

· 论著 ·

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者合并认知障碍的影响因素及尿液阿尔茨海默病相关神经丝蛋白水平对其诊断价值

扫描二维码
查看原文郭芋妙¹, 康美美², 樊晓军¹, 张连国¹, 王蓉², 聂秀红¹

【摘要】 目的 探讨阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者合并认知障碍的影响因素及尿液阿尔茨海默病相关神经丝蛋白(AD7c-NTP)水平对其诊断价值。方法 选择2019年6—12月就诊于首都医科大学宣武医院呼吸与危重症医学科并经多导睡眠图(PSG)监测确诊为OSAHS的患者116例。根据蒙特利尔认知评估(MoCA)量表评分,将患者分为认知正常组80例(MoCA量表评分 ≥ 26 分)和认知障碍组36例(MoCA量表评分 < 26 分)。选取同期以打鼾为主诉就诊于首都医科大学宣武医院呼吸与危重症医学科并经PSG监测排除OSAHS的正常成年人32例作为对照组。收集受试者一般资料、PSG监测指标、MoCA量表评分、尿液AD7c-NTP水平。OSAHS患者尿液AD7c-NTP水平与MoCA量表评分的相关性分析采用Spearman秩相关分析;采用多因素Logistic回归分析探讨OSAHS患者合并认知障碍的影响因素;采用ROC曲线分析尿液AD7c-NTP水平对OSAHS患者合并认知障碍的诊断价值。结果 认知正常组BMI、呼吸暂停低通气指数(AHI)、睡眠时血氧饱和度 $< 90\%$ 的时间占睡眠总时间的百分比(SLT90%)、氧减指数(ODI)高于对照组,最长呼吸暂停时间(LAT)长于对照组,睡眠时最低血氧饱和度(LSaO₂)、快速眼动睡眠期睡眠时间占总睡眠时间的百分比(REM%)低于对照组($P < 0.05$);认知障碍组年龄、BMI、AHI、SLT90%、ODI、尿液AD7c-NTP水平高于对照组,LAT长于对照组,LSaO₂、REM%低于对照组($P < 0.05$);认知障碍组BMI、AHI、SLT90%、ODI、I+II期睡眠时间占总睡眠时间的百分比(I+II%)、尿液AD7c-NTP水平高于认知正常组,LAT长于认知正常组,LSaO₂、III期睡眠时间占总睡眠时间的百分比(III%)低于认知正常组($P < 0.05$)。Spearman秩相关分析结果显示,OSAHS患者尿液AD7c-NTP水平与MoCA量表评分呈负相关($r_s = -0.461, P < 0.001$)。多因素Logistic回归分析结果显示,ODI [$OR = 1.03, 95\%CI (1.01, 1.04)$]、III% [$OR = 0.97, 95\%CI (0.95, 1.00)$]及尿液AD7c-NTP水平 [$OR = 3.60, 95\%CI (1.02, 12.72)$]是OSAHS患者合并认知障碍的独立影响因素($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,尿液AD7c-NTP水平诊断OSAHS患者合并认知障碍的AUC为0.716 [$95\%CI (0.612, 0.819)$],最佳截断值为0.5 $\mu\text{g/L}$,灵敏度为80.6%,特异度为61.3%,约登指数为0.471。结论 ODI、尿液AD7c-NTP水平升高是OSAHS患者合并认知障碍的危险因素,III%升高是OSAHS患者合并认知障碍的保护因素,且尿液AD7c-NTP水平对OSAHS患者合并认知障碍具有一定诊断价值,这有助于临床早期预测OSAHS患者合并认知障碍的风险,并尽早给予相应的干预措施,以延缓疾病进展。

【关键词】 睡眠呼吸暂停,阻塞性;阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;认知障碍;影响因素分析;阿尔茨海默病相关神经丝蛋白;诊断

【中图分类号】 R 563.8 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.131

郭芋妙,康美美,樊晓军,等.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者合并认知障碍的影响因素及尿液阿尔茨海默病相关神经丝蛋白水平对其诊断价值[J].实用心脑血管病杂志,2022,30(5):61-67.[www.syxnf.net]

GUO Y M, KANG M M, FAN X J, et al. Influencing factors and diagnostic value of urine AD7c-NTP level for cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30 (5): 61-67.

