

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.05.019

2 型糖尿病伴 OSAHS 患者血清 HCY、SAA 水平与认知功能的关系研究*

李真真¹, 付爱双^{1△}, 戈艳蕾¹, 董子军², 余华丽¹, 张雪¹

(1. 华北理工大学附属医院呼吸科, 河北唐山 063000; 2. 河北省唐山市丰南区医院耳鼻喉科 063000; 3. 华北理工大学附属医院内分泌科, 河北唐山 063000)

[摘要] **目的** 探讨 2 型糖尿病伴阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者血清同型半胱氨酸(HCY)、淀粉样蛋白 A(SAA)水平与认知功能的关系。**方法** 分别测定 62 例 2 型糖尿病伴 OSAHS 患者、35 例单纯 2 型糖尿病患者,以及同期 37 例健康体检者(对照组)的血清 HCY、SAA 水平,测定蒙特利尔认知评估量表(MoCA)得分,分析 3 组人群血清 HCY、SAA 水平与认知功能的关系。**结果** (1) 2 型糖尿病伴 OSAHS 组、2 型糖尿病组 MoCA 总分及视空间、命名、注意力、语言、抽象、记忆、定向评分低于对照组,其中以 2 型糖尿病伴 OSAHS 组更为显著,差异有统计学意义($P < 0.05$);(2)与对照组相比,2 型糖尿病伴 OSAHS 组、单纯 2 型糖尿病组患者血清 HCY、SAA 水平均有增高,其中以 2 型糖尿病伴 OSAHS 组增高更为显著,差异有统计学意义($P < 0.05$);(3)与单纯 2 型糖尿病组相比,2 型糖尿病伴 OSAHS 组合并认知障碍患者,血清 HCY、SAA 水平升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 2 型糖尿病伴 OSAHS 患者存在较高的认知功能障碍发生率,血清 HCY、SAA 水平对于认知障碍发生就有一定的提示作用。

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 2 型糖尿病; 认知功能; 同型半胱氨酸; 血清淀粉样蛋白 A

[中图分类号] R563.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)05-0803-04

Research on relationship between level of HCY and SAA with cognitive function in patients with type 2 diabetes mellitus complicating OSAHS*

LI Zhenzhen¹, FU Aishuang^{1△}, GE Yanlei¹, DONG Zijun², YU Huali¹, ZHANG Xue¹

(1. Department of Respiration, Affiliated Hospital, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China; 2. Department of ENT, Fengnan District Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China; 3. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between the levels of serum homocysteine(HCY) and serum amyloid A(SAA) with the cognitive function in the patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) complicating obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods** The serum HCY and SAA levels in 62 patients with T2DM complicating OSAHS, 35 patients with simple T2DM and contemporaneous 37 healthy persons undergoing physical examination (control group) were measured respectively. The score of Montreal cognitive assessment scale (MoCA) was detected. Then the relationship between serum HCY and SAA levels with the cognitive function was analyzed. **Results** (1) The MoCA total score, scores of visual space, naming, attention, language, abstraction, memory, and orientation in the T2DM complicating OSAHS group and simple T2DM were lower than those in the control group, moreover which in the T2DM complicating OSAHS was more significant, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); (2) Compared with the control group, the serum HCY and SAA levels in the T2DM complicating OSAHS group and simple T2DM group were increased, moreover the increase in the T2DM complicating OSAHS was more significant, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); (3) compared with the simple T2DM group, the serum HCY and SAA levels in the T2DM complicating OSAHS group were increased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The patients with T2DM complicating OSAHS have higher inci-

* 基金项目:2017 年河北省医学重点研究课题(20170915)。 作者简介:李真真(1990-),住院医师,硕士,主要从事呼吸内科工作。

△ 通信作者, E-mail: maxfas@qq.com.

dence rate of cognitive dysfunction. So the serum HCY and SAA levels have a prompting effect for the occurrence of cognitive impairment.

