

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.13.013
文章编号: 1005-8982 (2023) 13-0078-10

临床研究·论著

慢性失眠共病 OSAHS 患者血清 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 、IL-18 水平与睡眠质量、认知功能的相关性研究*

刘慧敏, 李帅, 昕宇, 刘波

(内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院 神经内科, 内蒙古 包头 014010)

摘要: **目的** 探讨慢性失眠共病阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者睡眠质量和认知功能的临床特征及其与血清核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-18(IL-18)水平的相关性。**方法** 选取2021年1月—2022年5月内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院114例慢性失眠患者为研究对象,依据多导睡眠监测(PSG)结果将患者分为慢性失眠组58例,慢性失眠共病 OSAHS 组56例,并选取同期该院健康体检者52例作为对照组。采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)和 PSG 评估受试者的睡眠质量,采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估总体认知功能,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测受试者血清 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 及 IL-18 水平。Pearson 法分析慢性失眠共病 OSAHS 患者血清 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 、IL-18 水平与睡眠质量、认知功能的相关性。多元线性回归分析慢性失眠共病 OSAHS 患者睡眠质量和认知功能的影响因素。**结果** 与慢性失眠组比较,慢性失眠共病 OSAHS 组患者入睡潜伏期、阻塞性呼吸暂停最长持续时间延长($P < 0.05$),呼吸暂停低通气指数(AHI)升高($P < 0.05$),鼾声事件次数增加($P < 0.05$),非快速眼球运动睡眠1期所占睡眠总时间的百分比(N1%)、快速眼球运动期睡眠所占睡眠总时间的百分比(REM%)、血氧饱和度 $< 90\%$ 时间占监测总时间的百分比(TS90%)升高($P < 0.05$),非快速眼球运动睡眠2期所占睡眠总时间的百分比(N2%)、平均血氧饱和度(SpO $_2$)及最低 SpO $_2$ 降低($P < 0.05$);与对照组比较,慢性失眠共病 OSAHS 组患者总睡眠时间缩短($P < 0.05$),入睡潜伏期、睡后觉醒总时间和阻塞性呼吸暂停最长持续时间延长($P < 0.05$),觉醒次数、AHI 及鼾声事件次数增加($P < 0.05$),PSQI 评分、N1%、TS90%升高($P < 0.05$),睡眠效率、N2%、N3%、平均 SpO $_2$ 及最低 SpO $_2$ 降低($P < 0.05$)。与慢性失眠组比较,慢性失眠共病 OSAHS 组患者注意力、视空间与执行能力、定向力和 MoCA 总分降低($P < 0.05$);与对照组比较,慢性失眠共病 OSAHS 组患者注意力、视空间与执行能力、延迟回忆能力、定向力和 MoCA 总分降低($P < 0.05$)。慢性失眠共病 OSAHS 组、慢性失眠组及对照组血清 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 、IL-18 水平分别依次下降($P < 0.05$)。慢性失眠共病 OSAHS 组患者 Pearson 相关性分析结果显示:血清 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 、IL-18 水平与 PSQI 评分、睡后觉醒总时间、N1% 及 AHI 呈正相关($P < 0.05$),与总睡眠时间、TS90%、视空间与执行能力、延迟回忆能力及 MoCA 总分呈负相关($P < 0.05$);IL-1 β 、IL-18 水平与 N3% 呈负相关($P < 0.05$);NLRP3 炎症小体、IL-18 水平与注意力呈负相关($P < 0.05$)。多元线性回归分析结果显示:血清 NLRP3 炎症小体水平影响 PSQI 评分、N1%、N3%、AHI、TS90% 及注意力,IL-1 β 水平影响 PSQI 评分、N1%、N3%、TS90%、注意力及延迟回忆能力,IL-18 水平影响 AHI、TS90% 及延迟回忆能力($P < 0.05$)。**结论** 慢性失眠共病 OSAHS 患者的血清 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 及 IL-18 水平较慢性失眠患者和正常人高,并且升高的血清 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 及 IL-18 与睡眠质量下降、认知功能受损相关。

关键词: 慢性失眠;阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;共病;NLRP3 炎症小体;睡眠质量;认知功能
中图分类号: R741 **文献标识码:** A

收稿日期: 2023-02-21

* 基金项目: 内蒙古自治区高等学校科学技术研究项目(No: NJZZ22076); 包头医学院研究生科研创新项目(No: byex2021019)
[通信作者] 刘波, E-mail: liu_bo2006@126.com

Clinical characteristics of sleep quality and cognitive function in patients with chronic insomnia co-morbid OSAHS and their correlation with serum NLRP3 inflammatory vesicles, IL-1 β , and IL-18 levels*

