

男性 OSAHS 患者神经认知功能与睡眠结构的相关性

张宇¹, 欧阳若芸², 彭雅婷², 曹玉萍¹

(1.中南大学湘雅二医院精神卫生研究所,长沙410011;2.中南大学湘雅二医院呼吸内科,长沙410011)

【摘要】 目的:探讨男性 OSAHS 患者神经认知功能与睡眠结构的相关性。**方法:**采取病例对照研究,66 名 OSAHS 患者和 38 名年龄、性别、文化程度相匹配的正常对照组分别完成蒙特利尔量表(MoCA)、韦氏成人记忆测验(WMS)、威斯康辛卡片分类测验(WCST)、Stroop 色词测验(SCWT)及 Epworth 嗜睡量表(EES)的评估,并完成整夜多导睡眠描记检查(PSG)。**结果:**OSAHS 组 MoCA、WMS、WCST、SCWT 各项分值与对照组的差异均具有显著性($P < 0.05$ 或 0.001)。OSAHS 组 EES 分值高于对照组,睡眠效率、NREM 2 期和 REM 期百分比明显低于对照组,进入 REM 睡眠时间也明显短于对照组($P < 0.05-0.01$)。睡眠效率降低、觉醒次数增多、NREM4 和 REM 期睡眠缩短,以及进入 REM 睡眠时间缩短均与 OSAHS 患者神经认知功能损害显著相关。**结论:**OSAHS 患者的认知功能存在广泛损害,且与其睡眠结构异常密切相关。

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;神经认知功能;睡眠结构

中图分类号: R395.2

DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2017.02.004

Neurocognitive Function and Sleep Structure in Male Patients with OSAHS

ZHANG Yu¹, OUYANG Ruo-yun², PENG Ya-ting², CAO Yu-ping¹

¹Mental Health Institute, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China;

²Department of Respiration Medicine, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

【Abstract】 Objective: To explore the correlation between neurocognitive function and sleep structure in male patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome(OSAHS). **Methods:** 66 OSAHS male patients and 38 controls matched for age, gender and educational level were recruited using case-control study design. Montreal cognitive assessment scale(MoCA), Wechsler adult memory scale(WMS), Wisconsin Card Sorting Test(WCST), Stroop color-word test(SCWT), Epworth sleepiness scale(ESS) and overnight polysomnography test(PSG) were administered and analyzed. **Results:** OSAHS patients exhibited significant deficits in MoCA, WMS, WCST and SCWT performance. Compared with controls, OSAHS patients in EES score was significantly higher, while sleep efficiency, time ratio of non-rapid eye movement(NREM) 2 sleep and rapid eye movement(REM) sleep in patients were significantly lower, and latency of REM was significantly shorter($P < 0.05-0.01$). The neurocognitive impairment in OSAHS patients is significantly associated with lower sleep efficiency. **Conclusion:** The patients with OSAHS have widespread neurocognitive dysfunctions, which is associated with sleep structure.

【Key words】 Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome(OSAHS); Neurocognition; Sleep structure

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome, OSAHS)作为一种睡眠障碍性疾病,主要临床表现为睡眠期间反复发生上气道完全或部分塌陷进而导致间歇性缺氧和睡眠片段化^[1]。OSAHS 的发病率约 2%-4%^[2],男性明显多于女性,随着我国人口老龄化和肥胖问题的日趋严重,其发病率还呈现上升趋势。研究表明,OSAHS 患者合并广泛的认知功能损害^[3]和抑郁障碍^[4]。本研究拟探讨男性 OSAHS 患者认知功能受损与睡眠结构的相关性,为尽早预防和延缓患者认知功能障碍的发生及其进展提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

通讯作者:曹玉萍 caoyp001@163.com

OSAHS 组为 2013 年 10 月至 2014 年 10 月就诊于中南大学湘雅二医院呼吸内科和头痛失眠门诊及病房的成年男性 OSAHS 患者。入组标准:①符合国内 OSAHS 诊断标准^[5];②系首次诊断,且未经治疗;③排除上气道阻力综合征或其他睡眠疾患,既往无脑、肾、肝、血液、内分泌及生殖系统疾病病史;④没有使用激素、安眠药、镇静剂、精神类药物或烟草等;⑤无过度饮酒史($>80\text{g/d}$);⑥没有色盲、色弱,且既往未曾接受过类似的神经心理测评。

