

慢性肾衰竭并发阻塞性睡眠呼吸暂停综合征对认知功能的影响

王媛¹, 朱宏霞^{2△}

(大连医科大学附属第二医院:1. 肾内科;2. 呼吸科, 辽宁大连 116027)

[摘要] **目的** 评估慢性肾衰竭(CRF)并发阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)患者的认知功能变化情况。**方法** 选取 2013 年 9 月至 2015 年 1 月该院非透析 CRF 住院患者 62 例,将其分为 O 组(伴有 OSAS 组,31 例)和 N 组(不伴有 OSAS 组,31 例),另选取同期行健康体检者 33 例作为对照组(C 组),采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)对所有受试者进行评分,采用多导睡眠初筛仪测试其夜间最低脉搏血氧饱和度(LSpO₂)与呼吸暂停低通气指数(AHI),并进行比较分析。**结果** O 组中 MoCA 总分小于 26 分者 14 例(45.16%),多于 N 组的 3 例(9.68%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。O 组与 N 组患者 MoCA 总分、执行与视空间、注意力、延迟回忆及定向评分均低于 C 组,O 组患者 MoCA 总分、注意力、延迟回忆评分均低于 N 组,语言评分低于 N 组与 C 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。MoCA 总分与血清肌酐水平及 AHI 呈负相关(相关系数 r 值分别为 -0.374 、 -0.408 , $P < 0.05$),与 GFR 水平及夜间 LSpO₂ 呈正相关(相关系数 r 值分别为 0.382 、 0.519 , $P < 0.05$)。**结论** 合并 OSAS 的 CRF 患者认知障碍风险增加。

[关键词] 慢性肾衰竭;阻塞性睡眠呼吸暂停综合征;认知功能**[中图分类号]** R749**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)19-2655-03**Influence of chronic renal failure complicating obstructive sleep apnea syndrome on cognitive function**Wang Yuan¹, Zhu Hongxia^{2△}

(1. Department of Nephrology; 2. Department of Respiration, Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116027, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the change situation of cognitive function in the patients with chronic renal failure(CRF) complicating obstructive sleep apnea syndrome(OSAS). **Methods** Sixty-two inpatients with non-dialysis CRF in our hospital from September 2013 to January 2015 were selected and divided into the group O(complicating OSAS, 31 cases) and group N(without complicating OSAS, 31 cases), and contemporaneous 33 individuals undergoing the physical examination were taken as the control group(group C). The cognitive function was evaluated by the Montreal cognitive assessment(MoCA). The apnea hypopnea index(AHI) and lowest pulse oxygen saturation(LSpO₂) at night were measured with a portable sleep monitor. The comparative analysis was performed. **Results** In the group O, there was 14 cases of patients(45.16%) whose MoCA total score was less than 26 points, while there was only 3 cases(9.68%) in the group N, the difference was statistically significant($P < 0.05$). The MoCA total score, scores of visuospatial and executive function, attention, delayed recall and orientation in the group O and N were lower than those in the group C, while the MoCA total score, attention and delayed recall in the group O were lower than those in the group N, the score of language was lower than that in the group N and C, the differences were statistically significant($P < 0.05$). The MoCA total score was negatively correlated with serum creatinine and AHI($r = -0.374$, $r = -0.408$, $P < 0.05$), and positively correlated with the GFR level and night LSpO₂ ($r = 0.382$, $r = 0.519$, $P < 0.05$). **Conclusion** The patients with CRF complicating OSAS increase the risk of cognitive impairment.

[Key words] chronic renal failure; obstructive sleep apnea syndrome; cognitive function

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)是一种以夜间睡眠打鼾伴呼吸暂停和白天嗜睡为特点的睡眠呼吸疾病。睡眠中呼吸暂停及低通气引起反复发作的低氧和高碳酸血症,而长时间缺氧会损伤神经系统尤其是海马区域^[1],易导致轻度认知功能障碍。认知障碍是精神功能异常的常见表现。而神经系统功能损伤是慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF)的常见并发症,尤其当肾衰竭进入终末期时^[2]。蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)是用于快速筛查认知功能异常的评定工具,对轻度认知功能障碍的筛查更具敏感性。本研究将应用 MoCA 评估 CRF 合并 OSAS 患者的认知功能状况,为进一步预测 OSAS 和 CRF 的临床进展提供依据。

