

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者认知功能评价及影响因素分析

李想 李雁鹏 吴惠涓 张琳 赵正卿 彭华 赵忠新

【摘要】 目的 探讨阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)对认知功能的影响,以及不同睡眠结构异常与认知损害的关联性。方法 采用夜间多导睡眠图以及持续性操作、倒数n项和Stroop色词测验,对50例阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者和25例健康志愿者进行夜间睡眠监测和认知功能评价。结果 OSAS组患者睡眠时间和睡眠效率基本正常(均 $P > 0.05$),但非快速眼动睡眠期I和II期睡眠时间延长、III期睡眠时间缩短、微觉醒指数增加,与正常对照组比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。OSAS组患者各项认知功能评分均低于正常对照组($P < 0.01$),表现为注意力、反应力、记忆力、干扰分辨能力和执行能力损害,但其损害程度与阻塞性睡眠呼吸暂停严重程度和低氧程度不相关(均 $P > 0.05$),仅与微觉醒指数和深睡眠时间相关。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者接受夜间经鼻持续气道正压通气治疗的比例极低,仅为8%(4/50)。结论 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者睡眠结构紊乱主要表现为睡眠片段化和深睡眠减少,可能为认知损害的主要原因。寻找针对睡眠结构紊乱所致激素及其受体水平失调的治疗方法具有临床意义。

【关键词】 睡眠呼吸暂停,阻塞性; 认知障碍; 神经心理学测验; 多道睡眠描记术

What is the most important factor affecting the cognitive function of obstructive sleep apnea syndrome patients: a single center study

LI Xiang, LI Yan-peng, WU Hui-juan, ZHANG Lin, ZHAO Zheng-qing, PENG Hua, ZHAO Zhong-xin
Department of Neurology, Changzheng Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200003, China

Corresponding author: ZHAO Zhong-xin (Email: zhaozx@medmail.com.cn)

【Abstract】 Objective Patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) usually complain of daytime hypersomnia and decrease in cognitive function, which affects the quality of their work and life. The reason why the cognitive function of OSAS patients decreased remains controversial. The aim of this study is to evaluate the impairment and the main influencing factors of cognitive function in OSAS. **Methods** There were totally 50 OSAS patients (OSAS group) and 25 volunteers (control group) included in our study. All of them were monitored by polysomnography (PSG) and tested by Continuous Performance Test (CPT), n-back test and Stroop Color-Word Test (CWT) to evaluate their sleep condition and cognitive function. **Results** No significant difference was found between the two groups in total sleep time and sleep efficiency ($P > 0.05$, for all). Compared with control group, OSAS group had significant increased time of non-rapid eye movement (NREM) sleep stage I and stage II, significant decreased time of stage III ($P < 0.05$, for all), while no significant difference in rapid eye movement (REM) sleep. The arousal index (AI) of the OSAS group was significantly higher than control group ($P < 0.05$). Patients in OSAS group had significantly lower scores in the cognitive function tests ($P < 0.01$), which showed the ability of attention, response, memory, discernibility and performance were injured. The damage had no significant connection with the severity of the apnea hypopnea index (AHI) and hypoxia ($P > 0.05$, for all), while had significant connection with AI and NREM III ($P < 0.05$, for all). The rate of OSAS patients who underwent nasal

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.05.012

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81070070);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81171252);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81200061);国家科技部“十二五”重大专项课题(项目编号:2011ZXJ09202-015);上海市科委科研计划重点项目(项目编号:11411950203)

作者单位:200003 上海,第二军医大学附属长征医院神经内科

通讯作者:赵忠新(Email: zhaozx@medmail.com.cn)

continuous positive airway pressure (nCPAP) treatment was very low, only 8% (4/50). **Conclusion** The abnormality of OSAS patients' sleep structure is characterized with sleep fragmentation and decrease of NREM III, which may be the main factors of cognitive impairment. Exploration of treatment methods targeted on regulating the effected hormones and receptors is meaningful.

【Key words】 Sleep apnea, obstructive; Cognition disorders; Neuropsychological test; Polysomnography

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81070070, 81171252, 81200061), "Twelfth Five-Year" Major Foundation by the Ministry of Science and Technology of China (No. 2011ZXJ09202-015) and Key Fund Project by Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (No. 11411950203).

