

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202221374

· 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征专栏 ·

重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清同型半胱氨酸及脑源性神经营养因子水平与认知功能的相关性研究

刘言军, 庞秀红, 储九圣, 毛明荣, 徐六英

(泰州市人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 江苏泰州 225300)

摘要: **目的** 探讨重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)血清中同型半胱氨酸(Hcy)和脑源性神经营养因子(BDNF)水平与认知功能的关系。**方法** 随机抽取60例重度OSAHS患者,使用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估认知功能,根据评估结果分为认知障碍组(18例)和认知正常组(42例),30例健康体检者为对照组。利用ELISA法测定各组血清中Hcy和BDNF水平。**结果** 认知障碍组与认知正常组和对照组比较,MoCA总分、视空间与执行能力、注意力、抽象及延迟回忆存在差异($P < 0.01$),而命名、语言能力及定向评分无明显差异($P > 0.05$)。认知障碍组血清Hcy水平(34.12 ± 2.85)较认知正常组(30.88 ± 2.10)增高,而血清BDNF水平(9.00 ± 1.67)较认知正常组(11.64 ± 1.73)降低。认知障碍组最低动脉血氧饱和度(LSaO₂)、睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)与认知正常组存在差异($P < 0.01$)。认知障碍组血清Hcy与MoCA总分($r = -0.880, P = 0.000$)、LSaO₂($r = -0.595, P = 0.009$)及BDNF($r = -0.818, P = 0.000$)呈负相关,与AHI($r = 0.681, P = 0.002$)呈正相关;血清BDNF与MoCA总分($r = 0.751, P = 0.000$)及LSaO₂($r = 0.521, P = 0.026$)呈正相关,与AHI($r = -0.553, P = 0.017$)呈负相关。血清Hcy和BDNF水平预测认知功能障碍ROC曲线下面积分别为0.902和0.927。**结论** OSAHS患者血清Hcy和BDNF水平的改变与认知障碍的形成有一定相关性,可作为生物标志物用于认知障碍的早期诊断和预测。

关键词: 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;同型半胱氨酸;脑源性神经营养因子;蒙特利尔认知评估量表;认知功能

中图分类号:R766.4

Correlations between serum homocysteine, brain-derived neurotrophic factor and cognitive function in patients with severe obstructive sleep apnea hypopnea syndrome

LIU Yanjun, PANG Xiuhong, CHU Jiusheng, MAO Mingrong, XU Liuying

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Taizhou People's Hospital, Taizhou 225300, China)

Abstract: **Objective** To explore the relationships between serum levels of homocysteine (Hcy) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and cognitive function in patients of severe obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods** Sixty patients with severe OSAHS were randomly selected to evaluate their cognitive function with Montreal cognitive assessment scale (MoCA). According to the evaluation results, they were divided into cognitive impairment group (18 cases) and cognitive normal group (42 cases), and 30 healthy subjects were used as the control group. Their levels of Hcy and BDNF in serum were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** There

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81700920);江苏省卫生健康委科研课题(2022067)。

第一作者简介:刘言军,男,硕士,主治医师。

通信作者:庞秀红,Email:pxhzy@163.com

were significant differences in MOCA total score, visual space and executive ability, attention, abstraction and delayed recall scores between cognitive impairment group and cognitive normal group and control group (all $P < 0.01$), but their differences in naming, language ability and orientation scores were insignificant (all $P > 0.05$). The level of serum Hcy in cognitive impairment group (34.12 ± 2.85) was higher than that in cognitive normal group (30.88 ± 2.10), while the level of serum BDNF (9.00 ± 1.67) was lower than that in cognitive normal group (11.64 ± 1.73). The lowest arterial oxygen saturation (LSaO₂) and apnea hypopnea index (AHI) in the cognitive impairment group were different from those in the cognitive normal group ($P < 0.01$). In cognitive impairment group, serum Hcy was negatively correlated with the total score of MOCA ($r = -0.880, P = 0.000$), LSaO₂ ($r = -0.595, P = 0.009$) and BDNF ($r = -0.818, P = 0.000$), and positively correlated with AHI ($r = 0.681, P = 0.002$). Serum BDNF was positively correlated with the total score of MOCA ($r = 0.751, P = 0.000$) and LSaO₂ ($r = 0.521, P = 0.026$), and negatively with AHI ($r = -0.553, P = 0.017$). The areas under the receiver operator characteristic curve predicted by serum Hcy and BDNF levels were 0.902 and 0.927, respectively. **Conclusion** The changes of serum Hcy and BDNF levels in patients with OSAHS are related to the formation of cognitive impairment, and can be used as biomarkers for the early diagnosis and prediction of cognitive impairment.