Liu Hui-min, Li Shuai, Xin Yu, Liu Bo

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou, Inner Mongolia 014010, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics of sleep quality and cognitive function in patients with chronic insomnia co-morbid obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) and its correlation study with serum nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammatory vesicles, interleukin-1 β (IL-1 β), and interleukin-18 (IL-18) levels. **Methods** One hundred and fourteen patients with chronic insomnia from January 2021 to May 2022 at the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College of Inner Mongolia University of Science and Technology were selected for the study, and were divided into 58 cases of chronic insomnia group and 56 cases of chronic insomnia co-morbid OSAHS group by polysomnography (PSG) monitoring results, and 52 cases of health check-ups at the hospital were collected as the control group during the same period. The subjects' sleep quality was assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index Inventory (PSQI), PSG monitoring, and overall cognitive function was assessed using the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA), and serum NLRP3 inflammatory vesicles, IL-1 β and IL-18 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Pearson's method to analyze the correlation between serum NLRP3 inflammatory vesicles, IL-1 β and IL-18 levels and sleep quality and cognitive function in patients with chronic insomnia co-morbid OSAHS. Multiple linear regression analysis of factors influencing sleep quality and cognitive function in patients with chronic insomnia co-morbid OSAHS. **Results** Compared with the chronic insomnia group, patients in the chronic insomnia co-morbid OSAHS group had a significantly longer sleep latency, a longer maximum duration of obstructive apnea ($P < 0.05$), a higher apnea hypoventilation index (AHI) ($P < 0.05$), a significantly higher number of snoring events ($P < 0.05$), a significantly higher percentage of total sleep time accounted for by non-rapid eye movement sleep stage 1 (N1%), a significantly higher percentage of total sleep time accounted for by rapid eye movement sleep as a percentage of total sleep time (REM%), and oxygen saturation $< 90\%$ of total monitored time (TS90%) were significantly higher ($P < 0.05$), and the percentage of non-rapid eye movement sleep 2 as a percentage of total sleep time (N2%), mean oxygen saturation (SpO₂) and minimum SpO₂ were significantly lower ($P < 0.05$); compared with the control group, patients in the chronic insomnia co-morbid OSAHS group had significantly shorter total sleep time ($P < 0.05$), significantly longer sleep latency, total post-sleep awakening time and maximum duration of obstructive apnea ($P < 0.05$), significantly higher number of awakenings, AHI and snoring events ($P < 0.05$), significantly higher PSQI score, N1%, TS90% ($P < 0.05$), and significantly lower sleep efficiency, N2%, N3%, mean SpO₂ and minimum SpO₂ ($P < 0.05$). Patients in the chronic insomnia co-morbid OSAHS group had significantly lower attention, visuospatial and executive ability, orientation and total MoCA scores compared with the chronic insomnia group ($P < 0.05$); patients in the chronic insomnia co-morbid OSAHS group had significantly lower attention, visuospatial and executive ability, delayed recall, orientation and total MoCA scores compared with the control group ($P < 0.05$). Serum NLRP3 inflammatory vesicles, IL-1 β , and IL-18 levels were sequentially decreased in the chronic insomnia co-morbid OSAHS group, chronic insomnia group, and control group, respectively ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis of patients in the chronic insomnia co-morbid OSAHS group showed that serum NLRP3 inflammatory vesicles, IL-1 β , and IL-18 levels were positively correlated ($P < 0.05$) with PSQI score, total time to awaken after sleep, N1%, and AHI, and positively correlated with total sleep time, TS90%, visuospatial and executive ability, delayed recall ability, and total MoCA score negatively correlated ($P < 0.05$); IL-1 β and IL-18 levels were negatively correlated with N3% ($P < 0.05$); and NLRP3 inflammatory vesicles and IL-18 levels were negatively correlated with attention ($P < 0.05$). Multiple linear regression analysis showed that serum NLRP3

inflammatory vesicles levels affected PSQI scores, N1%, N3%, AHI, TS90% and attention, IL-1 β levels affected PSQI scores, N1%, N3%, TS90%, attention and delayed recall ability, and IL-18 levels affected AHI, TS90% and delayed recall ability ($P < 0.05$). **Conclusions** Serum NLRP3 inflammatory vesicles, IL-1 β , and IL-18 levels were elevated in patients with chronic insomnia co-morbid OSAHS compared to patients with chronic insomnia and normal subjects, and elevated serum NLRP3 inflammatory vesicles, IL-1 β , and IL-18 were associated with decreased sleep quality and impaired cognitive function.

Keywords: sleep initiation and maintenance disorders, chronic; obstructive sleep apnoea hypopnea syndrome; co-morbidity; NLRP3 inflammatory vesicles; sleep quality; cognitive function

慢性失眠是失眠频率每周达3次以上,且持续时间超过3个月,主要表现为入睡困难、睡眠维持困难及睡眠质量下降,其全球患病率约19%^[1-2]。阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnoea hypopnea syndrome, OSAHS)是睡眠过程中反复出现上气道阻塞,导致呼吸暂停或低通气的一种睡眠呼吸障碍性疾病,在总体人群中患病率达9%~38%^[3]。OSAHS常与慢性失眠共病,人群中约39%~58%的OSAHS患者合并失眠^[4]。失眠与OSAHS患者均存在注意力、执行功能等方面认知功能损害^[5-6],慢性失眠共病OSAHS引起认知功能损害的机制尚不明确。血清NLRP3炎症小体是机体固有免疫的重要组成,与动脉粥样硬化、克罗恩病等多种慢性炎症疾病密切相关^[7-8]。NLRP3炎症小体激活时产生胱天蛋白酶1(CASP1),促进白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-18(IL-18)激活与释放^[7]。慢性失眠通过下丘脑-垂体-肾上腺素(HPA)轴与交感神经系统过度激活,诱导炎症反应^[9];OSAHS通过慢性间歇性缺氧可导致多种炎症因子水平升高^[10]。同时GURRAM等^[11]研究发现,NLRP3炎症小体对认知功能障碍的调节具有一定作用。当前慢性失眠、OSAHS及炎症因子与认知功能的相关性研究较多,并取得了一定成果,但慢性失眠共病OSAHS患者对认知功能改变有待进一步研究。本研究旨在探讨慢性失眠共病OSAHS患者睡眠质量和认知功能的临床特征及其与血清NLRP3炎症小体、IL-1 β 、IL-18水平之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为横断面研究。选取2021年1月—2022年5月内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院神经内科门诊或住院以失眠为主诉且病程>3个月的患

