

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.010

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.010

中重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清神经肽 Y 和人生长激素释放多肽变化与认知功能的关系

潘峰¹, 唐蕾², 孟雄¹

(中国人民解放军陆军第958医院 1. 呼吸内科; 2. 空勤科, 重庆 400020)

[摘要] 目的: 探讨中重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS)患者血清神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)、人生长激素释放多肽变化与认知功能的关系。方法: 选择110例OSAHS患者作为试验组, 其中中度组30例, 重度组80例; 另选择同时期40例单纯鼾症患者作为对照组。比较各组血清NPY和人生长激素释放多肽水平, 记录各组MoCA和MMSE评分以评估患者的认知功能, 并分析NPY, 人生长激素释放多肽(Ghrelin)与认知功能的相关性。结果: 试验组血清NPY水平均显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 重度组NPY水平高于中度组($P<0.05$)。试验组血清Ghrelin水平均显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 重度组低于中度组($P<0.05$)。三组MoCA与MMSE总评分差异具有统计学意义($P<0.05$); 其中重度组MoCA与MMSE总评分明显低于对照组和中度组($P<0.05$)。患者MoCA总评分与血清NPY水平呈负相关($r=-0.562$, $P<0.05$), 与血清Ghrelin水平呈正相关($r=0.469$, $P<0.05$); MMSE总评分与血清NPY水平呈负相关($r=-0.431$, $P<0.05$), 与血清Ghrelin水平呈正相关($r=0.386$, $P<0.05$)。结论: OSAHS可引起患者血清NPY和Ghrelin水平变化, 对患者的认知功能有一定损害, 血清肽类物质的改变与患者认知功能相关。

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 神经肽Y; 人生长激素释放多肽; 蒙特利尔认知评估表; 认知功能

Relationship between changes of serum neuropeptide Y, ghrelin and cognitive function in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea hypopnea syndrome

PAN Feng¹, TANG Lei², MENG Xiong¹

(1. Department of Respiratory Medicine; 2. Air Service Department, 958 Hospital of PLA, Chongqing 400020, China)

Abstract **Objective:** To investigate the relationship between changes of serum neuropeptide Y (NPY), ghrelin and cognitive function in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods:** A total of 110 patients with OSAHS were divided into a moderate group ($n=30$) and a severe group ($n=80$). Forty snoring patients were selected as a control group. The levels of serum neuropeptide Y and ghrelin

收稿日期 (Date of reception): 2018-10-22

通信作者 (Corresponding author): 孟雄, Email: mengxiong198402@163.com

were compared between the groups. The MoCA and MMSE scores of each group were recorded to evaluate the cognitive function. The correlation between NPY, ghrelin and cognitive function was analyzed. **Results:** Serum NPY level of OSAHS patients was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). Meanwhile, the NPY level in the severe group was higher than that in the moderate group ($P<0.05$). The ghrelin level of OSAHS patients was significantly lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The ghrelin level in the severe group was lower than that in the moderate group ($P<0.05$). The MoCA and MMSE scores of three groups were significantly different ($P<0.05$). The MoCA and MMSE scores of the severe group were significantly lower than those of the control group and the moderate group ($P<0.05$). The MoCA score of patients was negatively correlated with serum NPY level ($r=-0.562, P<0.05$), and positively correlated with serum ghrelin level ($r=0.469, P<0.05$). The MMSE score was negatively correlated with serum NPY level ($r=-0.431, P<0.05$), positively correlated with serum ghrelin level ($r=0.386, P<0.05$). **Conclusion:** OSAHS can cause changes of serum NPY and ghrelin levels. OSAHS is harmful to the cognitive function of the patients. The changes of serum peptides are related to cognitive function.