[Key words] obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; type 2 diabetes mellitus; cognitive function; homocysteine; serum amyloid A

2 型糖尿病可作为影响认知功能障碍的独立危险因素。而阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)由于间断出现间歇性低氧及复氧状态,导致机体出现缺氧-复氧损伤,损伤大脑神经细胞,出现认知功能障碍^[1-5]。研究证实,血清同型半胱氨酸(HCY)、淀粉样蛋白 A(SAA)与认知功能受损相关^[6-8]。但两者在 2 型糖尿病伴 OSAHS 认知功能损伤的研究尚少见。本研究旨在明确 2 型糖尿病伴 OSAHS 患者认知损伤相关血清标志物,以便临床医师及早发现认知障碍,便于早期观察。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2017 年 5 月于华北理工大学附属医院呼吸科及内分泌科住院的诊断为明确的 2 型糖尿病患者,所有患者均接受多导睡眠检测仪检查,根据 OSAHS 诊治指南(2011 年修订版)^[9],选取 2 型糖尿病伴 OSAHS 的患者 62 例(2 型糖尿病伴 OSAHS 组),同时选取同期年龄、性别相匹配的单纯糖尿病患者 35 例(2 型糖尿病组)及健康体检者(对照组)37 例。3 组研究对象的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 研究方法 3 组研究对象均应用蒙特利尔(MoCA)量表^[10]进行认知领域评估,同时检测血清 HCY、SAA 水平。比较 3 组血清 HCY、SAA 水平差异;根据 MoCA 量表总分,以小于 26 分认为存在认知障碍,

大于或等于 26 分认为不存在认知障碍,比较 2 型糖尿病伴 OSAHS 组、2 型糖尿病组伴认知障碍及不伴认知障碍的血清 HCY、SAA 水平差异。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 F 或 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组 MoCA 量表评分比较 2 型糖尿病伴 OSAHS 组、2 型糖尿病组患者 MoCA 量表总分及视空间、命名、注意力、语言、抽象、记忆、定向评分低于对照组,其中以 2 型糖尿病伴 OSAHS 组更为显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 3 组血清 HCY、SAA 水平比较 与对照组相比,2 型糖尿病伴 OSAHS 组、2 型糖尿病组患者血清 HCY、SAA 水平均有增高,其中以 2 型糖尿病伴 OSAHS 组增高更为显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 2 型糖尿病伴 OSAHS 组、2 型糖尿病两组合并认知障碍者与不合并认知障碍者血清 HCY、SAA 水平比较 与 2 型糖尿病组合并认知障碍患者相比,2 型糖尿病伴 OSAHS 组合并认知障碍患者,血清 HCY、SAA 水平升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 3 组一般资料比较

项目	对照组($n=37$)	2 型糖尿病组($n=35$)	2 型糖尿病伴 OSAHS 组($n=62$)	F	P
性别(男/女, n/n)	21/16	22/13	38/24	0.609	0.783
年龄($\bar{x} \pm s$, 年)	67.11 \pm 10.11	66.06 \pm 15.71	66.48 \pm 13.29	1.730	0.186
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	25.13 \pm 2.28	25.61 \pm 3.10	25.53 \pm 4.00	1.966	0.151
吸烟指数($\bar{x} \pm s$, 支/年)	294.25 \pm 442.85	303.25 \pm 480.15	127.25 \pm 232.46	2.452	0.095
受教育程度($\bar{x} \pm s$, 年)	7.76 \pm 3.14	7.92 \pm 2.44	8.15 \pm 2.79	0.692	0.566

表 2 3 组间 MoCA 量表评分的比较($\bar{x} \pm s$, 分)

项目	对照组($n=37$)	2 型糖尿病组($n=35$)	2 型糖尿病伴 OSAS 组($n=62$)	F	P
视空间	2.79 \pm 1.01	2.66 \pm 1.10	1.91 \pm 1.15*#	6.48	0.002
命名	2.96 \pm 0.30*	2.61 \pm 0.58	2.30 \pm 0.79*#	12.99	0.000
注意力	5.86 \pm 0.39*	5.15 \pm 1.08	3.93 \pm 1.67*#	28.45	0.000
语言	2.71 \pm 0.57*	2.39 \pm 0.68	1.65 \pm 0.81*#	27.08	0.000

续表 2 3 组间 MoCA 量表评分的比较($\bar{x}\pm s$,分)

项目	对照组(n=37)	2 型糖尿病组(n=35)	2 型糖尿病伴 OSAHS 组(n=62)	F	P
抽象	1.59±0.69	1.39±0.58	0.85±0.86*#	11.54	0.000
记忆	2.63±1.56	2.57±1.50	1.40±1.55*#	8.21	0.000
定向	5.92±0.55	5.54±0.51	4.98±1.14*#	17.31	0.000
总分	24.23±2.78	23.23±3.69	17.34±6.20*#	25.51	0.000

