

· 适宜技能 ·

持续气道正压通气治疗对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征并轻度认知障碍患者的影响研究

马腾¹, 韩彦青², 李东芳³, 王蓓⁴, 王志琪¹

【摘要】 目的 探讨持续气道正压通气 (CPAP) 治疗对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 并轻度认知障碍患者的影响。**方法** 选取 2017 年 6 月—2018 年 8 月山西医科大学第二医院收治的 OSAHS 并轻度认知障碍患者 42 例, 根据患者意愿分为对照组 ($n=20$) 和试验组 ($n=22$), 后对照组中 1 例、试验组中 2 例患者被剔除。对照组患者给予保守治疗, 试验组患者给予 CPAP 联合保守治疗; 两组患者均连续治疗 60 d。比较两组患者治疗前后睡眠呼吸指标 [呼吸暂停低通气指数 (AHI) 和最低血氧饱和度 ($LSaO_2$)] 及简易智能精神状态检查量表 (MMSE) 评分、蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评分、画钟测验 30 分评分法 (CDT30) 评分、词语流畅性测试 (VFT) 结果、数字广度测试 (DST) 结果、Stroop 色词测试 (SCWT) 结果、Epworth 嗜睡量表 (ESS) 评分。**结果** (1) 治疗前两组患者 AHI、 $LSaO_2$ 及 MMSE 评分、MoCA 评分、CDT30 评分、VFT 评分、DST 顺背评分、DST 倒背评分、SCWT-卡片 C 正确数、SCWT-卡片 C 耗时、SCWT-反应干扰量 (SIE) 正确数、SCWT-SIE 耗时、ESS 评分比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后试验组患者 MoCA 评分、DST 倒背评分高于对照组, ESS 评分低于对照组 ($P<0.05$); 两组患者 MMSE 评分、CDT30 评分、VFT 评分、DST 顺背评分、SCWT-卡片 C 正确数、SCWT-卡片 C 耗时、SCWT-SIE 正确数、SCWT-SIE 耗时比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。(2) 相关性分析结果显示, CDT30 评分与 OSAHS 并轻度认知障碍患者 $LSaO_2$ 呈正相关 ($r_s=0.353$, $P=0.028$), SCWT-卡片 C 耗时与 OSAHS 并轻度认知障碍患者 ESS 评分呈正相关 ($r_s=0.352$, $P=0.028$)。**结论** $LSaO_2$ 、日间嗜睡与 OSAHS 并轻度认知障碍患者执行功能有关; 短期 CPAP 治疗可有效改善 OSAHS 并轻度认知障碍患者日间嗜睡情况、总体认知功能、注意力和执行功能。

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 认知障碍; 持续气道正压通气; 认知功能; 执行功能; 日间嗜睡

【中图分类号】 R 563.8 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.05.020

马腾, 韩彦青, 李东芳, 等. 持续气道正压通气治疗对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征并轻度认知障碍患者的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (5): 93-98. [www.syxnf.net]

MA T, HAN Y Q, LI D F, et al. Impact of continuous positive airway pressure ventilation on OSAHS patients complicated with mild cognitive impairment [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (5): 93-98.

Impact of Continuous Positive Airway Pressure Ventilation on OSAHS Patients Complicated with Mild Cognitive Impairment

MA Teng¹, HAN Yanqing², LI Dongfang³, WANG Bei⁴, WANG Zhiqi¹

1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

2. Department of Neurology, Shanxi Provincial Cardiovascular Hospital, Taiyuan 030000, China

3. Department of Neurology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

4. Department of Respiratory Medicine, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

Corresponding author: HAN Yanqing, E-mail: chenhanyanqing@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the impact of continuous positive airway pressure (CPAP) ventilation on OSAHS patients complicated with mild cognitive impairment (MCI). **Methods** A total 42 OSAHS patients complicated with MCI were selected in the Second Hospital of Shanxi Medical University from June 2017 to August 2018, and they were divided into control group ($n=20$) and test group ($n=22$) according to the patients' wills, after that 1 case in control group and 2 cases in test group were eliminated. Patients in control group received conservative treatment, while patients in test group received CPAP ventilation based on conservative treatment; both groups continuously treated for 60 days. Index of sleeping and breathing (including AHI and $LSaO_2$), MMSE score, MoCA score, CDT30 score, VFT result, DST result, SCWT result and ESS score were compared between the two groups before and after treatment. **Results** (1) No statistically significant

