

# 重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 和胰岛素样生长因子-1 及脑源性神经营养因子与认知功能的关系

慕超<sup>1</sup> 王岩<sup>1</sup> 李延忠<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)及脑源性神经营养因子(BDNF)在重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者血清中的变化及与认知功能改变的关系。方法:纳入经多导睡眠监测确诊 OSAHS 的患者 67 例(OSAHS 组),同时选取 17 例健康人作为对照组。运用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)对其进行认知功能评估,根据分值分为认知功能正常组(MoCA $\geq$ 26)及认知功能异常组(MoCA<26),采用酶联免疫吸附法测定血清中 HIF-1 $\alpha$ 、IGF-1 及 BDNF 水平。结果:OSAHS 组共筛查出 MCI 20 例,对照组无认知功能异常者,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。对照组与认知功能正常组比较 HIF-1 $\alpha$ 、IGF-1 存在差异(分别  $P<0.05$  和  $P<0.01$ ),BDNF、BMI 无明显差异( $P>0.05$ );对照组与认知功能异常组比较 HIF-1 $\alpha$ 、BDNF 存在差异(均  $P<0.05$ ),IGF-1、BMI 无明显差异( $P>0.05$ );认知功能正常组与异常组比较 IGF-1、BDNF 存在明显差异(分别  $P<0.01$  和  $P<0.05$ ),HIF-1 $\alpha$ 、BMI 无明显差异( $P>0.05$ )。认知功能正常组血清 BDNF 与 IGF-1 呈正相关( $r=0.663, P<0.01$ ),BDNF 与 HIF-1 $\alpha$  呈正相关( $r=0.562, P<0.01$ ),IGF-1 与 HIF-1 $\alpha$  呈正相关( $r=0.657, P<0.01$ );三者分别与 AHI、MoCA 及 BMI 比较无明显相关( $P>0.05$ )。认知功能异常组血清 BDNF 与 MoCA 呈正相关( $r=0.304, P<0.05$ );其余各因素相互间无明显相关性( $P>0.05$ )。结论:①重度 OSAHS 患者与健康人比较存在轻度认知障碍;②重度 OSAHS 认知功能正常者的血清 HIF-1 $\alpha$ 、IGF-1 及 BDNF 三者水平密切相关,认知功能异常者的血清 HIF-1 $\alpha$ 、IGF-1 及 BDNF 三者水平无明显相关;③血清 HIF-1 $\alpha$ 、IGF-1 及 BDNF 三种物质可能共同参与并维持机体正常认知功能,IGF-1、BDNF 对机体认知功能变化较为敏感。

**[关键词]** 睡眠呼吸暂停低通气综合征,阻塞性;缺氧诱导因子-1 $\alpha$ ;胰岛素样生长因子-1;脑源性神经营养因子;认知功能

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2014.12.005

[中图分类号] R563.8 [文献标志码] A

## Relationship between hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , insulin-like growth factor-1, brain-derived neurotrophic factor and the cognitive function of patients with severe obstructive sleep apnea hypopnea syndrome

MU Chao WANG Yan LI Yanzhong

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Qilu Hospital, Key Laboratory of Otolaryngology of Health Ministry, Shandong University, Ji'nan, 250012, China)

Corresponding author: LI Yanzhong, E-mail: liyanzhong@sdu.edu.cn

**Abstract Objective:** To explore the change of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , insulin-like growth factor-1, brain-derived neurotrophic factor in serum in patients with severe obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and their relationship with cognitive function change. **Method:** Sixty-seven cases of patients diagnosed with OSAHS by polysomnography were defined as OSAHS group, while 17 cases of healthy people as control group. Montreal cognitive assessment scale (MoCA) was employed to assess the cognitive function, and accordingly the subjects were divided into normal cognitive function group (MoCA $\geq$ 26) and abnormal group (MoCA<26). The level of HIF-1 $\alpha$ , IGF-1 and BDNF in serum were detected by enzyme-linked immunosorbent (ELISA). **Result:** Twenty cases with mild cognitive impairment (MCI) were screened in severe OSAHS group, and no case with cognitive impairment in the control group ( $P<0.05$ ). Compared between the control group and normal cognitive function group, significant differences were found in the level of HIF-1 $\alpha$  ( $P<0.05$ ) and IGF-1 ( $P<0.01$ ), and no significant differences were found in that of BDNF and BMI ( $P>0.05$ ). Compared between the control group and abnormal cognitive function group, significant differences were found in the level of HIF-1 $\alpha$  and BDNF ( $P<0.05$ ), and no