Keywords: Sleep apnea-hypopnea syndrome; Homocysteine; Brain-derived neurotrophic factor; Montreal cognitive assessment; Cognitive function

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 已经成为一个严重的公共卫生问题,与其有关的疾病包括心血管疾病(冠状动脉疾病、心力衰竭、心房颤动、高血压和中风)、代谢功能障碍(血脂异常和糖尿病)和神经认知障碍等^[1],其中认知障碍已被证明是 OSAHS 重要的并发症,已引起临床广泛关注^[2]。而血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)作为一种含巯基的氨基酸,研究指出 Hcy 与阿尔茨海默病、帕金森等疾病的认知功能障碍有关^[3]。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是中枢神经系统所必需的神经营养因子,分泌减少可导致学习能力和记忆力下降^[4]。但目前有关重度 OSAHS 患者血 Hcy 与 BDNF 的水平与认知功能的关系报道较少,本文通过检测患者血清 Hcy 与 BDNF 水平的含量变化,探究这种变化与认知功能之间的关系,为认知障碍的早期诊断和预测提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2020 年 1 月—2021 年 5 月在泰州市人民医院耳鼻咽喉科经多导睡眠监测(polysomno-gram, PSG)确诊的重度 OSAHS 患者 60 例,其中男 32 例,女 28 例,平均年龄(46.63 ± 12.93)岁。诊断标准:参照中华医学会呼吸分会制定 OSAHS 诊断指南(2011 修订版)^[5]中重度 OSAHS 诊断标准睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)大于

30 次/h。收集同一时间内在我科门诊健康体检者 30 例为对照组,其中男 16 例,女 14 例,平均年龄(48.78 ± 12.69)岁。各组性别差异无明显统计学意义($P > 0.05$)。所有参与者同意此项研究,并得到医院伦理委员会批准。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 ①重度 OSAHS 组中 AHI > 30 次/h;②无 OSAHS 治疗史;③ 18 ~ 60 岁,最低学历要求为小学学历。

1.2.2 排除标准 ①神经退行性障碍相关疾病;②近 3 个月内服用影响精神状态或中枢神经系统的药物;③近 3 个月内新发的心脑血管意外、慢性心力衰竭、近期感染疾病或恶性肿瘤史;④肝、肾/肺功能障碍相关疾病;⑤存在其他类型的睡眠障碍。

1.3 方法

1.3.1 PSG 检测 检测前 24 h 禁止饮酒、咖啡、茶及药物等影响结果的因素,经夜间 7 h 以上的 PSG 检测,结果经软件分析后获得 AHI 和 LSaO₂ 等结果。

1.3.2 血清 Hcy 和 BDNF 收集和检测 于次日清晨血清管收集重度 OSAHS 患者和对照组外周静脉血样本,立即在室温下 $3\ 000\ r/min$ 离心 15 min,收集上清液储存在 -80° 冰箱内。根据制造商的操作说明(武汉赛培生物科技有限公司),利用 ELISA 法测定血清 Hcy 和 BDNF 水平。

1.3.3 认知功能评估 所有参与者均接受蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment scale, MoCA)问卷调查,MoCA 是一份单页问卷,包涵多个认知领域:注意力、命名、延迟回忆、语言能力、

视空间与执行能力、抽象和定向,常用于快速筛查轻度认知障碍。MoCA 总分为 30 分,如果患者接受教育 ≥ 12 年,则在总分上再加 1 分,当总分 < 26 分为认知功能障碍,根据总分将 60 例重度 OSAHS 分为认知障碍组(18 例)和认知正常组(42 例)。