1.030000 山西省太原市, 山西医科大学 2.030000 山西省太原市, 山西省心血管病医院神经内科 3.030000 山西省太原市, 山西医科大学第二医院神经内科 4.030000 山西省太原市, 山西医科大学第二医院呼吸科

通信作者: 韩彦青, E-mail: chenhanyanqing@126.com

difference of AHI, LSaO₂, MMSE score, MoCA score, CDT30 score, VFT score, DST score in sequence, DST score in reversed sequence, correct number of SCWT-card C, time-consuming of SCWT-card C, correct number of SCWT-SIE, time-consuming of SCWT-SIE or ESS score was found between the two groups before treatment, nor was MMSE score, CDT30 score, VFT score, DST score in sequence, correct number of SCWT-card C, time-consuming of SCWT-card C, correct number of SCWT-SIE or time-consuming of SCWT-SIE was found between the two groups after treatment ($P>0.05$); after treatment, MoCA score and DST score in reversed sequence in test group were statistically significantly higher than those in control group, while ESS score in test group was statistically significantly lower than that in control group ($P<0.05$). (2) Correlation analysis results showed that, CDT30 score was positively correlated with LSaO₂ in OSAHS patients complicated with MCI ($r_s=0.353$, $P=0.028$), meanwhile time-consuming of SCWT-card C was positively correlated with ESS score ($r_s=0.352$, $P=0.028$). **Conclusion** LSaO₂ and daytime sleepiness are significantly correlated with the executive function in OSAHS patients complicated with MCI; short-term CPAP ventilation can effectively relieve the daytime sleepiness, improve the general cognitive function, attention and executive function in OSAHS patients complicated with MCI.

【Key words】 Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; Cognitive impairment; Continuous positive airway pressure ventilation; Cognitive function; Executive function; Daytime sleepiness

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 是一种常见的睡眠紊乱疾病, 发病率为 9%~38%^[1], 其主要发病特点是睡眠过程中反复出现呼吸暂停和低通气, 造成睡眠片段化和长期夜间间歇性低氧, 导致日间嗜睡, 影响患者睡眠和生活质量, 严重者甚至会出现认知障碍^[2]。认知障碍指认知功能或记忆功能存在轻度障碍, 其对患者日常生活能力并未产生严重影响。执行功能是认知功能的一个子域, 指为了实现特定目的而将不同认知过程整合并协同进行的能力^[3]。OSAHS 可导致轻度认知障碍^[4]及执行功能减退^[5]。持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure ventilation, CPAP) 能够改善患者夜间低氧、呼吸暂停^[6]和日间嗜睡^[7]。本研究旨在探讨 CPAP 治疗对 OSAHS 并轻度认知障碍患者的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 简易智能精神状态检查量表 (Mini-Mental State Examination, MMSE) 评分 ≥ 24 分者;

(2) 蒙特利尔认知评估量表 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) 评分 <26 分者; (3) 日常生活能力正常或接近正常者;

(4) 右利手者; (5) 首诊 OSAHS, 既往未采用呼吸机治疗者。排除标准: (1) 有脑梗死、脑出血、脑创伤病史者; (2) 伴有癫痫、肿瘤、精神疾病、系统性疾病、酒精或药物滥用、严重焦虑抑郁者; (3) 服用影响中枢神经系统的药物 (如抗抑郁药、抗精神病药等) 者; (4) 既往存在或经多导睡眠监测 (PSG) 发现除 OSAHS 之外的其他睡眠疾病者; (5) 文盲、色盲、色弱者。

1.2 一般资料 选取 2017 年 6 月—2018 年 8 月山西医科大学第二医院收治的 OSAHS 并轻度认知障碍患者 42 例, 均符合《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] 中的 OSAHS 诊断标准: 有典型夜间睡眠打鼾伴呼吸暂停、日间嗜睡 [Epworth 嗜睡量表 (ESS) 评分 ≥ 9 分] 等症状; 查体可见上气道狭窄及阻塞, 呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI) >5 次/h, 或日间嗜睡不明显 (ESS 评分 <9 分) 者 AHI ≥ 10 次/h; 同时在山西医科大学第二医院睡眠呼吸中心经 PSG 确诊。根据患者意愿将所有患者分为