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)是以睡眠过程中反复发生的呼吸道部分或完全塌陷所致低通气 and 呼吸暂停为特征,导致多系统器官功能障碍的一种临床综合征,发病率为 2%~25%,且患病率呈逐年上升趋势^[1-2]。绝大多数患者主诉白天嗜睡、工作和记忆力下降,影响日常工作与生活质量。1999 年,Terán-Santos 等^[3]在 *N Engl J Med* 上发表的研究显示,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者较易发生交通事故,从而引起近年来对其认知功能变化的研究。众多研究业已证实,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者存在认知损害,但引起认知功能减退的原因尚存争论^[4]。国内的相关临床研究显示,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者较难接受夜间经鼻持续气道正压通气(nCPAP)这种国际普遍推荐的治疗方法。本研究通过分析阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者睡眠结构、微觉醒指数(AI)、睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)和低氧情况,以及各项因素与认知功能的相关性,探讨其临床意义,以为阻塞性睡眠呼吸暂停综合征提供其他可能的治疗思路。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入标准 (1)阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的诊断主要根据临床病史、症状与体征及多导睡眠图(PSG)监测结果:临床主要表现为典型的夜间睡眠打鼾及呼吸不规律、白天过度嗜睡(EDS),经多导睡眠图监测提示每夜 7 h 睡眠中呼吸暂停和低通气反复发作 > 30 次,或者睡眠呼吸暂停低通气指数 ≥ 5 次/h。患者病情严重程度分级,以睡眠呼吸暂停低通气指数作为主要判断标准、动脉血氧饱和度(SaO₂)作为参考标准,睡眠呼吸暂停低通气指数为 5~20 次/h 者为轻度、21~40 次/h 为中度、> 40 次/h 为重度^[5]。(2)年龄为 30~60 岁。(3)受教育程度 \geq

12 年,需完成小学、中学和高中教育,以避免认知功能受教育因素的影响。

2. 排除标准 (1)既往有脑卒中发作史的患者。(2)既往有抑郁症、精神疾病、中枢神经系统肿瘤、癫痫发作的患者。(3)既往有慢性阻塞性肺病(COPD)的患者。(4)合并失眠等其他睡眠疾病的患者。(5)正在服用影响睡眠及精神状态的药物如苯二氮草类、巴比妥类、镇静催眠药物等患者。(6)施行多导睡眠图监测的睡眠时间 < 5 h 者。

3. 一般资料 (1)阻塞性睡眠呼吸暂停综合征组(OSAS 组):据上述纳入与排除标准,选择 2011 年 4 月-2012 年 6 月经第二军医大学附属长征医院神经内科明确诊断为阻塞性睡眠呼吸暂停综合征并行多导睡眠图监测的患者共 50 例,男性 46 例,女性 4 例;年龄 33~60 岁,平均(47 \pm 10.69)岁;受教育程度 ≥ 12 年;其中轻度者 15 例、中度者 10 例、重度者 25 例。(2)正常对照组(对照组):选择同期在我院进行体格检查的健康志愿者共 25 例,均行多导睡眠图监测,男性 23 例,女性 2 例;年龄 36~59 岁,平均(46.51 \pm 1.12)岁;受教育程度 ≥ 12 年。

两组受试者性别($\chi^2 = 0.000, P = 1.000$)和年龄($t = -1.183, P = 0.241$)比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),社会人口学特征均衡可比。

二、研究方法

1. 夜间多导睡眠图监测 受试者于安静、舒适、清洁、温度可调的多导睡眠图监测室内接受睡眠监测,设备为美国 Polysmith 公司生产的 36 导联多导睡眠图监测仪和分析装置,监测时间为夜间(22:00)至次日清晨(7:00),连续记录 9 h。参照美国睡眠医学会(AASM)2007 年制定的国际睡眠分期标准^[6]判断睡眠分期,并由同一位受训技师进行审核,通过计算机辅助生成试验所需睡眠参数,包括熄灯时间、醒起时间、总睡眠时间(从熄灯至醒起时间)、睡眠

效率(睡眠时间/总睡眠时间)、非快速眼动睡眠期(NREM) I ~ III 期和快速眼动睡眠期(REM)睡眠时间、微觉醒指数、睡眠呼吸暂停低通气指数、睡眠呼吸暂停次数、动脉血氧饱和度等。