1.4 统计学方法

数据统计采用 SPSS 26.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用 t 检验,组间比较采用 F 分析,相关性采用 Pearson 相关分析,绘制 ROC 曲线, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结论

2.1 重度 OSAHS 患者与对照组 MoCA 及其亚项评分比较

重度 OSAHS 组 MoCA 总分(26.45 ± 2.48)分较对照组(29.03 ± 1.22)分降低,重度 OSAHS 较正常人存在认知功能下降,认知障碍组 MoCA 总分(23.39 ± 1.38)分较认知正常组(27.76 ± 1.48)分进一步降低,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。MoCA 亚项在各组间比较发现视空间与执行能力、注意力、抽象及延迟回忆评分均有差异,而在命名、语言能力及定向评分无差异。具体数据见表 1。

2.2 重度 OSAHS 组与对照组血清 Hcy 和 BDNF 水平比较

重度 OSAHS 组血清 Hcy(31.85 ± 2.76)分和 BDNF(10.85 ± 2.09)分与对照组比较发现,Hcy 含量增多,而 BDNF 含量降低,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。两组间年龄比较无差异。具体数据见表 2。

2.3 认知障碍组与认知正常组血清 Hcy 和 BDNF 水平比较

认知障碍组血清 Hcy 水平(34.12 ± 2.85)分较认知正常组(30.88 ± 2.10)分增高,而血清 BDNF 水平(9.00 ± 1.67)分较认知正常组(11.64 ± 1.73)分降

低,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。见图 1、2。

2.4 认知障碍组与认知正常组最低动脉血氧饱和度(lowest arterial oxygen saturation, LSAO₂)和 AHI 比较

认知障碍组 LSAO₂(63.28 ± 5.80)% 较认知正常组(69.57 ± 6.20)% 降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见图 3。认知障碍组 AHI(47.83 ± 4.43)次/h 较认知正常组(37.57 ± 4.66)次/h 增高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见图 4。

2.5 认知障碍组血清 Hcy、BDNF 和 MoCA 总分与临床指标的相关性分析

经 Pearson 相关分析,认知障碍组血清 Hcy 与 MoCA 总分($r = -0.880, P = 0.000$)、LSAO₂($r = -0.595, P = 0.009$)呈负相关,与 AHI($r = 0.681, P = 0.002$)呈正相关,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。认知障碍组血清 BDNF 与 MoCA 总分($r = 0.751, P = 0.000$)及 LSAO₂($r = 0.521, P = 0.026$)呈正相关,与 AHI($r = -0.553, P = 0.017$)呈负相关,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。具体数据见表 3。

2.6 血清 Hcy 和 BDNF 水平预测认知功能障碍 ROC 曲线

以 MoCA < 26 为判断认知功能障碍的标准,以此绘制 Hcy 和 BDNF 预测认知功能障碍 ROC 曲线下面积分别为 0.902 和 0.927。见图 5。