1 资料与方法**1.1 一般资料** 选取 2013 年 9 月至 2015 年 1 月本院非透析

CRF 住院患者 62 例,纳入标准及分期均符合 2012 年美国国家肾脏病基金会发布的国际改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南的诊断及分期标准。经多导睡眠初筛仪监测,根据《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版)》关于 OSAS 的定义,将所有患者分为 O 组(CRF 合并 OSAS 组)31 例,男 17 例、女 14 例,平均年龄(61.82±10.73)岁,平均受教育时间(13.69±3.25)年;N 组(CRF 不合并 OSAS 组)31 例,男 16 例、女 15 例,平均年龄(63.39±11.53)岁,平均受教育时间(14.37±2.98)年。OSAS 诊断标准:以症状、体征和多导睡眠图(polysomnogram, PSG)监测结果为主要依据,典型临床症状包括日间嗜睡、夜间睡眠呼吸暂停伴打鼾等;体格检查可发现上呼吸道任何部位的阻塞及狭窄,呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)≥5 次/小时;以阻塞性呼吸暂停为主,即患者的中枢神经系统呼吸驱动功能正常,能发出指令

表 1 各组物理检查结果及生化指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	BMI(kg/m ²)	血清肌酐(μ mol/L)	GFR(mL/min)	AHI(次/小时)	LSpO ₂ (%)
O 组	31	25.27±4.06	321.54±47.98*	20.27±7.06*	14.59±10.17*#	76.38±11.85*#
N 组	31	23.95±3.27	365.24±56.82*	18.87±6.38*	3.02±1.64	87.04±5.98
C 组	33	23.62±3.82	72.14±8.82	89.27±5.36	3.17±1.39	88.75±6.46

*: $P < 0.05$, 与 C 组比较; #: $P < 0.05$, 与 N 组比较。

表 2 各组 MoCA 评分比较($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	<i>n</i>	执行与视空间	命名	注意力	语言	抽象	延迟回忆	定向	总分
O 组	31	4.03±1.01*	2.89±0.36	4.06±1.09*#	2.56±0.68*#	1.86±0.35	3.45±1.04*#	5.70±0.42*	24.52±2.60*#
N 组	31	4.11±0.89*	2.92±0.20	5.17±0.75*	2.82±0.36	1.91±0.25	4.37±0.64*	5.78±0.37*	27.04±1.73*
C 组	33	4.89±0.32	3.00±0.00	5.94±0.27	2.95±0.26	1.98±0.13	4.81±0.41	5.96±0.21	29.55±0.62

*: $P < 0.05$, 与 C 组比较; #: $P < 0.05$, 与 N 组比较。

兴奋呼吸肌,维持正常呼吸运动,虽上气道阻塞而出现呼吸暂停但胸式及腹式呼吸运动存在^[3]。另选取同期在本院行健康体检者 33 例作为对照组(C 组),男 17 例、女 16 例,平均年龄(62.68±12.58)岁,平均受教育时间(13.45±3.41)年。所有研究对象均无吸烟及过度饮酒史,无心血管、肺病史,无脑外伤、开颅手术史,无精神疾病及精神病家族史,无糖尿病、急慢性感染、病毒性肝炎、消化性溃疡、结缔组织病、恶性肿瘤等疾病,无近期手术史,无服用激素、镇静剂、抗精神病药物史。3 组性别、年龄、受教育时间等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 多导睡眠初筛仪监测 所有研究对象均采用 YH-1000C 型多导睡眠记录器(北京怡和嘉业技术研究中心)监测。监测项目包括:鼻气流、体位、血氧饱和度、胸腹运动等,记录时间在 7 h 以上,次日对各指标进行分析。检测当天禁服镇静剂、催眠药,禁止饮酒及咖啡。

1.2.2 认知功能评定 在一独立、安静的房间内采用 MoCA 对所有受试者进行认知功能评定。量表测试的认知领域包括:执行与视空间功能、命名、注意力、语言表达、抽象思维、延迟回忆、定向力,由 12 道题组成,共 30 个单项,答对得 1 分,答错得 0 分,总分 30 分。评判标准:总分大于或等于 26 分判为认知功能正常,得分越高认知功能越好。受教育年限小于或等于 12 年者则加 1 分以校正教育偏差^[4]。所有评定在 10 min 内完成。

1.2.3 物理检查 所有受试者免冠、脱鞋,测量身高(m)、体重(kg),计算体质指数(BMI)=体重/身高²。

1.2.4 生化指标 所有受试者择日夜间禁食 12 h、禁饮 8 h 后,于清晨空腹抽取静脉血,采用 7600 型全自动生化分析仪(日本日立公司)检测血清肌酐水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,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;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析检测 MoCA 总分与其他各项观察指标的相关性;以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组物理检查结果及生化指标水平比较 C 组与各病例组 BMI 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。O 组 AHI 高于 N 组及 C 组,夜间最低脉搏血氧饱和度(LSpO₂)低于 N 组及 C 组;O 组及 N 组血清肌酐水平均高于 C 组,肾小球滤过率(GFR)低于 C 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 各组 MoCA 评分比较 O 组中 MoCA 总分小于 26 分者

