且和整個睡眠品質相關，膀胱過動的症狀如 Urgency 和 OSA 有何相關 Mechanism 呢？文獻有人推論因為 OAB 造成 hypoxia，導致 Afferent Nerve Conduction Disturbance，而形成 Urgency 的膀胱症狀，另外有人認為 Hypothalamus 釋放命令至 Pontine micturition center 控制排尿，相近的位置也是調控睡眠的中心，持續刺激 Hypothalamus 可能造成睡眠調控中樞的失控，是否改善膀胱過動症狀可以改善睡眠品質呢？仍待研究證實。另外研究結果也顯示聯紀越大睡眠障礙指數也越高(RDI 21.834Vs 20.83) 雖然無明顯統計學上意義，賀爾蒙檢測方面 ADH 數值在 60 歲以上患者較低而且有明顯統計學上意義(2.81 Vs 1.31)，這個結果是否和 60 歲以上患者夜尿較多且睡眠較差有箱相關性值得做進一步探討。

1. 根據下述 paper (Yang SM et al., 2005)，新生鼠在低壓性低氧(hypobaric hypoxia)環境下持續 3 天，AVP 分泌量無明顯變化。據此推論，本實驗雖已達嚴格低氧條件，但 SON 神經元顯然無法直接感受、偵測到此劇烈低氧變化，因此在短天期條件下，神經元形態無明顯改變，但不排除功能上可能已有變化，但形態上看不出來。本實驗需要進一步觀察長天期間歇缺氧對 SON 長期、持續性刺激影響評估，例如 CIH 1week、CIH 2weeks。
2. 目前的 animal model 所用之 acute intermittent hypoxia 似乎不能完成模擬人類 Obstructive sleep apnea syndrome 表現之缺氧狀態，衍生出之 AVP 分泌的變化，另一個可能是 AVP 分泌量有變化但是 SON Morphological change 並不明顯，進一步 AVP 定量和 SON Morphological change 定量的研究可能會有進一步的答案，目前初步的結果將整理嚐試雜誌投稿。

中文關鍵詞： 夜尿症 阻塞性呼吸中止症 多尿 賀爾蒙 免疫染色
血氧

英文摘要： . We will collect about 100 male patients who is referred to our sleep laboratory for the evaluation of suspected OSA. Nocturia and quality of life are assessed using standard questionnaires. International prostate symptom score evaluation will also be checked before sleep lab. examination. Voiding diary including nocturnal urine volume , frequency of nocturia are recorded by patient himself. Plasma electrolyte (sodium and potassium), creatinine, ANP and AVP (arginine vasopressin peptide) 、 renin 、 Aldosterone will be determined before and after the sleep (8 A.M. and 10 P.M.) Serum and urine osmolality are also measured. Patients urine are collected from 8 A.M. till 10 P.M. which labeled day sample. Urine is also collected throughout the night from 10 P.M. till 8 A.M. the following morning, constituting the night sample. This part study is to investigate the relationship between the patient voiding pattern and his nocturia associated with OSA. Furthermore, we want to know the diuresis, natriuresis hormone, change of electrolyte roles in nocturia of OSA. The peptide hormone vasopressin (AVP) is synthesized in the magnocellular neurosecretory cells(MNC) of the supraoptic nucleus (SON) as well as the paraventricular nucleus (PVN) in the hypothalamus. Pathophysiological conditions that are associated with elevated plasma AVP concentrations include hepatic cirrhosis, congestive heart failure and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Increased release of AVP leads to dilutional hyponatraemia and the accumulation of fluid in the abdominal cavity or ascites associated with cirrhosis Thus we used the intermittent hypoxia condition rat to evaluate the SON morphological change and if possible to elucidate the association between human sleep apnea syndrome and nocturnal polyuria

英文關鍵詞： nocturia , obstructive sleep apnea , polyuria,

supraoptic nucleus , arginine vasopression

行政院國家科學委員會專題研究計畫

阻塞性睡眠呼吸障礙與夜尿症

計畫編號：99-2314-B-040-007-MY2

執行期限：99 年 8 月 1 日至 101 年 9 月 30 日

主持人：陳順郎 中山醫學大學醫學系

共同主持人：黃玉慧 中山醫學大學醫學系

丁化 中山醫學大學醫學系

陳進典 中山醫學大學醫學系

第一年—計畫內容

一、中文摘要

夜尿(nocturia)，根據國際尿控制協會(ICS)於 2002 年的定義 為「夜間睡著後需醒來小便」，即使只有一次小便，也算夜尿，根據 Perssman 等人的研究指出呼吸障礙指數(RDI)超過 15-25/小時 患者，夜尿頻率明顯上升，因此啓發我們從事以下的研究。

