

CPAP 对 OSAHS 伴认知功能障碍患者的疗效和血同型半胱氨酸水平的影响

陆晓玲 钦光跃 黄劭栋 唐婷玉 顾亮 杜坚宗

【摘要】 目的 探讨气道持续正压通气(CPAP)对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)伴认知功能障碍患者的疗效和血同型半胱氨酸(Hcy)水平的影响。方法 对经多导睡眠仪监测、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)和简易智精神量表(MMSE)确诊的中重度 OSAHS 伴认知功能障碍患者 50 例给予 CPAP 治疗 6 个月,比较治疗前后 MoCA 评分、MMSE 评分和血 Hcy 水平。结果 与治疗前比较,治疗后患者 MoCA 评分、MMSE 评分均明显改善,血 Hcy 水平明显降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。血 Hcy 水平降低化值与 MMSE 改善值、MoCA 改善值均呈正相关($r=0.55$ 和 0.53 , 均 $P < 0.05$)。结论 CPAP 能改善 OSAHS 伴认知功能障碍患者的认知功能,其机制可能与降低血 Hcy 水平有关。

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 认知功能 气道持续正压通气 血同型半胱氨酸水平

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)是睡眠状态中反复发生的上气道阻塞,睡眠时打鼾并伴有呼吸暂停和低通气,夜间反复发生低氧血症和睡眠结构紊乱。认知功能障碍是 OSAHS 非呼吸系统损害最常见的表现^[1]。Roman 等^[2]发现未经治疗的 OSAHS 可以引起不同年龄阶段患者不同程度、不同方面的认知功能障碍。高同型半胱氨酸血症是脑卒中、认知功能下降、血管性痴呆、阿尔茨海默病等脑老化性疾病的可能危险因素^[3]。气道持续正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)是治疗 OSAHS 的主要手段,研究显示其可以明显改善患者症状^[4-5]。但目前有关 CPAP 对 OSAHS 患者认知功能障碍影响的研究较少。本研究拟探讨 CPAP 对 OSAHS 伴认知功能障碍患者的疗效和血同型半胱氨酸(Hcy)水平的影响。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2015 年 2 月至 2017 年 10 月在本院门诊和住院确诊为中重度 OSAHS 伴认知功能障碍患者 50 例,男 30 例,女 20 例;年龄 46~81(60.88±7.30)

岁。排除标准:(1)其他疾病引起的睡眠呼吸障碍者;(2)合并其他影响认知功能者;(3)合并其他严重心、肝、肾及造血系统疾病者。

1.2 诊断标准 OSAHS 诊断标准参照中华医学会制定的《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版)》^[6]。认知功能评价参照蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)^[7]和简易智精神量表(minimental state examination, MMSE)^[8]。MoCA 包括执行与视空间功能、命名、注意力、语言表达、抽象思维、延迟回忆、定向力在内的 7 种认知功能区域,分值范围 0~30 分,MoCA 评分 < 26 分为认知功能障碍。MMSE 包括定向力、记忆力、注意力和计算力、回忆能力、语言能力,分值范围 0~30 分,MMSE 评分 < 25 分为认知功能障碍。

1.3 方法 多导睡眠监测(PSG)采用 Alice5 睡眠监测仪(美国伟康公司),CPAP 呼吸机采用飞利浦伟康自动调压呼吸机(REMstar Auto,美国伟康公司)。由同一位经过相关培训的主治医师在患者情绪平稳下进行 MoCA 和 MMSE 评估。评估 MoCA 和 MMSE 后,要求所有患者在 20:30 到达睡眠监测室,21:00 开始 PSG,监测时间 > 7h。清晨 6:00 卧位空腹抽取静脉血 5ml,抽血后试管内加入 EDTA 抗凝,于 30min 内分离血浆后取标本置于 -20℃ 冰箱中保存,采用 ELISA 法测定血 Hcy 水平。所有标本均严格按试剂盒(中翰盛泰生物技术股份有限公司)说明书进行操作,检测 2 次,取平均值。所

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.9.2018-2707

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2015KYB011)

作者单位:310013 杭州,浙江医院呼吸内科

通信作者:陆晓玲, E-mail: 54886084@qq.com

有患者进行 CPAP 治疗 6 个月, 7h/d, 压力水平自动范围为 6~14cmH₂O, 治疗当天的饮食和运动量应尽量与治疗前相同。治疗最后一夜凌晨采集静脉血, 复测血 Hcy 水平, 同时评估 MoCA 和 MMSE, 方法均同前。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 治疗前后比较采用配对 t 检验。相关分析采用 Spearman 秩相关。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CPAP 治疗前后患者认知功能、血 Hcy 水平比较 与治疗前比较, 治疗后患者 MoCA 评分、MMSE 评分均明显改善, 血 Hcy 水平明显降低, 差异均有统计学意义 (均 P<0.01), 见表 1。