Influencing Factors and Diagnostic Value of Urine AD7c-NTP Level for Cognitive Impairment in Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome GUO Yumiao¹, KANG Meimei², FAN Xiaojun¹, ZHANG Lianguo¹, WANG Rong², NIE Xiuhong¹

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China

2. Central Laboratory, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: WANG Rong, E-mail: rong_wang72@aliyun.com NIE Xiuhong, E-mail: xiuhongnie@126.com

【 Abstract 】 Objective To investigate the influencing factors and diagnostic value of urine Alzheimer's disease-associated neurofilament protein (AD7c-NTP) for cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods** A total of 116 patients who were diagnosed with OSAHS by polysomnography (PSG) monitoring and admitted to the Department of Respiratory and Critical Care Medicine of Xuanwu Hospital of Capital Medical University from June to December 2019 were selected. According to the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Scale score, the patients were divided into cognitive normal group (80 patients, MoCA Scale score ≥ 26) and cognitive impairment group (36 patients, MoCA Scale score < 26). In the same period, 32 normal adults with snoring as the chief complaint and excluded OSAHS by PSG monitoring who were admitted to the Department of Respiratory and Critical Care Medicine of Xuanwu Hospital of Capital Medical University were selected as the control group. General data, PSG monitoring indicators, MoCA Scale score and urine AD7c-NTP levels of the subjects were collected. Spearman rank correlation analysis was used to analyze the correlation between urine AD7c-NTP levels and MoCA Scale scores in OSAHS patients. Multivariate Logistic regression analysis was used to investigate the influencing factors of cognitive impairment in patients with OSAHS. ROC curve was used to analyze the diagnostic value of urine AD7c-NTP levels for cognitive impairment in patients with OSAHS. **Results** BMI, apnea hypopnea index (AHI), percentage of sleep time spend when oxygen saturation lower than 90% (SLT90%) and oxygen desaturation index (ODI) in cognitive normal group were higher than those in control group, longest apnea time (LAT) was longer than that in control group, while lowest arterial oxygen saturation (LSaO₂) and percentage of rapid eye movement stage in total sleep time (REM%) were lower than those in control group ($P < 0.05$). Age, BMI, AHI, SLT90%, ODI and urine AD7c-NTP level in cognitive impairment group were higher than those in control group, LAT was longer than that in control group, while LSaO₂, REM% were lower than those in control group ($P < 0.05$). BMI, AHI, SLT90%, ODI, percentage of stage I + II in total sleep time (I + II%) and urine AD7c-NTP level in the cognitive impairment group were higher than those in the cognitive normal group, LAT was longer than that in the cognitive normal group, while LSaO₂, percentage of stage III in total sleep time (III%) were lower than those in the cognitive normal group ($P < 0.05$). Spearman rank correlation analysis showed that urine AD7c-NTP level was negatively correlated with MoCA Scale score in OSAHS patients ($r_s = -0.461$, $P < 0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that ODI [OR=1.03, 95%CI (1.01, 1.04)], III% [OR=0.97, 95%CI (0.95, 1.00)] and urine AD7c-NTP level [OR=3.60, 95%CI (1.02, 12.72)] were independent influencing factors of cognitive impairment in patients with OSAHS ($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that the AUC of urine AD7c-NTP level for the diagnosis of cognitive impairment in patients with OSAHS was 0.716 [95%CI (0.612, 0.819)], the optimal cut-off value was 0.5 $\mu\text{g/L}$, the sensitivity was 80.6%, the specificity was 61.3%, and the Youden index was 0.471. **Conclusion** Increased ODI and urinary AD7c-NTP level are risk factors for cognitive impairment in patients with OSAHS, the increase of III% is a protective factor for cognitive impairment in patients with OSAHS, and the urine AD7c-NTP level has a certain diagnostic value for cognitive impairment in patients with OSAHS, which helps to predict the risk of cognitive impairment in patients with OSAHS early, and give corresponding intervention measures as soon as possible to delay disease progression.

【 Key words 】 Sleep apnea, obstructive; Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; Cognition disorders; Root cause analysis; Alzheimer's disease-related neurofilament protein; Diagnosis

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 是一种常见的能引起全身多个系统及器官功能损伤的慢性睡眠呼吸障碍性疾病, 随着肥胖及老龄人口的增加, 其发病率逐年上升^[1]。轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 是OSAHS患者神经系统的早期并发症, 发生率可达26%^[2]。MCI起病隐匿, 早期症状轻微, 易被忽视, 一旦病情恶化则易进展为阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD), 给家庭和社会带来沉重负担^[3]。目前临床常用蒙特利尔认知评估 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) 量表对OSAHS患者是否存在认知障碍进行筛查, 但量表易受主观因素影响且操作复杂而耗时, 应用价值有限^[4]。生物标志物在机体内的变化

常早于组织结构的变化及临床症状的出现, 因此, 探究OSAHS合并认知障碍的影响因素, 寻找灵敏度及特异度高的生物标志物对于疾病的早期诊断具有很高的临床价值。近年来, 基于血液、脑脊液的相关生物标志物得到广泛关注, 但因其取材难度大、操作有创、患者依从性差等原因, 未在临床中广泛应用。阿尔茨海默病相关神经丝蛋白 (Alzheimer's disease-associated neurofilament protein, AD7c-NTP) 是神经丝蛋白家族的一员, 与大脑神经元损伤密切相关, 且尿液AD7c-NTP水平检测能达到与脑脊液相同的效果, 对AD/MCI的诊断具有较高的特异度及灵敏度^[5-7]。还有研究指出, OSAHS患者尿液AD7c-NTP水平明显升高^[8], 因此推测AD7c-NTP在OSAHS患者认知功能损伤的发生中亦扮演了重要角