第一年研究第一部分採回溯性分析三年內接受阻塞性睡眠呼吸障礙檢查之病患，以多變項回歸來分析，因變項為夜尿次數，收集的自變相包括：年齡、性別、BMI、頸圍、腹圍、睡眠呼吸障礙的嚴重度 (RDI、AHI)、睡眠呼吸中止的最低血氧濃度、EEG 的 arousal count。以瞭解預測夜尿次數之因子。第一年第二部分，進行前瞻性研究，請病人自行在家中記錄夜尿量及夜尿次數，在睡眠實驗室做睡眠檢查時，當每 1 次睡眠中斷時、隔日醒來時詢問病患睡眠中斷原因並和多功能睡眠描記儀記錄相對照。於睡前起床後，抽血檢驗血中的鈉鉀離子濃度、ANP、AVP、Renin、Aldosterone，並檢驗尿中的鈉鉀離子。於睡眠檢查前，進行 IPSS

及生活品質問卷調查。以瞭解病患平常的排尿狀態及腎臟內分泌狀態，是否與睡眠呼吸障礙病患的夜尿症相關。

Abstract

Nocturia is commonly reported as a cause of sleep disturbance. Studies have shown that nocturia in adults is associated with sleep fragmentation, decreased bodily safety among elders with mobility problem, and increased daytime sleepiness. Krieger et al. have documented diurnal and nocturnal diuresis along with obstructive sleep apnea syndrome (OSA). Plasma level of atrial natriuretic peptide (ANP) release increases during sleep in patients with OSA. Research also demonstrates that OSA is effectively treated, nocturia are virtually eliminated and ANP level are normalized.

The first year part one work plan is a retrospective chart review which is conducted among patients who have been referred to our sleep laboratory for the evaluation of suspected OSA. Inclusion criteria included age older than 20 years old, symptoms consistent with OSA, satisfactory control of cardiovascular disease (CVD), hypertension (HT), and diabetes mellitus (DM). Exclusion criteria included to be taking diuretic drugs, to have alcoholism, to abuse drugs and uncontrolled CVD, HT and DM. After data are completely collected. Age, gender, body mass index (BMI), neck circumference, waist circumference, apnea-hypopnea index (AHI), the lowest oxygen saturation and the EEG arousal count are taking into account as possible predictors. We will use simple logistic regression first to determine the possible significant predictors of nocturia. The multivariate logistic regression of the significant variables will be performed to find the significant predictors for the occurrence of nocturia.

The first year part two work plan is a prospective study. We will collect about 100 male patients who is referred to our sleep laboratory for the evaluation of suspected OSA. Nocturia and quality of life are assessed using standard questionnaires. International prostate symptom score evaluation will also be checked before sleep lab. examination. Voiding diary including

nocturnal urine volume (NUV), frequency of nocturia are recorded by patient himself. Plasma electrolyte (sodium and potassium), creatinine, ANP and AVP (arginine vasopressin peptide)、renin 、Aldosterone will be determined before and after the sleep (8 A.M. and 10 P.M.) Serum and urine osmolality are also measured. Patients urine are collected from 8 A.M. till 10 P.M. which labeled day sample. Urine is also collected throughout the night from 10 P.M. till 8 A.M. the following morning, constituting the night sample. This part study is to investigate the relationship between the patient voiding pattern and his nocturia associated with OSA. Furthermore, we want to know the diuresis, natriuresis hormone, change of electrolyte roles in nocturia of OSA.

Key words: spinal cord injury, urodynamic study, urethral sphincter, bolulinum toxin

