

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.11.011

文章编号: 1005-8982 (2019) 11-0059-05

新进展研究·论著

NO/ET-1 比值及 Hcy 水平与 OSAHS 患者认知功能障碍的相关性分析*

朱晓颖¹, 崔紫阳¹, 刘聪辉², 戈艳蕾¹, 陈前程¹, 张嘉宾¹,
张倩¹, 李洪力¹, 张海芳¹, 王袁¹, 王红阳¹, 李建³

(华北理工大学附属医院 1.呼吸科, 2.内分泌科, 3.超声科, 河北唐山 063000)

摘要: 目的 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)和一氧化氮(NO)与内皮素-1(ET-1)比值对阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者认知功能障碍的诊断效能,为干预 OSAHS 患者并发认知功能障碍提供新的临床依据。**方法** 选取 OSAHS 患者 86 例(OSAHS 组)及健康体检者 50 例(对照组)。OSAHS 组患者又分为认知障碍组和认知正常组。比较两组血清 Hcy 及 NO/ET-1 水平,应用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估 OSAHS 组轻度认知功能障碍发生情况,分析 OSAHS 组患者血清 Hcy、NO/ET-1 水平与认知功能的相关性。**结果** OSAHS 伴认知障碍患者血清 Hcy 水平高于认知正常组,NO/ET-1 水平低于认知正常组($P < 0.05$)。OSAHS 认知障碍组呼吸暂停低通气指数(AHI)、睡眠时间高于认知正常组,最低动脉血氧饱和度(LSaO₂)低于认知正常组($P < 0.05$)。MoCA 评分与 AHI、睡眠时间呈负相关,与 LSaO₂ 呈正相关。血清 Hcy 水平与 MoCA 总分及其亚项得分均呈负相关($P < 0.05$),NO/ET-1 与 MoCA 总分及其亚项得分均呈正相关($P < 0.05$),Hcy 与 NO/ET-1 呈负相关($P < 0.05$)。血清 Hcy 及 NO/ET-1 水平预测 OSAHS 患者认知功能障碍的 ROC 曲线下面积分别为 0.708 (95% CI: 0.599, 0.816)、0.739 (95%CI: 0.618, 0.859)。**结论** 血清 Hcy、NO/ET-1 是 OSAHS 患者认知功能障碍形成的影响因素,Hcy 水平与认知损害程度呈负相关,NO/ET-1 与认知损害程度呈正相关。

关键词: 阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征/呼吸暂停;蒙特利尔认知量表;认知功能;同型半胱氨酸;内皮素 1;一氧化氮

中图分类号: R766

文献标识码: A

Effect of NO/ET-1 and Hcy on cognitive impairment in OSAHS patients*

Xiao-ying Zhu¹, Zi-yang Cui¹, Cong-hui Liu², Yan-lei Ge¹, Qian-cheng Chen¹, Jia-bin Zhang¹,
Qian Zhang¹, Hong-li Li¹, Hai-fang Zhang¹, Yuan Wang¹, Hong-yang Wang¹, Jian Li³
(1. Department of Respiratory Medicine, 2. Department of Endocrinology, 3. Department of
Ultrasonography, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital,
Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of Hcy and NO/ET-1 on cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods** Totally 86 patients with OSAHS (OSAHS group) and 50 healthy controls (control group) were selected. The levels of serum Hcy and ratio of NO/ET-1 were determined. The Montreal cognitive assessment scale was used to evaluate the incidence of mild cognitive

收稿日期: 2018-12-03

*基金项目: 2017 年河北省医学重点研究课题 (No: 20170915)

[通信作者] 戈艳蕾, E-mail: 495732196@qq.com

impairment. Correlation between the level of serum Hcy or NO/ET-1 and cognitive function was analyzed. **Results** The level of serum Hcy in patients with OSAHS was increased while NO/ET-1 was decreased when compared with those in normal control group ($P < 0.05$). The AHI and sleep time in OSAHS group were higher while LSaO₂ was lower significantly compared with those in normal group ($P < 0.05$). MoCA score was negatively correlated with AHI, sleep time and serum Hcy ($P < 0.05$). MoCA score was positively correlated with LSaO₂ and NO/ET-1 ($P < 0.05$). Cut-off point of ROC curve of serum Hcy and NO/ET-1 for prediction of cognitive impairment in COPD patients were 0.708 (95% CI: 0.599, 0.816) and 0.739 (95% CI: 0.618, 0.859), respectively. **Conclusions** Serum Hcy and NO/ET-1 may be independent prognostic factors for cognitive impairment in OSAHS patients.