色,但仍需进一步研究证实。本研究旨在探讨OSAHS患者合并认知障碍的影响因素及尿液AD7c-NTP水平对其诊断价值,以期为临床合并认知障碍的高危OSAHS患者的早期筛查提供新方法。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2019年6—12月就诊于首都医科大学宣武医院呼吸与危重症医学科并经多导睡眠图(polysomnography, PSG)监测确诊为OSAHS的患者116例,均符合中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组制定的《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011年修订版)》^[9]中OSAHS的诊断标准。根据MoCA量表评分,将患者分为认知正常组80例(MoCA量表评分 ≥ 26 分)和认知障碍组36例(MoCA量表评分 < 26 分)。选取同期以打鼾为主诉就诊于首都医科大学宣武医院呼吸与危重症医学科并经PSG监测排除OSAHS的正常成年人32例作为对照组。纳入标准:

(1)年龄 > 18 岁,文化水平在小学及以上;(2)对本研究知情并同意,可以配合进行PSG监测、认知功能评估及中段尿标本的留取。排除标准:(1)非初诊,经过治疗者;(2)患有内分泌系统疾病,如糖尿病、甲状腺功能异常等者;(3)存在能引起认知障碍的其他神经系统疾病,如帕金森病、癫痫、精神障碍等者;(4)存在严重的心血管事件者;(5)患有肿瘤、近1个月内行大型手术、存在严重感染及肾功能不全者;(6)正在服用镇静催眠、抗精神病类药物及大量饮酒者。本研究通过首都医科大学宣武医院医学伦理委员会批准(伦理号:临研申[2021]165号)。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 收集受试者一般资料,包括性别、年龄、BMI、受教育年限、吸烟史、饮酒史。

1.2.2 PSG监测 所有受试者在首都医科大学宣武医院呼吸与危重症医学科采用澳大利亚Compumedics公司生产的多导睡眠监测系统进行彻夜的PSG监测。记录口鼻气流、鼾声、体位、胸腹运动、指端血氧饱和度等。进行PSG监测前24 h禁酒、咖啡及禁止服用影响睡眠的药物,计算机自动分析的睡眠呼吸事件由专人进行校正,记录呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index, AHI)、最长呼吸暂停时间(longest apnea time, LAT)、睡眠时血氧饱和度 $< 90\%$ 的时间占睡眠总时间的百分比(percentage of sleep time spend when oxygen saturation lower than 90%, SLT90%)、睡眠时最低血氧饱和度(lowest arterial oxygen saturation, LSaO₂)、氧减指数(oxygen desaturation index, ODI)(睡眠时血氧饱和度下降 $\geq 4\%$ 的次数)。根据美国睡眠医学会制定的睡眠分期标准^[10],将睡眠分为I期、II期、III期和快速眼动睡眠(rapid eye movement, REM)期,计

算I+II期睡眠时间占总睡眠时间的百分比(percentage of stage I+II in total sleep time, I+II%)、III期睡眠时间占总睡眠时间的百分比(percentage of stage III in total sleep time, III%)及REM期睡眠时间占总睡眠时间的百分比(percentage of REM stage in total sleep time, REM%),所有监测结果必须经过专科临床医师审核。

1.2.3 认知功能评估 使用MoCA量表^[11]进行认知功能评估,总分为30分,得分 ≥ 26 分为认知功能正常,得分 < 26 分为认知障碍,对于受教育年限 ≤ 12 年的患者,最终得分加1分以校正偏差。

1.2.4 尿液AD7c-NTP水平检测 所有受试者于PSG监测第2天清晨留取中段尿,弃去浑浊或颜色很深的尿液标本,选取清亮的标本,采用加入硼酸防腐剂的塑料试管密封保存于2~8℃冰箱备用(不超过1周)。采用酶联免疫吸附试验检测尿液AD7c-NTP水平,由专人严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学方法 采用SPSS 23.0统计软件进行数据分析。对所有计量资料进行正态性检验,服从正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-*t*检验;不服从正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用Kruskal-Wallis检验,组间两两比较采用Mann-Whitney *U*检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验;两变量间的相关性分析采用Spearman秩相关分析;采用多因素Logistic回归分析探讨OSAHS患者合并认知障碍的影响因素;采用ROC曲线分析尿液AD7c-NTP水平对OSAHS患者合并认知障碍的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组一般资料、PSG监测指标、MoCA量表评分、尿液AD7c-NTP水平比较 三组性别、受教育年限、有吸烟史者占比、有饮酒史者占比比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);三组年龄、BMI、AHI、LAT、SLT90%、LSaO₂、ODI、I+II%、III%、REM%、尿液AD7c-NTP水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。认知正常组BMI、AHI、SLT90%、ODI高于对照组, LAT长于对照组, LSaO₂、REM%低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);认知障碍组年龄、BMI、AHI、SLT90%、ODI、尿液AD7c-NTP水平高于对照组, LAT长于对照组, LSaO₂、REM%低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);认知障碍组BMI、AHI、SLT90%、ODI、I+II%、尿液AD7c-NTP水平高于认知正常组, LAT长于认知正常组, LSaO₂、III%低于认知正常组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 OSAHS患者尿液AD7c-NTP水平与MoCA量表评分的相关性 OSAHS患者尿液AD7c-NTP水平为0.6