二、緣由與目的

根據國際尿失禁協會(International Continence Society)對夜尿症的定義，為晚上睡眠中，必須起床解尿一次或一次以上。Schatz 曾報告一般 20 歲以上的民眾，可能會有 10%有上述症狀。他們同時也發現夜尿症盛行率隨著年齡的增加而增加，在 30 歲以下的男性，有夜尿症的機率為 3.4%，而 60 歲以上的男性，發生率則高達 32.4%，國內郭漢崇教授於 2008 年發表研究顯示，在東台灣成年男性，夜尿為最常見的下泌尿道症候群，而且原住民比非原住民有較高的盛行率(31.1% Vs 19.8%)，萬芳醫院謝卿宏醫師於 2007 年報告於 20 至 59 歲女性，26.4%有夜尿症狀，2008 年報告，60 歲以上 婦女 73.5%為夜尿所困擾，而且年齡、糖尿病、高血壓，藥物過敏 史及尿失禁等變項均顯著的增加罹患夜尿症狀的機率。在過去，老年男性有夜尿症者，多半被診斷為攝護腺肥大，而女性則被認為可能是因為膀胱不穩定症(unstable bladder)或膀胱容量減少，患者常認為夜尿是老化 (aging) 的必經過程，因此雖然夜尿引起許多生活上 不便和睡眠失調，甚至生活品質的低落，病患仍然不以為意。另外也有學者認為，夜尿症可能有以下三種可能:白天產生尿液多(diurnal polyuria)、晚上尿液產生太多(nocturnal polyuria)或是膀胱 功能性

容積(functional capacity)減小，晚上產生尿液的所佔比率隨著年齡增加也逐漸增加，年輕人只要夜間尿量大於總尿量 20%，就算晚上尿液產生太多(nocturnal polyuria)，而老年人要大於總尿量 30%才算晚上尿液產生太多 nocturnal polyuria)，這有學者認為這 是因爲生理上日週期性(circadian)的賀爾蒙節奏因老化而混亂，原本夜晚要比白天分泌較多的 Arginine vasopressin (AVP) 以維持夜間較少的尿量，也因老化失去了波動(night surge)，國內 郭漢崇教授於 2002 年發表研究也顯示，desmopressin 可以有效的治療 65 歲以上嚴重夜尿，因此夜尿和內分泌的相關性也越爲學 者所重視。到底那種原因造成夜尿症，需有明確的病史、用藥詢問，完整的理學檢查和詳細的排尿日誌(voiding diary)，方可做鑑別診斷。

Yohannes et al. 收集 58 個社區老人，研究睡眠障礙的相關因 子，發現睡眠呼吸障礙越嚴重 (AHI > 25) 的病人，或睡眠時的血氧濃度越低，夜尿的症狀越明顯 (2004)； Guilleminault. et al. 也 有相同的研究結果，而且進一步發現夜尿的相關因子包括 BMI 和 AHI (2004)；FitzGerald, et al.在 2006 年的研究發現夜尿發生在有或無睡眠呼吸障礙病患的比率是沒有差異的，此研究結果也顯示， 當合併有夜尿和睡眠呼吸障礙的病人，接受 CPAP 的治療後，可以明顯降低夜尿的次數。David Margel. et al. 在 2006 年的研究發現夜尿次數和 RDI 有明顯正相關 ($r=0.25$)，和最低血氧濃度有負相關($r=-0.23$)。這些病人接受 CPAP 治療一個月以上，發現治療後，病患的夜尿次數有明顯的下降。Ibrahim Oztura. et al. 在 2006 年的研究發現夜尿次數和年齡，BMI，RDI，AHI，REI(respiratoryeffortindex)，和最低血氧濃度有相關性。此研究進一步將病人依睡眠呼 吸障礙的程度(RDI)予以分組，發現夜尿次數大於三次以上，較易出現在在嚴重睡眠呼吸障礙的病患身上。Yoji Mariyama. et al. 在 2008 年的研究發現有 41.1%的病人有夜尿症狀。對於年齡小於或等於 50 歲以下者，有夜尿症狀的病人，其 AHI 明顯較無夜尿症狀者 爲高。且在這些年輕病患中，有無夜尿症狀和排尿障礙(IPSS)並無明顯關係。對於年齡大於 50 歲以上的患者，有夜尿症狀者，其 IPSS 較無夜尿症狀者爲高，而 AHI 在有、無夜尿症狀兩組間則無明顯差異。即使在前人的研究中，睡眠呼吸中止和夜尿症有一定的關

聯，但因為兩者都好發於老年男性，且夜尿可能有其他的原因，如攝護腺肥大或夜間尿液增多（如心臟衰竭病患）等所致。故兩者之間的絕對相關性，在前人的研究中，仍未被釐清。有些學者直接把曾被診斷為攝護腺肥大或正在接受藥物治療的病人排除，但仍有許多病人，可能在平日就有攝護腺肥大的症狀，但仍未被診斷出。且提出夜尿症和睡眠呼吸中止有相關性的研究中，也很少將夜尿量列入考量。IPSS (International Prostate Symptom Score)是直接測量病患的排尿症狀嚴重度，故如果在分析睡眠呼吸中止和夜尿症之相關性時，能將 IPSS 的分數及夜尿量列入作多變項分析，將能更客觀瞭解排尿障礙及夜間多尿對夜尿症的影響，進而得知睡眠呼吸中止和夜尿症之絕對相關性。

