

OSAHS 患者认知功能状况及其与  
血清神经肽 Y 水平的相关性研究\*唐旋<sup>1</sup> 杨立新<sup>1</sup> 张梅<sup>2</sup> 赵伍西<sup>3</sup> 卢静成<sup>1</sup> 段宗瑾<sup>1</sup> 周宁<sup>1</sup> 颜杰<sup>4</sup>

**[摘要]** **目的:**分析 OSAHS 患者认知功能与血清神经肽 Y(NPY)水平的相关性,探寻评价成人 OSAHS 患者认知功能状况的生物标志物;对蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评价 OSAHS 患者认知功能的效度进行验证。**方法:**纳入 72 例 OSAHS 患者与 16 例健康对照者。对受试者进行 PSG、MoCA 和简易精神状态检查量表测试;ELISA 法检测受试者的血清 NPY 水平。14 d 后,随机选取对照组中的 10 例进行 MoCA 重新测试,检测 MoCA 的内部一致性、重测信度及同时效度。**结果:**OSAHS 患者认知功能障碍表现在视空间能力、语言及注意力方面,血清 NPY 水平与 MoCA 评分呈负相关( $r = -0.105$ ),相关性不显著。克隆巴赫系数  $\alpha$  检测的 MoCA 内部一致性是可靠的(0.690),且删去“定向能力”信度增加(0.705);此外,MoCA 的重测信度( $r = 0.884, P = 0.001$ )、同时效度( $r = 0.701, P < 0.01$ )均是可靠的。**结论:**MoCA 评价成人 OSAHS 患者认知功能是可靠、稳定、有效的,且删去“定向能力”信度增加;OSAHS 患者认知功能障碍表现在视空间能力、语言及注意力方面,随病情加重而明显;血清 NPY 水平可以反映 OSAHS 的严重程度;血清 NPY 水平与 MoCA 总分呈不显著的负相关,其能否用于评价 OSAHS 患者认知功能还需进一步验证。

**[关键词]** 睡眠呼吸暂停低通气综合征,阻塞性;认知功能;血清神经肽 Y;蒙特利尔认知评估量表

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.18.012

[中图分类号] R563.8 [文献标志码] A

Cognitive status and its relationship with serum neuropeptide Y  
in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndromeTANG Xuan<sup>1</sup> YANG Lixin<sup>1</sup> ZHANG Mei<sup>2</sup> ZHAO Wuxi<sup>3</sup>  
LU Jingcheng<sup>1</sup> DUAN Zongjin<sup>1</sup> ZHOU Ning<sup>1</sup> YAN Jie<sup>4</sup>

(<sup>1</sup>Department of Otorhinolaryngology, Huainan First People's Hospital, Huainan, 232000, China; <sup>2</sup>Department of Neurology, Huainan First People's Hospital; <sup>3</sup>Huainan United University; <sup>4</sup>Department of Respiratory Medicine, Huainan First People's Hospital)

Corresponding author: YANG Lixin, E-mail: 1936824368@qq.com

**Abstract Objective:** To analyze the correlation between cognitive function and serum NPY levels in OSAHS patients, and to explore biomarkers for evaluating cognitive function in adult patients with OSAHS. To verify the validity of MoCA in evaluating cognitive function in OSAHS patients. **Method:** 72 patients with OSAHS and 16 healthy controls were included. Subjects were tested for PSG, MoCA, and MMSE; ELISA was used to detect serum NPY levels in subjects. After 14 days, 10 patients in the control group were randomly selected for re-testing of MoCA to detect the internal consistency, test-retest reliability and simultaneous validity of MoCA. **Result:** The cognitive dysfunction of OSAHS patients was manifested in visual spatial ability, language and attention. Serum NPY levels were negatively correlated with MoCA scores ( $r = -0.105$ ), and the correlation was not significant. The internal consistency of the MoCA detected by the Cronbach coefficient  $\alpha$  is reliable (0.690), and when "directional ability" deleted, the reliability increases (0.705); In addition, both of test-retest reliability ( $r = 0.884, P = 0.001$ ) and simultaneous validity ( $r = 0.701, P < 0.01$ ) of MoCA were reliable. **Conclusion:** MoCA in evaluating the cognitive function of adult with OSAHS is reliable, stable and effective, and when "directional ability" deleted, the reliability increases. The cognitive dysfunction of OSAHS patients is manifested in visual spatial ability, language and attention, which is obvious with the disease of severity; serum NPY levels can reflect the severity of OSAHS; there is no significant negative correlation between serum NPY level and MoCA total score. Whether it can be used to evaluate cognitive function in OSAHS patients needs further verification.