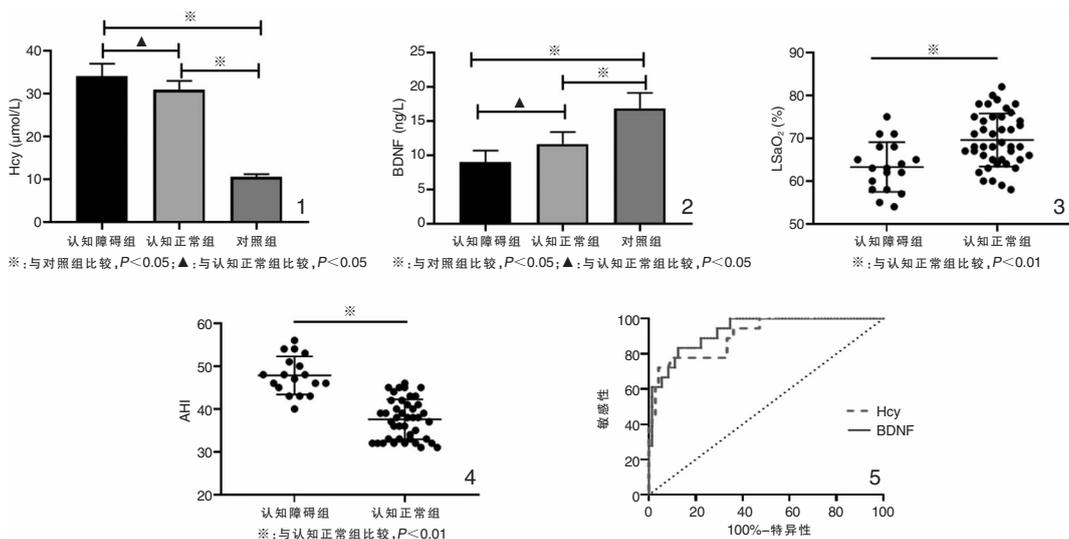
3 讨论

OSAHS 引起认知功能损害的发病机制目前还未明确,大量研究表明认知功能损害与慢性间歇性缺氧(chronic intermittent hypoxia, CIH)和睡眠片段化有关,其中 CIH 是引起认知功能障碍的主要原因^[6]。OSAHS 反复出现的间歇性缺氧可引起患者神经元损伤,导致大脑功能和结构改变(尤其是海马和皮质),出现认知功能障碍^[7-8]。OSAHS 对认知

表 1 重度 OSAHS 患者与对照组 MoCA 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MoCA	视空间与执行能力	命名	注意力	语言能力	抽象	延迟回忆	定向
重度 OSAHS 组	60	$26.45 \pm 2.48^*$	$4.22 \pm 0.74^*$	2.83 ± 0.38	$4.83 \pm 1.01^*$	2.82 ± 0.39	$1.65 \pm 0.48^*$	$4.27 \pm 0.77^*$	5.80 ± 0.44
认知正常组	42	$27.76 \pm 1.48^*$	4.52 ± 0.55	2.86 ± 0.35	$5.33 \pm 0.69^*$	2.81 ± 0.40	$1.71 \pm 0.46^*$	$4.52 \pm 0.63^*$	5.83 ± 0.38
认知障碍组	18	$23.39 \pm 1.38^{*\Delta}$	$3.50 \pm 0.62^{*\Delta}$	2.78 ± 0.43	$3.67 \pm 0.59^{*\Delta}$	2.72 ± 0.46	$1.50 \pm 0.51^{*\Delta}$	$3.67 \pm 0.69^{*\Delta}$	5.72 ± 0.58
对照组	30	29.03 ± 1.22	4.80 ± 0.48	2.80 ± 0.41	5.80 ± 0.41	2.87 ± 0.35	1.93 ± 0.25	4.87 ± 0.35	5.93 ± 0.25
F		36.992	17.947	0.241	30.893	0.664	4.265	14.122	1.140
P		0.000	0.000	0.867	0.000	0.575	0.006	0.000	0.336

注: * 与对照组比较, $P < 0.05$; Δ 与认知正常组比较, $P < 0.05$; MoCA(蒙特利尔认识评估量表); OSAHS(阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征)。下同。



※:与对照组比较, P<0.05; ▲:与认知正常组比较, P<0.05 ※:与对照组比较, P<0.05; ▲:与认知正常组比较, P<0.05 ※:与认知正常组比较, P<0.01

图 1 3 组血清 Hcy 水平比较 图 2 3 组血清 BDNF 水平比较 图 3 认知障碍组与认知正常组 LSaO₂ 比较 图 4 认知障碍组与认知正常组 AHI 比较 图 5 ROC 认知障碍预测曲线 注: Hcy(血清同型半胱氨酸); BDNF(脑源性神经营养因子); LSaO₂(最低动脉血氧饱和度); AHI(睡眠呼吸暂停低通气指数)。下表同。

表 2 重度 OSAHS 组与对照组血清 Hcy 和 BDNF 水平比较 (x̄ ± s)