对照组 ($n=20$) 和试验组 ($n=22$), 后对照组中 1 例患者因不愿进行认知功能评估而被剔除、试验组中 2 例患者因治疗依从性差而被剔除。两组患者性别、年龄、受教育时间、体质指数 (BMI) 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$, 见表 1), 具有可比性。本研究经山西医科大学第二医院医学伦理委员会审查通过, 所有患者对本研究知情并签署知情同意书。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	受教育时间 ($\bar{x} \pm s$, 年)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)
对照组	19	14/5	51.6 \pm 11.2	10.4 \pm 2.5	29.4 \pm 3.0
试验组	20	15/5	54.0 \pm 12.5	9.9 \pm 2.5	28.6 \pm 3.0
<i>t</i> 值		—	0.611	-0.648	-0.824
<i>P</i> 值		1.000 ^a	0.545	0.521	0.415

注: ^a 为采用 Fisher's 确切概率法; BMI= 体质指数

1.3 方法 所有患者在睡眠呼吸中心行 PSG, 监测当日要求禁饮酒、咖啡或服用镇静药物, 监测时间为夜间 23:00~次日 6:00, 总监测时间 6~8 h。对照组患者给予保守治疗, 具体如下:

(1) 适当运动, 控制体质量; (2) 戒烟戒酒, 侧卧位睡眠。试验组患者给予 CPAP 联合保守治疗, 采用瑞思迈 S9 VPAP ST 或 AUTO-SET 于睡眠当晚进行自动压力滴定, 治疗压力设定为 4~20 cm H₂O (1 cm H₂O=0.098 kPa), 治疗程序为自动设置。治疗的各项指标均存储在呼吸机的芯片内, 由专业人员读取。试验组每晚至少进行 CPAP 治疗 4 h。两组患者均连续治疗 60 d 后再行 PSG。

1.4 观察指标

1.4.1 睡眠呼吸指标 对照组患者于治疗前、试验组患者于治疗前后采用美国安波澜公司生产的 MPR PG&ST 或 EMBLA N7000 多导睡眠监测仪监测 AHI 和最低血氧饱和度 (LSaO₂)。

1.4.2 认知功能及执行功能 评估治疗前后两组患者认知功能及执行功能, 采用的量表包括 MMSE、MoCA, 采用的测试包括画钟测验 30 分评分法 (Clock Drawing Test 30,

CDT30)、词语流畅性测试(Verbal Fluency Test, VFT)、数字广度测试(Digit Span Test, DST)及 Stroop 色词测试(Stroop Color-Word Test, SCWT)。

1.4.2.1 MMSE 和 MoCA MMSE 包括 5 个条目,共 30 分,评分越高提示认知功能越好;MoCA 包括 8 个条目,共 30 分,评分越高提示认知功能越好。

1.4.2.2 CDT30 请患者画一个钟面,将数字标在正确位置并将指针标于 11 点 10 分,评分越高提示患者认知功能越好^[8]。

1.4.2.3 VFT VFT 分为语义流畅性测试、语音流畅性测试、动作流畅性测试^[9]。语义流畅性测试要求患者在 1 min 内尽量多、尽量快地列举出动物的名称(包括龙、凤凰等神话动物);语音流畅性测试要求患者在 1 min 内尽量多、尽量快地列举以“发”字开头的词语;动作流畅性测试要求患者在 1 min 内尽量多、尽量快地列举在某一地点(如厨房)可以发生的动作;如果受试者未到时间就停止,则鼓励其尽量想出更多的名称,可在测试过程中重复指导语,但测试时间不可延长。VAT 评分 = 语义流畅性测试正确数评分 + 语音流畅性测试正确数评分 + 动作流畅性测试正确数评分,评分越高提示语言能力、语义记忆和执行功能越好。

1.4.2.4 DST DST 分为顺背与倒背,顺背评估患者即刻记忆^[10],倒背评估患者注意力与工作记忆^[10-11]。读出一个 2~9 位的随机数字,按每秒 1 个数字的速度读出数字后,要求受试者顺背或倒背,若同样位数的两个数字均不能背出,即终止实验;实施时要求背诵的数字位数是依次增大的,且先顺背再倒背。顺背的数字从 3 位至 9 位,倒背的数字从 2 位至 8 位, DST 评分 = 顺背评分 + 倒背评分,评分越高对应的能力越好。