14 例(45.16%),多于 N 组的 3 例(9.68%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。O 组患者 MoCA 总分、注意力、语言、延迟回忆评分低于 N 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);O 组与 N 组患者 MoCA 总分、执行与视空间、注意力、延迟回忆及定向评分均低于 C 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);O 组患者语言评分低于 C 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 MoCA 总分与其他各项观察指标的相关性 将所有受试者作为整体,经 Pearson 相关分析显示,MoCA 总分与血清肌酐水平及 AHI 呈负相关(相关系数 r 值分别为 -0.374、-0.408, $P < 0.05$),与 GFR 水平及夜间 LSpO₂ 呈正相关(相关系数 r 值分别为 0.382、0.519, $P < 0.05$)。

3 讨论

CRF 常常是各类慢性肾脏疾病发展的最终结局,当肾功能明显衰退时,代谢废物在人体内滞留,离子紊乱,引发机体内环境平衡失调,患者的认知功能会严重受损。CRF 患者还普遍存在睡眠障碍,如失眠、多梦、易醒、睡眠呼吸暂停综合征等,其中睡眠呼吸暂停综合征在终末期肾病患者中的发生率高达 50%~70%^[5]。有研究显示,认知功能改变是 OSAS 患者最常见的并发症^[6]。目前,合并 OSAS 是否增加 CRF 患者的认知障碍风险尚不清楚。本研究应用 MoCA 评估 CRF 合并 OSAS 患者的认知功能变化情况,探讨 OSAS 对 CRF 患者认知功能的影响,为预防 CRF 患者相关并发症的出现提供新途径。

本研究结果表明,O 组中 MoCA 总分小于 26 分者 14 例(45.16%),明显多于 N 组的 3 例(9.68%)。O 组与 N 组患者 MoCA 总分均低于 C 组,且 O 组较 N 组更低,提示合并 OSAS 的 CRF 患者其认知功能损伤更重。这种损伤主要体现在执行与视空间、注意力、延迟回忆和定向能力。Pearson 相关性分析显示,MoCA 总分与 AHI 呈负相关,与夜间 LSpO₂ 呈正相关,可推断间断缺氧与认知功能关系密切。OSAS 患者认知功能损伤的病理机制尚缺乏一致的神经病理学解释,仍存在争议。由于睡眠中呼吸暂停而引起反复发生的低氧血症,目前被认为是引起认知功能损伤的主要机制之一^[7]。OSAS 患者在夜间睡眠中反复发生呼吸暂停和低通气,可导致动脉血氧分压下降、生化代谢紊乱和脑血流动力学异常,长期缺氧、缺血会引起脑组织损伤^[8]。脑组织中与知识运用及储存再现新信息能力、记忆和学习能力密切相关的丘脑内侧核及额叶的腹内侧部分、杏仁核、海马组织等区域对缺氧、缺血敏感,尤其是颞叶海马 CA1 区的锥体细胞与边缘叶,这部分区域的神经细胞极易因缺氧、缺血而产生损伤。主要表现为记忆力减退,同时延迟回忆及注意力也会下降,而在命名、抽象、语言方面损伤并不明显^[9]。本研究结果也证实命名及抽象评分在 3 组间无明显差异,但 O 组的语言评分低于 N 组及 C 组,提示 OSAS 患者的

语言能力下降,这与既往相关研究结果相符。Gale 等^[1]在对 OSAS 并发及未并发低氧血症患者的对照研究中发现,并发低氧血症者的认知功能障碍发生率及严重程度均明显高于未并发者,尤其是语言掌握能力等,同时夜间缺氧越严重病情也越严重。这可能与缺氧导致的大脑皮层额叶和颞叶某些与语言相关的区域受损有关。长期存在的低氧血症还可慢性活化脑胶质细胞,使之分泌 S-100 β 蛋白,而对患者的认知功能产生影响。除低氧血症外,睡眠结构异常如睡眠片段化,也被认为是引发认知功能障碍的原因之一。Ayalon 等^[10]通过观察 OSAS 患者的持续注意力发现,其扣带回和额顶叶皮质激活程度减弱,而且大脑皮质激活程度和反应时间均与微觉醒指数明显相关。此外脑血流动力学异常及相关的生化代谢紊乱等可能也与 OSAS 患者的认知障碍有关^[11-12]。

Pearson 相关性分析还表明,MoCA 总分与 GFR 水平呈正相关,与血清肌酐水平呈负相关,可推断 CRF 患者的肾小球滤过率及血清肌酐水平与认知功能有关。国内外一些研究表明,CRF 患者的认知功能损伤主要表现为注意力不集中、定向力减退、表情淡漠、警觉能力下降、记忆力减退或近期记忆力丧失、反应迟钝等,并且肾功能衰退越严重这种损伤也越严重。其发病机制可能为:肌酐、尿素氮、胍类物质等由于肾小球滤过率下降,而在体内滞留蓄积,这些物质在水中可分解为氨、二氧化碳和氰酸盐,蛋白质与氰酸盐结合产生氨基甲酰衍生物,因此其三级结构被重构,从而酶的活性被抑制、细胞结构被破坏,引起外周和中枢神经系统功能障碍。除此之外,肌酐、尿素氮、胍类物质还可抑制氧和葡萄糖被组织细胞摄取、利用,缩短细胞的寿命,从而引起认知功能障碍。