另外，睡眠呼吸障礙引起睡眠中斷，然後病患才感到膀胱漲尿而夜尿呢？抑或病患夜間多尿(nocturnal polyuria)，膀胱漲尿導致刺激甦醒系統(arousal system)而睡眠中斷呢？如同雞生蛋、蛋生雞般饒富趣味，對於不同患者，會有不同的病理生理學(pathophysiology)的解釋。睡眠呼吸障礙是否會導致內分泌的變化，在前人的研究中仍有爭議，故無法瞭解其與夜尿症之間的相互關係。本研究將設計老鼠實驗，模擬睡眠呼吸障礙導致的兩個問題：睡眠剝奪和缺氧狀態，並檢驗血液、尿液內分泌的變化，以進一步釐清兩者之關係。

三、研究方法

本研究共收集 34 個 Subject 進入此 prospective study，請病人自行在家中記錄夜尿量及夜尿次數，當病患接受睡眠障礙檢查時，每當病患每次醒來夜尿時，詢問病患睡眠中斷原因，並檢視醒來前一刻多功能睡眠描記儀 (polysomnography, PSG) 的變化，隔日一早醒來時再一次詢問半夜睡眠中斷原因，比較夜尿當時答案、隔日醒來答案及多功能睡眠描記儀的記錄是否一致。於睡眠障礙檢查前後，抽血檢驗血中的鈉鉀離子濃度、ANP (atrial natriuretic peptide)、AVP (arginine vasopressin peptide)、Renin、Aldosterone，並檢驗尿中的鈉鉀離子 ANP、AVP。並進行 IPSS 及生活品質問卷調查。

四、結果與討論

表一、收案病例基本資料與稅睡眠障礙 PSG 平均數值

	Value
個數	34
Age	59.97 ± 9.511
PSG factors	
RDI	28.8594 ± 21.6
Total Sleep time	328.897 ± 64.7
Sleep Efficiency %	71.488 ± 16.6
Sleep Latency (min)	18.897 ± 27.1
REM%	15.565 ± 8.3

表二、刺激性(Irritative subscore)與 Total Sleep time、Sleep Efficiency (%)、Sleep Latency (min)、REM%、RDI 相關性分析

Factor	Regression nefficient	t	P Value
RDI	0.097	0.557	0.582
Total Sleep time	0.586	2.017	0.053
Sleep Efficiency (%)	-0.593	-2.219	0.035(<0.05)
Sleep Latency (min)	-0.333	-1.843	0.076
REM%	-0.114	-0.604	0.551

表三. 刺激性(Irritative subscore) 和 Sleep Efficiency (%)相關性分析

Variable	Regression nefficient	t	P Value
Frequency	-0.405	-1.543	0.133
Urgency	-0.542	-2.162	0.038(<.05)
Nocturia	-0.513	-2.011	0.042(<.05)

表四 將年齡分爲 60 歲以下和 60 歲以上，並將其的 RDI、IPSS TOTAL、Irritative subscore、Obstructive subscore、賀爾蒙、PSG 五項等作多變數分析。

	age分組	個數	平均數	標準差	F 檢定	顯著性	t
RDI	小於60歲	17	23.6188	20.63021	1.513	0.228	-1.438
	大於60歲	17	34.1000	21.84671			-1.438
I	小於60歲	17	6.06	3.579	.538	0.469	-1.345
	大於60歲	17	7.53	2.741			-1.345
O	小於60歲	17	6.12	6.020	3.328	0.077	-.943
	大於60歲	17	7.88	4.833			-.943
IPSStotal	小於60歲	17	11.76	8.128	2.798	0.104	-1.516
	大於60歲	17	15.41	5.691			-1.516
Total Sleep time	小於60歲	17	325.912	77.5690	4.129	0.051	-.265
	大於60歲	17	331.882	50.9655			-.265
Sleep Efficiency %	小於60歲	17	73.529	14.5907	0.034	0.854	.712
	大於60歲	17	69.447	18.6191			.712
Sleep Latency (min)	小於60歲	17	25.029	36.2924	5.040	0.032*	1.339
	大於60歲	17	12.765	10.4927			1.339
REM%	小於60歲	17	16.071	8.5939	.519	0.476	.350
	大於60歲	17	15.059	8.2580			.350
Aldosterone 當天	小於60歲	16	116.7750	46.80333	5.195	0.030*	-.795
	大於60歲	17	144.1941	130.1297			-.815
PRA當天	小於60歲	14	23.6329	26.70434	3.193	0.084	-.954
	大於60歲	17	84.4059	236.5335			-1.051
ADH當天	小於60歲	15	2.8100	2.00711	10.055	0.004*	2.759
	大於60歲	16	1.3100	.81583			2.693
Na當天	小於60歲	10	132.1000	61.45902	0.118	0.735	.623
	大於60歲	11	115.8182	58.29720			.621
K當天	小於60歲	10	30.9400	19.18589	0.046	0.833	-.392
	大於60歲	11	34.2455	19.44492			-.392