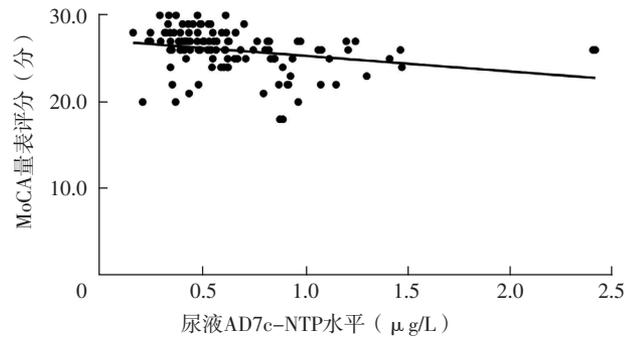
(0.4, 0.8) $\mu\text{g/L}$, MoCA量表评分为26.0 (25.0, 27.0)分。Spearman秩相关分析结果显示, OSAHS患者尿液AD7c-NTP水平与MoCA量表评分呈负相关 ($r_s = -0.461, P < 0.001$), 见图1。

2.3 OSAHS患者合并认知障碍影响因素的多因素 Logistic回归分析 以BMI、AHI、LAT、SLT90%、LSaO₂、ODI、I+II%、III%、尿液AD7c-NTP水平为自变量(实测值), OSAHS患者是否合并认知障碍为因变量(赋值: 否=0, 是=1), 进行多因素Logistic回归分析, 结果显示, ODI、III%及尿液AD7c-NTP水平是OSAHS患者合并认知障碍的独立影响因素 ($P < 0.05$), 见表2。

2.4 尿液AD7c-NTP水平对OSAHS患者合并认知障碍的诊断价值 ROC曲线分析结果显示, 尿液AD7c-NTP水平诊断OSAHS患者合并认知障碍的AUC为0.716 [95%CI (0.612, 0.819)], 最佳截断值为0.5 $\mu\text{g/L}$, 灵敏度为80.6%, 特异度为61.3%, 约登指数为0.471, 见图2。

3 讨论

OSAHS患者因睡眠过程中反复出现呼吸暂停和低通气, 常引起慢性间歇性低氧、高碳酸血症以及睡眠结构紊乱, 是MCI和AD的独立危险因素^[12]。MCI向AD的年转化率为10%~15%, 是正常老年人的10倍^[13], 其作为AD的早期预警已得到广泛认同, 且早期识别及干预MCI可以延缓疾病进展、预防AD的发生。既往研究证实, 尿液AD7c-NTP水平检测能达到与脑脊液相同的效果, 其诊断AD/MCI具有很高的特异度及灵敏度^[6-7]。鉴于尿液



注: MoCA=蒙特利尔认知评估, AD7c-NTP=阿尔茨海默病相关神经丝蛋白

图1 OSAHS患者尿液AD7c-NTP水平与MoCA量表评分的相关性
Figure 1 Correlation between urine AD7c-NTP level and MoCA Scale score in OSAHS patients

标本采集方便、可重复性强、患者依从性好, 如尿液AD7c-NTP水平能作为OSAHS患者合并认知障碍的筛查指标, 将有很大的临床价值。然而, 目前在OSAHS患者中检测尿液AD7c-NTP水平的研究甚少。本研究旨在探讨OSAHS患者合并认知障碍的影响因素及尿液AD7c-NTP水平对其诊断价值。

OSAHS患者发生认知障碍是多因素共同作用的结果, 加强对危险因素的认识, 对于疾病的预测以及更好的防治十分重要。大多数研究证实, 年龄、BMI、受教育年限是OSAHS患者合并认知障碍的危险因素^[14-15]。赵阿敏等^[16]研究发现, OSAHS患者年龄越大, 认知功能越差, 这可能与多巴胺水平下降及大脑失用、大脑容

表1 三组一般资料、PSG监测指标、尿液AD7c-NTP水平比较

Table 1 Comparison of general data, PSG monitoring indexes and urine AD7c-NTP level among the three groups