者114例,依据完善慢性失眠调查表、多导睡眠监测(Polysomnography, PSG)结果将患者分为慢性失眠组58例,慢性失眠共病OSAHS组56例,另选取同期本院性别、年龄、文化程度与病例组相匹配的健康体检志愿者52例作为对照组。慢性失眠组纳入标准:①符合睡眠障碍国际分类第三版(ICSD-3)慢性失眠的诊断标准^[12];②年龄35~65周岁;③受教育6年及以上;④匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)总分 ≥ 7 分;⑤汉密尔顿焦虑量表(HAMA)总分<7分、汉密尔顿抑郁量表17项版(HAMD-17)总分<7分;⑥PSG监测结果为呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)<5次/h,最低经皮动脉血氧饱和度(SpO₂)>90%。慢性失眠共病OSAHS组纳入标准:①符合ICSD-3的慢性失眠及OSAHS诊断标准^[12];②年龄35~65周岁;③受教育6年及以上;④PSQI总分 ≥ 7 分;⑤HAMA总分<7分、HAMD-17总分<7分。排除标准:①近2周内服用过抗抑郁药、催眠药等;②严重内科疾病,如心脑血管疾病;③精神疾病;④其他睡眠障碍疾病;⑤神经系统疾病,如阿尔茨海默病;⑥慢性炎症疾病;⑦慢性疼痛性疾病;⑧有OSAHS相关手术史或接受过呼吸机治疗的患者;⑨不能配合完成试验(如视力、听力障碍或意识障碍等);⑩受孕或处在哺乳期。本研究经医院医学伦理委员会审核批准(审批号:20210008),受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 收集受试者的姓名、性别构成、年龄、体质量指数(BMI)、文化程度等信息,询问病史信息。

1.2.2 睡眠质量评估 采用PSQI评估受试者近1个月内的主观睡眠状况。采用PSG仪[康迈迪森(北京)医药科技有限公司]监测评估受试者一整夜的客观睡眠状况,监测结果由具有相关睡眠研究资格的医生进行分析,睡眠参数包括总睡眠时间、入

睡潜伏期、觉醒次数、睡后觉醒总时间、睡眠效率、非快速眼球运动睡眠 1 期所占睡眠总时间的百分比(N1%)、非快速眼球运动睡眠 2 期所占睡眠总时间的百分比(N2%)、非快速眼球运动睡眠 3 期所占睡眠总时间的百分比(N3%)、快速眼球运动期睡眠所占睡眠总时间的百分比(REM%)、AHI、平均 SpO₂、最低 SpO₂、血氧饱和度<90% 时间占监测总时间的百分比(TS90%)、鼾声事件次数、阻塞性呼吸暂停最长持续时间。

1.2.3 认知功能评估 采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估受试者的总体认知水平。包括视空间与执行能力、命名能力、注意力、语言流畅能力、抽象思维力、延迟回忆能力及定向力。

1.2.4 血清学指标检测 于上午 8:00~10:00 空腹抽取静脉血液 4 mL(避免情绪紧张和剧烈运动),静置 30 min 后在 4℃ 条件下以 3 000 r/min 离心 5 min,分离出上清液后存放于-80℃ 冰箱冷冻,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)对血清中 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 和 IL-18 水平进行定量分析,具体试验步

骤严格参照试剂盒操作说明书进行。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数和四分位数 M(P₂₅, P₇₅)表示,非正态分布资料多组及进一步两两比较用 *H* 检验,正态分布资料多组比较用单因素方差分析,进一步两两比较用 LSD-*t* 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,组间比较用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 法;多元线性回归分析慢性失眠共病 OSAHS 组睡眠质量和认知功能的影响因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组临床基线资料的比较

慢性失眠共病 OSAHS 组、慢性失眠组及对照组性别构成、年龄、教育水平、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史及冠心病史比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 3 组临床基线资料的比较

组别	<i>n</i>	男/女/ 例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	教育水平/ [年, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	BMI/ (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	吸烟史 例(%)	饮酒史 例(%)	高血压史 例(%)	糖尿病史 例(%)	冠心病史 例(%)
慢性失眠共病 OSAHS 组	56	27/29	52.39 \pm 9.77	13.00(11.25, 14.00)	24.95 \pm 2.06	18(32.1)	25(44.6)	22(39.3)	12(21.4)	9(16.1)
慢性失眠组	58	23/35	52.21 \pm 8.15	13.00(12.00, 14.00)	24.71 \pm 2.90	17(29.3)	20(34.5)	21(36.2)	12(20.7)	10(17.2)
对照组	52	25/27	49.33 \pm 7.35	12.50(10.00, 15.00)	23.86 \pm 2.32	24(46.2)	20(38.5)	17(32.7)	9(17.3)	10(19.2)
χ^2 / <i>F</i> / <i>H</i> 值		1.099	2.186	1.351	2.903	3.822	1.250	0.508	0.324	0.190
<i>P</i> 值		0.577	0.116	0.509	0.058	0.148	0.535	0.776	0.850	0.909