综上所述,与不伴有 OSAS 的 CRF 患者相比,CRF 并发 OSAS 患者更易出现认知功能损伤,且与其严重程度相关。当然本研究样本量较小,结果尚需要大样本研究证实。使用 MoCA 对 CRF、OSAS 患者的认知功能进行测试,可提早发现患者的认知功能损伤,为临床进行早期防控及治疗提供依据。

参考文献

[1] Gale SD, Hopkins RO. Effects of hypoxia on the brain: neuroimaging and neuropsychological findings following carbon monoxide poisoning and obstructive sleep apnea autologous lymphocytes-current status and new strategies [J]. Hum Cell, 2003, 16(4): 183-189.

[5] 王琦,任秀宝,蒋敬庭,等. 肿瘤免疫细胞治疗临床转化的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2015, 22(3): 375-380.

[6] 韩锁利. DC-CIK 联合 EP 方案治疗广泛期小细胞肺癌疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(10): 1923-1924.

[7] Colaco RJ, Huh S, Nichols RC, et al. Dosimetric rationale and early experience at UFPT1 of thoracic proton therapy and chemotherapy in limited-stage small cell lung cancer [J]. Acta Oncol, 2013, 52(3): 506-513.

[8] Andersen M, Kristjansen PE, Hansen HH. Seconded line chemotherapy in small cell lung cancer[J]. Cancer Treat Rev, 1990, 17(4): 427-436.

[9] Kelly K. New chemotherapy agents for small cell lung cancer[J]. Chest, 2000, 117(4 Suppl 1): 156S-162S.

[J]. J Int Neuropsychol Soc, 2004, 10(1): 60-71.

[2] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1934-1935.

[3] 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 年修订版)[J]. 柳州医学, 2012, 35(3): 162-165.

[4] 晋发, 施敏骅, 徐迅, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与认知功能[J]. 江苏医药, 2009, 35(9): 1040-1041.

[5] Miskowicz I, Klawe JJ, Tafil-Klawe M, et al. Prevalence of sleep apnea syndrome in hemodialyzed patients with end-stage renal disease [J]. J Physiol Pharmacol, 2006, 57 (Suppl 4): 207-211.

[6] Aloia MS, Illiczyk N, Di Dio P, et al. Neuropsychological changes and treatment compliance in older adults with sleep apnea [J]. J Psychosom Res, 2003, 54(1): 71-76.

[7] Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia MR, 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.

[8] Schulz R, Seeger W, Fegbeutel C, et al. Changes in extracranial arteries in obstructive sleep apnoea [J]. Eur Respir J, 2005, 25(1): 69-74.

[9] Tsai JC. Neurological and neurobehavioral sequelae of obstructive sleep apnea [J]. Neuro Rehabilitation, 2010, 26(1): 85-94.

[10] Ayalon L, Ancoli-Israel S, Drummond SP. Altered brain activation during response inhibition in obstructive sleep apnea [J]. J Sleep Res, 2009, 18(2): 204-208.

[11] 郑庆, 杨宇. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与认知功能障碍及痴呆[J]. 中国老年学杂志, 2008, 12(23): 2392-2394.

[12] Nobili L, Schiavi G, Bozano E, et al. Morning increase of whole blood viscosity in obstructive sleep apnea syndrome [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2000, 22(1): 21-27.

(收稿日期: 2016-01-19 修回日期: 2016-03-27)

(上接第 2654 页)

[10] Zhan P, Wang J, Lv XJ, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in patients with lung cancer: a systematic review with meta-analysis [J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(9): 1094-1103.

[11] 张丽君, 齐为民. 神经元特异性烯醇化酶与小细胞肺癌研究进展[J]. 国际肿瘤学杂志, 2001, 28(2): 136-138.

[12] 李岱容. 应用 ROC 曲线评价神经元特异性烯醇化酶对肺癌诊断的意义[J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(2): 198-200.

[13] Pinson P, Joos G, Watrion P, et al. Serum neuron-specific enolase as a tumor marker in the diagnosis and follow-up of small-cell lung cancer [J]. Respiration, 1997, 64(1): 102-107.

[14] Simon GR, Wagner H. Small cell lung cancer [J]. Chest, 2003, 123(Suppl 1): 259S-271S.

(收稿日期: 2016-01-24 修回日期: 2016-04-08)