1.4.2.5 SCWT 卡片 A 为词语任务,由 4 个汉字(红、黄、蓝、绿)随机排列组成,共 50 个字,要求尽量快而正确地读出,记录测试完成时间及正确阅读数;卡片 B 为颜色任务,由 4 种不同颜色(红、黄、蓝、绿)的圆点随机排列组成,共 50 个圆点,要求尽量快而正确地读出颜色名称,记录测试完成时间及正确阅读数;卡片 C 为色词任务,将上述 4 个汉字用 4 种不同颜色印刷,汉字和其印刷的颜色均随机排列,共 50 个字,要求尽量快而正确地读出字的颜色,而不是文字。反应干扰量(Stroop Interference Effects, SIE)包括耗时(完成每张卡片的耗时)和正确数(完成卡片正确阅读数), SIE 耗时 = 卡片 C 耗时 - 卡片 B 耗时, SIE 正确数 = 卡片 C 正确数 - 卡片 B 正确数, SIE 越大则干扰抑制效能越低。卡片 C 耗时越长则执行功能越差,卡片 C 正确数越多则执行功能越好, SIE 耗时越长、SIE 正确数越多则执行功能越差^[12]。

1.4.3 嗜睡程度 两组患者均于治疗前后采用 ESS 评估日间嗜睡程度,该量表包括坐着阅读时、看电视时、在公共场所坐着不动时(剧场或开会)、长时间坐车时中间不休息(超过 1 h)、坐着与人谈话时、饭后休息时(未饮酒)、开车等红绿灯时、下午静卧休息时嗜睡情况,以 0~3 分计分,0 分为从不,1 分为很少,2 分为有时,3 分为经常,评分越高提示日间嗜睡程度越严重。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析,计数资料分析采用 Fisher's 确切概率法;计量资料以($\bar{x} \pm s$)

表示,先行方差齐性检验,方差齐时采用两独立样本 t 检验;试验组患者治疗前后比较采用配对 t 检验;MMSE、MoCA、CDT30、VFT、DST 评分及 SCWT 与 AHI、LSaO₂、ESS 评分的相关性分析前先行正态性检验,服从正态分布时采用 Pearson 相关分析,不服从正态分布时采用 Spearman 秩相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 睡眠呼吸指标、认知功能评分及 ESS 评分 治疗前两组患者 AHI、LSaO₂ 及 MMSE 评分、MoCA 评分、CDT30 评分、VFT 评分、DST 顺背评分、DST 倒背评分、SCWT-卡片 C 正确数、SCWT-卡片 C 耗时、SCWT-SIE 正确数、SCWT-SIE 耗时、ESS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后试验组患者 MoCA 评分、DST 倒背评分高于对照组,ESS 评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者 MMSE 评分、CDT30 评分、VFT 评分、DST 顺背评分、SCWT-卡片 C 正确数、SCWT-卡片 C 耗时、SCWT-SIE 正确数、SCWT-SIE 耗时比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后试验组患者 AHI 及 ESS 评分低于治疗前,LSaO₂、MMSE 评分、MoCA 评分、CDT30 评分、DST 倒背评分高于对照组,SCWT-卡片 C 正确数、SCWT-SIE 正确数多于治疗前,SCWT-卡片 C 耗时短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,见表 2)。

2.2 相关性分析 相关性分析结果显示,CDT30 评分与 OSAHS 并轻度认知障碍患者 LSaO₂ 呈正相关,SCWT-卡片 C 耗时与 OSAHS 并轻度认知障碍患者 ESS 评分呈正相关($P < 0.05$,见表 3)。

表 3 认知及执行功能指标与 OSAHS 并轻度认知障碍患者睡眠呼吸指标、ESS 评分的相关性分析

Table 3 Correlations of index of cognitive and executive function with index of sleeping and breathing, ESS score in OSAHS patients complicated with mild cognitive impairment

认知及执行功能	AHI		LSaO ₂		ESS 评分	
	$r_s(r)$ 值	P 值	$r_s(r)$ 值	P 值	$r_s(r)$ 值	P 值
MMSE 评分	0.105	0.523	-0.031	0.851	0.030	0.856
MoCA 评分	-0.125	0.448	0.000	0.999	-0.082	0.618
CDT30 评分	-0.089	0.589	0.353	0.028	-0.144	0.381
VFT 评分	-0.027 ^a	0.869	0.197	0.230	-0.054 ^a	0.742
DST 顺背评分	-0.126	0.443	0.176	0.283	-0.012	0.943
DST 倒背评分	0.040	0.810	-0.207	0.206	-0.022	0.896
SCWT-卡片 C 正确数	0.030	0.855	0.179	0.275	-0.091	0.580
SCWT-卡片 C 耗时	-0.171	0.299	-0.044	0.791	0.352	0.028
SCWT-SIE 正确数	0.000	0.999	0.201	0.221	-0.111	0.503
SCWT-SIE 耗时	-0.305	0.059	-0.099	0.548	0.197	0.229