*P<.05

以年齡 60 歲為分界，60 歲以上的研究對象有較嚴重的 OSA，RDI 值比為 (23.62VS 34.1)，較嚴重的夜尿次數 (2.88 VS 3.18)，在血液中賀爾蒙研究中 60 歲以上的受試者有較低的 ADH(2.81 VS 1.31)。在多變項分析中發現 Polysomnography 的 parameters 中只有 Sleep efficiency 是一個和 IPSS 相關的影響因子(Sleep efficiency: $r=-0.593$ 、 $P=0.035$)。

IPSS 中 Total IPSS 分數與 Irritative subscore、Obstrutive subscore 中只有 Irritative subscore 和 PSG parametes 有相關，在 Irritative subscore 經過多變項分析只有 Urgency 及 Nocturia 是二個獨立的影響因子 (Urgency: $r=-0.542$ 、 $P=0.038$ in sleep efficiency; Nocturia: $r=-0.513$ 、 $P=0.042$ in sleep efficiency) 夜尿次數越多的病患其 Quality of life 越差，而且和 Total sleep time 及 Sleep efficiency 有相關($r=0.571$ 、 $P=0.017$; $r=0.544$ 、 $P=0.024$)。初步的報告顯示在膀胱過動的幾個症狀中，Urgency 及 Nocturia 和 OSA 息息相關，和阻塞性的排尿症狀較無相關，因此我們大膽的推論 Urgency 是一個獨立的影響因子，而且和整個睡眠品質相關，膀胱過動的症狀如 Urgency 和 OSA 有何相關 Mechanism 呢？文獻有人推論因為 OAB 造成 hypoxia，導致 Afferent Nerve Conduction Disturbance，而形成 Urgency 的膀胱症狀，另外有人認為 Hypothalamus 釋放命令至 Pontine micturition center 控制排尿，相近的位置也是調控睡眠的中心，持續刺激 Hypothalamus 可能造成睡眠調控中樞的失控，是否改善膀胱過動症狀可以改善睡眠品質呢？仍待研究證實。另外研究結果也顯示聯紀越大睡眠障礙指數也越高(RDI 21.834Vs 20.83) 雖然無明顯統計學上意義，賀爾蒙檢測方面 ADH 數值在 60 歲以上患者較低而且有明顯 統計學上意義(2.81 Vs 1.31)，這個結果是否和 60 歲以上患者夜尿較多且睡眠較 差有箱相關性值得做進一步探討。

第二年，動物實驗:

一、實驗目的：The peptide hormone vasopressin (AVP) is synthesized in the magnocellular neurosecretory cells(MNC) of the supraoptic nucleus (SON) as well as the paraventricular nucleus (PVN) in the hypothalamus. Pathophysiological conditions that are associated with elevated plasma AVP concentrations include hepatic cirrhosis, congestive heart failure and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Increased release of AVP leads to dilutional hyponatraemia and the accumulation of fluid in the abdominal cavity or ascites associated with cirrhosis Thus we used the intermittent hypoxia condition rat to evaluate the SON morphological change and if possible to elucidate the association between human sleep apnea syndrome and nocturnal polyuria