以年龄、性别、受教育程度,及体重指数(BMI)为匹配条件选取对照组。来源于中南大学湘雅二医院职工和体检中心的健康志愿者。

所有受试者均对该研究知情且同意,且研究方案经过中南大学湘雅二医院伦理委员会批准同意。

1.2 研究方法

1.2.1 神经认知功能检测 在安静的睡眠实验室

内对受试者进行认知功能评定。检查者为经培训的硕士研究生,所有受试者要求与本试验相关认知功能检查配合良好,且均按相同顺序进行,检测时间限定在2小时内完成。

(1)蒙特利尔量表(Montreal cognitive assessment scale, MoCA):评估整体认知功能,包括了注意与集中、执行功能、记忆、言语、视结构机能、抽象思维、计算和定向力等8个认知领域的11个检查项目。总分30分,大于或等于26分正常,评定时间为10分钟。

(2)韦氏成人记忆测验(Wechsler adult memory scale, WMS):由龚耀先主持修订^[6],选用城市甲式。本试验选取以下四项分测验进行检查:①图片回忆:用于检测视觉记忆,要求受试者看20张黑白图片,记忆时间1分半钟,要求受试者把记住的图片名称讲出来,以正确的个数计分,最高分为20分。②视觉再生:用于检测视空间记忆,要求受试者看3张不同的卡片,每张卡片记忆时间10秒钟,要求受试者在记录纸上默画出卡片上的图形,最高14分。③理解记忆:用于检测听觉记忆,要求受试者听两个小故事,听完后受试者立即回忆故事内容,以回忆故事内容个数计分,共17分。④数字广度顺背和倒背:用于检测工作记忆和执行功能,顺背要求受试者跟随主试者念一串数字,数字个数会逐渐增加,最高11位;倒背要求倒叙念出听到的数字,最高9位。以回忆的数字个数计分。

(3)威斯康辛卡片分类测验(Wisconsin card sorting test, WCST):用于检测执行功能(转换)和灵活性。以正确数、持续错误数和完成分类数计分^[7]。

(4)Stroop词色测验:用于测验执行功能(抑制)和注意力,以完成时间计分。测验分为两步,第一步呈现卡片A,由4中不同颜色(黄、红、蓝和绿)的“X”符号组成,要求受试者尽量快而正确地读出颜色名称;第二步呈现卡片B,将上述4种颜色字用4种不同颜色印刷,要求尽量快而正确地读出文字的颜色名称,而非文字意义。观察指标为完成每张卡片的耗时数,Stroop干扰时间为两张卡片的耗时数之差。

1.2.2 Epworth嗜睡量表(Epworth sleepiness scale, ESS) 评估受试者日常生活状态下的主观嗜睡情况,了解患者在8种情况下发生瞌睡的可能性。采用0-3分的四级评分,0分表示从不瞌睡,1分表示有时发生瞌睡,2分为经常发生瞌睡,3分为极易发生瞌睡,总分为0-24分,得分越高说明嗜睡程度越重。ESS评分大于10分即提示有日间过度嗜睡。

1.2.3 PSG检查 所有受试者均在湘雅二医院呼吸内科睡眠室进行多导睡眠监测。使用32导睡眠多导监测仪(S400,美国embla公司)监测。睡眠分期根据 Rechtschaffen and Kales^[8]制定的标准。

1.2.4 统计方法 应用SPSS 19.0进行t检验、Mann-Whitney U检验,以及偏相关分析。

2 结 果

2.1 入组情况

在就诊的83例OSAHS患者中,共66名患者符合入组标准。排除原因包括:夜班工作(7例)、近期服用降血脂药物(3例)、抑郁自评量表判断有抑郁症状(2例)、拒绝神经认知功能检查(1例)、色盲(1例)及无特殊原因不愿参加本研究(3例)。66例入组OSAHS患者中,轻度6例,中度7例,重度53例。健康对照组38例。