2.2 3 组睡眠质量的比较

3 组 PSQI 评分、总睡眠时间、入睡潜伏期、觉醒次数、睡后觉醒总时间、睡眠效率、N1%、N2%、N3%、REM%、AHI、平均 SpO₂、最低 SpO₂、TS90%、鼾声事件次数及阻塞性呼吸暂停最长持续时间比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。慢性失眠共病 OSAHS 组较慢性失眠组入睡潜伏期、阻塞性呼吸暂停最长持续时间延长(*P* < 0.05), AHI、鼾声事件次数增加(*P* < 0.05), N1%、REM%、TS90% 升高(*P* < 0.05), N2%、平均 SpO₂ 和最低 SpO₂ 降低(*P* < 0.05);慢性失眠共病 OSAHS 组较对照组总睡眠时间明显缩短(*P* < 0.05),入睡潜伏期、睡后觉醒总时间和阻塞性呼吸暂停最长持续时间延长(*P* < 0.05),觉醒次数、AHI 及鼾声事

件次数增加(*P* < 0.05), PSQI 评分、N1%、TS90% 升高(*P* < 0.05),睡眠效率、N2%、N3%、平均 SpO₂ 和最低 SpO₂ 降低(*P* < 0.05)。见表 2。

2.3 3 组认知功能的比较

3 组注意力、视空间与执行能力、延迟回忆能力、定向力及 MoCA 总分比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。慢性失眠共病 OSAHS 组注意力、视空间与执行能力、定向力及 MoCA 总分低于慢性失眠组(*P* < 0.05),慢性失眠共病 OSAHS 组注意力、视空间与执行能力、延迟回忆能力、定向力及 MoCA 总分显著低于对照组(*P* < 0.05)。3 组抽象思维力、语言流畅能力及命名能力比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 3。

表 2 3组睡眠质量的比较 $M(P_{25}, P_{75})$

组别	<i>n</i>	PSQI 评分	总睡眠时间/min	入睡潜伏期/min	觉醒次数/(次/h)
慢性失眠共病 OSAHS 组	56	14.00(13.00, 15.75) ^①	352.45(264.25, 409.88) ^①	20.25(16.50, 26.00) ^{①②}	26.00(21.00, 31.75) ^①
慢性失眠组	58	15.00(14.00, 16.00) ^①	373.01(367.73, 376.51) ^①	17.30(15.79, 19.02) ^①	24.00(20.00, 28.00) ^①
对照组	52	4.00(3.00, 4.75)	440.00(417.25, 467.25)	3.00(0.00, 11.00)	15.00(12.25, 17.00)
<i>H</i> 值		109.357	63.404	58.198	60.110
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

组别	睡后觉醒总时间/min	睡眠效率/%	N1%	N2%
慢性失眠共病 OSAHS 组	127.50(77.63, 174.88) ^①	71.60(59.25, 77.15) ^①	24.80(17.45, 35.18) ^{①②}	46.80(41.00, 53.13) ^{①②}
慢性失眠组	98.00(68.00, 131.00) ^①	72.55(64.53, 81.83) ^①	17.50(12.63, 21.83) ^①	56.75(48.18, 65.03)
对照组	27.75(19.50, 38.75)	87.00(83.30, 91.25)	11.60(10.50, 13.83)	54.25(51.35, 57.13)
<i>H</i> 值	86.321	79.872	53.038	23.005
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000

组别	N3%	REM%	AHI/(次/h)	平均 SpO ₂ /%
慢性失眠共病 OSAHS 组	7.95(5.23, 14.70) ^①	17.05(12.50, 20.38) ^②	18.60(13.65, 29.58) ^{①②}	91.75(88.85, 93.00) ^{①②}
慢性失眠组	9.85(4.60, 21.60) ^①	11.20(8.25, 17.65)	1.25(0.68, 2.23)	95.30(93.98, 96.03) ^①
对照组	17.90(11.58, 23.85)	15.10(12.60, 16.90)	0.90(0.63, 1.30)	97.70(96.33, 98.30)
<i>H</i> 值	21.230	13.226	112.612	102.542
<i>P</i> 值	0.000	0.001	0.000	0.000

组别	最低 SpO ₂ /%	TS90%	鼾声事件次数	阻塞性呼吸暂停最长持续时间/s
慢性失眠共病 OSAHS 组	80.50(69.25, 85.00) ^{①②}	17.87(6.56, 32.76) ^{①②}	555.00(394.25, 731.75) ^{①②}	39.20(29.50, 53.15) ^{①②}
慢性失眠组	87.00(85.00, 89.25) ^①	0.00(0.00, 0.22)	0.00(0.00, 0.00)	0.00(0.00, 13.25)
对照组	91.00(90.00, 93.00)	0.00(0.00, 0.00)	0.00(0.00, 0.00)	0.00(0.00, 0.00)
<i>H</i> 值	89.115	122.511	121.006	109.972
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000