表 1 CPAP 治疗前后患者认知功能、血 Hcy 水平比较

时间	n	MoCA 评分(分)	MMSE 评分(分)	血 Hcy 水平($\mu\text{mol/L}$)
治疗前	50	21.20 \pm 1.96	21.70 \pm 2.09	19.01 \pm 3.08
治疗后	50	23.34 \pm 2.35	22.94 \pm 2.23	15.09 \pm 3.49
P 值		<0.01	<0.01	<0.01

2.2 CPAP 治疗前后血 Hcy 水平降低值与 MMSE 改善值、MoCA 改善值的相关性分析 血 Hcy 水平降低值为 (3.51 \pm 1.18) $\mu\text{mol/L}$, MMSE 改善值为 (2.07 \pm 0.82) 分, MoCA 改善值为 (2.13 \pm 1.03) 分, 血 Hcy 水平降低化值与 MMSE 改善值、MoCA 改善值均呈正相关 (r=0.55 和 0.53, 均 P<0.05)。

3 讨论

Hcy 是一种含硫氨基酸, 为蛋氨酸代谢过程中的一个重要的中间产物, OSAHS 患者反复发生低氧血症, 影响了 Hcy 代谢中的再甲基化过程, 从而导致血 Hcy 水平增高, 也可能是由于内皮细胞中和过多 Hcy 的能力受到特异性损害导致血 Hcy 水平增高。在 OSAHS 患者中血 Hcy 水平明显升高, 尤其在睡眠呼吸暂停低通气指数 ≥ 30 次/h 时^[9]。CPAP 是 OSAHS 患者的主要治疗手段。本研究显示 CPAP 治疗可以明显改善 OSAHS 伴认知功能障碍患者 MoCA 评分和 MMSE 评分, 从而得出 CPAP 可以有效改善 OSAHS 患者认知功能。这与国外研究显示 CPAP 治疗可以改善患者认知功能相符^[10]。有研究认为 Hcy 与 OSAHS 患者严重程度相关^[11], 有 Meta 分析显示 CPAP 对 OSAHS 患者治疗后, 血 Hcy 水平明显降低^[12]。本研究也证实 CPAP 对 OSAHS 伴认知功能障碍患者血 Hcy 水平有明显降低作用, 患者的认知功能改善情况 (MMSE、MoCA 改善值) 与血 Hcy 水平

降低值均呈正相关, 说明 CPAP 对 OSAHS 患者认知功能障碍有治疗作用, 其机制可能与改善血 Hcy 水平有关, 同时证明血 Hcy 水平异常是 OSAHS 患者认知功能障碍的发病机制之一。

本研究通过对中重度 OSAHS 伴认知功能障碍患者进行 CPAP 治疗, 观察治疗前后患者认知功能、血 Hcy 水平的变化情况, 证实 CPAP 是 OSAHS 伴认知功能障碍患者的有效治疗手段, 其对认知功能的改善可能与降低血 Hcy 水平有关, 进一步证实了血 Hcy 水平改变可能是 OSAHS 致认知功能障碍的原因。目前有研究认为血清瘦素水平在 OSAHS 患者认知功能中亦有作用, 本研究并未将治疗前后患者瘦素水平及营养状况等因素考虑在内, 因此瘦素、营养状况等与认知功能之间影响作用还需进一步研究。

4 参考文献

- [1] Yusop CYC, Mohamad I, Mohammad WMZW, et al. Cognitive Function Among Obstructive Sleep Apnea Patients in North East Malaysia[J]. J Natl Med Assoc, 2017, 109(3):215-220. DOI:10.1016/j.jnma.2017.03.004.
- [2] Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, et al. Subcortical ischaemic Vascular dementia[J]. Lancet Neurol, 2002, 1(7):426-436. DOI: 12849365.
- [3] Li JG, Chu J, Carlos B, et al. Homocysteine exacerbates β -amyloid pathology, neuropathology, and cognitive deficit in a mouse model of Alzheimer disease with plaques and tangles[J]. Ann Neurol, 2014, 75(6):851-863. DOI:10.1002/ana.24145.
- [4] 郑艳文, 钦光跃, 黄勍栋, 等. 经鼻气道持续正压通气对 OSAHS 患者夜间多尿的影响[J]. 医学研究杂志, 2013, 42(1):47-50. DOI:10.3969/j.issn.1673-548X.2013.01.016.
- [5] 郑艳文, 钦光跃, 张颖, 等. 经鼻气道持续正压通气对 OSAHS 伴夜尿增多患者血胱抑素 -C 的影响及意义[J]. 浙江中西医结合杂志, 2014, 24(9):805-807. DOI:10.3969/j.issn.1005-4561.2014.09.026.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(1):9-12. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.01.007.
- [7] Nasreddine ZS, Phillips NA, Badirian V, et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. Am J Geriatr Soc, 2005, 53(4): 695-699. DOI:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- [8] Marioni RE, Chatfield M, Brayne C, et al. The reliability of assigning individuals to cognitive states using the mini-mental state examination: a population-based prospective cohort study [J]. BMC Med Res Methodol, 2011, 11:127. DOI:10.1186/1471-2288-11-127.
- [9] Li K, Zhang J, Qin Y, et al. Association between Serum Homocysteine Level and Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis [J].