2.2 两组一般情况比较

OSAHS组年龄 42.21 ± 11.32 (岁)、受教育年限 11.47 ± 4.25 (年)、BMI 25.86 ± 9.04 (kg/m²);对照组年龄 44.14 ± 9.26 (岁)、受教育年限 11.57 ± 3.56 (年)、BMI 24.66 ± 2.76 (kg/m²),两组年龄、教育年限、BMI差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 OSAHS组与对照组认知功能比较

	OSAHS组 (n=66)	对照组 (n=38)	P
MoCA	22.53±2.98	28.05±1.11	0.000 ^a
图片回忆	11.88±2.71	15.71±1.66	0.000 ^a
视觉再生	9.08±2.18	12.56±1.26	0.000 ^a
理解记忆	10.90±1.91	13.75±1.72	0.000 ^a
顺背	7(6-8)	8(7.81-8)	0.000 ^b
倒背	4(3-4)	5(5-6)	0.000 ^b
Stroop干扰时间	44.85±13.8	18.20±9.52	0.000 ^a
WCST完成测试数	48	48	
WCST正确数	28.24±6.23	36(32-37.52)	0.000 ^b
WCST持续错误数	12.42±4.88	7(6-9)	0.000 ^b
WCST随机错误数	6.68±3.07	5.15±2.19	0.025 ^a
WCST分类数	3.53(2-4.31)	5(4-6)	0.000 ^b

注: MoCA=蒙特利尔认知评估量表, WCST=威斯康辛卡片分类测验, ^at检验, ^bMann-Whitney U检验

2.3 两组认知功能比较

与对照组比较, OSAHS组在蒙特利尔量表, 图片回忆、视觉再生、理解记忆、顺背、倒背, 威斯康辛卡片分类测验, 以及Stroop词色测验中均表现较差, 差异均具有统计学意义($P_s < 0.01$)。OSAHS患者组中有54例出现轻度认知损害(Mild cognitive impairment, MCI), MCI人数与对照组的比例为82% v.s.

0%。在威斯康辛卡片分类测验中,在完成相同卡片测试数的前提下,OSAHS组具有更高的持续错误数和随机错误数($P<0.05$ 或 0.01),以及更低的正确数和分类数($P<0.01$)。见表1。

2.4 两组日间嗜睡与睡眠结构参数比较

OSAHS组EES分值明显高于对照组($P<0.01$),睡眠效率、NREM 2期和REM期百分比明显低于对照组,进入REM睡眠时间也明显短于对照组($P<0.05-0.01$)。见表2。

2.5 OSAHS患者的认知功能与睡眠结构参数的相关分析

采用偏相关分析,在矫正年龄和教育年限因素后,OSAHS组的蒙特利尔认知评估分值与日间嗜睡分值呈显著负相关,与睡眠效率、NREM4期和REM期呈显著正相关。韦氏成人记忆测验中,图片测验和再生测验均与觉醒次数呈显著负相关;理解测验与NREM 4期正相关($P<0.05$);顺背测验与进入REM睡眠时间、NREM 2期均呈正相关;Stroop色词

测验与睡眠效率、REM期均呈显著负相关。威斯康辛卡片分类测验中,持续错误和随机错误数均与REM期均呈显著负相关,持续错误还与进入REM睡眠时间呈显著负相关。见表3。

表2 OSAHS组与对照组日间嗜睡与睡眠结构比较(M±SD)

	OSAHS组 (n=66)	对照组 (n=38)	P
EES	10.38±4.13	4.57±1.51	0.000
睡眠总时间(min)	513.9±63.7	496.1±13.4	0.467
睡眠效率(%)	62.92±18.29	86.41±18.39	0.003
进入深睡眠时间(min)	29.20±34.51	34.58±30.52	0.719
进入REM睡眠时间(min)	169.98±148.11	330.00±204.74	0.023
NREM 1期%	8.49±9.72	14.63±6.88	0.116
NREM 2期%	30.48±19.00	46.89±13.20	0.025
NREM 3期%	7.49±5.88	7.12±2.72	0.871
NREM 4期%	13.01±6.37	12.57±6.36	0.625
REM%	14.95±4.68	20.34±1.76	0.004

注: EES = Epworth嗜睡量表评估, NREM % = 非眼球快速运动睡眠(NREM)占总睡眠时间的百分率, REM% = 眼球快速运动睡眠(REM)占总睡眠时间的百分率,下同。