注:^a为 r 值

3 讨论

近年来,OSAHS 与认知功能之间的关系已成为研究热点之一,且大量研究已证实 OSAHS 患者总体认知能力、记忆力、注意力、执行功能以及抽象概念能力等减退,OSAHS 可引起

表2 两组患者治疗前后呼吸睡眠指标、认知及执行功能指标、ESS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of index of sleeping and breathing, cognitive and executive function, ESS score between the two groups before and after treatment

组别	例数	AHI (次/h)		LSaO ₂ (%)		MMSE 评分 (分)		MoCA 评分 (分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	19	33.5 ± 9.6	—	79.0 ± 8.0	—	28.2 ± 1.6	28.2 ± 1.8	22.9 ± 2.5	23.0 ± 2.4
试验组	20	41.2 ± 15.0	4.0 ± 1.5 ^a	73.7 ± 9.8	88.7 ± 2.7 ^a	28.2 ± 1.5	28.8 ± 1.0 ^a	23.2 ± 1.9	25.6 ± 1.8 ^a
<i>t</i> 值		1.895	—	-1.860	—	0.084	1.362	0.355	3.960
<i>P</i> 值		0.066	—	0.071	—	0.933	0.185	0.725	<0.01

组别	CDT30 评分 (分)		VFT 评分 (分)		DST 顺背评分 (分)		DST 倒背评分 (分)		SCWT-卡片 C 正确数 (个)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	26.11 ± 4.7	26.6 ± 3.6	35.8 ± 8.1	36.1 ± 7.7	4.8 ± 0.9	4.7 ± 0.9	2.0 ± 0.8	2.1 ± 0.7	45.0 ± 3.8	44.5 ± 4.2
试验组	23.0 ± 5.1	25.4 ± 3.8 ^a	36.7 ± 8.9	37.5 ± 9.2	5.0 ± 1.2	5.1 ± 1.3	2.5 ± 1.0	3.2 ± 0.9 ^a	43.0 ± 9.2	45.6 ± 5.2 ^a
<i>t</i> 值	-2.010	-1.036	0.334	0.512	0.326	1.046	1.763	4.197	-0.874	0.710
<i>P</i> 值	0.052	0.307	0.740	0.612	0.746	0.303	0.086	<0.01	0.388	0.482

组别	SCWT-卡片 C 耗时 (s)		SCWT-SIE 正确数 (个)		SCWT-SIE 耗时 (s)		ESS 评分 (分)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	86.5 ± 23.0	89.3 ± 24.8	-4.5 ± 3.6	-4.9 ± 3.9	45.8 ± 21.6	49.8 ± 23.1	12.6 ± 4.5	13.3 ± 3.7
试验组	90.7 ± 38.3	79.4 ± 28.8 ^a	-5.6 ± 7.0	-3.7 ± 4.0 ^a	45.9 ± 28.6	40.0 ± 21.0	11.4 ± 4.6	4.8 ± 2.7 ^a
<i>t</i> 值	0.405	-1.143	-0.568	0.940	0.014	-1.385	-0.852	-8.280
<i>P</i> 值	0.688	0.260	0.574	0.353	0.989	0.174	0.400	<0.01

注: AHI=呼吸暂停低通气指数, LSaO₂=最低血氧饱和度, MMSE=简易智能精神状态检查量表, MoCA=蒙特利尔认知评估量表, CDT30=画钟测验 30 分评分法, VFT=词语流畅性测试, DST=数字广度测试, SIE=反应干扰量, SCWT=Stroop 色词测试, ESS=Epworth 嗜睡量表; “—”表示无相关数据; 与治疗前比较, ^a*P*<0.05

认知障碍^[10-11, 13-15], 但也有研究认为 OSAHS 与认知障碍无关^[16]。OSAHS 引起认知障碍的可能原因如下: (1) 呼吸暂停造成的缺血/缺氧可引起渗透性不平衡, 导致细胞肿胀, 严重时甚至发生细胞毒性水肿, 最终使神经元变性、凋亡而导致认知障碍^[17]; (2) 间歇性低氧可引起神经元轴突改变, 造成脑白质结构改变, 进而引起认知障碍^[18]; (3) 低氧造成炎症反应, 使小血管完整性遭到破坏, 进而损伤脑组织结构和功能, 最终引起认知障碍^[19]; (4) OSAHS 患者夜间反复觉醒和睡眠片段化导致深睡眠和快速眼动周期睡眠减少, 造成日间嗜睡和警觉性下降, 从而影响认知功能^[20]。