<sup>1</sup> 山东大学齐鲁医院耳鼻咽喉头颈外科 卫生部耳鼻喉科学重点实验室(济南,250012)  
通信作者:李延忠, E-mail: liyanzhong@sdu.edu.cn

significant differences were found in that of IGF-1 and BMI ( $P>0.05$ ). Compared between normal and abnormal cognitive function group, significant differences were found in the level of IGF-1 ( $P<0.01$ ) and BDNF ( $P<0.05$ ), and no significant differences were found in that of HIF-1 $\alpha$  and BMI ( $P>0.05$ ). In normal cognitive function group, the level of serum BDNF was positively correlated with that of IGF-1 ( $r=0.663, P<0.01$ ) and HIF-1 $\alpha$  ( $r=0.562, P<0.01$ ), respectively; and the level of IGF-1 was positively correlated with that of HIF-1 $\alpha$  ( $r=0.657, P<0.01$ ). However, there were no correlation between the level of BDNF, IGF-1, and HIF-1 $\alpha$  and that of AHI, BMI and MoCA score, respectively ( $P>0.05$ ). In the abnormal cognitive function group, the level of serum BDNF were positively related to that of MoCA ( $r=0.304, P<0.05$ ), and there were no correlation between the rest factors ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** ① Compared with healthy people, the severe OSAHS patients exist mild cognitive impairment; ② In patients with severe OSAHS, the level of serum HIF-1 $\alpha$ , IGF-1 and BDNF were closely correlated in the normal cognitive function group, while those were not correlated in the abnormal cognitive function group; ③ The serum HIF-1 $\alpha$ , IGF-1 and BDNF may jointly engage in and maintain normal cognitive function; and IGF-1, BDNF are sensitive to the changes of cognitive function.

**Key words** sleep apnea hypopnea syndrome, obstructive; hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ ; insulin-like growth factor-1; brain-derived neurotrophic factor; cognitive function

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是一种常见的睡眠呼吸障碍性疾病,以反复发作的睡眠呼吸暂停和低氧血症为主要临床特征,常出现睡眠结构紊乱,表现为浅睡眠和觉醒增加,快速眼动睡眠和深睡眠时间减少,并引起白天困倦嗜睡<sup>[1]</sup>;同时可累及多系统功能损害,特别是长期缺氧导致的轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI),目前越来越得到关注。尽管有研究证明 OSAHS 患者伴有 MCI,同时低氧血症的严重程度与认知功能损害相关<sup>[2-3]</sup>,但具体的发病机制有待进一步研究。本文通过检测重度 OSAHS 患者血清中的缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)及脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平变化与患者 AHI 以及认知评估量表分值的关系,探讨重度 OSAHS 导致认知功能异常的发病机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

本研究选取我科经多导睡眠监测确诊的 67 例重度 OSAHS 患者(OSAHS 组),其中男 63 例,女 4 例;AHI>30 次/h,平均年龄(37 $\pm$ 6.4)岁。同时对 17 例健康人行多导睡眠监测作为对照组,男 16 例,女 1 例;AHI<5 次/h,平均年龄(35 $\pm$ 8.4)岁。均无糖尿病及高血压病史,无长期服用药物及吸烟史。各组年龄、性别差异无统计学意义( $P>0.05$ )。所有参与者均同意参与此项研究,并得到医院伦理委员会批准。

### 1.2 检测方法

所有研究对象均接受夜间 7 h 多导睡眠监测(美国生产的 Embletta),检测前 24 h 禁烟、酒、茶、咖啡及药物等影响睡眠、呼吸及心率(律)的因素,

记录口鼻气流、胸腹呼吸、体位、鼾声、脑电图及 L $SaO_2$  等,结果经计算机分析并人工校正后获得 AHI 和 L $SaO_2$  等数据。于次日清晨抽取所有受试者空腹静脉血 5 ml,静置 20 min,3 000 r/min 离心 20 min,取血清置于 -80 $^{\circ}C$  冰箱保存。血清 HIF-1 $\alpha$ 、IGF-1 及 BDNF 三种物质采用 ELISA 法测定,操作过程严格按照试剂盒说明书进行,试剂盒购于河北博海生物工程开发有限公司。