2. 认知功能评价 采用持续性操作测验(CPT)、倒数 n 项测验(n-back)和 Stroop 色词测验(CWT)对受试者认知功能进行评价,所有测验量表均由我院应用 C++ 计算机软件自行编程实现。(1)持续性操作测验:为国际通用的针对持续性注意力及操作任务的测试^[6]。计算机屏幕随机显示 0~9 共 10 个阿拉伯数字中的任意一个,要求受试者看到数字出现时立即用手指按空格键作出反应,数字“3”出现时不反应;每个数字呈现 500 ms、间隔 500 ms,测试持续时间 12 min,数字“3”的出现频率设计为 10%。当出现数字“3”时误按空格键或按键时间持续 > 1 s 计为错误反应,对每一数字的反应时间 > 500 ms 计为遗漏。计算机自动记录正确反应数、反应时间、错误反应数和遗漏数。(2)倒数 n 项测验:是一项主要用于评价工作记忆能力的测试量表^[7-8],包括 1-back 任务和 2-back 任务两部分。其中 1-back 任务是比较前后 2 个连续的字母,若 2 个字母完全相同,当后面的字母出现时按鼠标右键,若 2 个字母不同则按鼠标左键。2-back 任务是比较中间相隔 1 个字母的 2 个字母,若 2 个字母相同,按鼠标右键,若不同则按鼠标左键。计算机自动记录正确反应数、反应时间和错误反应数。(3)Stroop 色词测验:主要测试选择性注意力,用于评价反应力和判断力^[9]。要求受试者确定颜色单词的颜色,共分为 3 种情况,颜色和单词两个刺激维度一致(单词“红”用红色呈现)、中性情况(单词“XXX”用红色呈现)及不一致(单词“红”用蓝色呈现),观察受试者是否存在反应时间延长的现象。计算机自动记录颜色命名、颜色

阅读、颜色干扰命名和干扰评分,前 3 项根据受试者正确读出的个数进行计分,干扰评分 = 颜色干扰命名评分 - 颜色命名评分 × 颜色阅读评分 / (颜色命名评分 + 颜色阅读评分)。

3. 患者对病情及治疗方法的认同 采用我院自行设计的简易问卷,调查阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者对目前推荐的几种治疗方法的认同度,主要包括夜间经鼻持续气道正压通气治疗、手术治疗、可能改善症状的药物治疗和减肥,同时向患者详细介绍各种治疗方法的适应证和可能存在的不适感。并于检查结束后,告知患者病情及目前推荐的有效治疗方法为夜间经鼻持续气道正压通气治疗。所有患者均于治疗后 3 个月通过电话随访其治疗效果。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 18.0 统计软件对测试成绩进行处理与分析。经正态性检验符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本的 t 检验;各项影响因素与认知功能的相关性分析采用 Spearman 秩相关分析和偏相关分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、睡眠结构及认知功能评价

1. 睡眠结构的比较 多导睡眠图监测显示,OSAS 组与对照组受试者总睡眠时间和睡眠效率差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。与对照组相比,OSAS 组患者非快速眼动睡眠期 I、II 期睡眠时间延长(均 $P < 0.05$),III 期[即慢波睡眠(SWS)]睡眠时间缩短($P < 0.01$);但两组患者快速眼动睡眠期所占比例差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。OSAS 组患者微觉醒指数和睡眠呼吸暂停低通气指数均高于对照组($P < 0.01$,表 1)。

表 1 两组受试者睡眠结构监测参数的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of the OSAS group and control group on sleep structure ($\bar{x} \pm s$)

Group	N	TST (min)	SE (%)	NREM (%)			REM (%)	AI	AHI
				I	II	III			
Control group	25	416.62 ± 80.14	81.13 ± 10.91	14.43 ± 5.32	53.05 ± 5.97	13.84 ± 2.95	17.13 ± 5.42	11.68 ± 2.93	3.60 ± 1.20
OSAS group	50	424.71 ± 71.73	84.72 ± 11.52	17.11 ± 15.24	61.42 ± 12.62	3.26 ± 5.13	17.64 ± 7.33	29.59 ± 37.83	35.62 ± 22.20
t value		-3.334	0.728	1.324	3.368	-5.863	-1.587	3.247	-5.369
P value		0.740	0.469	0.031	0.001	0.000	0.123	0.002	0.000