Keywords: obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome/apnea; montreal cognitive assessment; cognitive function; homocysteine; Endothelin-1; NO

阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 是一种常见的表现为反复发作的睡眠呼吸暂停和夜间间歇性低氧为特征的严重的睡眠呼吸疾病, 其可单独作为卒中的危险因素, 且进一步加重大脑神经细胞损伤, 引起认知功能障碍^[1-2]。而血清同型半胱氨酸 (Homocysteine, Hcy) 作为一种含巯基的氨基酸, 能引起大鼠视空间、海马信号和神经可塑性的改变^[3], 故考虑与认知功能有关。内皮素-1 (Endothelin-1, ET-1) 及一氧化氮 NO 作为血管活性物质, 两者相互作用, 从而保证血管收缩功能, 但内皮受到损伤时, 两者释放异常, 比值失衡, 继而诱发一系列应激反应, 但目前对于 NO/ET-1 比值及 Hcy 水平与 OSAHS 患者认知功能障碍的关系尚无明确报道。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2014 年 1 月—2016 年 1 月华北理工大学附属医院 OSAHS 患者 86 例 (OSAHS 组)。其中, 男性 49 例, 女性 37 例; 年龄 44 ~ 88 岁, 平均 (65.12 ± 6.35) 岁。纳入标准: 参照中华医学会呼吸病学分会制定的 OSAHS 诊断指南 (2011 年修订版), 每晚 7 h 的睡眠中, 呼吸暂停及低通气的次数 ≥ 30 次或 ≥ 5 次/h; 同时符合相关临床症状, 打鼾、睡眠结构紊乱、尿液增多等^[1-2]。认知障碍的诊断标准为: ①认知功能下降; ②日常基本能力正常, 但使用复杂工具的日常能力可以有轻微损害; ③排除已进展至痴呆阶段。同时满足上述 3 条, 并通过可操作性的客观指标予以量化。排除标准: ①患有痴呆、严重心脑血管疾病、肾脏疾病; ②支气管哮喘、肺间质纤维化、肺栓塞、肺部及其他部位肿瘤史; ③接受过干预认知功能药物或常年酗酒及滥用毒麻药品的患者; ④存在沟通障碍文化程

度过低者; 征得上述患者同意并签署知情同意书。通过蒙特利尔评估量表 (Montreal cognitive assessment, MoCA) 对 OSAHS 患者进行认知功能评分, 分为 2 个亚组。得分 <26 分者为认知障碍组, 其中, 男性 22 例, 女性 18 例; 年龄 (66.12 ± 3.98) 岁; 得分 26~30 分者为认知正常组。其中, 男性 24 例, 女性 22 例; 年龄 (62.12 ± 4.10) 岁。选取同期门诊健康体检者 50 例作为对照组。其中, 男性 25 例, 女性 25 例; 年龄 (61.78 ± 6.82) 岁。所有受试者性别、年龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 血清 NO/ET-1 比值及 Hcy 水平检测

采用酶联免疫吸附法检测两组血清 NO、ET-1 及 Hcy 水平, 试剂盒购自天津瀚阳生物技术有限公司, 批内、批间变异系数 <10%。

1.3 认知功能障碍评定

通过 MoCA 评分评测患者的认知功能, 得分 <26 分诊断为认知障碍 (对受教育年限 <9 年者, 需在原得分基础上增加 1 分以校正得分)。MoCA 评估量表认知领域涉及视空间执行功能、语言、命名、定向力、注意力、延迟回忆、抽象力, 对轻度认知功能障碍有高度敏感性^[4]。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两两比较采用 t 检验, 多组间比较采用方差分析, 进一步两两比较采用 LSD- t 检验, 相关性分析采用 Pearson 法, 绘制 ROC 曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 Hcy 和 NO/ET-1 水平比较

OSAHS 组及其亚组与对照组 NO/ET-1 及 Hcy 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。OSAHS 组 Hcy

高于对照组, NO/ET-1 低于对照组。OSAHS 患者认知障碍组与认知正常组 NO/ET-1 和 Hey 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), OSAHS 认知障碍组 Hey 高于认知正常组, NO/ET-1 低于认知正常组。见表 1。