注：①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与慢性失眠组比较, $P < 0.05$ 。

表 3 3组认知功能的比较 [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	抽象思维力	注意力	视空间与执行能力	语言流畅能力
慢性失眠共病 OSAHS 组	56	2.00(2.00, 2.00)	4.50(4.00, 5.00) ^{①②}	3.00(2.00, 3.00) ^{①②}	3.00(3.00, 3.00)
慢性失眠组	58	2.00(2.00, 2.00)	5.00(4.00, 6.00) ^①	4.00(3.00, 5.00) ^①	3.00(3.00, 3.00)
对照组	52	2.00(2.00, 2.00)	6.00(5.00, 6.00)	4.00(4.00, 5.00)	3.00(3.00, 3.00)
<i>H</i> 值		2.543	36.165	63.690	0.634
<i>P</i> 值		0.280	0.000	0.000	0.728

组别	延迟回忆能力	命名能力	定向力	MoCA 总分
慢性失眠共病 OSAHS 组	2.00(1.00, 3.00) ^①	3.00(3.00, 3.00)	5.00(5.00, 5.00) ^{①②}	22.00(21.00, 23.00) ^{①②}
慢性失眠组	1.00(0.00, 3.00) ^①	3.00(3.00, 3.00)	6.00(6.00, 6.00)	24.00(22.75, 25.00) ^①
对照组	4.00(3.00, 5.00)	3.00(3.00, 3.00)	6.00(6.00, 6.00)	27.00(27.00, 29.00)
<i>H</i> 值	63.868	5.375	122.673	99.066
<i>P</i> 值	0.000	0.068	0.000	0.000

注：①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与慢性失眠组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 3 组血清 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 、IL-18 水平比较

3 组受试者血清 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 、IL-18 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。慢性失眠共病 OSAHS 组、慢性失眠组及对照组血清 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 、IL-18 水平分别依次下降 ($P < 0.05$)。见表 4 和图 1。

2.5 慢性失眠共病 OSAHS 患者血清 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 、IL-18 水平与睡眠质量及认知功能的相关性

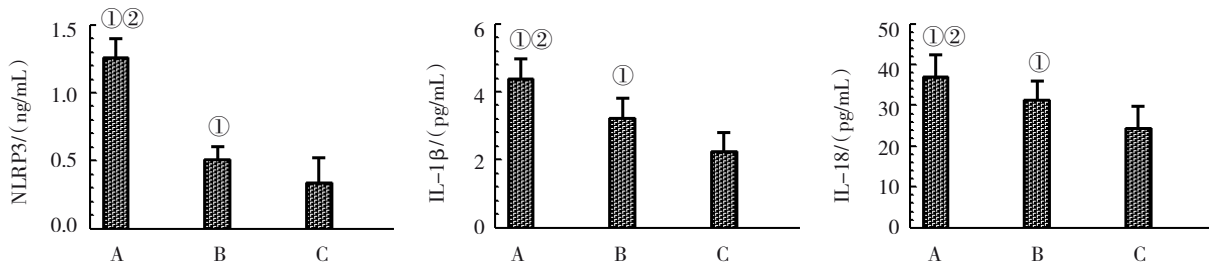
Pearson 相关性分析结果显示: 血清 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 、IL-18 水平与 PSQI 评分、睡后觉醒总时间、N1% 及 AHI 呈正相关 ($P < 0.05$), 与总睡眠时间、TS90%、视空间与执行能力、延迟回忆能力及 MoCA

表 4 3 组血清 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 、IL-18 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NLRP3 炎症小体/(ng/mL)	IL-1 β /(pg/mL)	IL-18/(pg/mL)
慢性失眠共病 OSAHS 组	56	1.26 \pm 0.14 ^{①②}	4.40 \pm 0.57 ^{①②}	36.97 \pm 5.55 ^{①②}
慢性失眠组	58	0.51 \pm 0.10 ^①	3.22 \pm 0.60 ^①	31.47 \pm 4.63 ^①
对照组	52	0.34 \pm 0.19	2.25 \pm 0.56	24.41 \pm 5.35
<i>F</i> 值		618.907	189.447	79.397
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与慢性失眠组比较, $P < 0.05$ 。

总分呈负相关 ($P < 0.05$); IL-1 β 、IL-18 水平与 N3% 呈负相关 ($P < 0.05$); NLRP3 炎症小体、IL-18 水平与注意力呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 5。



A: 慢性失眠共病 OSAHS 组; B: 慢性失眠组; C: 对照组。①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与慢性失眠组比较, $P < 0.05$ 。

图 1 3 组 NLRP3、IL-1 β 及 IL-18 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

表 5 慢性失眠共病 OSAHS 组患者临床参数与血清 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 、IL-18 水平的相关性

临床参数	NLRP3 炎症小体		IL-1 β		IL-18	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
睡眠质量						
PSQI 评分	0.374	0.005	0.440	0.001	0.404	0.002
总睡眠时间	-0.331	0.013	-0.337	0.011	-0.339	0.011
入睡潜伏期	0.102	0.456	0.097	0.479	0.093	0.497
觉醒次数	-0.018	0.894	-0.036	0.793	-0.040	0.770
睡后觉醒总时间	0.375	0.004	0.372	0.005	0.335	0.012
睡眠效率	-0.131	0.338	-0.131	0.337	-0.092	0.500
N1%	0.273	0.042	0.335	0.012	0.306	0.022
N2%	-0.004	0.974	-0.033	0.810	-0.010	0.943
N3%	-0.248	0.065	-0.307	0.021	-0.307	0.021
REM	-0.202	0.135	-0.201	0.138	-0.186	0.169
AHI	0.316	0.018	0.355	0.007	0.412	0.002
平均 SpO ₂	-0.178	0.190	-0.181	0.182	-0.141	0.298
最低 SpO ₂	-0.053	0.699	-0.049	0.722	-0.010	0.944
TS90%	-0.350	0.008	-0.420	0.001	-0.338	0.011
鼾声事件次数	0.060	0.659	0.052	0.704	0.037	0.789
阻塞性呼吸暂停最长持续时间	-0.153	0.259	-0.170	0.211	-0.121	0.375