PARRA 等^[21]研究认为, OSAHS 是血管性认知障碍的危险因素之一, 且执行功能障碍是血管性认知障碍的特点之一。王秋婷等^[22]通过对 OSAHS 组和健康对照组进行注意力、记忆力和执行功能测试发现, OSAHS 患者执行功能减退; 国外很多学者也发现 OSAHS 患者执行功能减退^[7, 23-24], 其可能原因主要包括以下几个方面: (1) 前额叶皮质与执行功能有关, 而前额叶皮质对睡眠片段化和低氧血症较敏感, 因此可造成执行功能障碍^[25]; (2) OSAHS 患者存在皮质下缺血, 可引起执行功能障碍^[26-27]; (3) 海马萎缩在某种程度上可导致执行功能障碍^[11]; (4) 额叶环路完整性遭破坏会对执行功能障碍起到一定作用^[13, 28-29]。

本研究结果显示, 治疗后试验组患者 MoCA 评分高于对照组, ESS 评分低于对照组, 提示 CPAP 能有效改善 OSAHS

并轻度认知障碍患者总体认知功能及日间嗜睡程度; 分析其主要原因可能是认知功能与脑白质及脑灰质体积有关, 而 CPAP 可逆转脑白质结构异常^[10]和脑灰质萎缩^[30], 从而改善认知功能。O' DONOGHUE 等^[31]利用磁共振波谱研究发现, CPAP 治疗后 OSAHS 患者认知功能变化与波谱学变化无关; DALMASES 等^[32]利用默认脑网络研究发现, CPAP 治疗后 OSAHS 患者认知功能变化与脑网络连接性变化无关。笔者分析本研究结果与上述研究结果存在差异的原因可能与患者治疗依从性以及治疗时间不同有关。

本研究结果显示, 治疗后试验组患者 DST 倒背评分高于对照组, 提示 CPAP 治疗能有效改善 OSAHS 并轻度认知障碍患者注意力和工作记忆, 而工作记忆属于执行功能的子域^[4], 因此其改善患者执行功能, 相关作用机制分析可能如下: (1) CPAP 治疗可改善患者夜间低氧, 抑制海马和前额叶皮质区氧化应激和炎症反应, 逆转相关脑组织萎缩, 改善患者执行功能^[30]; (2) CPAP 治疗可改善日间嗜睡, 从而提高患者工作记忆, 改善患者执行功能^[33]。JOYEUX-FAURE 等^[14]研究发现, CPAP 治疗 6 周并未改善 OSAHS 患者认知功能, 可能是与 OSAHS 患者疾病严重程度相关, 即重度与轻中度患者大脑在处理任务的方式上可能存在差异, 而这一差异可能使重度患者能够使用事先存储的认知进程或招募认知补偿过程在认知表现受损前应对更大的损伤。本研究未对 OSAHS 严重程度进行分层。

本研究结果显示, OSAHS 并轻度认知障碍患者 CDT30 评分与 LSAO₂ 呈正相关, SCWT-卡片 C 耗时与 ESS 评分呈正相关; 提示 OSAHS 并轻度认知障碍患者执行功能与 LSAO₂ 呈正相关, 与日间嗜睡呈负相关, 与既往研究结果一致^[23-24, 33-34]; 但 YILMAZ 等^[23]未发现执行功能与 LSAO₂ 有关, 而 JURÁDO-GÁMEZ 等^[35]发现执行功能与疾病严重程度呈负相关, 与日间嗜睡、LSAO₂ 无关; 因此目前关于执行功能与 LSAO₂、日间嗜睡与疾病严重程度的关系并未达成统一结论, 笔者推测这可能与各研究样本量、纳入及排除标准、认知功能评估手段不同等有关。

综上所述, LSAO₂、日间嗜睡与 OSAHS 并轻度认知障碍患者执行功能有关; 短期 CPAP 治疗可有效改善 OSAHS 并轻度认知障碍患者日间嗜睡情况、总体认知功能、注意力和执行功能。本研究不足之处: (1) 样本量较小; (2) 周期较长, 组间和组内均未做到同期对照比较, 可能存在非同期对照偏倚; (3) 主要评价指标是认知功能, 但主观性较强, 客观指标较少, 且未能进一步分析认知功能改善的深层机制。因此, 今后仍需扩大样本量进一步探讨 CPAP 治疗改善 OSAHS 患者认知功能的机制等。

作者贡献: 马腾进行试验设计、撰写论文并对文章负责; 韩彦青负责指导论文写作、负责质量控制及审核; 李东芳提供背景和环境支持; 王蓓收集病例、指导睡眠呼吸监测以及 CPAP 治疗随访; 王志琪协助收集病例。