*:P<0.05,与对照组比较;#:P<0.05,与 2 型糖尿病组比较

表 3 3 组血清 HCY、SAA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	对照组(n=37)	2 型糖尿病组(n=35)	2 型糖尿病伴 OSAHS 组(n=62)	F	P
HCY($\mu\text{mol/L}$)	34.02±10.33	68.77±13.50	107.93±15.89*#	59.95	0.000
SAA($\mu\text{g/L}$)	30.66±14.26	59.60±20.57	124.01±42.88*#	52.904	0.000

*:P<0.05,与对照组比较;#:P<0.05,与 2 型糖尿病组比较

表 4 2 型糖尿病伴 OSAHS 组、单纯 2 型糖尿病组合并认知障碍者与不合并认知障碍者 HCY、SAA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	2 型糖尿病组(n=35)		2 型糖尿病伴 OSAHS 组(n=62)	
	有认知功能障碍(n=12)	无认知功能障碍(n=23)	有认知功能障碍(n=37)	无认知功能障碍(n=25)
HCY($\mu\text{mol/L}$)	64.24±13.11*	41.92±12.00	110.90±14.11#	78.11±19.12
SAA($\mu\text{g/L}$)	71.09±19.20*	39.66±15.26	144.78±38.58#	84.01±35.47
t	27.761		21.427	
P	0.000		0.000	

*:P<0.05,与 2 型糖尿病组无认知功能障碍患者比较;#:P<0.05,与 2 型糖尿病伴 OSAHS 组无认知功能障碍患者比较

3 讨 论

2 型糖尿病患者除了增加口咽部阻塞外,还可以引起动脉粥样硬化,易于合并脑血管疾病,例如脑梗死,在一定程度上导致患者呼吸中枢异常,加重睡眠呼吸暂停发生及认知障碍损伤^[1-4,11-15]。随着对睡眠疾病认识的深入,OSAHS 所导致的间歇性低氧所致全身损害越来越受关注。其中,认知功能损伤的研究也日渐增多。而 OSAHS 由于代谢异常也易出现糖耐量异常,合并糖尿病的发生。但目前关于 2 型糖尿病伴 OSAHS 患者认知功能损伤的研究尚少见。因此,本研究旨在 2 型糖尿病伴 OSAHS 患者中探讨血清 HCY、SAA 水平与认知功能的关系,明确 2 型糖尿病伴 OSAHS 患者认知损伤相关血清标志物。

认知功能由多个认知域构成,本研究通过 MoCA 量表从视空间执行能力、语言能力、抽象、记忆等方面对 3 组研究对象进行了研究,发现与对照组相比,2 型糖尿病伴 OSAHS 组、2 型糖尿病组患者 MoCA 总分及视空间、命名、注意力、语言、抽象、记忆、定向评分低于对照组,其中以 2 型糖尿病伴 OSAHS 组更为显著,差异有统计学意义(P<0.05),提示 2 型糖尿病伴 OSAHS 患者存在更为明显认知功能受损。

HCY 作为甲硫氨酸的中间产物,被认为是与血管损伤相关的含硫氨基酸。高 HCY 一方面,可以通过影响大脑细胞内钙离子释放,导致钙超载增强等

机制,对大脑神经细胞产生毒性作用;同时,高 HCY 还可以硬气血管内皮细胞损伤,引起血管内皮功能障碍,促使炎症因子释放与聚集,凝血及抗凝平衡失衡,促进动脉粥样硬化及血栓形成,导致缺血性脑卒中发生,从而加重认知功能障碍发生^[11-14]。在本研究中发现,与对照组相比,2 型糖尿病伴 OSAHS 组、2 型糖尿病组患者血清 HCY 水平均增高,其中以 2 型糖尿病伴 OSAHS 组增高更为显著,差异有统计学意义(P<0.05),与 2 型糖尿病组合并认知障碍患者相比,2 型糖尿病伴 OSAHS 组合并认知障碍患者,血清 HCY 水平升高,差异有统计学意义(P<0.05),提示 2 型糖尿病伴 OSAHS 患者存在较明显的认知障碍。