项目	对照组 (n=32)	认知正常组 (n=80)	认知障碍组 (n=36)	检验统计量值	P值
性别 (男/女)	21/11	60/20	29/7	2.021 ^a	0.364
年龄 [M (P ₂₅ , P ₇₅), 岁]	33.5 (28.4, 49.0)	38.5 (33.0, 53.8)	45.0 (37.0, 54.8) ^d	9.337 ^b	0.009
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.6 \pm 2.3	26.9 \pm 3.3 ^d	28.8 \pm 3.9 ^{de}	21.677 ^c	<0.001
受教育年限 [M (P ₂₅ , P ₇₅), 年]	15.0 (11.8, 15.0)	15.0 (11.0, 15.0)	15.0 (11.0, 15.0)	2.809 ^b	0.246
吸烟史 [n (%)]	10 (31.3)	28 (35.0)	15 (41.7)	0.849 ^a	0.654
饮酒史 [n (%)]	4 (12.5)	23 (28.7)	14 (38.9)	5.986 ^a	0.051
AHI [M (P ₂₅ , P ₇₅), 次/h]	1.7 (0.9, 3.0)	23.0 (10.3, 41.5) ^d	52.3 (27.7, 63.3) ^{de}	84.773 ^b	<0.001
LAT [M (P ₂₅ , P ₇₅), s]	18.0 (0, 29.8)	50.0 (36.2, 61.0) ^d	64.0 (47.2, 77.8) ^{de}	51.901 ^b	<0.001
SLT90% [M (P ₂₅ , P ₇₅), %]	0 (0, 0.11)	2.02 (0.35, 5.88) ^d	10.80 (2.22, 35.82) ^{de}	71.075 ^b	<0.001
LSaO ₂ [M (P ₂₅ , P ₇₅), %]	90.5 (88.0, 92.0)	82.0 (75.0, 86.0) ^d	75.0 (64.0, 80.8) ^{de}	56.958 ^b	<0.001
ODI [M (P ₂₅ , P ₇₅), 次/h]	2.9 (1.5, 4.7)	15.7 (7.1, 35.8) ^d	57.8 (28.1, 78.1) ^{de}	68.862 ^b	<0.001
I+II% [M (P ₂₅ , P ₇₅), %]	56.5 (39.8, 66.7)	54.2 (43.3, 62.7)	64.7 (51.0, 74.1) ^e	8.980 ^b	0.011
III% [M (P ₂₅ , P ₇₅), %]	32.9 (22.0, 45.0)	37.0 (27.2, 49.2)	25.1 (16.5, 43.2) ^e	6.340 ^b	0.042
REM% [M (P ₂₅ , P ₇₅), %]	10.9 (6.3, 14.2)	5.8 (2.5, 12.4) ^d	5.3 (4.0, 7.3) ^d	8.769 ^b	0.012
尿液AD7c-NTP水平 [M (P ₂₅ , P ₇₅), $\mu\text{g/L}$]	0.4 (0.4, 0.6)	0.5 (0.4, 0.7)	0.8 (0.6, 0.9) ^{de}	20.971 ^b	<0.001

注: AHI=呼吸暂停低通气指数, LAT=最长呼吸暂停时间, SLT90%=睡眠时血氧饱和度<90%的时间占睡眠总时间的百分比, LSaO₂=睡眠时最低血氧饱和度, ODI=氧减指数, I+II%=I+II期睡眠时间占总睡眠时间的百分比, III%=III期睡眠时间占总睡眠时间的百分比, REM%=快速眼动睡眠期睡眠时间占总睡眠时间的百分比, AD7c-NTP=阿尔茨海默病相关神经丝蛋白; ^a表示 χ^2 值, ^b表示H值, ^c表示F值; ^d表示与对照组比较, $P < 0.05$; ^e表示与认知正常组比较, $P < 0.05$

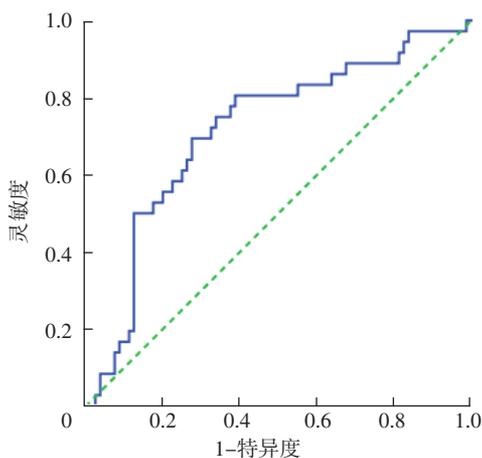


图2 尿液AD7c-NTP水平诊断OSAHS患者合并认知障碍的ROC曲线
Figure 2 ROC curve of urine AD7c-NTP level for the diagnosis of cognitive impairment in patients with OSAHS

表2 OSAHS患者合并认知障碍影响因素的多因素Logistic回归分析
Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of cognitive impairment in patients with OSAHS