OSAS, obstructive sleep apnea syndrome, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; TST, total sleep time, 总睡眠时间; SE, sleep efficiency, 睡眠效率; NREM, non-rapid eye movement, 非快速眼动睡眠期; REM, rapid eye movement, 快速眼动睡眠期; AI, arousal index, 微觉醒指数; AHI, apnea hypopnea index, 睡眠呼吸暂停低通气指数

表 2 两组受试者认知功能测试成绩的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison between the OSAS group and control group on cognitive function ($\bar{x} \pm s$)

Group	N	CPT		1-back correct rate (%)	2-back correct rate (%)	CWT (score)	
		Correct rate (%)	Response time (s)			Correct score	Interference score
Control group	25	95.33 ± 2.43	414.35 ± 44.21	97.12 ± 3.45	93.59 ± 7.42	90.21 ± 13.42	15.61 ± 5.72
OSAS group	50	93.04 ± 13.12	476.98 ± 73.31	79.75 ± 26.61	56.51 ± 27.71	62.86 ± 24.12	2.65 ± 10.82
<i>t</i> value		3.351	4.084	-4.431	-5.608	-8.710	-5.369
<i>P</i> value		0.034	0.000	0.007	0.000	0.000	0.000

OSAS, obstructive sleep apnea syndrome, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征; CPT, Continuous Performance Test, 持续性操作测验; CWT, Stroop Color-Word Test, Stroop 色词测验

表 3 睡眠呼吸暂停低通气指数与睡眠结构和认知功能的 Spearman 秩相关分析

Table 3. Spearman correlation analysis between AHI and sleep structure and cognitive function

Test item	<i>r</i> value	<i>P</i> value
AI	0.362	0.014
SE	0.131	0.354
NREM III	0.024	0.874
CPT correct rate	0.313	0.072
CPT response time	-0.124	0.951
1-back correct rate	0.302	0.073
2-back correct rate	0.041	0.814
CWT correct score	0.682	0.733
CWT interference score	0.071	0.721

AI, arousal index, 微觉醒指数; SE, sleep efficiency, 睡眠效率; NREM, non-rapid eye movement, 非快速眼动睡眠期; CPT, Continuous Performance Test, 持续性操作测验; CWT, Stroop Color-Word Test, Stroop 色词测验。The same as Table 4

表 4 睡眠呼吸暂停低通气指数与睡眠结构和认知功能的偏相关分析

Table 4. Partial correlation tests between AHI and sleep structure and cognitive function

Test item	<i>r</i> value	<i>P</i> value
AI	0.412	0.007
SE	0.126	0.523
NREM III	0.314	0.053
CPT correct rate	0.263	0.168
CPT response time	-0.132	0.984
1-back correct rate	0.271	0.184
2-back correct rate	0.037	0.863
CWT correct score	0.542	0.841
CWT interference score	0.084	0.763

2. 认知功能的比较 与对照组比较, OSAS 组患者持续性操作测验正确率降低($P < 0.05$)、反应时间延长($P < 0.01$); 1-back 任务和 2-back 任务正确率均降低($P < 0.01$); Stroop 色词测验颜色命名、颜色阅读和颜色干扰命名评分之和(总评分)及干扰评分均减少($P < 0.01$, 表 2)。

二、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征严重程度与睡眠结构和认知功能的相关性分析

相关分析显示, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征严重程度(睡眠呼吸暂停低通气指数)仅与微觉醒指数相关($P < 0.05$), 而与睡眠效率和慢波睡眠无关联性(均 $P > 0.05$), 以及与各项认知功能改变无关联性(均 $P > 0.05$; 表 3, 4)。

三、睡眠结构和动脉血氧饱和度与认知功能的相关性分析

Spearman 秩相关分析结果显示, OSAS 组患者慢波睡眠与持续性操作测验正确率和倒数 *n* 项测验

正确率呈正相关(均 $P < 0.05$), 与持续性操作测验反应时间呈负相关($P < 0.05$); 微觉醒指数与持续性操作测验反应时间呈正相关($P < 0.05$), 而与持续性操作测验正确率、1-back 任务正确率和 Stroop 色词测验干预评分呈负相关(均 $P < 0.05$); 快速眼动睡眠时间仅与 Stroop 色词测验干预评分呈负相关($P < 0.05$); 最低动脉血氧饱和度和最长低氧血症持续时间仅与持续性操作测验正确率呈正相关(均 $P < 0.05$, 表 5)。