SAA 作为一种急性时项蛋白,在老年性痴呆患者中明显增高,且 SAA 水平与认知障碍损伤程度存在剂量反映关系,提示 SAA 与认知障碍存在相关。目前,由于 SAA 水平升高而引起的认知障碍具体病理生理机制尚不明确,目前有研究报道可能有以下可能原因。一方面,异常聚集的 SAA 可以通过 PI3K 通路刺激神经胶质细胞,促进细胞因子及诱导型一氧化氮合酶的表达,并选择性通过 JNK 通路诱导小胶质细胞形态的改变,诱导小胶质细胞的活性增强,并且可以抑制小胶质细胞凋亡,同时可诱导白细胞介素-6、肿瘤坏死因子的表达水平升高,从而引起大脑神经细胞损伤,导致患者出现认知功能障碍^[8]。另一方面,

SAA 可以影响血管内胆固醇转运,并可以导致血管内高密度脂蛋白清除增多,从而导致机体出现脂质代谢紊乱,使得患者血管出现动脉粥样硬化,并易于出现局部血栓形成,引起缺血性脑损伤,加重患者认知功能障碍^[15-17]。本文结果显示,2 型糖尿病伴 OSAHS 组及其合并认知障碍组患者,血清 SAA 水平升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。分析 2 型糖尿病伴 OSAHS 患者中上述指标增高,与 2 型糖尿病患者存在间歇性低氧,同时糖尿病患者存在明显脂质代谢紊乱,存在明显大、中、小血管损伤等有关。

综上所述,本研究通过患者 MoCA 量表评估,发现 2 型糖尿病伴 OSAHS 患者在 MoCA 量表总分及视空间、命名、注意力、语言、抽象、记忆、定向评分存在明显异常,同时血清 HCY、SAA 水平与 2 型糖尿病伴 OSAHS 患者认知功能存在一定的相关性,在合并认知障碍患者中上述指标明显增高。因此,检测血清 HCY、SAA 水平有助于临床医师及早发现认知功能障碍。

参考文献

[1] FLENLEY D C. Sleep in chronic obstructive lung disease [J]. Clin Chest Med, 1985, 6(4): 651-661.

[2] STEVELING E H, CLARENBACH C F, MIEDINGER D, et al. Predictors of the overlap syndrome and its association with comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respiration, 2014, 88(6): 451-457.

[3] MCNICHOLAS W T. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 180(8): 692-700.

[4] 郭起浩,洪震.轻度认知损害的诊断与评估[J].中华神经科杂志,2010,43(3):169-170.

[5] MANNINO D M, BUIST A S. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends [J]. Lancet, 2007, 370(9589): 765-773.

[6] AVIDAN A Y. Sleep disordered breathing in the geriatric patient population[J]. Adv Cell Aging Gerontol, 2005, 17(4): 79-111.

[7] VERSTRAETEN E. Neurocognitive effects of obstructive

sleep apnea syndrome[J]. Curr Neurol Neurosci, 2007, 7(2): 161-166.

- [8] 董哲.血清淀粉样蛋白 A 加速动脉粥样硬化斑块形成及其致炎作用的机制研究[D].山东:山东大学,2012:15-24.
- [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(年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2012,35(1):9-12.
- [10] Park S K, Larson J L. Cognitive function as measured by trail making test in patients with COPD. [J]. Western J Nurs Res, 2015, 37(2): 236-56.
- [11] KIRATLI P O, DEMIR A U, VOLKAN-SALANCI B, et al. Cerebral blood flow and cognitive function in obstructive sleep apnea syndrome[J]. Hell J Nucl Med, 2010, 13(2): 138-143.
- [12] TORELLI F, MOSCUFO N, GARREFFA G, et al. Cognitive profile and brain morphological changes in obstructive sleep apnea[J]. NeuroImage, 2011, 54(2): 787-793.
- [13] 戈艳蕾,刘聪辉,曹书华,等.无创呼吸机联合丹红治疗中老年伴重叠综合征患者认知障碍的疗效[J].中国老年学杂志,2014,34(22):6283-6284.
- [14] DAULATZAI M A. Pathogenesis of cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea: a hypothesis with emphasis on the nucleus tractus solitarius[J]. Sleep Disord, 2012, 2012(18): 251096.
- [15] ORTAPAMUK H, NALDOKEN S. Brain perfusion abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease: comparison with cognitive impairment [J]. Ann Nucl Med, 2006, 20(2): 99-106.
- [16] LAN C C, SU C P, CHOU L L, et al. Association of body mass index with exercise cardiopulmonary responses in lung function-matched patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Heart Lung, 2012, 41(4): 374-381.
- [17] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. Writing Committee Members. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines[J]. Circulation, 2013, 128(16): e240-e319.

(收稿日期:2018-09-24 修回日期:2018-11-14)