**Key words** sleep apnea hypopnea syndrome, obstructive; cognitive function; serum neuropeptide Y; MoCA

\* 基金项目:2017年淮南市科技计划项目(No:2017A0591)

<sup>1</sup>淮南市第一人民医院耳鼻咽喉科(安徽淮南,232000)

<sup>2</sup>淮南市第一人民医院神经内科

<sup>3</sup>淮南联合大学

<sup>4</sup>淮南市第一人民医院呼吸内科

通信作者:杨立新, E-mail: 13905546509@139.com

OSAHS 患者有出现认知障碍的倾向,严重影响患者的日常生活。评价 OSAHS 认知功能状况的工具主要包括主观和客观 2 种。主观方法主要指蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment scale, MoCA),它的效度我们之前予以了证实<sup>[1]</sup>,本研究将对此进行验证。客观方法的磁共振和功能性磁共振已经揭示了 OSAHS 患者在海马、前额叶、前脑回等许多特殊脑区的一系列损伤<sup>[2]</sup>。然而,MoCA 主观性强、操作复杂、耗时费力;客观方法价格昂贵,增加了患者的经济负担。利用血清生物学标志物来评价 OSAHS 患者认知功能状况要比传统方法更直观便捷、经济实惠。

神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)是广泛分布于中枢神经系统的活性多肽。阙海峰等<sup>[3]</sup>发现随着 OSAHS 病情加重,血浆 NPY 水平升高。赵晓雨等<sup>[4]</sup>发现海马和杏仁核较高水平的 NPY 能够促进学习和记忆。Angelucci 等<sup>[5]</sup>在模拟阿茨海默病神经损伤模型的体外实验中发现, NPY 协同参与了神经生长因子及脑源性神经营养因子的神经保护作用。Sawano 等<sup>[6]</sup>发现海马区 NPY 含量的减少发生在出现认知障碍之前。因此外周血 NPY 水平可能在预判认知障碍方面有重要的指导意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

依次纳入 2016-07—2017-11 期间因打鼾就诊于我院的 72 例 OSAHS 患者,其中男 60 例,女 12 例。依据美国睡眠研究会(AASM)2007 年制定的睡眠与呼吸事件的分析标准进行诊断,由睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)分为轻度组( $5 \leq AHI < 15$ )、中度组( $15 \leq AHI < 30$ )及重度组( $AHI \geq 30$ )。

### 1.2 纳入标准

18~75 周岁、非文盲;首诊,未接受过相关治疗;未患有影响认知功能的神经、精神系统疾病;无脑血管疾病及其他严重的脏器(如心脏、肝脏、肾脏及肺部等)疾病;短期内(3 个月内)未服用过影响神经及精神功能的药物,无长期嗜酒史;无中枢及混合性睡眠呼吸障碍。

从医院雇员及患者亲友中纳入 16 例健康对照者,排除了睡眠障碍及其他可引起认知功能障碍的影响因素,且与患者组的性别(男性比例患者组为 83.33%,对照组为 81.25%),年龄及教育水平(经两独立样本 *T* 检验、Mann-whitney 检验进行验证,  $P > 0.05$ )相匹配。该研究经我院伦理委员会批准,所有受试者均自愿参与并签署知情同意书。

### 1.3 方法

所有受试者经 PSG 监测、采肘静脉血后在安静的房间由同一个受过专业培训的研究生进行 MoCA、简易精神状态检查量表(simple mental

state examination scale, MMSE)测试。14 d 后,随机选取对照组中的 10 例进行 MoCA 的再次测试。

PSG 监测:所有患者均接受了整夜( $> 7$  h) PSG。PSG 型号为北京联合万泰 SW-2000,监测前 24 h 禁服咖啡因、乙醇等影响神经精神系统的食物。

MoCA:为北京版本,共计 30 分,包括视空间能力、执行能力、持续注意、集中能力、工作记忆、短期记忆召回、语言与定向。当受试者受教育年限不大于 12 年时,MoCA 得分加 1 计为最后总分<sup>[7]</sup>。