本文无利益冲突。

本文链接:

画钟测试 30 分评分法 (Clock Drawing Test 30, CDT30) 能较全面地反映认知功能, 简单易行、准确性高且受文化程度影响较小, 易被患者接受, 因此详细介绍如下: 要求患者画一钟表面并把表示时间的数字写在正确的位置, 待患者画一个圆并填完数字后, 再让患者画上分针, 把时间指到 11 点 10 分。评分标准分为三部分: (1) 空间安排: 所有数字在钟面圆圈内计 3 分, “12、3、6、9” 分布对称计 2 分, 数字无位置偏移或遗漏计 3 分, 中央点位置计 1 分, 钟面完整计 1 分; (2) 数字安排: 先画 “12、3、6、9” 计 4 分, 增加其他数字点计 4 分, 顺时针排列计 1 分, 数字顺序正确计 1 分; (3) 指针与时间: 时针与分针计 2 分, 时针指向计 2 分, 分针指向计 2 分, 分针比时针长计 2 分, 时针与分针均有箭头计 2 分。CDT30 总分 30 分, 评分越高提示认知功能越好。

参考文献

- [1] SENARATNA C V, PERRET J L, LODGE C J, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review [J]. *Sleep Med Rev*, 2017, 34: 70-81. DOI: 10.1016/j.smrv.2016.07.002.
- [2] 王卫红, 肖旭平, 何瑛, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者认知功能的变化 [J]. *护理学报*, 2013, 20 (8): 66-68.
- [3] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南 (基层版) 写作. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南 (基层版) [J]. *中华全科医师杂志*, 2015, 14 (7): 509-515. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2015.07.007.
- [4] 苏佳斌, 雷宇, 周书怡, 等. 关于执行功能及其脑区定位的理论研究进展 [J]. *中华医学杂志*, 2015, 95 (45): 3709-3713. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.45.017.
- [5] BUCKS R S, OLATHE M, EASTWOOD P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review [J]. *Respirology*, 2013, 18 (1): 61-70. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2012.02255.x.
- [6] 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] BAILLIEUL S, WUYAM B, PÉPIN J L, et al. Continuous positive airway pressure improves gait control in severe obstructive sleep apnoea: A prospective study [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (2): e0192442. DOI: 10.1371/journal.pone.0192442.
- [8] SHULMAN K I. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000, 15 (6): 548-561.
- [9] HENRY J D, CRAWFORD J R, PHILLIPS L H. Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: a meta-analysis [J]. *Neuropsychologia*, 2004, 42 (9): 1212-1222. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.02.001.
- [10] CASTRONOVO V, SCIFO P, CASTELLANO A, et al. White matter integrity in obstructive sleep apnea before and after treatment [J]. *Sleep*, 2014, 37 (9): 1465-1475. DOI: 10.5665/sleep.3994.
- [11] TORELLI F, MOSCUFO N, GARREFFA G, et al. Cognitive profile and brain morphological changes in obstructive sleep apnea [J]. *Neuroimage*, 2011, 54 (2): 787-793. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.065.
- [12] 郭起浩, 洪震, 吕传真, 等. Stroop 色词测验在早期识别阿尔茨海默病中的作用 [J]. *中华神经医学杂志*, 2005, 4 (7): 701-704. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2005.07.017.
- [13] CANESSA N, CASTRONOVO V, CAPPAS F, et al. Sleep apnea: Altered brain connectivity underlying a working-memory challenge [J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 19: 56-65. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.03.036.
- [14] JOYEUX-FAURE M, NAEGELÉ B, PÉPIN J L, et al. Continuous positive airway pressure treatment impact on memory processes in obstructive sleep apnea patients: a randomized sham-controlled trial [J]. *Sleep Med*, 2016, 24: 44-50. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.06.023.
- [15] 彭万达, 陈锐, 蒋震, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者海马及脑白质病变与认知功能的相关性 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94 (10): 724-728. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.10.002.
- [16] DOSTÁLOVÁ V, KOLECKÁROVÁ S, KUŠKA M, et al. Effects of continuous positive airway pressure on neurocognitive and neuropsychiatric function in obstructive sleep apnea [J]. *J Sleep Res*, 2018; e12761. DOI: 10.1111/jsr.12761.