表 1 各组血清 NO/ET-1 和 Hey 浓度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NO/ET-1	Hey/ ($\mu\text{mol/L}$)
OSAHS 组	86	1.93 ± 0.41 ¹⁾	26.52 ± 4.09 ¹⁾
认知障碍组	40	0.73 ± 0.34 ²⁾	30.34 ± 4.72 ²⁾
认知正常组	46	3.32 ± 0.42 ¹⁾	23.22 ± 3.68 ¹⁾
对照组	50	4.98 ± 0.59	11.66 ± 0.71
F 值		60.353	40.309
P 值		0.000	0.000

注: 1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与认知正常组比较, $P < 0.05$

2.2 各组 MoCA 评分比较

OSAHS 组及其亚组与对照组 MoCA 总分及其各亚项得分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。OSAHS 组与对照组 MoCA 总分及其各亚项 (除抽象及延迟回忆得分) 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), OSAHS 组低于对照组。OSAHS 患者认知正常组与对照组 MoCA 总分及其各亚项得分 (除命名亚项) 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), OSAHS 患者认知正常亚组均低于对照组。OSAHS 患者认知障碍组与认知正常组 MoCA 总分及其各亚项得分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), OSAHS 认知障碍组低于认知正常组。见表 2。

2.3 OSAHS 患者各亚组临床指标比较

OSAHS 认知障碍组与认知正常组的睡眠时间、呼吸暂停低通气指数 (AHI) 水平及最低动脉血氧饱

表 2 各组 MoCA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	视空间执行能力	命名	注意力	语言能力	抽象	延迟回忆	定向	总分
OSAHS 组	86	3.01 ± 1.58 ¹⁾	2.22 ± 0.86 ¹⁾	4.21 ± 1.53 ¹⁾	2.55 ± 0.41 ¹⁾	1.58 ± 0.61	3.11 ± 1.08	4.99 ± 1.12 ¹⁾	21.40 ± 5.89 ¹⁾
认知障碍组	40	1.73 ± 1.25 ²⁾	1.62 ± 0.98 ²⁾	2.31 ± 1.09 ²⁾	2.61 ± 0.50 ²⁾	1.43 ± 0.89 ²⁾	2.16 ± 1.01 ²⁾	4.69 ± 1.66 ²⁾	17.13 ± 4.53 ²⁾
认知正常组	46	4.39 ± 0.72 ¹⁾	2.79 ± 0.39	5.69 ± 0.41 ¹⁾	2.98 ± 0.09 ¹⁾	1.87 ± 0.15 ¹⁾	3.62 ± 0.91 ¹⁾	5.63 ± 0.36 ¹⁾	26.98 ± 1.20 ¹⁾
对照组	50	3.12 ± 1.04	2.80 ± 0.45	5.84 ± 0.37	2.88 ± 0.33	1.78 ± 0.51	3.10 ± 1.23	5.86 ± 0.35	25.46 ± 2.41
F 值		88.093	43.982	298.094	21.981	13.020	17.288	30.011	138.039
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: 1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与认知正常组比较, $P < 0.05$

和度 (LSaO₂) 比较, 采用 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), OSAHS 认知障碍组睡眠时间、AHI 均高于认知正常组, LSaO₂ 低于认知正常组。见表 3。

2.4 MoCA 总分与临床指标相关性分析

Pearson 相关分析显示, OSAHS 合并认知障碍患者 MoCA 总分与睡眠时间、AHI 呈负相关, 与 LSaO₂ 呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 OSAHS 亚组间临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	睡眠时间/h	AHI/(次/h)	LSaO ₂ /%
认知障碍组	40	11.28 ± 1.86	35.20 ± 5.22	80.55 ± 3.08
认知正常组	46	8.24 ± 0.68	1.84 ± 0.63	97.84 ± 0.92
t 值		6.322	10.621	3.090
P 值		0.000	0.000	0.000

表 4 MoCA 总分与临床指标相关性分析

指标	睡眠时间		AHI		LSaO ₂	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
MoCA 总分	-0.518	0.003	-0.825	0.000	0.499	0.002

2.5 血清 Hcy 和 NO/ET-1 与 MoCA 总分及其各亚项得分相关性分析

Pearson 相关分析显示, OSAHS 合并认知障碍患者血清 Hcy 与 MoCA 总分及其亚项得分均呈负相关; NO/ET-1 与 MoCA 总分及其亚项得分均呈正相关, 且 Hcy 与 NO/ET-1 呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.6 OSAHS 伴认知障碍患者血清 Hcy 及 NO/ET-1 水平预测认知功能障碍的 ROC 曲线