表3 OSAHS患者的认知功能与睡眠结构的相关性(r)

	ESS	睡眠 总时间	睡眠 效率	觉醒 次数	进入深 睡眠时间	进入REM 睡眠时间	N1%	N2%	N3%	N4%	REM%
MoCA	-0.341**	-0.028	0.424**	0.019	0.14	0.144	-0.229	0.295	0.081	0.439**	0.499**
图片回忆	0.185	-0.173	-0.067	-0.426**	0.185	-0.102	-0.236	0.108	-0.238	0.146	-0.249
视觉再生	-0.078	-0.099	0.101	-0.506**	0.028	0.101	-0.271	0.186	-0.123	0.139	-0.039
理解记忆	-0.206	-0.031	0.240	-0.368	-0.138	0.015	-0.065	0.057	0.025	0.376*	0.155
顺背	-0.174	-0.091	0.210	-0.264	-0.081	0.394*	-0.289	0.320*	-0.267	0.251	0.185
倒背	-0.247	-0.118	0.209	-0.152	-0.053	0.242	-0.185	0.268	-0.167	0.182	0.213
Stroop	0.284	0.006	-0.439**	-0.270	0.062	-0.001	-0.243	-0.095	-0.172	-0.033	-0.636**
WCST:											
正确数	0.108	0.141	-0.209	0.154	-0.084	0.251	-0.017	-0.293	0.173	0.087	0.185
持续错误	0.300*	0.217	-0.184	-0.059	0.162	-0.199	0.017	0.046	-0.042	-0.211	-0.631**
随机错误	0.223	0.205	-0.204	0.259	0.001	-0.321*	0.018	-0.230	0.165	-0.209	-0.344**

注: MoCA = 蒙特利尔认知评估量表, Stroop = Stroop色词测验, WCST = 威斯康辛卡片分类测验, N% = NREM 占总睡眠时间的百分率, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

3 讨 论

OSAHS作为发病机制尚未明确的一种睡眠紊乱疾病,影响患者的认知功能^[9]。OSAHS患者的认知功能主要分为四个独立的区域^[10]:智力、记忆力、注意力及执行功能。本研究使用蒙特利尔量表评估OSAHS患者整体的认知功能情况,发现OSAHS患者中轻度认知功能障碍较为常见,达82%,而对照组无一例发生。韦氏记忆测验发现OSAHS患者的视觉记忆、视空间记忆、听觉记忆,以及工作记忆和执行功能全面差于对照组。进一步使用威斯康辛卡片分类测验检测执行功能(转换)和灵活性,发现OSAHS

患者持续错误数明显升高,正确数和完成分类数明显降低。在电脑即时提示上一次分类属性错误的情况下,OSAHS患者仍然继续根据错误的属性进行分类,难以定势转换成另一分类原则,这可能与OSAHS患者的心理转换能力受损,心理灵活性下降有关。本研究还显示,OSAHS患者在卡片的阅读速度方面存在缺陷,与对照组相比,OSAHS患者Stroop干扰时间较长。这可能与OSAHS患者抑制控制能力受损、语言流畅性较差及注意力降低有关,与国外研究结果一致^[11]。研究发现,OSAHS患者中夜间血氧水平的下降会导致患者白天情绪不稳定,对患者认知功能造成损伤,机制可能与低氧再氧合导致的

氧化连锁反应相关^[12]。国外相关研究也证实,血氧水平的下降会使脑中与学习记忆相关的递质传递受到影响,从而导致认知功能受损^[13]。

OSAHS可改变睡眠结构,导致睡眠障碍的发生。国际上根据睡眠脑电、眼球运动和肌肉张力情况将睡眠分为NREM期和REM期。NREM期又可分1~4期,依次为入睡期、浅睡期、中度睡眠期和深度睡眠期,其中3、4期也常被称为深睡眠期。NREM睡眠之后进入REM期,整个睡眠期间不断循环。本研究显示,与对照组比较,OSAHS患者的睡眠效率明显降低、NREM 2期百分比明显低于对照组,由于睡眠效率低,导致OSAHS患者日常生活状态下的主观嗜睡程度明显高于对照组。当然,还应考虑到OSAHS患者的睡眠结构还受其年龄的影响^[14]。此外,OSAHS患者REM期百分比明显减低,进入REM睡眠时间也明显短于对照组。有研究显示,REM睡眠(特别是第一个REM睡眠期)潜伏期缩短,多见于内源性抑郁^[15],推测这可能也是OSAHS患者易伴发抑郁症状的因素之一。