续表 5

临床参数	NLRP3 炎症小体		IL-1 β		IL-18	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
认知功能						
抽象思维力	0.220	0.103	0.249	0.064	0.194	0.153
注意力	-0.323	0.015	-0.256	0.057	-0.279	0.037
视空间与执行能力	-0.361	0.006	-0.365	0.006	-0.358	0.007
语言流畅能力	0.207	0.125	0.222	0.100	0.186	0.171
延迟回忆能力	-0.934	0.000	-0.954	0.000	-0.951	0.000
命名能力	0.217	0.108	0.246	0.067	0.220	0.103
定向力	0.195	0.150	0.199	0.141	0.225	0.096
MoCA 总分	-0.753	0.000	-0.750	0.000	-0.755	0.000

2.6 多元线性回归分析慢性失眠共病 OSAHS 组睡眠质量和认知功能的影响因素

进一步以 Pearson 相关性分析中差异有统计学意义的因素为因变量,以血清 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 、IL-18 水平为自变量,进行多元线性回归分析,

结果显示,血清 NLRP3 炎症小体影响 PSQI 评分、N1%、N3%、AHI、TS90% 及注意力,IL-1 β 影响 PSQI 评分、N1%、N3%、TS90%、注意力及延迟回忆能力,IL-18 影响 AHI、TS90% 及延迟回忆能力($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 慢性失眠共病 OSAHS 患者睡眠质量和认知功能影响因素的多元线性回归分析参数

因变量	自变量	b	S _b	t 值	P 值	95% CI	
						下限	上限
PSQI 评分	NLRP3 炎症小体	-37.526	10.059	-3.731	0.000	-57.710	-17.341
	IL-1 β	12.409	2.992	4.148	0.000	6.406	18.413
N1%	NLRP3 炎症小体	-181.367	55.157	-3.288	0.002	-292.048	-70.686
	IL-1 β	57.368	16.406	3.496	0.001	24.442	90.284
N3%	NLRP3 炎症小体	117.285	38.086	3.080	0.003	40.861	193.710
	IL-1 β	-30.887	11.328	-2.727	0.009	-53.619	-8.155
AHI	NLRP3 炎症小体	-128.361	63.094	-2.034	0.047	-254.968	-1.754
	IL-18	2.605	1.060	2.458	0.017	0.479	4.731
TS90%	NLRP3 炎症小体	401.915	92.102	4.364	0.000	217.099	586.732
	IL-1 β	-159.966	27.395	-5.839	0.000	-214.938	-104.993
注意力	IL-18	4.749	1.547	3.070	0.003	1.645	7.852
	NLRP3 炎症小体	-13.377	3.286	-4.071	0.000	-19.971	-6.784
延迟回忆能力	IL-1 β	3.647	0.977	3.732	0.000	1.686	5.609
	IL-18	-2.232	0.693	-3.219	0.002	-3.623	-0.841
	IL-1 β	-0.098	0.039	-2.503	0.015	-0.177	-0.019

3 讨论

睡眠具有维持机体和神经系统稳态的重要功能,长期睡眠不足将导致机体一系列生理及病理改变。睡眠与低氧、氧化应激反应、交感神经活

性等多种因素相关,血清 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 、IL-18 作为炎症因子的重要成员,不仅参与睡眠的调节,同时影响学习和记忆过程^[13-14]。失眠和 OSAHS 是临床上最常见的睡眠障碍,失眠与睡眠呼吸暂停共病会导致患者的睡眠、日间功能和生

活质量损害,严重影响患者的生活及工作^[15]。

本研究采用 PSQI 量表以及 PSG 监测对慢性失眠共病 OSAHS 组、慢性失眠组及对照组的主客观睡眠参数分析发现:慢性失眠共病 OSAHS 组、慢性失眠组较对照组睡眠质量差,与 SUBRAMANIAN 等^[16]研究结果一致。慢性失眠共病 OSAHS 组较慢性失眠组睡眠质量更差,其中平均及最低氧饱和度更低,研究表明夜间反复的低氧血症导致脑供血不足,使得额叶白质束结构受到破坏,从而造成睡眠质量下降^[17]。由此推测夜间间歇性缺氧是慢性失眠共病 OSAHS 患者睡眠质量更差的原因之一,低氧可以导致睡眠结构更加紊乱。

近年来研究表明,OSAHS 患者存在不同程度的认知功能障碍。HE 等^[18]对 18 例 OSAHS 患者和 18 名健康对照组进行神经认知量表评估发现,OSAHS 患者存在明显的认知功能下降,表现为记忆力、注意力和执行功能受损。VARDANIAN 等^[19]研究发现 OSAHS 患者的注意力、执行功能及记忆力受到影响。本研究结果显示,慢性失眠共病 OSAHS 患者存在多个认知领域的损害,主要表现为注意力、视空间与执行能力、延迟回忆能力、定向力损害。同时,慢性失眠共病 OSAHS 患者较单纯慢性失眠患者在注意力、视空间与执行能力、定向力方面的损害更严重。研究发现睡眠质量差,特别是睡眠时间不足,与参与特定学习和记忆任务的海马体体积缩小相关^[20]。OSAHS 患者存在慢性间歇性缺氧,研究表明间歇性缺氧可通过增强海马区神经元损伤损害幼龄大鼠的认知功能^[21]。因此,当慢性失眠共病 OSAHS 时,对认知功能具有双重打击,慢性失眠共病 OSAHS 患者认知功能损害更加明显。