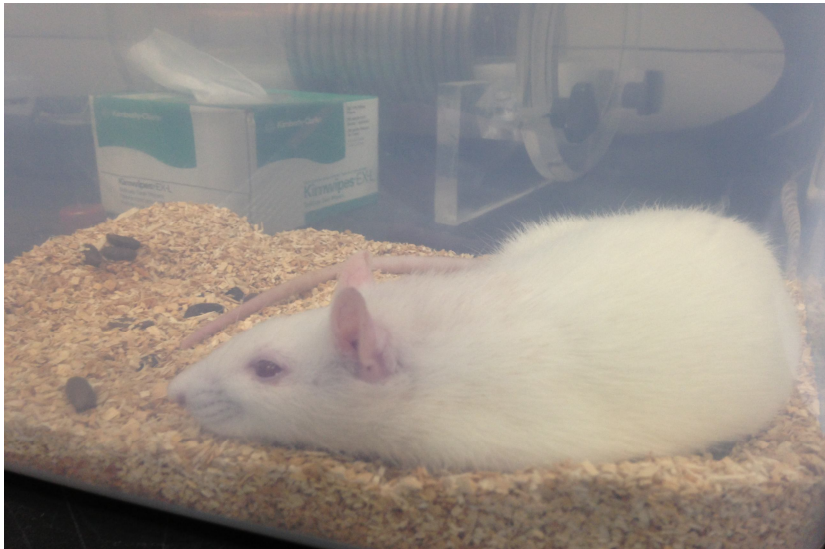
二、實驗方法

Test 1 AH (acute hypoxia)

AH2D

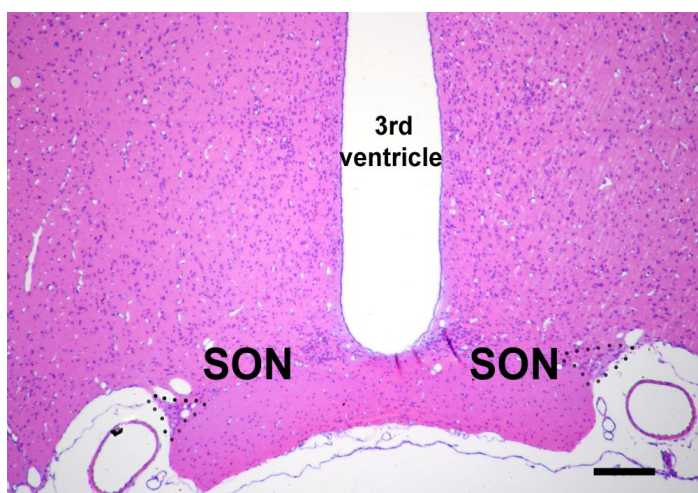
•5%O₂ (with 96%N₂) for 1hr。hypoxia/1hr，然後 normaxia/1hr，重複 4 次缺氧/day。觀察 2 天。

	Animal 1	Animal 2	O ₂ %
1(AM8 : 00)	Hypoxia (5%O ₂)	normaxia	5% →4.X%
2(AM9 : 00)	normaxia	Hypoxia (5%O ₂)	
3(AM10 : 00)	Hypoxia (5%O ₂)	normaxia	
4(AM11 : 00)	normaxia	Hypoxia (5%O ₂)	
5(AM12 : 00)	Hypoxia (5%O ₂)	normaxia	
6(PM1 : 00)	normaxia	Hypoxia (5%O ₂)	
7(PM2 : 00)	Hypoxia (5%O ₂)	normaxia	
8(AM3 : 00)	normaxia	Hypoxia (5%O ₂)	



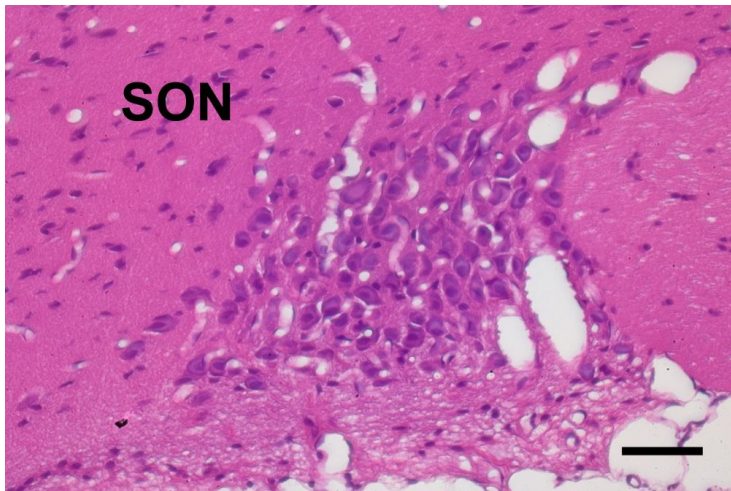
1. 缺氧箱(體積 11.25Liter), 氧氣濃度在 90sec 由 21% 下降到約 5%。
→ 根據 paper, 空氣 5%O₂ 下, 動脈血氧(SaO₂=80%)
 2. 剛開始缺氧, 動物跳躍、掙扎(3~4 次), 繼而轉為靜臥不動。可見呼吸急促、明顯(鼻孔明顯張大吸氣、肋間軀幹收縮起伏明顯)。動物持續靜臥不動及明顯呼吸到 1hr 終了。
→ 1hr 結束時, 氧氣濃度約下降 1% (5%→<4.5%)
→ (5% 2hr, 多次之後動物會死, 所以設定最低濃度為 5%, 且持續時間不超過 1hr)
 3. 實驗結束, 初 2~3min 活動較低, 然後回復正常活動(→自由移動、嗅聞四周、梳洗 grooming、喝水...)。隔日觀察, 一切外觀形態、動作皆正常
- 2 日後犧牲, 取下全腦。