MMSE:共计 30 分,包括定向能力、即时回忆及短期记忆召回、注意力、语言和视觉空间等方面的能力。

血清 NPY 水平的检测:PSG 监测的次日清晨 7:30~8:00 空腹采肘静脉血 4 ml,室温下凝固 30 min 后离心(4 000 r/min, 10 min),留取血清置于 $-80^{\circ}\text{C}$ 的冰箱保存。最后,所有样本采用酶联免疫吸附法(ELISA)统一检测(NPY 试剂盒为美国 RayBiotech 公司生产, ISO 13485 Certified)。酶标仪型号为 Tprofessional。

## 1.4 统计学方法

使用 SPSS 17.0 进行。采用 Kolomogorov-Smirnov 检验分析数据的分布,正态分布变量表示为  $\bar{x} \pm s$ ,非正态分布变量表示为中位数(四分位差)。正态分布数据使用单因素方差分析(多组间)、*T* 检验(2 组间)进行比较,而非正态分布数据使用 Kruskal-Wallis(多组间)、Mann-Whitney 检验(2 组间)。克隆巴赫系数  $\alpha$  检测 MoCA 的内部一致性, Pearson、Spearman 相关系数检测重测信度和同时效度。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组受试者临床资料、PSG 参数的比较

由表 1 可见对照与患者在年龄、性别及教育均匹配。随 OSAHS 病情加重,高血压患病率、脉氧饱和度小于 90% 的时间百分率(the time spent at  $\text{SaO}_2 < 90\%$ , TS90%)显著升高,而最小脉氧饱和度(the minimum oxygen saturation, L-SaO<sub>2</sub>)、平均脉氧饱和度(mean oxygen saturation, A-SaO<sub>2</sub>)显著降低。BMI 随病情加重显著增高;患者组吸烟率显著高于对照组,重度组显著高于非重度组,验证了肥胖、吸烟是 OSAHS 的危险因素。而各睡眠结构参数(睡眠效率、I+II 期比例、REM 期比例、REM 潜伏期及 III+IV 期比例)在各患者组差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

### 2.2 MoCA 检测成人 OSAHS 患者认知功能的效度

克隆巴赫  $\alpha$  系数测试的 MoCA 内部一致性信度是基本足够的(0.690),且在删除了“定向能力”,其信度可以增加(0.705)。Pearson、Spearman 相

关系数测试的 MoCA 重测信度 ( $r = 0.884, P = 0.001$ )、同时效度是可靠的 ( $r = 0.701, P = 0.000$ )。

2.3 各组 NPY 水平、认知功能评分的比较

随着 OSAHS 病情的加重,血清 NPY 水平逐渐增高,MoCA 总分逐渐降低(均  $P < 0.01$ )。MMSE 总分在患者组与对照组差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),在对照组、轻、中及重度患者组之间差异无统计学意义。见表 2。

2.4 NPY 水平、MoCA 得分及 PSG 参数的相关性分析

研究还发现血清 NPY 水平与 AHI、TS90% 呈正相关,与 L-SaO<sub>2</sub>、A-SaO<sub>2</sub> 呈负相关,但相关性不显著;MoCA 总分与年龄、教育水平均显著相关。此外,MoCA 总分与血清 NPY 水平呈负相关 ( $r = -0.105$ ),但相关性不显著。视觉空间能力与 AHI ( $r = -0.340$ )、L-SaO<sub>2</sub> ( $r = 0.357$ )、A-SaO<sub>2</sub> ( $r = 0.340$ ) 及 TS90% ( $r = -0.292$ ) 均显著相关。

立方体绘制试验与 L-SaO<sub>2</sub>、A-SaO<sub>2</sub> 呈显著正相关,与 TS90% 呈显著负相关。画钟试验与 AHI ( $r = -0.300$ )、L-SaO<sub>2</sub> ( $r = 0.252$ ) 均显著相关。见表 3。

此外,年龄、教育水平除了与 MoCA 总分显著相关外,还与其许多子量表显著相关。而 BMI 与 MoCA 总分及其各子量表均无显著相关。

3 讨论

研究结果表明 OSAHS 患者认知功能损害表现在视空间能力、语言及注意力方面,严重影响了患者的生活质量。临床实践中,研究者们通常使用 MoCA 评价 OSAHS 患者的认知功能状况。该研究显示 MoCA 在评价 OSAHS 认知功能方面是可靠、稳定且有效的,且在删去“定向能力”信度增加。但随机纳入的患者中 73.61% 为重度,其认知功能已出现明显损伤。因此寻找到一种早期识别 OSAHS 认知功能障碍的生物标志物意义重大。在之