以 MoCA 量表总分 < 26 分为标准判定患者存在认知功能障碍。以此为标准, 绘制血清 Hcy 水平预测 OSAHS 患者认知功能障碍的 ROC 曲线下面积为 0.708 (95% CI : 0.599, 0.816), 其敏感性和特异性分别为 0.725 和 0.630。绘制血清 NO/ET-1 水平预测 OSAHS 患者认知功能障碍的 ROC 曲线下面积为 0.739 (95% CI : 0.618, 0.859), 其敏感性和特异性分别为 0.700 和 0.870。见表 6 和图 1。

表 5 血清 Hcy 和 NO/ET-1 与 MoCA 总分及其各亚项得分相关性分析

指标	Hcy		NO/ET-1		指标	Hcy		NO/ET-1	
	r 值	P 值	r 值	P 值		r 值	P 值	r 值	P 值
MoCA 总分	-0.703	0.000	0.705	0.000	抽象	-0.301	0.000	0.569	0.000
视空间执行能力	-0.291	0.003	0.432	0.000	延迟回忆	-0.368	0.000	0.409	0.000
命名	-0.479	0.000	0.688	0.000	定向	-0.685	0.000	0.776	0.000
注意力	-0.659	0.000	0.723	0.000	NO/ET-1	-0.201	0.030	-	-
语言能力	-0.452	0.000	0.621	0.000					

表 6 OSAHS 伴认知障碍患者血清 Hcy 及 NO/ET-1 水平的 ROC 曲线分析参数

变量	临界值	曲线下面积	敏感性	特异性	95% CI	
					下限	上限
Hcy	22.55	0.708	0.725	0.630	0.599	0.816
NO/ET-1	1.35	0.739	0.700	0.870	0.618	0.859

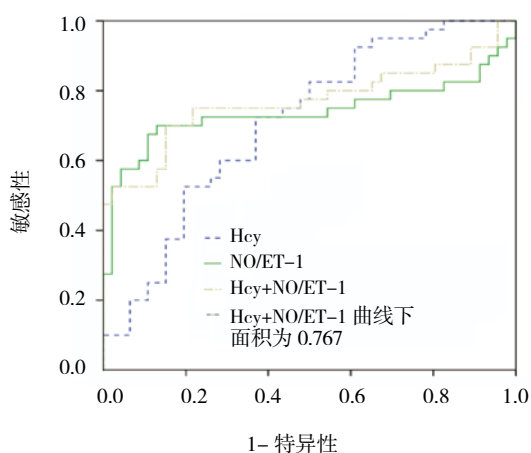


图 1 血清 Hcy、NO/ET-1 及联合因子的 ROC 曲线

3 讨论

OSAHS 患者常因睡眠过程中反复发生上气道完全或不完全阻塞而引起反复发作的睡眠呼吸暂停和夜间间歇性低氧, 临床常表现为睡眠结构紊乱, 如白天嗜睡、浅睡眠及觉醒增加、深睡眠减少等^[1-2]。而反

复缺氧-复氧可导致炎症因子的聚集与活化, 国外研究表明, 大量促炎因子的释放可直接或间接引起血管内皮损伤, 从而激活大脑变性, 引发认知障碍^[5], 此外间断缺氧还可引发氧化应激反应, 导致体内氧自由基不能及时清除, 从而对各组织及细胞产生毒性作用^[6-8]。

Hcy 是甲硫氨酸的中间产物, 已经被认为是脑卒中、认知障碍等危险因素^[9-10], 分析机制如下: ① Hcy 可通过减低 NO 生物效应导致内皮功能失调, 引发血管损伤; ②降低抗凝血酶活性, 促进血小板黏附聚积, 还可通过破坏血管结构导致脂质紊乱, 从而导致血栓生成, 进而促进动脉粥样斑块形成^[11-12]; ③通过动员细胞内钙释放, 增强细胞对神经毒性损伤的敏感性, 放大细胞损伤效应^[13]; ET-1 作为体内缩血管物质, 当机体发生氧化应激反应时, 可大量生成, 其一方面通过作用于神经细胞, 刺激兴奋性氨基酸释放从而导致钙内流引起细胞凋亡^[14], 另一方面可通过加重炎症反应及促进花生四烯酸代谢产生大量氧自由基从而加重脑损伤, 相关研究表明, ET-1 浓度变化与