### 1.3 认知评估量表

用蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)中文版对受试者进行临床评分,包括视空间与执行、命名、注意、语言、抽象、延迟回忆及定向等 7 个方面,计算 MoCA 总分。根据分值将 OSAHS 组分为认知功能正常组(MoCA $\geq$ 26)及认知功能异常组(MoCA<26)。

### 1.4 MCI 诊断标准

依据 2005 年中国防治认知障碍专家组建议的诊断标准<sup>[4]</sup>。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理,主要统计方法包括描述性分析, $\chi^2$  检验,单因素方差分析, Pearson 相关分析,计量资料数据以  $\bar{x}\pm s$  表示,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MoCA 评分

选取截断点 26 分,参考原版 MoCA 研究以及温洪波等<sup>[5]</sup>的报道。OSAHS 组共筛查出 MCI 20 例(认知功能异常组),对照组无认知功能异常者,两组比较,差异有统计学意义( $\chi^2=5.12, P<0.05$ )。

### 2.2 重度 OSAHS 患者血清 HIF-1 $\alpha$ 、IGF-1、BDNF 与 MoCA 总分及 BMI、AHI 结果比较

重度 OSAHS 患者各项指标的比较见表 1。

表 1 重度 OSAHS 患者各项指标的比较

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	BMI	AHI	BDNF/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	IGF-1/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	HIF-1 $\alpha$ / ( $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ )	MoCA
对照组	17	28.31 $\pm$ 3.14	1.51 $\pm$ 1.01	11.88 $\pm$ 2.91	59.11 $\pm$ 9.34	32.11 $\pm$ 9.02	27.69 $\pm$ 1.36
重度 OSAHS 组							
认知功能正常	47	29.54 $\pm$ 3.58	43.73 $\pm$ 9.59	11.19 $\pm$ 1.18	163.53 $\pm$ 24.74 <sup>2)</sup>	41.24 $\pm$ 8.16 <sup>1)</sup>	27.45 $\pm$ 1.65
认知功能异常	20	30.45 $\pm$ 3.16	45.32 $\pm$ 9.13	9.23 $\pm$ 1.43 <sup>3)3)</sup>	62.82 $\pm$ 18.69 <sup>4)</sup>	42.31 $\pm$ 7.34 <sup>1)</sup>	24.04 $\pm$ 1.87

与对照组比较,<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ ;与认知功能正常比较,<sup>3)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>4)</sup> $P < 0.01$ 。

### 2.3 重度 OSAHS 患者各项指标的相关性分析

认知功能正常组血清 BDNF 与 IGF-1 呈正相关( $r=0.663, P < 0.01$ ),BDNF 与 HIF-1 $\alpha$  呈正相关( $r=0.562, P < 0.01$ ),IGF-1 与 HIF-1 $\alpha$  呈正相关( $r=0.657, P < 0.01$ );三者分别与 AHI、MoCA 及 BMI 比较无明显相关( $P > 0.05$ )。认知功能异常组血清 BDNF 与 MoCA 呈正相关( $r=0.304, P < 0.05$ );其余各因素相互间无明显相关性( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

目前认为,OSAHS 的病理生理基础是睡眠过程中反复发生的间歇低氧,导致氧化应激和炎症反应增强,诱导相关易感基因表达及炎症蛋白等生物活性物质的合成,进而导致器官系统性损害。神经系统的损害往往表现为认知功能异常。MoCA 是目前较为有效筛查认知功能异常评定的工具<sup>[6]</sup>,故本研究通过采用 MoCA 中文版评分证实重度 OSAHS 患者确实存在轻度认知障碍。