實驗結果:



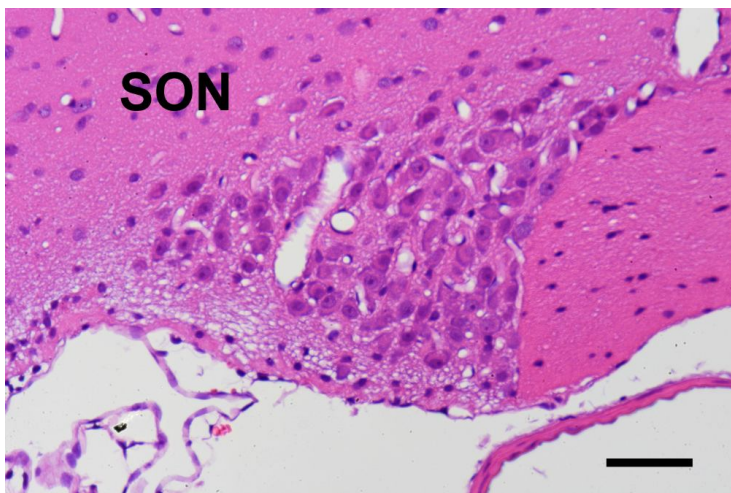
(scale bar= 200 μ m) H&E stain

Normal SON (supraoptic nucleus)



(scale bar= 50 μ m)

AH2D (Acute hypoxia for 2 days) or acute intermittent hypoxia (AIH2D)



(scale bar= 50 μ m)

There was no morphological change of SON had been detected after acute intermittent hypoxia for two days (AIH 2 Days group x 6), compared with normal control animals (NC group x 6).

Discussion

1. 根據下述 paper (Yang SM et al., 2005)，新生鼠在低壓性低氧(hypobaric hypoxia) 環境下持續 3 天，AVP 分泌量無明顯變化。據此推論，本實驗雖已達嚴格低氧條件，但 SON 神經元顯然無法直接感受、偵測到此劇烈低氧變化，因此在短天期條件下，神經元形態無明顯改變，但不排除功能上可能已有變化，但形態上看不出來。本實驗需要進一步觀察長天期間歇缺氧對 SON 長期、持續性刺激影響評估，例如 CIH 1week、CIH 2weeks。
2. 目前的 animal model 所用之 acute intermittent hypoxia 似乎不能完成模擬人類 Obstructive sleep apnea syndrome 表現之缺氧狀態，衍生出之 AVP 分泌的變化，另一個可能是 AVP 分泌量有變化但是 SON Morphological change 並不明

顯，進一步 AVP 定量和 SON Morphological change 定量的研究可能會有進一步的答案，目前初步的結果將整理嚐試雜誌投稿。

References

1. [T. Luise King *et al.*, 2012]

Exposure (10min) to 21, 12, 10, and 8% O₂-balanced N₂

2. [Stephanie Fournier *et al.*, 2013]

Moderate hypoxia was initiated after baseline measurement by adding N₂ to the inflowing gas mixture. The target level of hypoxia (F_IO₂ = 0.12) was reached within 2 min.... Exposure lasted 20 min.

(3.) [Francisco Molina *et al.*, 2013]

Acute hypobaric hypoxia (AHH), maintained for 20min....reoxygenation times (0 h, 24h, and 5 days) then were sacrificed.

4.