- [17] KUMAR R, CHAVEZ A S, MACEY P M, et al. Altered global and regional brain mean diffusivity in patients with obstructive sleep apnea [J]. *J Neurosci Res*, 2012, 90 (10): 2043–2052. DOI: 10.1002/jnr.23083.
- [18] GOZAL D, ROW B W, GOZAL E, et al. Temporal aspects of spatial task performance during intermittent hypoxia in the rat: evidence for neurogenesis [J]. *Eur J Neurosci*, 2003, 18 (8): 2335–2342.
- [19] MAN S M, UBOGU E E, RANSOHOFF R M. Inflammatory cell migration into the central nervous system: a few new twists on an old tale [J]. *Brain Pathol*, 2007, 17 (2): 243–250. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2007.00067.x.
- [20] HE Y Y, XIANG L, ZHAO L P, et al. Relationship between soluble Semaphorin4D and cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 274 (3): 1263–1268. DOI: 10.1007/s00405-016-4224-x.
- [21] PARRA O, ARBOIX A, BECHICH S, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 161 (2 Pt 1): 375–380. DOI: 10.1164/ajrccm.161.2.9903139.
- [22] 王秋婷, 石慧芳, 徐建光, 等. 重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者记忆和执行功能状况及记忆功能与睡眠呼吸的关系研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 25 (1): 60–63. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.01.015.
- [23] YILMAZ Z, VOYVODA N, INAN E, et al. Factors affecting executive functions in obstructive sleep apnea syndrome and volumetric changes in the prefrontal cortex [J]. *Springerplus*, 2016, 5 (1): 1934. DOI: 10.1186/s40064-016-3609-z.
- [24] GOYA T T, SILVA R F, GUERRA R S, et al. Increased muscle sympathetic nerve activity and impaired executive performance capacity in obstructive sleep apnea [J]. *Sleep*, 2016, 39 (1): 25–33. DOI: 10.5665/sleep.5310.
- [25] FERINI-STRAMBI L, BAIETTO C, DI GIOIA M R, et al. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP) [J]. *Brain Res Bull*, 2003, 61 (1): 87–92.
- [26] JOO E Y, TAE W S, HAN S J, et al. Reduced cerebral blood flow during wakefulness in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome [J]. *Sleep*, 2007, 30 (11): 1515–1520. DOI: 10.1093/sleep/30.11.1515.
- [27] 龚文苹. 不同脑部位单灶卒中后执行功能损害的研究 [J]. *心脑血管病防治*, 2011, 11 (2): 96–98. DOI: 10.3969/j.issn.1009-816X.2011.02.05.
- [28] TULLBERG M, FLETCHER E, DECARLI C, et al. White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location [J]. *Neurology*, 2004, 63 (2): 246–253. DOI: 10.1212/01.wnl.0000130530.55104.b5.
- [29] ROMÁN G C, ERKINJUNTTI T, WALLIN A, et al. Subcortical ischaemic vascular dementia [J]. *Lancet Neurol*, 2002, 1 (7): 426–436.
- [30] 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 (10): 1419–1426. DOI: 10.1164/rccm.201005-0693OC.
- [31] O'DONOGHUE F J, WELLARD R M, ROCHFORD P D, et al. Magnetic resonance spectroscopy and neurocognitive dysfunction in obstructive sleep apnea before and after CPAP treatment [J]. *Sleep*, 2012, 35 (1): 41–48. DOI: 10.5665/sleep.1582.
- [32] DALMASES M, SOLÉ-PADULLÉS C, TORRES M, et al. Effect of CPAP on Cognition, Brain Function, and Structure Among Elderly Patients With OSA: A Randomized Pilot Study [J]. *Chest*, 2015, 148 (5): 1214–1223. DOI: 10.1378/chest.15-0171.
- [33] KUSHIDA C A, NICHOLS D A, HOLMES T H, et al. Effects of continuous positive airway pressure on neurocognitive function in obstructive sleep apnea patients: The Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES) [J]. *Sleep*, 2012, 35 (12): 1593–1602. DOI: 10.5665/sleep.2226.
- [34] GELIR E, BAĞARAN C, BAYRAK S, et al. Electrophysiological assessment of the effects of obstructive sleep apnea on cognition [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (2): e90647. DOI: 10.1371/journal.pone.0090647.
- [35] JURÁDO-GÁMEZ B, GUGLIELMI O, GUDE F, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on cognitive functions in patients with severe obstructive sleep apnoea [J]. *Neurologia*, 2016, 31 (5): 311–318. DOI: 10.1016/j.nrl.2015.03.002.

(收稿日期: 2019-01-26; 修回日期: 2019-05-19)

(本文编辑: 刘新蒙)