Keywords obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome; neuropeptide Y; ghrelin; Montreal Cognitive Assessment; cognitive function

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)是一种睡眠时上气道反复阻塞引起呼吸暂停和低通气的临床综合征,主要表现为睡眠时伴有打鼾、频繁呼吸暂停及呼吸表浅,晨起口干、头痛,白天嗜睡、注意力不集中、健忘等症状,并出现反复低氧血症、高碳酸血症和睡眠结构紊乱,长期存在可导致认知功能障碍,影响生活质量和寿命^[1]。随着肥胖和老龄化人群的增加,OSAHS发病率逐渐上升^[2]。据统计^[3]: OSAHS在中年男性中患病率为4%~9%,女性患病率为1%~2%。目前,对OSAHS的病因以及患者认知功能障碍的机制研究尚不完全清楚。近年来研究^[4-5]发现:神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)和人生长激素释放多肽Ghrelin,广泛存在于机体中枢神经系统及多种组织器官中,参与机体能量平衡及心理调节等,具有广泛的生物学作用。本研究旨在通过检测OSAHS患者血清NPY和Ghrelin的浓度变化,初步探讨其与认知功能的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2016年4月至2018年2月,在中国人民解放军陆军第958医院门诊收治的OSAHS患者为试验对象,依据病情严重程度分为中度组、重度组。中度组:30例,男21例,女9例,年龄28~59(51.40±4.12)岁;重度组:80例,男57例,

女23例,年龄25~60(52.20±5.43)岁。另选择同时期单纯鼾症患者40例作为对照组,其中男30例,女10例,年龄30~60(53.40±3.48)岁。3组性别、年龄相比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准展开,患者均签署知情同意书。

纳入标准:1)依据临床症状及睡眠多导图监测(polysomnography, PSG)结果确诊OSAHS。典型临床症状为夜间睡眠打鼾、呼吸不规律及白天嗜睡;PSG结果为每夜7 h睡眠过程中发作呼吸暂停及低通气次数>30,或呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI)≥5次/h。患者病情严重程度分级,参考2002年中华医学会呼吸病学分会诊断标准^[6],分为轻度(AHI为5~20次/h)、中度(AHI为21~40次/h)和重度(AHI>40次/h)。2)年龄20~60岁。3)受教育年限≥9年,以避免认知功能受教育因素的影响。单纯鼾症组为经PSG显示无异常者。

排除标准:1)既往有脑卒中、脑外伤、脑肿瘤等神经系统疾病史;2)既往有慢性心、肝、肾功能损害史及精神疾病史;3)正在服用影响睡眠及精神状态的药物患者;4)因听力视力及肢体活动障碍等无法配合调查者;5)既往有或PSG结果发现具有其他睡眠疾病者。

1.2 方法

所有研究对象在检查前戒烟、戒酒1周,48 h内禁止服用咖啡、茶及镇静类、精神类药物。所

有研究对象过夜禁食12 h, 于次日清晨6:10—7:00间, 采集5 mL空腹肘静脉血, 立即注入加有EDTA的抗凝管中, 离心分离血清, 保存于-70 °C备测。使用ELISA试剂盒测定血清NPY和Ghrelin浓度, 严格按照说明书操作, 试剂盒购于美国R&D公司。

采用蒙特利尔认知评估表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)和简易智力状态检查量表(Mini-mental State Examination, MMSE)评估患者的认知功能。MoCA测试内容分7个方面, 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、定向力等, 每项1分, 量表总分30分, ≥ 26 分为认知正常; MMSE检查内容分8个方面, 包括定向力、即时记忆、注意力和计算力、延迟回忆、命名、语言复述、阅读及语言理解及视空间能力, 共30项, 每项1分, 总分30分。

1.3 统计学处理

采用SPSS 16.0软件进行数据分析。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 两组间比较进行 t 检验, 两因素间相关性采用Pearson相关分析, 以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清NPY, Ghrelin浓度及认知功能评分比较

中度组、重度组血清NPY水平均显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 重度组NPY水平显著高于中度组($P<0.05$)。试验组血清Ghrelin水平均显著低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 重度组Ghrelin水平显著低于中度组($P<0.05$)。3组MoCA与MMSE总评分相比, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 其中重度组MoCA与MMSE总评分明显低于对照组和中度组, 差异具有统计学意义($P<0.05$, 表1)。