人一生中约有1/3的时间在睡眠,保持良好的睡眠可改善大脑的认知功能并减缓与年龄相关的认知功能减退^[16]。OSAHS患者长期的睡眠障碍势必会影响其认知功能。而认知功能可能与年龄、性别和文化程度有关^[17],因此,本研究采用偏相关分析,在控制了年龄和教育年限因素后发现,睡眠效率低、觉醒次数多,以及NREM4期睡眠及REM睡眠减少均与OSAHS患者的认知功能受损显著相关。OSAHS患者整体认知功能与深睡眠减少和REM睡眠减少有关,记忆障碍与夜间睡眠的觉醒次数增多有关,执行功能和脑力灵活性下降主要与REM期减少,以及进入REM睡眠时间缩短有关。有研究也显示,轻度认知损害与REM睡眠比值降低相关^[9]。目前,经鼻持续气道正压通气(CPAP)是改善通气治疗OSAHS的首选方法,可有效改善睡眠结构,增加慢波睡眠及REM睡眠^[14]。鉴于某些新型抗抑郁药对抑郁症患者的睡眠结构有调节作用^[15,18],这些药物是否能选择性地推广至OSAHS患者,以早期协同改善睡眠结构,有效改善患者的认知功能,尚需进一步临床研究。

参 考 文 献

- 1 Lal C, Strange C, Bachman D. Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Chest*, 2012, 141(6): 1601-1610
- 2 Ip MS, Lam B, Tang LC, et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. *Chest*, 2004,

- 125(1): 127-134
- 3 Saunamaki T, Himanen SL, Polo O, et al. Executive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Neurol*, 2009, 62(4): 237-242
- 4 何萍萍,张丽,刘胜男,等.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与抑郁症相关性. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2012, 5(1): 29-32
- 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). *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(1): 9-12
- 6 龚耀先,江达威,邓君林,等.修订韦氏记忆量表. *湖南医科大学*, 1989. 88
- 7 刘哲宁. Wisconsin卡片分类测验的临床运用. *国外医学·精神病学分册*, 1999, 1: 7-10
- 8 Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Washington DC: US Government Printing Office, US Public Health Service, 1968
- 9 He Y, Chen R, Wang J, et al. Neurocognitive impairment is correlated with oxidative stress in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Respir Med*, 2016, 120: 25-30
- 10 Sateia MJ. Neuropsychological impairment and quality of life in obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med*, 2003, 24(2): 249-259
- 11 Hrubos-Strom H, Nordhus IH, Einvik G, et al. Obstructive sleep apnea, verbal memory, and executive function in a community-based high-risk population identified by the Berlin Questionnaire Akershus Sleep Apnea Project. *Sleep Breath*, 2012, 16(1): 223-231
- 12 陈锐,黄隽英,熊康平.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的睡眠障碍. *中华神经科杂志*, 2009, 42: 165-168
- 13 Row BW. Intermittent hypoxia and cognitive function: implications from chronic animal models. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 618: 51-67
- 14 郭东英,彭辉,冯媛,等.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与年龄对睡眠结构的影响. *南方医科大学学报*, 2015, 6: 922
- 15 Wang YQ, Li R, Zhang MQ, et al. The neurobiological mechanisms and treatments of REM sleep disturbances in depression. *Current Neuropharmacology*, 2015, 13: 543-553
- 16 Scullin MK, Bliwise DL. Sleep, cognition, and normal aging: integrating a half century of multidisciplinary research. *Perspect Psychol Sci*, 2015, 10(1): 97-137
- 17 Mooring RG, Schinka JA, Mortimer JA, et al. Normative data for elderly African Americans of the Stroop color and word test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2003, 607: 1-11
- 18 王占敏,宓为峰,肖静波,等.新型抗抑郁药对抑郁症患者睡眠影响的多导睡眠图研究. *临床精神医学杂志*, 2013, 23(3): 210-211

(收稿日期:2017-01-15)