HIF-1 $\alpha$  是一种机体缺氧应答的全局性调控因子,它通过与靶基因结合而调控其转录。OSAHS 作为一种与睡眠相关的缺氧性疾病,王里达(2008)报道 OSAHS 患者咽喉软组织中 HIF-1 $\alpha$  存在高表达,并认为缺氧可能是引起 HIF-1 $\alpha$  表达增强的原因之一。而动物实验也表明 OSAHS 慢性间断低氧状态可能诱发了 HIF-1 $\alpha$  的表达,使其表达增强<sup>[7]</sup>。HIF-1 $\alpha$  作为一种机体细胞适应低氧的重要中介物质,可介导缺氧诱导的调控,使缺氧诱导基因的转录增强,表达产物增多,从而产生相应的生理效应。尽管目前尚无研究直接证实 OSAHS 患者体内 HIF-1 $\alpha$  上调,但大量研究表明其激活的基因产物确实在 OSAHS 患者中有所增加,如 VEGF 作为 HIF-1 $\alpha$  介导的转录基因之一,在 OSAHS 患者血清中水平升高<sup>[8]</sup>。在间歇缺氧条件下维持 HIF-1 $\alpha$  活性依赖于严重缺氧及持续的时间,缺氧时浓度升高,复氧后快速下降,4 min 后不再被检测<sup>[9]</sup>。对于重度 OSAHS,平均 1~2 min 发生 1 次高频率缺氧,缺氧程度严重,血氧变化幅度大,因此重度 OSAHS 有足够累积的机会造成间歇缺氧,而

其本质为持续低氧状态。另外,OSAHS 患者快速眼动睡眠期与非快速眼动睡眠期相比,呼吸暂停时间长,氧减指数更显著,部分 OSAHS 患者两次呼吸暂停中 SaO<sub>2</sub> 不能恢复至正常水平,表现为夜间持续缺氧<sup>[10]</sup>。本实验基于此,针对重度 OSAHS 患者血清 HIF-1 $\alpha$  水平进行检测,结果显示重度 OSAHS 认知功能正常组和异常组患者体内的 HIF-1 $\alpha$  水平都明显高于对照组,正常组与异常组比较无明显差异。

IGF-1 具有广泛的生物学作用,在神经营养方面能促进多种神经元的存活、生长和分化。在中枢神经系统中具有保护神经的作用,减少缺氧、缺血对动物脑神经元的损害<sup>[11]</sup>。BDNF 也能促进神经元的生长、分化,在修复过程中也起着重要作用<sup>[12]</sup>,而且,BDNF 还与学习、记忆等认知过程密切相关<sup>[13]</sup>。有研究者认为,脑皮质和海马 BDNF 分泌减少将导致学习能力和记忆力下降<sup>[14]</sup>。IGF-1 在 OSAHS 患者认知功能受损中的研究已有报道<sup>[15]</sup>。同时,OSAHS 血清学报道显示伴认知功能障碍的 OSAHS 患者血清中 BDNF 水平下降。

本实验结果显示重度 OSAHS 认知功能正常组的 IGF-1 水平明显高于认知功能异常组及对照组水平,同时异常组与对照比较无明显差异,这一结果与以往研究并不一致,同时认知功能异常组的血清 BDNF 低于正常组及对照组,且 BDNF 水平与 MoCA 评分呈正相关。理论上讲患者的认知功能下降应伴随相关保护性因素水平的下降,如 IGF-1 及 BDNF 水平的下降<sup>[16]</sup>,但作为机体以相关因素代偿性增高的例子并不少见,有研究发现 OSAHS 儿童在认知缺陷组比正常认知功能组具有更高的 IGF-1 水平<sup>[17]</sup>,提示由 OSAHS 引起的 IGF-1 水平升高可能在 OSAHS 认知障碍发生中起重要作用。但笔者推测 IGF-1 及 BDNF 的变化只能说明这两种物质对于重度 OSAHS 正常认知功能失代偿变化反应明显,至于起多大作用,需要进一步的研究。

对于重度 OSAHS 认知功能正常情况,笔者认为这可能是一种机体维持认知功能正常的代偿状

态,而认知功能异常则可能是一种失代偿状态,体液中的各相关性因子水平可能参与并维持这种代偿或失代偿的状态。所以笔者推测血清 HIF-1 $\alpha$ 、IGF-1 及 BDNF 三者水平在认知功能正常组密切相关,而在异常组无相关性,正是这种表现。