本研究结果发现,慢性失眠共病 OSAHS 组、慢性失眠组及对照组患者血清 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 、IL-18 水平依次降低,慢性失眠共病 OSAHS 组上述炎症因子水平明显高于慢性失眠组及对照组,该结果说明炎症因子参与了慢性失眠共病 OSAHS 的发生发展。失眠与交感神经系统的激活有关,肾上腺素和去甲肾上腺素两种神经介质水平的变化可通过刺激肾上腺素受体(如 β 2 肾上腺素能受体和 Toll 样受体 4)和激活核因子- κ B 介导的炎症信号途径对 NLRP3 炎症小体的激活起作用^[22]。在阻塞性睡眠呼吸暂停中,反复上呼吸道

阻塞、呼吸暂停或低通气发作会导致内皮功能障碍,从而导致活性氧的释放,诱导 NLRP3 炎症小体产生^[23]。因此推测慢性失眠共病 OSAHS 患者可通过交感神经系统激活和 ROS 释放增多产生更多的 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 和 IL-18。

目前,有关炎症因子与睡眠质量参数的关系尚缺乏研究。本研究相关性分析结果显示,慢性失眠共病 OSAHS 组血清 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 、IL-18 水平与 PSQI 评分、睡后觉醒总时间、N1% 和 AHI 呈正相关,与总睡眠时间、TS90% 呈负相关;IL-1 β 、IL-18 水平与 N3% 呈负相关。WANG 等^[24]研究发现与健康对照组比较,客观睡眠时间短的失眠组总睡眠时间与 NLRP3 炎症小体、IL-18、IL-1 β 水平呈负相关,N3% 与 IL-18 水平呈显著负相关,也支持上述结果。由此可见慢性失眠共病 OSAHS 组血清 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 、IL-18 水平越高,主观睡眠越差,且客观 PSG 表现出清醒次数增多、浅睡眠增加、深睡眠减少。进一步的回归分析显示,血清 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 、IL-18 水平分别与 PSQI 评分、N1%、N3%、AHI、TS90% 显著相关。TS90% 直观地描述了整个夜间睡眠期间缺氧的持续时间和程度,许多学者提出 TS90% 是准确客观评估阻塞性睡眠呼吸暂停严重程度和预测未来风险的重要参数^[25]。可以推测慢性失眠共病 OSAHS 患者睡眠过程中出现反复气流受限,引起低氧血症和高碳酸血症,进而引起机体氧化应激反应和炎症反应,导致睡眠结构改变,睡眠质量下降,进而造成失眠的发展和维持。

本研究相关性结果显示,慢性失眠共病 OSAHS 组血清 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 、IL-18 水平与视空间与执行能力、延迟回忆能力和 MoCA 总分呈负相关;NLRP3 炎症小体、IL-18 水平与注意力呈负相关。进一步多元线性回归分析显示,血清 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 、IL-18 水平和注意力和延迟回忆能力相关性尤为显著。BANERJEE 等^[26]研究发现 NLRP3 炎症小体对肌萎缩侧索硬化症患者认知功能恢复有调节作用,可作为其认知功能恢复的潜在治疗靶点。SHAO 等^[27]研究发现,通过阻断 NLRP3/Caspase-1 信号通路对七氟醚诱导的认知功能障碍起到保护作用。本研究结果与既往的研究结果相一致,表明慢性失眠共病 OSAHS 患者

血清 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 、IL-18 水平升高，且认知损害与其水平升高呈明显相关性，为慢性失眠共病 OSAHS 患者认知功能障碍提供可能的血清学证据。

本研究样本量相对较小，未来的研究有待于引进更多的因素并扩大样本量，同时将进行多中心临床研究，进一步探索慢性失眠共病 OSAHS 患者血清 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 、IL-18 水平影响睡眠质量和认知功能的具体机制。

综上所述，慢性失眠共病 OSAHS 患者 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 、IL-18 水平较单纯慢性失眠患者及正常人升高，并且升高的血清 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 和 IL-18 与睡眠质量下降和认知功能受损相关。