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P值	OR值	95%CI
ODI	0.026	0.007	12.357	<0.001	1.03	(1.01, 1.04)
Ⅲ%	-0.028	0.014	4.110	0.043	0.97	(0.95, 1.00)
尿液AD7c-NTP水平	1.280	0.645	3.937	0.047	3.60	(1.02, 12.72)
常量	-1.735	0.701	6.128	0.013	0.18	-

注: -表示无此数据

量减低及功能退化有关。而LAVIE等^[17]却认为,在老年患者中,轻度OSAHS对心脑血管有一定的保护作用,可能降低认知功能损伤的风险。本研究结果显示,认知障碍组年龄高于对照组,与认知正常组比较无统计学差异,与既往研究结果存在差异,可能是由于本研究样本量较小,纳入的老年受试者较少,对老年OSAHS患者的认知功能评估有限,后期仍需扩大样本量,进一步探讨年龄对OSAHS患者合并认知障碍的影响。GUNSTAD等^[15]报道显示,超重和肥胖的人群较正常体质量人群执行能力差,而且这种差异不受年龄的影响;另外,高脂饮食引起的肥胖症与海马依赖型记忆障碍相关,持续高脂饮食喂养的小鼠空间记忆能力受损,且与记忆整合有关的基因表达减少^[18-19]。本研究结果显示,认知正常组、认知障碍组BMI高于对照组,且认知障碍组BMI高于认知正常组,提示OSAHS患者无论是否合并认知障碍,其BMI均升高,而合并认知障碍的OSAHS患者BMI升高更明显,表明BMI可能是OSAHS及认知障碍的影响因素。研究显示,高文化水平可以降低OSAHS患者出现认知障碍的风险^[14],这可能是由于高学历人群在平时工作、学习时用脑更多,大脑细胞更加活跃,而这或许可以减缓大脑老化的速度;另一方面,高学历人群可能

有更多的途径来了解及关注疾病知识,从而采取相应的措施来减少认知障碍的发生风险。但本研究结果显示,三组受教育年限比较无统计学差异,可能与本研究受试者大多来自北京,且均为自行就医者,文化水平普遍较高有关。

既往研究认为,夜间低氧/低通气是OSAHS患者发生认知障碍的重要原因。长期缺氧可引发OSAHS患者海马及大脑皮质损伤,从而导致认知功能特别是记忆力受损^[20-21]。此外,OSAHS患者夜间反复出现呼吸暂停,造成大脑间歇性低氧而引起氧化应激反应,导致细胞氧化-抗氧化、凋亡-抗凋亡机制失衡,脑细胞内自由基瀑布式增加,出现选择性脑细胞坏死及凋亡,从而影响认知及记忆功能^[22-23]。本研究结果显示,认知正常组、认知障碍组AHI、SLT90%、ODI高于对照组, LAT长于对照组,LSaO₂低于对照组,提示OSAHS可引起呼吸暂停和低通气,从而引起缺氧。认知障碍组AHI、SLT90%、ODI高于认知正常组, LAT长于认知正常组,LSaO₂低于认知正常组,提示OSAHS病情严重程度、呼吸暂停和低通气时间、缺氧与认知功能密切相关,且多因素Logistic回归分析结果显示, ODI是OSAHS合并认知障碍的独立危险因素,与张永林等^[24]研究结果一致。

睡眠结构紊乱是OSAHS患者出现认知障碍的另一关键因素^[25]。在睡眠分期中REM期睡眠被称为“黄金睡眠”,负责清理脑组织代谢产物,制备机体活动所需的蛋白质和神经递质,在解除疲劳、促进学习记忆及记忆巩固等方面起关键作用^[26]。而深睡眠能促进生长和体力恢复,缺乏深睡眠可导致日间嗜睡、精力差等一系列症状^[26-27],因此,长期深睡眠、REM期睡眠时间减少及浅睡眠时间延长会导致认知功能受损。本研究结果显示,认知障碍组I+II%高于认知正常组, III%低于认知正常组,提示浅睡眠时间延长、深睡眠时间缩短可能是OSAHS患者合并认知障碍的影响因素;多因素Logistic回归分析结果显示, III%升高是OSAHS患者认知功能的保护因素,即深睡眠时间缩短是OSAHS患者合并认知障碍的独立危险因素,这与KIM等^[28]、ZHU等^[29]研究结果一致。认知正常组、认知障碍组REM%低于对照组,提示OSAHS患者REM期睡眠时间减少;但认知正常组与认知障碍组REM%比较差异无统计学意义,与既往研究结果^[30]不一致,考虑可能与样本量较小、受试人群选择差异有关。

AD7c-NTP最早是由麻省总医院的de la Monte教授课题组在晚期AD患者的颞叶脑组织中分离得到并命名的,其表达于神经元的轴突上,能特异性反映大脑神经元的损伤程度^[5]。AD7c-NTP在神经元的异常表达可促进神经炎症及神经元的死亡,从而参与AD的发生。由于AD7c-NTP可通过血-脑脊液屏障并经肾小球滤过排