进一步行偏相关分析, 即分别控制某变量以外的其他变量, 分析该变量与每项认知功能的相关性。结果显示, OSAS 组患者慢波睡眠仅与 2-back 任务正确率呈正相关($P < 0.05$); 微觉醒指数与持续性操作测验反应时间呈正相关($P < 0.05$), 而与持续性操作测验正确率、1-back 任务正确率和 Stroop 色词测验干预评分均呈负相关($P < 0.05$); 其余各项变量之间均无关联性($P > 0.05$, 表 6)。

表 5 OSAS 组患者睡眠结构和动脉血氧饱和度与各项认知功能测试成绩的 Spearman 秩相关分析

Table 5. Spearman correlation analysis between sleep structure, arterial oxygen saturation (SaO₂) and cognitive function of OSAS patients

Test item	NREM III		AI		REM		The lowest SaO ₂		The longest time of hypoxemia	
	r _s value	P value	r _s value	P value	r _s value	P value	r _s value	P value	r _s value	P value
CPT correct rate	0.410	0.015	-0.341	0.183	-0.146	0.427	0.927	0.048	0.400	0.028
CPT response time	-0.437	0.009	0.543	0.014	-0.174	0.341	-0.243	0.173	0.165	0.371
1-back correct rate	0.356	0.031	-0.427	0.012	-0.044	0.797	0.314	0.070	0.212	0.232
2-back correct rate	0.323	0.044	0.216	0.356	-0.085	0.618	0.213	0.213	0.064	0.544
CWT correct score	0.912	0.762	-0.493	0.807	-0.179	0.363	0.088	0.664	0.036	0.862
CWT interference score	0.041	0.841	-0.641	0.000	-0.142	0.025	0.162	0.420	0.366	0.066

CPT, Continuous Performance Test, 持续性操作测验; CWT, Stroop Color-Word Test, Stroop 色词测验; NREM, non-rapid eye movement, 非快速眼动睡眠期; AI, arousal index, 微觉醒指数; REM, rapid eye movement, 快速眼动睡眠期。The same as Table 6

表 6 OSAS 组患者睡眠结构和动脉血氧饱和度与各项认知功能测试成绩的偏相关分析

Table 6. Partial correlation tests between sleep structure, SaO₂ and cognitive function of OSAS patients

Test item	NREM III		AI		REM		The lowest SaO ₂		The longest time of hypoxemia	
	r value	P value	r value	P value	r value	P value	r value	P value	r value	P value
CPT correct rate	-0.131	0.628	-0.477	0.049	-0.024	0.821	0.207	0.124	-0.117	0.654
CPT response time	-0.287	0.485	0.524	0.013	0.295	0.096	-0.172	0.581	0.151	0.517
1-back correct rate	0.142	0.614	-0.392	0.031	-0.013	0.813	0.216	0.112	0.172	0.251
2-back correct rate	0.310	0.028	0.119	0.483	-0.072	0.721	0.016	0.523	1.064	0.613
CWT correct score	0.873	0.465	-0.342	0.612	-0.091	0.632	0.073	0.721	0.027	0.874
CWT interference score	0.297	0.158	-0.481	0.017	-0.231	0.113	0.136	0.342	0.217	0.183

四、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者对病情及治疗方法的认同度

OSAS 组有 42 例患者希望得到治疗, 其中 24 例 (57.14%) 倾向接受药物治疗, 8 例 (19.05%) 愿意考虑或尝试夜间经鼻持续气道正压通气治疗, 5 例 (11.90%) 倾向手术治疗, 5 例 (11.90%) 希望首先通过运动、节食等方法减肥。随访 3 个月时, 仅 4 例患者 (8%) 购买呼吸机进行夜间经鼻持续气道正压通气治疗, 其余患者均未进行有效治疗。