表 1 各组受试者临床资料、PSG 参数的比较

	对照组	OSAHS 组	轻度组	中度组	重度组	P
例数	16	72	6	13	53	—
年龄/岁	45.2±12.86	46.5±10.26	56.5±8.41	48.0±10.74	45.08±9.52	0.076
男性比例/%	81.25	83.33	66.67	69.23	88.68	0.256
BMI	23.92±2.26	27.69±3.48	24.38±3.21	27.12±4.13	28.21±3.16	0.000
教育/年	9	12	12	15	12	0.045
吸烟率/%	37.5	50	33.33	30.77	56.6	—
高血压率/%	6.25	36.11	16.67	23.08	41.51	—
L-SaO <sub>2</sub> /%	—	69.7±11.88	82.5±4.89	81.08±5.96	65.5±10.63	0.000
A-SaO <sub>2</sub> /%	—	92.17±3.69	95.98±1.11	94.72±1.50	91.11±3.68	0.000
TS90%/%	—	46.5±31.55	11.25±5.24	21.9±22.22	56.5±29.07	0.000

表 2 各组血清 NPY 水平及 MoCA 评分的比较

	对照组	OSAHS 组	轻度组	中度组	重度组	P
NPY( $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ )	5.45±1.815	7.56±2.201	7.237±1.996	7.36±1.986	7.64±2.300	0.007
MMSE 评分	28.1±1.17	27.1±1.85	27.33±0.82	27.77±1.69	26.94±1.95	0.070
MOCA 评分	27.0±1.73	24.3±2.87	24.83±1.83	23.77±3.22	24.38±2.90	0.004
视空间能力	3.5(0.5)	3(1)	3.5(0.625)	4(0.5)	3(0.5)	0.008
注意力	6(0)	6(0.5)	6(0.625)	6(0.5)	6(0.5)	0.010
数字敲击试验	1(0)	1(0.5)	1(0.125)	1(0.25)	1(0.5)	0.009
语言能力	3(0.375)	2(0.5)	2(0.125)	2(0.5)	2(0.5)	0.041

表 3 所有患者各种 PSG 参数与 MoCA 及血清 NPY 水平的相关性分析

	AHI	L-SaO <sub>2</sub>	A-SaO <sub>2</sub>	TS90%	血清 NPY/ $(\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1})$
视空间能力	-0.340	0.357	0.304	-0.292	0.011
立方体绘制	-0.208	0.297	0.289	-0.244	0.060
画钟试验	-0.300	0.252	0.178	0.200	-0.054
定向能力	-0.162	0.234	0.208	0.172	-0.017
MoCA 总分	-0.029	0.068	0.028	-0.097	-0.105
血清 NPY/ $(\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1})$	0.034	-0.088	-0.071	0.060	—

前的背景中已交代了 NPY 既与 OSAHS 相关,又与认知功能相关,但目前尚缺乏 OSAHS 认知功能障碍与血清 NPY 水平相关性的研究,因此本研究就显得很有意义。