出,因此,尿液AD7c-NTP水平能准确反映脑脊液中该指标的水平,其或许可作为协助诊断MCI/AD的生物标志物^[6]。JIN等^[31]通过检测1 805名健康人尿液AD7c-NTP水平发现,尿液AD7c-NTP水平不受人口统计学因素及非神经系统常见慢性疾病的影响,说明其作为诊断MCI的生物标志物具有良好的稳定性。朱凤娟等^[8]研究发现,OSAHS患者尿液AD7c-NTP水平明显升高,且与OSAHS病情严重程度密切相关,提示AD7c-NTP可能参与了OSAHS发生发展的过程。本研究结果显示,认知障碍组尿液AD7c-NTP水平高于认知正常组、对照组,提示尿液AD7c-NTP水平可能是OSAHS患者合并认知障碍的影响因素。Spearman秩相关分析结果显示,OSAHS患者尿液AD7c-NTP水平与MoCA量表评分呈负相关,提示尿液AD7c-NTP水平越高,认知功能损伤越严重,与既往研究结果^[32]一致。多因素Logistic回归分析结果显示,尿液AD7c-NTP水平是OSAHS患者合并认知障碍的独立影响因素;且ROC曲线分析结果显示,尿液AD7c-NTP水平诊断OSAHS患者合并认知障碍的AUC为0.716,提示尿液AD7c-NTP水平对OSAHS患者合并认知障碍具有一定诊断价值,这为临床中MCI的早期识别及客观评估提供了新方法。

综上所述,ODI、尿液AD7c-NTP水平升高是OSAHS患者合并认知障碍的危险因素,Ⅲ%升高是OSAHS患者合并认知障碍的保护因素,且尿液AD7c-NTP水平对OSAHS患者合并认知障碍具有一定诊断价值,这有助于临床早期预测OSAHS患者合并认知障碍的风险,并尽早给予相应的干预措施,以延缓疾病进展。但本研究尚存在一定局限性:本研究为单中心研究,样本量小;本研究为横断面研究,未对受试者进行随访;本研究未对受试者性别、年龄进行详细划分。此外,尿液AD7c-NTP水平在MCI及AD中的作用机制尚不明确,仍需进行多中心、大样本量、前瞻性临床及基础研究进一步验证。

作者贡献:郭芋妙进行文章的构思与设计;郭芋妙、康美美进行数据的收集、资料的整理、统计学处理、结果的分析与解释;郭芋妙进行论文的撰写与修订;樊晓军、张连国进行研究的实施及可行性分析;王蓉、聂秀红负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] FRANKLIN K A, LINDBERG E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea [J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7 (8): 1311–1322. DOI: 10.3978/j.issn.2072–1439.2015.06.11.
- [2] BURATTI L, LUZZI S, PETRELLI C, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: an emerging risk factor for dementia [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2016, 15 (6): 678–682. DOI: 10.2174/1871527315666160518123930.
- [3] LENG Y, MCEVOY C T, ALLEN I E, et al. Association of sleep-disordered breathing with cognitive function and risk of cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74 (10): 1237–1245. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.2180.
- [4] 陈阳, 于德华, 杨蓉, 等. 国内外认知功能障碍常用筛查量表及其社区应用 [J]. *中国全科医学*, 2018, 21 (12): 1392–1396, 1401. DOI: 10.3969/j.issn.1007–9572.2018.00.100.
- [5] MONTE S M, GHANBARI K, FREY W H, et al. Characterization of the AD7C-NTP cDNA expression in Alzheimer's disease and measurement of a 41-kD protein in cerebrospinal fluid [J]. *J Clin Invest*, 1997, 100 (12): 3093–3104. DOI: 10.1172/JCI119864.
- [6] GHANBARI H, GHANBARI K, BEHESHTI I, et al. Biochemical assay for AD7C-NTP in urine as an Alzheimer's disease marker [J]. *J Clin Lab Anal*, 1998, 12 (5): 285–288. DOI: 10.1002/(sici)1098–2825(1998)12:5<285:aid-jcla6>3.0.co;2-5.
- [7] 周丽华, 徐武华, 王玉周, 等. 尿AD7C-NTP检测对轻度认知功能障碍诊断价值的Meta分析 [J]. *实用老年医学*, 2019, 33 (5): 497–500. DOI: 10.3969/j.issn.1003–9198.2019.05.022.
- [8] 朱凤娟, 范献良, 冯慧伟, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者尿中AD7c-NTP及血清SAA水平的研究 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2011, 25 (2): 10–12, 15.
- [9] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001–0939.2012.01.007.
- [10] BERRY R B, BUDHIRAJA R, GOTTLIEB D J, et al. 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]. *J Clin Sleep Med*, 2012, 8 (5): 597–619. DOI: 10.5664/jcsm.2172.
- [11] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(五): 轻度认知障碍的诊断与治疗 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98 (17): 1294–1301. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376–2491.2018.17.003.
- [12] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(基层版)写作组. 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.
- [13] PETERSEN R C, DOODY R, KURZ A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment [J]. *Arch Neurol*, 2001, 58 (12): 1985–1992. DOI: 10.1001/archneur.58.12.1985.
- [14] 竺飞燕, 王云玲, 金鑫, 等. 老年中重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的睡眠结构特征与认知障碍的关系研究 [J]. *浙江医学*, 2021, 43 (22): 2422–2425. DOI: 10.12056/j.is