组别	例数	年龄(岁)	Hcy(μmol/L)	BDNF(ng/L)
重度 OSAHS 组	60	46.63 ± 12.93	31.85 ± 2.76	10.85 ± 2.09
对照组	30	48.78 ± 12.69	10.53 ± 0.67	16.86 ± 2.26
t		0.748	41.528	-12.192
P		0.457	0.000	0.000

表 3 认知障碍组血清 Hcy 和 BDNF 水平与 MoCA 及临床指标相关性分析

指标	Hcy		BDNF	
	r	P	r	P
MoCA	-0.880	0.000	0.751	0.000
LSaO ₂	-0.595	0.009	0.521	0.026
AHI	0.681	0.002	-0.553	0.017

功能的损害是多方面的, MoCA 作为一种易操作、快速评估认知功能的工具, 其涵盖了多个重要认知领域, 可用于识别 OSAHS 引起的认知障碍^[9]。本研究通过 MoCA 评估发现 OSAHS 患者认知损害主要表现在视空间与执行能力、注意力、抽象及延迟回忆, 这与国外报道一致^[10]。朱晓颖等^[11]通过 MoCA 评估 OSAHS 的认知功能, 发现患者认知功能所有亚项均有损害。因此, 我们认为受教育水平可以引起 MoCA 评估偏倚, 建议结合简易精神状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE) 增强评估效力。

Hcy 是人体健康的重要指标, 已被证实高血 Hcy 可引起动脉粥样硬化, 通常情况下 Hcy 被机体分解代谢维持在较低水平, 当某些疾病的影响下引起体内 Hcy 浓度增高, 促使心脑血管疾病的发病风险大幅增加^[12]。本研究发现认知障碍组较其他组 Hcy 明显增高, 且 Hcy 与 LSaO₂ 呈负相关。LSaO₂ 是反应 CIH 的重要指标, 说明重度 OSAHS 引起慢性缺氧可致 Hcy 产生增高, 高血 Hcy 与认知障碍密切相关。研究表明 CIH 可引起氧化应激反应, 产生

对组织及细胞产生毒性作用; 还可引起炎症反应, 释放大量的促炎因子直接或间接损伤血管内皮^[13]。因此, 我们认为 CIH 可能是导致 Hcy 产生增高的主要病因。陆晓玲等^[14]指出 OSAHS 患者高血 Hcy 可通过气道持续正压通气进行治疗后改善, 表明慢性缺氧可能是 Hcy 产生过多原因。认知障碍组血清 Hcy 水平与 MoCA 总分呈负相关, 说明高血 Hcy 是认知功能障碍潜在病因, 分析 Hcy 对认知功能影响原因有: ①Hcy 可促进动脉粥样硬化形成, 造成脑组织缺血及萎缩; ②Hcy 引起的炎症反应直接损伤神经元细胞。

研究表明 BDNF 在中枢和外周神经系统的神经保护和神经元可塑性中起着关键作用^[15]。急性缺血性脑卒中患者的 BDNF 水平升高, 而 OSAHS 是以间歇性缺氧为特征的病理状态, 其 BDNF 水平是否升高仍有争议。张海英等^[16]指出重度 OSAHS 患者血 BDNF 较轻、中度明显减少, 血 BDNF 降低与认知功能障碍密切相关。在一项动物研究中暴露于 CIH 的小鼠 BDNF 的表达显著降低, 指出 BDNF 水平的下降是导致长期海马可塑性和记忆功能受损的关键

因素^[17]。我们研究发现认知障碍组较对照组及认知正常组血 BDNF 明显减少, BDNF 与 LSAO₂、MoCA 呈正相关,说明 BDNF 水平降低与 CIH 有关,这种改变导致其保护认知功能减弱。上述研究表明 Hey 及 BDNF 与认知功能有一定的相关性,可作为生物标志物用于认知障碍的早期诊断和预测。