(下转第 958 页)

使用超声检查,在子宫浆膜层连续,而肌层显示不清、超声疑诊或诊断不明确时采用 MRI 检查。本研究样本量较少,需要大样本的临床研究来进一步探索超声及 MRI 检查诊断穿透性凶险型前置胎盘的价值,以更有效地指导临床诊断和治疗。

4 参考文献

- [1] Cunningham FG. Obstetrical hemorrhage[M]. William's obstetrics, 23rd ed. New York: McGraw-Hill, 2010: 776-780. DOI: 10. 1007/S0030-017-4980-2.
- [2] 王晶, 杨太珠. 凶险型前置胎盘合并胎盘植入的产前超声诊断及临床意义[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2014, 10(3):50-53. DOI: 10. 3877/cma.j.issn.1673-5250. 2014.03.012.
- [3] Fitzpatrick KE, Sellers S, Spark P, et al. The management and outcomes of placenta accreta, increta, and percreta in the UK: a population-based descriptive study[J]. BJOG, 2014,121(1):62-70;

discussion 70-71. DOI: 10. 1111/1471-0528.12405.

- [4] Bour L, Place V, Bendavid S, et al. Suspected invasive placenta: evaluation with magnetic resonance imaging[J]. Eur Radiol, 2014, 24(12):3150-3160. DOI: 10. 1007/S00330-014-3354-2.
- [5] Rosenberg T, Pariente G, Sergienko R. Critical analysis of risk factors and outcome of placenta previa[J]. Arch Gynecol Obstet, 2011, 284(1):47-51. DOI:10.1007/S00404-010-1598-7.
- [6] 王玲红, 武超. 彩色多普勒超声诊断胎盘植入的价值[J]. 国际妇产科学杂志, 2014, 41(3):280-281, 333. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806. 2014.05.24.
- [7] 张勤, 陆娴, 印洪刚, 等. MRI 诊断胎盘植入的价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2016, 14(1):112-114, 118. DOI: 10. 3969/j.issn.(672-153).2016. 01.034.
- [8] 余春风. 凶险型前置胎盘的临床特点和处理方法[J]. 浙江医学, 2014, 36(17):1484-1486. DOI:10. 3969/j.issn.1006-2785.2013.11.18.

(收稿日期: 2018-01-21)

(本文编辑:陈丽)

(上接第 953 页)

- [11] 夏清, 边平达, 寿张轩, 等. 老年女性服用钙复方制剂与 BMD、BTMs 及 25(OH)D 水平的相关性研究[J]. 浙江医学, 2017, 39(1):34-37.
- [12] 钱素凤, 祝鲁丹, 边平达, 等. 老年男性服用复方钙剂与骨密度和骨代谢标志物的关系[J]. 浙江医学, 2018, 40(2):145-147, 151. DOI:10. 12056/j.issn.1006-2785.2018.40.2.2017-1230.
- [13] Takahata M. Bone cell biology assessed by microscopic approach. The effect of parathyroid hormone and teriparatide on

bone[J]. Clin Calcium, 2015, 25(10):1529-1535. DOI: CliCa151015 291535.

- [14] Yano S, Sugimoto T. Daily subcutaneous injection of teriparatide: the progress and current issues[J]. Clin Calcium, 2014, 24(1): 35-43. DOI: CliCa14013543.

(收稿日期: 2017-09-02)

(本文编辑:陈丽)

(上接第 955 页)

Biomed Res Int, 2017, 2017: 7234528. DOI:10.1155/2017/7234528.

- [10] Hobzova M, Hubackova L, Vanek J, et al. Cognitive function and depressivity before and after cpap treatment in obstructive sleep apneapaitents[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2017, 38(3):145-153. DOI:28759181.
- [11] Niu X, Chen X, Xiao Y, et al. The differences in homocysteine level between obstructive sleep apnea patients and controls: a

meta-analysis[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e95794. DOI:10.1371/ journal.pone.0095794.

- [12] Chen X, Niu X, Xiao Y, et al. Effect of continuous positive airway pressure on homocysteine levels in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis[J]. Sleep Breath, 2014, 17(4): 687-694. DOI:10.1007/s11325-014-0940-x.

(收稿日期: 2018-11-03)

(本文编辑:陈丽)