参 考 文 献：

- [1] SURAEV A, GRUNSTEIN R R, MARSHALL N S, et al. Cannabidiol (CBD) and Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) for chronic insomnia disorder ('CANSLEEP' trial): protocol for a randomised, placebo-controlled, double-blinded, proof-of-concept trial[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(5): e034421.
- [2] AL-SHARIF F M, EL-KADER S M A. Inflammatory cytokines and sleep parameters response to life style intervention in subjects with obese chronic insomnia syndrome[J]. *Afr Health Sci*, 2021, 21(3): 1223-1229.
- [3] 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.
- [4] KECHRIBARI I, KONTOGIANNI M D, GEORGIOULIS M, et al. Association of adherence to the Mediterranean diet and physical activity habits with the presence of insomnia in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Breath*, 2022, 26(1): 89-97.
- [5] RONIGER D D G, LECHUGA Y A, LEÓN E E, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia helps to reverse cognitive impairment in insomnia patients[J]. *Sleep Sci*, 2022, 15(Spec 2): 355-360.
- [6] PATEL A, CHONG D J. Obstructive sleep apnea: cognitive outcomes[J]. *Clin Geriatr Med*, 2021, 37(3): 457-467.
- [7] JIN Y, FU J. Novel insights into the NLRP 3 inflammasome in atherosclerosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(12): e012219.
- [8] GORREJA F, CAËR C, RUSH S T A, et al. MEFV and NLRP3 inflammasome expression is attributed to immature macrophages and correlates with serum inflammatory proteins in crohn's disease patients[J]. *Inflammation*, 2022, 45(4): 1631-1650.
- [9] GVILIA I, SUNTSOVA N, KUMAR S, et al. Suppression of preoptic sleep-regulatory neuronal activity during corticotropin-releasing factor-induced sleep disturbance[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2015, 309(9): R1092-R1100.
- [10] DÍAZ-GARCÍA E, GARCÍA-TOVAR S, ALFARO E, et al. Inflammasome activation: a keystone of proinflammatory response in obstructive sleep apnea[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 205(11): 1337-1348.
- [11] GURRAM P C, MANANDHAR S, SATARKER S, et al. Dopaminergic signaling as a plausible modulator of astrocytic toll-like receptor 4: a crosstalk between neuroinflammation and cognition[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2023, 22(4): 539-557.
- [12] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders[M]. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- [13] ZIELINSKI M R, GIBBONS A J. Neuroinflammation, sleep, and circadian rhythms[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 853096.
- [14] KOMLEVA Y K, LOPATINA O L, GORINA I V, et al. NLRP3 deficiency-induced hippocampal dysfunction and anxiety-like behavior in mice[J]. *Brain Res*, 2021, 1752: 147220.
- [15] SWEETMAN A, LACK L, BASTIEN C. Co-morbid insomnia and sleep apnea (COMISA): prevalence, consequences, methodological considerations, and recent randomized controlled trials[J]. *Brain Sci*, 2019, 9(12): 371.
- [16] SUBRAMANIAN S, HESSELBACHER S E, NYE P, et al. Comorbid insomnia and sleep apnea: characterization of the syndrome and understanding its associations with comorbid sleep conditions[J]. *Sleep Breath*, 2021, 25(4): 1995-2000.
- [17] JAMIESON D, BROADHOUSE K M, LAGOPOULOS J, et al. Investigating the links between adolescent sleep deprivation, fronto-limbic connectivity and the onset of mental disorders: a review of the literature[J]. *Sleep Med*, 2020, 66: 61-67.
- [18] HE Y Q, SHEN J K, WANG X, et al. Preliminary study on brain resting-state networks and cognitive impairments of patients with obstructive sleep apnea - hypopnea syndrome[J]. *BMC Neurol*, 2022, 22(1): 456.
- [19] VARDANIAN M, RAVDIN L. Cognitive complaints and comorbidities in obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Med Clin*, 2022, 17(4): 647-656.
- [20] LIU C, LEE S H, HERNANDEZ-CARDENACHE R, et al. Poor sleep is associated with small hippocampal subfields in cognitively normal elderly individuals[J]. *J Sleep Res*, 2021, 30(5): e13362.
- [21] LING J Z, YU Q, LI Y N, et al. Edaravone improves intermittent hypoxia-induced cognitive impairment and hippocampal damage in rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(8): 1196-1201.
- [22] WANG J H, WU X L, LIANG W J, et al. Objective short sleep duration is related to the peripheral inflammasome dysregulation in patients with chronic insomnia[J]. *Nat Sci Sleep*, 2020, 12: 759-766.
- [23] KERGET B, KERGET F, KAHRAMAN Ç Y, et al. The

- relationship between NLRP3 rs10159239 and Vaspin rs2236242 gene variants and obstructive sleep apnea[J]. Ups J Med Sci, 2021, 126.
- [24] WANG J H, WU X L, LIANG W J, et al. Objective short sleep duration is related to the peripheral inflammasome dysregulation in patients with chronic insomnia[J]. Nat Sci Sleep, 2020, 12: 759-766.
- [25] WANG L, WEI D H, ZHANG J, et al. Time under 90% oxygen saturation and systemic hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Nat Sci Sleep, 2022, 14: 2123-2132.
- [26] BANERJEE P, ELLIOTT E, RIFAI O M, et al. NLRP3 inflammasome as a key molecular target underlying cognitive resilience in amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Pathol, 2022, 256(3): 262-268.
- [27] SHAO A M, FEI J P, FENG S Q, et al. Chikusetsu saponin IVa alleviated sevoflurane-induced neuroinflammation and cognitive impairment by blocking NLRP3/caspase-1 pathway[J]. Pharmacol Rep, 2020, 72(4): 833-845.
- (张西倩 编辑)

本文引用格式: 刘慧敏, 李帅, 昕宇, 等. 慢性失眠共病 OSAHS 患者血清 NLRP3 炎症小体、IL-1 β 、IL-18 水平与睡眠质量、认知功能的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(13): 78-87.

Cite this article as: LIU H M, LI S, XIN Y, et al. Clinical characteristics of sleep quality and cognitive function in patients with chronic insomnia co-morbid OSAHS and their correlation with serum NLRP3 inflammatory vesicles, IL-1 β , and IL-18 levels[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(13): 78-87.