总之,重度 OSAHS 引起的认知功能障碍已严重影响患者生活质量,认知功能障碍的早期诊断和干预,可减轻或逆转其对患者的损害。OSAHS 患者可通过 MoCA 进行认知障碍早期筛查,部分无法完成 MoCA 检测的患者,可通过 Hey 及 BDNF 检测进行早期诊断和预测,我们认为 MoCA 评分联合血 Hey、BDNF 水平增强认知功能障碍诊断效能。本试验为横断面研究,缺乏 Hey、BDNF 与认知障碍关系的确切机制和具体信号通路;入选的病例不够多,未纳入轻、中度 OSAHS 患者认知障碍情况,同时 MoCA 评分结果存在偏倚可能,检测血 Hey 及 BDNF 而不是脑积液的水平等不足。因此,我们认为需要进一步改善实验方法,进一步探讨 Hey 及 BDNF 与 OSAHS 认知障碍之间的关系。

参考文献:

[1] 梁欣宇,王海洋,刘世喜,等. 男性阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血液学指标与睡眠呼吸暂停低通气指数的关系[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2021,27(5):498-502.

[2] Wang G, Goebel JR, Li C, et al. Therapeutic effects of CPAP on cognitive impairments associated with OSA[J]. J Neurol, 2020, 267(10):2823-2828.

[3] Liu X, Ma Y, Ouyang R, et al. The relationship between inflammation and neurocognitive dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome[J]. J Neuroinflammation,2020,17(1):229.

[4] Flores KR, Viccaro F, Aquilini M, et al. Protective role of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients [J]. PLoS ONE, 2020, 15(1): e0227834.

[5] 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.

[6] Gaines J, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, et al. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome: the road to clinically-meaningful phenotyping, improved prognosis, and personalized treatment[M]. Sleep Med Rev,2018,42:211-219.

[7] Vanek J, Prasko J, Genzor S, et al. Obstructive sleep apnea, depression and cognitive impairment[J]. Sleep Med, 2020, 72:50

-58.

[8] Shen ZA, Zhu JA, Yuan YB, et al. The roles of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in predicting treatment remission in a Chinese Han population with generalized anxiety disorder[J]. Psychiatry Res, 2019, 271:319-324.

[9] 朱晓颖,刘聪辉,戈艳蕾,等. NO/ET-1 及 HCY 水平对重度 OSAHS 患者认知功能障碍的诊断效能[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(22):11-15.

[10] Caporale M, Palmeri R, Corallo F, et al. Cognitive impairment in obstructive sleep apnea syndrome: a descriptive review[J]. Sleep Breath, 2021,25(1):29-40.

[11] 朱晓颖,王袁,王红阳,等. NO/ET-1 比值及 Hey 水平与 OSAHS 患者认知功能障碍的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2019,29(11):59-63.

[12] Baril AA, Carrier J, Lafrenière A, et al. Biomarkers of dementia in obstructive sleep apnea[J]. Sleep Med Rev,2018,42:139-148.

[13] Wang ML, Wang C, Miao T, et al. Cognitive effects of treating obstructive sleep apnea: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Alzheimers Dis, JAD,2020,75(3):705-715.

[14] 陆晓玲,钦光跃,黄勃栋,等. 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[J]. 浙江医学, 2019,41(9):954-955.

[15] More CE, Papp C, Harsanyi S, et al. Altered irisin/BDNF axis parallels excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea patients[J]. Respir Res, 2019,20(1):67.

[16] 张海英,王新卫,刘新年,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征老年患者神经营养因子水平与认知功能的相关性[J]. 安徽医药,2016,20(1):94-97.

[17] Zhang P, Wang Y, Wang H, et al. Sesamol alleviates chronic intermittent hypoxia-induced cognitive deficits via inhibiting oxidative stress and inflammation in rats [J]. Neuroreport, 2021, 32(2):105-111.

(收稿日期:2021-10-09)

本文引用格式:刘言军,庞秀红,储九圣,等. 重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清同型半胱氨酸及脑源性神经营养因子水平与认知功能的相关性研究[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2022,28(5):19-23. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007-1520. 202221374

Cite this article as: LIU Yanjun, PANG Xiuhong, CHU Jiusheng, et al. Correlations between serum homocysteine, brain-derived neurotrophic factor and cognitive function in patients with severe obstructive sleep apnea hypopnea syndrome [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2022,28(5):19-23. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007-1520. 202221374