- sn.1006-2785.2021.43.22.2021-908.
- [15] GUNSTAD J, PAUL R H, COHEN R A, et al. Elevated body mass index is associated with executive dysfunction in otherwise healthy adults [J]. *Compr Psychiatry*, 2007, 48 (1) : 57-61. DOI: 10.1016/j.comppsy.2006.05.001.
- [16] 赵阿敏, 黄晓波. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者认知功能障碍及相关影响因素分析 [J]. *陕西医学杂志*, 2020, 49 (8) : 955-959. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2020.08.011.
- [17] LAVIE P, LAVIE L. Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnoea [J]. *J Sleep Res*, 2009, 18 (4) : 397-403. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2009.00754.x.
- [18] YANG X H, LIU H G, LIU X, et al. Thioredoxin and impaired spatial learning and memory in the rats exposed to intermittent hypoxia [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125 (17) : 3074-3080.
- [19] HEYWARD F D, WALTON R G, CARLE M S, et al. Adult mice maintained on a high-fat diet exhibit object location memory deficits and reduced hippocampal SIRT1 gene expression [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2012, 98 (1) : 25-32. DOI: 10.1016/j.nlm.2012.04.005.
- [20] LIU X M, MA Y M, OUYANG R Y, et al. The relationship between inflammation and neurocognitive dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17 (1) : 229. DOI: 10.1186/s12974-020-01905-2.
- [21] 翟曜耀, 刘晓霞, 吴大海, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与焦虑抑郁及认知功能障碍相关研究 [J]. *临床军医杂志*, 2018, 46 (9) : 1008-1010. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2018.09.06.
- [22] MANIACI A, IANNELLA G, COCUZZA S, et al. Oxidative stress and inflammation biomarker expression in obstructive sleep apnea patients [J]. *J Clin Med*, 2021, 10 (2) : E277. DOI: 10.3390/jcm10020277.
- [23] ZHOU L, CHEN P, PENG Y T, et al. Role of oxidative stress in the neurocognitive dysfunction of obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016 : 9626831. DOI: 10.1155/2016/9626831.
- [24] 张永林, 张媛媛, 任寿安, 等. 中青年阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者认知障碍特点及相关因素分析 [J]. *山西医科大学学报*, 2017, 48 (6) : 578-582. DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2017.06.015.
- [25] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.05.020.
- [26] RASMUSSEN M K, MESTRE H, NEDERGAARD M. The glymphatic pathway in neurological disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17 (11) : 1016-1024. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1.
- [27] BUGALHO P, SALAVISA M. Factors influencing the presentation of REM sleep behavior disorder: the relative importance of sex, associated neurological disorder, and context of referral to polysomnography [J]. *J Clin Sleep Med*, 2019, 15 (12) : 1789-1798. DOI: 10.5664/jcsm.8086.
- [28] KIM H, THOMAS R J, YUN C H, et al. Association of mild obstructive sleep apnea with cognitive performance, excessive daytime sleepiness, and quality of life in the general population: the Korean genome and epidemiology study (KoGES) [J]. *Sleep*, 2017, 40 (5) : zsx012. DOI: 10.1093/sleep/zsx012.
- [29] ZHU Y, FENIK P, ZHAN G X, et al. Degeneration in arousal neurons in chronic sleep disruption modeling sleep apnea [J]. *Front Neurol*, 2015, 6 : 109. DOI: 10.3389/fneur.2015.00109.
- [30] 刘奕姝, 谭慧文, 曾尹, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者认知功能与情绪及睡眠结构的关系研究 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25 (11) : 1340-1345, 1350. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.01.603.
- [31] JIN H, GUAN S C, WANG R, et al. The distribution of urinary alzheimer-associated neuronal thread protein and its association with common chronic diseases in the general population [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 65 (2) : 433-442. DOI: 10.3233/JAD-180441.
- [32] 黄妍, 王洁, 张军, 等. 老年血管性痴呆患者血清Lp-PLA2、S100 β 及尿液AD7C-NTP与认知功能的相关性 [J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42 (10) : 1246-1249. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.10.021.

(收稿日期: 2022-01-11; 修回日期: 2022-04-02)

(本文编辑: 崔丽红)