讨 论

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征以睡眠中反复发生低通气及呼吸暂停, 导致睡眠结构紊乱、夜间觉醒次数及微觉醒指数增加, 以及低氧血症和高碳酸血症为特征。多导睡眠图监测是目前明确诊断该病的最佳手段。在本研究中, OSAS 组患者非快速眼动睡眠期 I 和 II 期睡眠时间延长、III 期睡眠时间缩短, 与其他同类研究结果一致^[10]; 而睡眠效率和快速眼动睡眠时间与对照组之间差异无统计学意义, 此与最近国外的一些研究结果一致^[11]。本研究

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者总睡眠时间并无显著缩短, 与大多数患者主诉入睡快、无失眠、睡眠时间长相吻合。快速眼动睡眠是人类的保护性睡眠, 具有重要生理意义。在本研究中, 即使患者因反复出现的呼吸暂停而导致睡眠片段化, 但绝大多数患者仍保持与同龄正常对照者相当的快速眼动睡眠比例, 其睡眠结构紊乱主要表现为浅睡眠 (非快速眼动睡眠期 I、II 期) 延长, 微觉醒指数增加, 深睡眠 (非快速眼动睡眠期 III 期) 缩短。微觉醒指数是与睡眠片段化相关联的概念。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者频繁出现的唤醒导致睡眠连续性被中断或破坏, 出现许多短时间片段, 形成睡眠片段化现象。唤醒是多导睡眠图监测图像分析中的术语, 指多导睡眠图监测过程中在连续睡眠背景下出现的类似于觉醒状态的脑电、肌电频率和 (或) 电压改变, 这种变化程度较低且持续时间较短 (3~14 秒)。发生唤醒时仅能在多导睡眠图上呈现特征性电生理参数变化, 而不发生行为学上的觉醒, 即被监测者本身并无明显的觉醒感觉。这种现象可以在睡眠过程中频繁发生, 甚至在 1 分钟内发生数

次,导致睡眠连续性被中断或破坏,最终导致浅睡眠时间延长和比例增加,深睡眠和快速眼动睡眠时间缩短,但是总睡眠时间并无明显变化。1992年美国睡眠医学会专门制定了相关标准^[12],对唤醒的各种不同表现形式进行了详细地描述和定义,该项标准在此后的睡眠片段化临床诊断和科研工作中被广泛应用^[13]。因此,多导睡眠图监测的唤醒次数即微觉醒指数,被认为是判断睡眠片段化程度的金标准^[14]。许多疾病都是微觉醒指数增加的诱发因素,其中阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者反复发生的低氧血症即可导致微觉醒指数增加。本研究 OSAS 组患者微觉醒指数增加,且与各项认知功能改变具有关联性。

许多临床研究业已证实,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者存在认知功能障碍,且其认知损害是多方面的^[15-16]。然而,由于大多数患者尚保留一般的社会交往和工作能力,因此临床常用的痴呆筛查量表并不适用,目前尚无统一的量化标准或检测方法能够更全面地反映阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者认知损害程度。韦氏成人智力量表(WAIS)可用于进行全面智力和操作能力的评价,但对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者特有的智力损害并不敏感。Beebe 等^[15]进行的一项 Meta 分析结果显示,与正常对照组相比,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者并无明显的智力损害表现。目前国内研究多以简易智能状态检查量表(MMSE)^[17]和改良加拿大蒙特利尔认知评价量表(MoCA)作为筛查工具,但前者对受教育程度较高患者的轻度认知损害(MCI)敏感性和特异性较低;后者虽然有所改进,但受评价者和患者个人因素的干扰较大,敏感性仍然较低。有学者认为,执行能力障碍可能是阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者损害最严重的认知功能^[18-19]。因此在本研究中,我们采用国际通用的持续性操作测验、倒数 n 项测验和 Stroop 色词测验作为认知功能评价量表,并由我院自行编程实现测试要求,受试者熟悉操作程序之后,晨起即进行操作测试,使得测试时间统一,计算机自动记录正确率、反应时间、遗漏数等,这样可使检测准确性和敏感性有所提高,亦可同时显示患者的执行能力。结果显示,OSAS 组患者持续性操作测验正确率降低、反应时间延长、瞬间记忆力及短时记忆力差、Stroop 色词测验成绩差。由此提示,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的工作记忆能力存在明显损害。