2.2 各组MoCA和MMSE各项评分比较

在MoCA各项评分中, 各组视空间与执行、命名、注意力、延迟回忆及定向评分比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$, 表2); 在MMSE各项评分中, 各组视空间、命名、计算力及注意力、阅读及语言理解与延迟回忆评分比较, 差异有统计学意义($P<0.05$, 表3)。

表1 各组血清NPY和Ghrelin浓度及认知功能评分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum NPY, Ghrelin and cognitive function scores in each group ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NPY/(ng·L ⁻¹)	Ghrelin/(ng·L ⁻¹)	MoCA评分	MMSE评分
对照组	40	473.58 \pm 65.22	1 020.50 \pm 150.18	27.46 \pm 2.54	28.18 \pm 2.01
中度组	30	541.72 \pm 46.37*	799.84 \pm 134.02*	26.29 \pm 2.67*	27.89 \pm 1.54
重度组	80	579.06 \pm 49.98** [§]	735.50 \pm 148.17** [§]	24.38 \pm 2.71** [§]	26.74 \pm 1.32** [§]
<i>F</i>		76.952	77.067	28.849	16.742
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与对照组比较, * $P<0.05$; 与中度组比较, [§] $P<0.05$ 。

Compared with the control group, * $P<0.05$; compared with the moderate group, [§] $P<0.05$.

表2 各组MoCA各项评分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of MoCA scores in each group ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	视空间与执行	命名	注意力	语言	抽象	延迟回忆	定向
对照组	40	4.82 \pm 0.65	3.04 \pm 0.15	5.84 \pm 0.59	2.44 \pm 0.54	1.84 \pm 0.45	4.39 \pm 1.25	5.96 \pm 0.47
中度组	30	4.16 \pm 0.79*	2.72 \pm 0.31*	5.30 \pm 0.45*	2.36 \pm 0.48	1.70 \pm 0.48	3.61 \pm 1.23*	5.75 \pm 0.42
重度组	80	3.80 \pm 0.88** [§]	2.70 \pm 0.23*	4.84 \pm 0.47** [§]	2.40 \pm 0.56	1.63 \pm 0.55*	2.79 \pm 1.34** [§]	5.72 \pm 0.35*
<i>F</i>		32.005	46.016	80.867	0.286	1.976	31.430	7.500
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

与对照组比较, * $P<0.05$; 与中度组比较, [§] $P<0.05$ 。

Compared with the control group, * $P<0.05$; compared with the moderate group, [§] $P<0.05$.

表3各组MMSE各项评分比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of MMSE scores in each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	视空间	即可记忆	命名	计算力及注意力	阅读及语言理解	复述	延迟回忆	定向力
对照组	40	5.85 ± 0.47	2.85 ± 0.57	2.04 ± 0.41	4.74 ± 0.89	5.90 ± 0.24	2.95 ± 1.24	5.78 ± 0.99	4.77 ± 1.07
中度组	30	5.01 ± 0.59*	2.82 ± 0.46	1.79 ± 0.45*	2.82 ± 0.24*	5.76 ± 0.37	2.90 ± 1.31	5.61 ± 0.95	4.30 ± 0.82
重度组	80	4.40 ± 0.38* ^{&}	2.79 ± 0.39	1.60 ± 0.33*	2.79 ± 0.37* ^{&}	5.02 ± 0.41* ^{&}	2.56 ± 1.15	5.09 ± 0.87* ^{&}	4.24 ± 0.75*
F		56.158	1.011	37.721	94.528	4.375	2.121	7.194	1.987
P		<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与中度组比较, [&] $P < 0.05$ 。

Compared with the control group, * $P < 0.05$; compared with the moderate group, [&] $P < 0.05$.