Bhushan 等<sup>[8]</sup>证实 OSAHS 与非 OSAHS 受试者在 NPY 变异等位基因的分布率差异显著。阚海峰等<sup>[3]</sup>、朱佳等<sup>[9]</sup>及王晓琼等<sup>[10]</sup>发现 OSAHS 患者外周血 NPY 含量独立于肥胖,与病情程度呈正相关。这与我们的结果一致。那么,究竟 OSAHS 是如何介导 NPY 水平升高的? 第一,OSAHS 患者夜间反复发作低氧和高碳酸血症,这种状态激活化学感受器导致交感神经反复兴奋释放大量 NPY 入血,而 NPY 具有较强的缩血管活性,致脑动脉收缩,增加脑血管阻力,加重脑缺血、缺氧,从而导致认知功能障碍。动物实验表明长期反复低氧使大鼠中枢与外周神经系统 NPY 免疫反应活性明显升高<sup>[11]</sup>。Sharma 等<sup>[12]</sup>发现间歇低氧在大鼠脑干经活性氧介导的蛋白酶加工途径激活肽酰甘氨酸  $\alpha$ -酰胺化单加氧酶(PAM),而 PAM 催化神经肽的  $\alpha$ -酰胺化使 NPY 水平升高;第二, NPY 及其受体存在脑内多个与睡眠觉醒有关的结构中,参与睡眠调节,可促进睡眠活动,增加睡眠时间;因此,由于 OSAHS 患者睡眠结构紊乱从而 NPY 水平发生变化;第三, NPY 是一种高效缩血管物质,既可直接作用于血管平滑肌细胞使血管收缩,又可加强其他缩血管物质的缩血管作用,同时还能减弱舒血管物质的作用。OSAHS 患者常常伴心脑血管疾病,因此 NPY 水平的升高可能与这些并发症的发生有关。研究显示,随着 OSAHS 病情的加重,患者血清 NPY 相应增高,因此其可以反映 OSAHS 的严重程度,而 OSAHS 患者 MoCA 总分与血清 NPY 水平无显著相关性,因此 NPY 能否评估 OSAHS 认知功能还有待进一步来研究验证。此外,随着病情加重,MoCA 总分显著降低,而 MMSE 总分虽然在患者组与对照组差异显著,但在对照组、轻、中及重度组之间无差异。因此,在评价 OSAHS 患者认知功能方面,MoCA 的灵敏度显著高于 MMSE。由于视空间能力与 4 项低氧指标(AHI、TS90%、L-SaO<sub>2</sub> 及 A-SaO<sub>2</sub>)均显著相关,因此可以作为评价 OSAHS 的低氧参数。

本研究有一定局限性。轻、中度患者数量过少,因此结果可能欠缺说服力;受试者是以医院为单位收集的,研究应包括来自社区的更广泛区域内的受试者。

## 参考文献

- [1] 杨立新,唐旋,周宁,等. 北京版蒙特利尔认知评估量表在成人 OSAHS 认知功能的应用及可靠性验证[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(1):58-64.
- [2] CANESSA N, CASTRONOVO V, CAPPAS F, et al. Obstructive sleep apnea: Brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment[J]. *AM J Respir Crit Care Med*, 2011, 183:1419-1426.
- [3] 阚海峰,林勇. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血浆神经肽 Y 的变化及意义[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2011,10(3):224-228.
- [4] 赵晓雨,刘淑红,赵彤,等. 强噪声对豚鼠认知功能和血清某些生化指标的影响[J]. 中国应用生理学杂志,2016,32(5):385-389.
- [5] ANGELUCCI F, GELFO F, FIORE M, et al. The effect of neuropeptide Y on cell survival and neurotrophin expression in in-vitro models of Alzheimer's disease [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2014, 92: 621-630.
- [6] SAWANO E, IWATANI K, TOMINAGA-YOSHINO K, et al. Reduction in NPY-positive neurons and dysregulation of excitability in young Senescence-accelerated mouse prone 8(SAMP8) hippocampus precede the onset of cognitive impairment[J]. *J Neurochem*, 2015, 135:287-300.
- [7] NASREDDINE Z S, PHILLIPS N A, BÉDIRIAN V, et al. The montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. *Am Geriatr Soc*, 2005, 53:695-699.
- [8] BHUSHAN B, GULERIA R, MISRA A, et al. Association of PPAR 2 (Pro12Ala) and neuropeptide Y (Leu7Pro) gene polymorphisms with obstructive sleep apnea in obese Asian Indians[J]. *Dis Markers*, 2011, 30:31-38.
- [9] 朱佳,罗斌. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血浆神经肽 Y 水平的变化及意义[J]. 当代医药论丛, 2012, 10(8):554-555.
- [10] 王晓琼. 不同肥胖程度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的血浆神经肽 Y 水平研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2013, 33(5):374-376.
- [11] PONCET L, DENOROY L, DALMAZ Y, et al. Alteration in central and peripheral substance P-and neuropeptide Y-like immunoreactivity after chronic hypoxia in the rat[J]. *Brain Res*, 1996, 733:64-72.
- [12] SHARMA S D, RAGHURAMAN G, LEE M S, et al. Intermittent hypoxia activates peptidylglycine alpha-amidating monooxygenase in rat brain stem via reactive oxygen species-mediated proteolytic processing [J]. *J Applied Physiol*, 2009, 106:12-19.

(收稿日期:2018-06-04)