采用微觉醒指数评价阻塞性睡眠呼吸暂停综合征病情严重程度,可以反映睡眠呼吸暂停和低通气频率。但是本研究结果显示,微觉醒指数与睡眠效率并无关联性,且两组受试者睡眠效率一致,表明阻塞性睡眠呼吸暂停综合征并不影响睡眠时间。进一步分析显示,微觉醒指数与各项认知功能亦无明显关联性,即睡眠呼吸暂停和低通气程度与认知功能并无关联性;采用最低动脉血氧饱和度和最长低氧血症时间评价低氧血症严重程度,二者仅与连续性操作测验正确率呈正相关,而与其他指标并无关联性。提示呼吸暂停和低通气程度及其导致的低氧程度可能并非影响认知功能的主要因素,这与目前较流行的低氧学说有所差异^[20-21]。

鉴于此,我们进一步分析了其他各项可能存在的影响因素与认知功能间的关系。结果显示,微觉醒指数与持续性操作测验反应时间呈正相关,而与持续性操作测验正确率、1-back 任务正确率和 Stroop 色词测验干预评分均呈负相关。此结果提示微觉醒指数越大,认知功能越差、反应速度和辨别能力越慢。同时睡眠片段化可能是影响阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者认知功能的主要原因。

Guzman-Marin 等^[22]以特定时间间隔(30 次/h)通过机械运动方法制备片段化睡眠剥夺动物模型,以 5-溴-2-脱氧尿嘧啶(BrdU)和 Ki-67 抗原作为特异性标志物,分别于片段化睡眠剥夺后第 1、4 和 7 天进行观察,发现大鼠海马齿状回细胞增殖明显受到抑制,但与应激因素导致的皮质酮水平变化无关,仅能归结为睡眠结构破坏。据此推断,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者海马结构损害可能也是类似原因。Djonlagic 等^[11]的研究同样显示,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者认知损害主要与睡眠片段化有关。本研究结果还显示,非快速眼动睡眠期 III 期睡眠时间与各项认知功能测试均有关联性,主要是由于睡眠片段化导致阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者无法从浅睡眠过渡到深睡眠所致。众所周知,人体多种重要激素的分泌均与深睡眠密切相关,其中生长激素对认知功能的影响早已被多项研究证实,约有 70% 的生长激素在非快速眼动睡眠期 III 期分泌^[23-24]。另外,正常脑组织中存在生长激素和胰岛素样生长因子 1(IGF-1)及其受体^[25],胰岛素样生长因子受体(IGFR)主要分布于海马及其周围区域,提示生长激素和胰岛素样生长因子 1 参与神经元信号转导,进而影响认知功能^[26]。

综上所述,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者存在睡眠结构紊乱及认知功能障碍,尤以执行能力损害更为明显。目前,国内阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者就诊率和治疗率均偏低,绝大多数患者对国际推荐的夜间经鼻持续气道正压通气治疗方法持消极态度,其原因主要为佩戴及外出携带不方便、担心影响家人睡眠及心理不能接受等,需要临床医师对患者进行积极地宣传教育和指导。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者睡眠时间、睡眠效率与同龄正常对照者无差异,但微觉醒指数增加、睡眠片段化、深睡眠时间减少,推测可能是其认知损害的主要原因。补充相应受损激素或其下游因子及其受体是否能改善患者临床症状,尚待更多的基础和临床研究加以证实,以为探讨阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的治疗方法提供更多的思路。