脑白质受损害的严重程度及脑皮质的受损范围具有一定的相关性^[15], 且向大鼠海马内注射 ET-1 可引起癫痫样行为, 进一步验证其可能与认知损害相关^[16]。NO 作为体内舒血管物质, 其可通过舒张脑血管, 改善脑部血流灌注, 还可通过抑制单核细胞与内皮细胞黏附, 保护血管内皮, 另外 NO 可抑制内皮素缩血管作用减轻血管内皮损害^[17], 因此可以看出 NO 与 ET-1 存在拮抗作用, 当血管内皮受损时, 两种物质有时变化程度并不一致, 因此两者比值更能有效反应血管内皮受损情况, 从而更准确反应认知情况。本研究通过分析得出, Hcy 及 NO/ET-1 均与 OSAHS 患者认知障碍相关, 均具有较高敏感性, 但 NO/ET-1 的特异性略高于 Hcy, 且两者之间亦存在一定相关性, 通过联合 ROC 曲线分析, 两者联合应用对 OSAHS 患者认知功能障碍的诊断效能更优。

综上所述, Hcy 及 NO/ET-1 均可在一定程度上反映 OSAHS 患者认知障碍的程度, 且两者联合应用效果更佳, 故在 OSAHS 患者 (尤其是针对量表检测不能配合或不能量表检测者) 进行认知障碍筛查时, 除通过认知量表评分外, 还可联合血清 Hcy、NO/ET-1 水平进行判断, 此外, 本文进一步阐明 OSAHS 患者认知障碍的危险因子, 临床医师应提高警惕性, 以便早期干预。

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] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南 (2011 修订版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(1): 9-12.
- [3] ALGAIDI S A, CHRISTIE L A, JENKINSON A M, et al. Long-term homocysteine exposure induces alterations in spatial learning, hippocampal signalling and synaptic plasticity [J]. *Exp Neurol*, 2006, 197(1): 8-21.
- [4] 黄菲芸, 王艳红, 李娟娟, 等. 蒙特利尔认知评估量表在中国中老年人人群筛查轻度认知功能障碍中的截断值的系统评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2017, 4(17): 450-457.
- [5] GRENECHE J, KRIEGER J, BERTRAND F, et al. Short-term memory performances during sustained wakefulness in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome [J]. *Brain and Cognition*, 2011, 75(1): 39-50.
- [6] HUNG W W, WISNIVESKY J P, SIU A L, et al. Cognitive decline among patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(2): 134-137.
- [7] 白璐. 慢性阻塞性肺疾病患者认知障碍研究进展 [J]. *现代预防医学*, 2016, 43(12): 2280-2283.
- [8] DODD J W, JONES P W. Cognitive function in COPD [J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(4): 913-922.
- [9] LI J G, CHU J, CARLOS B, et al. Homocysteine exacerbates β -amyloid pathology, tau pathology, and cognitive deficit in a mouse model of Alzheimer disease with plaques and tangles [J]. *Annals of Neurology*, 2014, 75(6): 851-863.
- [10] 谭曦舒, 李立群, 胡玲玲. OSAHS 患者 HCY, SAA 水平与认知功能的关系研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(1): 82-85.
- [11] 黄建敏. 老年脑梗死患者高同型半胱氨酸血症和氧化应激及炎症反应的关系研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2011, 13(3): 249-251.
- [12] ZHI Q, SUN H, QIAN X, et al. Edaravone, a novel antidote against lung injury and pulmonary fibrosis induced by paraquat [J]. *Immunopharmacol*, 2011, 11(1): 96-102.
- [13] SHI Q, SAVAGE J E, HUFEISEN S J, et al. L-Homocysteine sulfinic acid and other acidic homocysteine derivatives are potent and selective meta-botropic glutamate receptor agonists [J]. *Pharmacol Exp Ther*, 2003, 305(1): 131-142.
- [14] VANHOUTTE P M, SHIMOKAWA H, PELETOU M, et al. Endothelial dysfunction and vascular disease: a 30th anniversary update [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2017, 219(1): 22-96.
- [15] BRIYAL S, PHILIP T, GULATI A. Endothelin-A receptor antagonists prevent amyloid-beta-induced increase in ETA receptor expression, oxidative stress and cognitive impairment [J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 23(3): 491-503.
- [16] 梅麒, 徐安定, 廖卫平, 等. 海马内注射内皮素-1 大鼠痫性发作和海马硬化的初步研究 [J]. *中华神经精神病杂志*, 2009, 35(5): 276-279.
- [17] PRETNAR-OB LAK J. Cerebrovascular reactivity to L-arginine in patients with lacunar infarctions [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 21(3): 180-186.

(王荣兵 编辑)