Respiratory control and sternohyoid muscle and function in aged male rats: Decreased susceptibility to chronic intermittent hypoxia

J. Richard Skelly

Respiratory Physiology & Neurobiology 180 (2012) 175-182

- Experiments were performed on 13 aged (18-20months) male Wistar rats (569±72g, mean±SD)
- CIH treatment consisted of alternating 90s cycles of normoxia (21%O₂) and hypoxia (reaching 5% O₂ at the nadir, SaO₂ ~80%; see Fig. 1)
- Exposures lasted 8h/day for 9 treatment days.

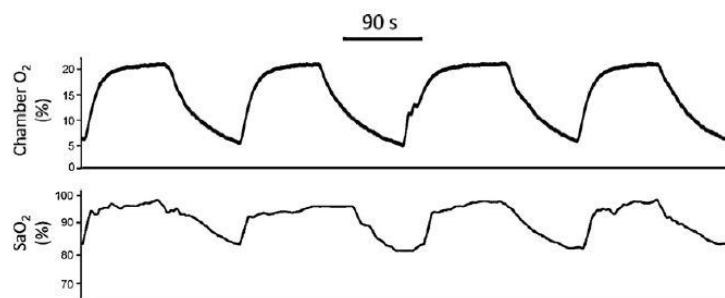


Fig. 1. Arterial oxygen saturation during chronic intermittent hypoxia exposure. Simultaneous recordings during intermittent hypoxia exposure showing original traces of chamber O₂ concentration and arterial oxygen saturation (SaO₂) in an unrestrained aged male rat during quiet rest. Chamber O₂ concentration was measured continuously using an ML205 gas analyser (AD Instruments) from an exit port in the chamber. Physiological indices were measured using a MouseOx™ pulse oximeter (Starr Life Sciences Corporation).

國科會補助計畫衍生研發成果推廣資料表

日期:2013/03/22

國科會補助計畫	計畫名稱: 阻塞性睡眠呼吸障礙與夜尿症
	計畫主持人: 陳順郎
	計畫編號: 99-2314-B-040-007-MY2 學門領域: 泌尿科
無研發成果推廣資料	

99 年度專題研究計畫研究成果彙整表

計畫主持人：陳順郎		計畫編號：99-2314-B-040-007-MY2				計畫名稱：阻塞性睡眠呼吸障礙與夜尿症	
成果項目		量化			單位	備註（質化說明：如數個計畫共同成果、成果列為該期刊之封面故事...等）	
		實際已達成數（被接受或已發表）	預期總達成數（含實際已達成數）	本計畫實際貢獻百分比			
國內	論文著作	期刊論文	0	1	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	1	1	100%		
		專書	0	0	100%		
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（本國籍）	碩士生	0	0	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
		博士後研究員	0	0	100%		
		專任助理	1	1	100%		
國外	論文著作	期刊論文	0	0	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	0	0	100%		
		專書	0	0	100%		章/本
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（外國籍）	碩士生	0	0	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
		博士後研究員	0	0	100%		
		專任助理	0	0	100%		

<p>其他成果 (無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)</p>	<p>無</p>
--	----------

	成果項目	量化	名稱或內容性質簡述
科 教 處 計 畫 加 填 項 目	測驗工具(含質性與量性)	0	
	課程/模組	0	
	電腦及網路系統或工具	0	
	教材	0	
	舉辦之活動/競賽	0	
	研討會/工作坊	0	
	電子報、網站	0	
	計畫成果推廣之參與(閱聽)人數	0	

國科會補助專題研究計畫成果報告自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

達成目標

未達成目標（請說明，以 100 字為限）

實驗失敗

因故實驗中斷

其他原因

說明：

動物實驗並未顯示出低血氧濃度下大白鼠的 supraoptic nucleus (SON) 有型態學上的變化，這可能是低氧條件不足，也可能是免疫染色技術尚須加強，

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形：

論文： 已發表 未發表之文稿 撰寫中 無

專利： 已獲得 申請中 無

技轉： 已技轉 洽談中 無

其他：(以 100 字為限)

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）（以 500 字為限）

如果能證實低氧狀況下動物的 supraoptic nucleus (SON). 比起控制組動物有型態學上的變化，再因為 AVP 乃是由 supraoptic nucleus (SON) 分泌，因 AVP 又是調控動物尿量的重要賀爾蒙，如果我們能改善染色及缺氧條件，有可能把這些神經核形態學定性變化和賀爾蒙 AVP 定量的變化聯結。

把人類阻塞性睡眠呼吸中止症多尿的原因解釋清楚。