参 考 文 献

- [1] Furukawa T, Sudo N. Health consequences of snoring and obstructive sleep apnea. *Fukuoka Igaku Zasshi*, 2012, 103:1-11.
- [2] Vasu TS, Grewal R, Doghramji K. Obstructive sleep apnea syndrome and perioperative complications: a systematic review of the literature. *J Clin Sleep Med*, 2012, 8:199-207.
- [3] Terún-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J, Cooperative Group Burgos-Santander. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl J Med*, 1999, 340:847-851.
- [4] Lal C, Strange C, Bachman D. Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Chest*, 2012, 141:1601-1610.
- [5] Sleep related breathing disorders of the respiratory diseases branch of Chinese Medical Association study group. Guidelines for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea syndrome (draft). *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2003, 42:594-597. [中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(草案). *中华内科杂志*, 2003, 42:594-597.]
- [6] Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*, 2012, 8:597-619.
- [7] McElree B. Working memory and focal attention. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 2001, 27:817-835.
- [8] Miller KM, Price CC, Okun MS, Montijo H, Bowers D. Is the n-back task a valid neuropsychological measure for assessing working memory? *Arch Clin Neuropsychol*, 2009, 24:711-717.
- [9] Grandjean J, D'Ostilio K, Phillips C, Baiteau E, Degueldre C, Luxen A, Maquet P, Salmon E, Collette F. Modulation of brain activity during a Stroop inhibitory task by the kind of cognitive control required. *PLoS One*, 2012, 7:E41513.
- [10] Xu M, Yang Y, Zhang J. Levels of neuroglobin in serum and neurocognitive impairments in Chinese patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*, 2012. [Epub ahead of print]
- [11] Djonlagic I, Saboisky J, Carusona A, Stickgold R, Malhotra A. Increased sleep fragmentation leads to impaired off-line consolidation of motor memories in humans. *PLoS One*, 2012, 7: E34106.
- [12] EEG arousals: scoring rules and examples. A preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep*, 1992, 15:173-184.
- [13] Lévy P, Pépin JL. Sleep fragmentation: clinical usefulness of autonomic markers. *Sleep Med*, 2003, 4:489-491.
- [14] Bonnet MH, Doghramji K, Roehrs T, Stepanski EJ, Sheldon SH, Walters AS, Wise M, Chesson AL Jr. The scoring of arousal in sleep: reliability, validity, and alternatives. *J Clin Sleep Med*, 2007, 3:133-145.
- [15] Beebe DW, Goesz L, Wells C, Nichols A, McGee K. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep*, 2003, 26:298-307.
- [16] Mazza S, Pépin JL, Naëgelé B, Plante J, Deschaux C, Lévy P. Most obstructive sleep apnoea patients exhibit vigilance and attention deficits on an extended battery of tests. *Eur Respir J*, 2005, 25:75-80.
- [17] Bawden FC, Oliveira CA, Caramelli P. Impact of obstructive sleep apnea on cognitive performance. *Arq Neuropsiquiatr*, 2011, 69:585-589.
- [18] Saunamäki T, Himanen SL, Polo O, Jehkonen M. Executive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Neurol*, 2009, 62:237-242.
- [19] Saunamäki T, Jehkonen M. A review of executive functions in obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Neurol Scand*, 2007, 115: 1-11.
- [20] Bartlett DJ, Rae C, Thompson CH, Byth K, Joffe DA, Enright T, Grunstein RR. Hippocampal area metabolites relate to severity and cognitive function in obstructive sleep apnea. *Sleep Med*, 2004, 5: 593-596.
- [21] Shpirer I, Elizur A, Shorer R, Peretz RB, Rabey JM, Khaigrekht M. Hypoxemia correlates with attentional dysfunction in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*, 2012, 16:821-827.
- [22] Guzman-Marin R, Bashir T, Suntsova N, Szymusiak R, McGinty D. Hippocampal neurogenesis is reduced by sleep fragmentation in the adult rat. *Neuroscience*, 2007, 148:325-333.
- [23] Elijah IE, Branski LK, Finnerty CC, Herndon DN. The GH/IGF-1 system in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011, 25:759-767.
- [24] McKenna JT, Tartar JL, Ward CP, Thakkar MM, Cordeira JW, McCarley RW, Strecker RE. Sleep fragmentation elevates behavioral, electrographic and neurochemical measures of sleepiness. *Neuroscience*, 2007, 146:1462-1473.
- [25] Xing C, Yin Y, Chang R, He X, Xie Z. A role of insulin-like growth factor 1 in beta amyloid-induced disinhibition of hippocampal neurons. *Neurosci Lett*, 2005, 384:93-97.
- [26] Aberg MA, Aberg ND, Palmer TD, Alborn AM, Carlsson-Skwrut C, Bang P, Rosengren LE, Olsson T, Gage FH, Eriksson PS. IGF-I has a direct proliferative effect in adult hippocampal progenitor cells. *Mol Cell Neurosci*, 2003, 24:23-40.

(收稿日期:2013-02-18)