本文中血清 HIF-1 $\alpha$ 、IGF-1 及 BDNF 三种物质均与 AHI 无明显相关性,分析 AHI 只能反映睡眠时呼吸暂停或憋气程度,至于病程长短无法体现。同时在异常组 AHI 与 MoCA 评分无相关性,我们认为认知功能的异常是多因素影响的结果,AHI 在重度 OSAHS 患者伴轻度认知障碍中的作用并不是那么显著。至于血清 HIF-1 $\alpha$ 、IGF-1 两者相关性,理论上讲两者应该存在负相关,Daughaday (1988)指出:出生后人血浆的 IGF-1 与 IGF-2 浓度呈反相关。最近的研究显示缺氧和 HIF-1 $\alpha$  均能使 IGF-2 分泌增加<sup>[18]</sup>。所以针对血清 HIF-1 $\alpha$ 、IGF-1 两者的正相关性,本文只是从数据上进行分析,至于内在联系需要进一步的研究。而 IGF-1、BDNF 两者的相关性可能从协同保护、修复神经方面加以说明。

由于本试验为横断面研究,导致试验结果偏倚的因素较多,尽管数据显示三种物质与认知功能存在相关性,但本研究证据等级不高;入选的例数不够多;检测的是血清浓度不是中枢组织细胞内的浓度;而且 MoCA 评分结果受患者文化程度及文化背景的影响,存在偏倚可能。本研究还需开展干预试验,如有效的无创通气呼吸机治疗或是手术治疗并观察治疗后三种物质水平变化;或是通过动物实验进行干预,如静脉注射外源性胰岛素样生长因子等。

#### 参考文献

[1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会咽喉学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊断依据和外科治疗指南[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2009,44(2):95-96.

[2] CASELLI R J. Obstructive sleep apnea, apolipoprotein E e4, and mild cognitive impairment[J]. Sleep Med,2008,9:816-817.

[3] 郑庆,杨宇. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与认知功能障碍及痴呆[J]. 中国老年学杂志,2008,28(23):2392-2394.

[4] 俞丽华. 轻度认知损害[J]. 国际精神病杂志,2011,38(1):39-44.

[5] 温洪波,张振馨,牛富生,等. 北京地区蒙特利尔认知量表的应用研究[J]. 中华内科杂志,2008,47(1):

36-39.

[6] NASREDDINE Z S, PHILLIPS N A, BÉDIRIAN V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. J Am Geriatr Soc, 2005,53:695-699.

[7] 王赞峰,代冰,康健. 慢性间断低氧对大鼠脑内缺氧诱导因子-1 $\alpha$  表达和神经细胞凋亡的影响[J]. 中国病理生理杂志,2010,26(3):593-595.

[8] 朱黎容,肖永龙,张德平. 血管内皮生长因子在阻塞性睡眠呼吸暂停综合征中的变化及意义[J]. 南京医科大学学报,2008,28(3):380-383.

[9] GARVEY J F, TAYLOR C T, MCNICHOLAS W T. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation[J]. Eur Respir J,2009,33:1195-1205.

[10] LINDBERG E, GISLASON T. Epidemiology of sleep-related obstructive breathing [J]. Sleep Med Rev, 2000,4:411-433.

[11] FORSHEE B A. The aging brain: is function dependent on growth hormone/insulin-like growth factor-1 signaling [J]? Age,2006,28:173-180.

[12] 侯莉娟,乔德才. 脑源性神经营养因子的研究现状[J]. 中国康复医学杂志,2005,20(12):940-942.

[13] BEKINSCHTEIN P, CAMMAROTA M, IZQUIERDO I, et al. BDNF and memory formation and storage [J]. Neuroscientist, 2008,14:147-156.

[14] JIANG Q S, LIANG Z L, WU M J, et al. Reduced brain-derived neurotrophic factor expression in cortex and hippocampus involved in the learning and memory deficit in molarless SAMP8 mice[J]. Chin Med J (Engl), 2011,124:1540-1544.

[15] ARIAS M A, ALONSO-FERNÁNDEZ A, GARCÍA-RÍO F. Obstructive sleep apnea as an independent risk factor for stroke and mortality[J]. Stroke,2006,37:1150-1150.

[16] 许琰,罗荧荃,杨宇. 胰岛素样生长因子-1 水平变化与阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征患者认知功能的相关性[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2007,11(32):6358-6361.

[17] GOZAL D, SANS CAPDEVILA O, MCLAUGHLIN CRABTREE V, et al. Plasma IGF-1 levels and cognitive dysfunction in children with obstructive sleep apnea[J]. Sleep Med,2009,10:167-173.

[18] XIA Y, CHOI H K, LEE K. Recent advances in hypoxia-inducible factor (HIF)-1 inhibitors[J]. Eur J Med Chem,2012,49:24-40.

(收稿日期:2013-08-12)