2.3 OSAHS患者认知功能评分与血清NPY和Ghrelin的相关性

患者MoCA总评分与血清NPY水平呈负相关($r = -0.562$, $P < 0.05$), 与血清Ghrelin水平呈正相关($r = 0.469$, $P < 0.05$); MMSE总评分与血清NPY水平呈负相关($r = -0.431$, $P < 0.05$), 与血清Ghrelin水平呈正相关($r = 0.386$, $P < 0.05$)。

3 讨论

研究^[7]表明OSAHS患者有出现认知功能障碍的倾向, 严重影响患者的日常生活。临床上常用MoCA表和MMSE表评价OSAHS认知功能状况, 可信度高, 但是其主观性强、操作复杂, 且存在一定的滞后性^[7]。研究^[8]发现: OSAHS患者认知功能障碍可能与某些血清生物学标志物相关联, 因此若能找到一种可早期识别的生物学成分, 并以此评价OSAHS患者认知功能, 意义重大。

NPY和Ghrelin存在于机体中枢神经系统及多种组织器官中, 参与机体能量平衡及心理调节等, 具有广泛的生物学作用。有研究^[9]发现: 随着OSAHS病情加重, 血浆NPY水平升高。赵晓雨等^[10]研究结果显示: 海马和杏仁核较高水平的NPY能够促进学习和记忆。本研究结果显示: 试验组OSAHS病人的血清NPY水平均显著高于对照组, 同时重度组患者NPY水平又高于中度组, 这与前述研究结果一致。Sawano等^[11]发现: 患者在出现认知障碍前, 海马区的NPY含量明显减少。而本研究结果发现: 患者MoCA及MMSE评分与血清NPY水平呈负相关, 说明NPY水平可能在预判认知障碍方面有重要的指导意义。另有研究^[12]表明MoCA总分与血清NPY水平无相关性, 因此NPY能

否评估OSAHS认知功能还有待研究进一步验证。

Ghrelin是一种酰化肽, 由28个氨基酸组成, 最早分离纯化于大鼠胃组织。Wei等^[13]研究发现: Ghrelin可以改善认知功能, 其机制是降低脓毒症大鼠海马炎症因子表达, 抑制caspase-3蛋白激活。另有研究^[14]发现: Ghrelin受体基因敲除后, 大鼠的海马齿状回神经元形成减少, 树突密度下降, 且学习、记忆能力降低。目前, 关于Ghrelin与认知功能的动物试验研究较多, 人体研究较少。刘维英等^[15]发现: 血浆Ghrelin水平, 随着OSAHS病情加重而降低。本研究结果显示: OSAHS患者的血清Ghrelin水平均显著低于对照组, 重度组Ghrelin水平又低于中度组, 与上述研究一致。一项针对健康老年人群的研究^[16]证实: 其词汇记忆能力与血清Ghrelin呈正相关。而本研究结果发现: 患者MoCA及MMSE评分与血清Ghrelin水平呈正相关, 也提示血清Ghrelin可能是OSAHS患者发生认知功能障碍的保护因素。另有研究^[17]表明Ghrelin参与了脑编码功能的调节, 但是不具有提高认知功能的作用, 因此Ghrelin与认知功能之间的关系仍需要进一步研究。

综上所述, OSAHS可导致患者血清NPY和Ghrelin水平变化, 对患者的认知功能有一定损害, 血清肽类物质的改变与患者认知功能相关, 因此深入研究其作用机制, 可能为OSAHS治疗提供新途径。

参考文献

- 徐庆庆, 李向阳. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2016, 13(1): 138-141.

- XU Qingqing, LI Xiangyang. Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome[J]. Practical Journal of Clinical Medicine, 2016, 13(1): 138-141.
2. 孟志玲, 王小琴. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的口腔医学研究现状[J]. 全科口腔医学电子杂志, 2018, 5(4): 4-5.
MENG Zhiling, WANG Xiaoqin. Current status of oral medicine in obstructive sleep apnea syndrome[J]. Electronic Journal of General Stomatology, 2018, 5(4): 4-5.
 3. Nakamura M, Yanagihara M, Matsui K, et al. Brain microstructural alterations in patients with severe obstructive sleep apnea: a preliminary diffusion tensor imaging study[J]. Sleep Biol Rhythms, 2017, 15(4): 331-335.
 4. Gilani S, Quan SF, Pynnonen MA, et al. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux: a multivariate population-level analysis[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2016, 154(2): 390-395.
 5. 于悦, 肖莉. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与代谢综合征的关系及研究现状[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(6): 469-473.
YU Yue, XIAO Li. Relationship between obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and metabolic syndrome and its current research[J]. International Journal of Respiration, 2018, 38(6): 469-473.
 6. 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(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(4):195-198.
Sleep Respiratory Diseases Group, Society of Respiratory Diseases, Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (draft)[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiration, 2002, 25(4): 195-198.
 7. 唐旋, 杨立新, 张梅, 等. OSAHS患者认知功能状况及其与血清神经肽Y水平的相关性研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 32(18): 1414-1417.
TANG Xuan, YANG Lixin, ZHANG Mei, et al. Cognitive status and its relationship with serum neuropeptide Y in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome[J]. Journal of Clinical Otolaryngology Head and Neck Surgery, 2018, 32(18): 1414-1417.
 8. Shi L, Wang H, Wei L, et al. Pharyngeal constrictor muscle fatty change may contribute to obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: A prospective observational study[J]. Acta Otolaryngol, 2016, 136(12): 1285-1290.
 9. 王晓琼, 高华. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征病人的肥胖程度与血浆神经肽Y的相关性研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(3):320-322.
WANG Xiaoqiong, GAO Hua. The correlational study of obesity degree with serum neuropeptide Y level in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome[J]. Journal of Bengbu Medical College, 2017, 42(3): 320-322.
 10. 赵晓雨, 刘淑红, 赵彤, 等. 强噪声对豚鼠认知功能和血清某些生化指标的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2016, 32(5): 385-389.
ZHAO Xiaoyu, LIU Shuhong, ZHAO Tong, et al. Effects of strong noise on cognitive function and serum biochemical parameters in guinea pigs[J]. Chinese Journal of Applied Physiology, 2016, 32(5): 385-389.
 11. Sawano E, Iwatani K, Tominaga-Yoshino K, et al. Reduction in NPY-positive neurons and dysregulation of excitability in young senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) hippocampus precede the onset of cognitive impairment[J]. J Neurochem, 2015, 135(2): 287-300.
 12. Fernandes FR, Apolinário D, Esquinas AM. Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and pulmonary embolism: warfarin versus positive airway pressure as determinant[J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(2): 251-252.
 13. Wei H, Cao X, Zeng Q, et al. Ghrelin inhibits proinflammatory responses and prevents cognitive impairment in septic rats[J]. Crit Care Med, 2015, 43(5): e143-150.
 14. Cahill SP, Taylor H, Alfonso A, et al. An examination of early neural and cognitive alterations in hippocampal-spatial function of ghrelin receptor-deficient rats[J]. Behav Brain Res, 2014, 264: 105-115.
 15. 刘维英, 余勤, 张佳宾, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征血浆β内啡肽 神经肽Y及人生长激素释放多肽的变化及其与情绪相关性研究[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(6): 468-470.
LIU Weiyang, YU Qin, ZHANG Jiabin, et al. Changes of plasma beta-endorphin neuropeptide Y and human growth hormone-releasing polypeptide in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and their relationship with mood[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2012, 32(6): 468-470.
 16. Huang R, Han J, Tian S, et al. Association of plasma ghrelin levels and ghrelin rs4684677 polymorphism with mild cognitive impairment in type 2 diabetic patients[J]. Oncotarget, 2017, 8(9): 15126-15135.
 17. Kunath N, Müller NC, Tonon M, et al. Ghrelin modulates encoding-related brain function without enhancing memory formation in humans[J]. Neuroimage, 2016, 142: 465-473.

本文引用: 潘峰, 唐蕾, 孟雄. 中重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清神经肽Y和人生长激素释放多肽变化与认知功能的关系[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(2): 294-298. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.010

Cite this article as: PAN Feng, TANG Lei, MENG Xiong. Relationship between changes of serum neuropeptide Y, ghrelin and cognitive function in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea hypopnea syndrome[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(2): 294-298. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.010