

# 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与认知障碍研究进展

## Research Progress on Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome and Cognitive Impairment

许可 庞桂芬

Ke Xu Guifen Pang

承德医学院附属医院 中国·河北承德 067000

Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China

**摘要:** 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征是一种睡眠中的呼吸紊乱,可引起认知功能障碍,论文对二者目前的流行病学、发病机制及治疗现状进行综述。

**Abstract:** Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome is a respiratory disorder in sleep that can cause cognitive dysfunction. This paper reviews the epidemiology, pathogenesis and treatment status of both.

**关键词:** 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 认知障碍; 间歇性缺氧

**Keywords:** obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome; cognitive impairment; intermittent hypoxia

**DOI:** 10.12346/pmr.v4i6.7937

## 1 引言

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome, OSAHS) 是患者睡眠期间上呼吸道部分或完全塌陷反复发作,导致低通气或呼吸暂停<sup>[1]</sup>,引起低氧血症、高碳酸血症、睡眠碎片化的睡眠呼吸障碍性疾病,可引发全身多个系统及器官的损伤,其中神经系统受累的主要表现是认知功能障碍,严重影响患者日常工作、学习和人际交往,降低了患者的生活质量<sup>[2]</sup>,但是通过 CPAP 等积极治疗可以部分逆转认知障碍。论文就 OSAHS 并发认知障碍的流行病学、发病机制及治疗现状等进行综述。

## 2 OSAHS 并发认知障碍的表现及流行病学

认知是人类高级神经功能的重要组成部分,指人脑对外界信息进行加工、储存及提取的能力,认知功能包括记忆、注意力、判断、计算、语言、视空间、执行功能等多个认知域。认知障碍的表现多样,轻者有注意力不集中、记忆力下降、执行功能受限、视觉空间及推理能力、语言表达及运用能力、抽象思维能力减退,严重者有失语、失用、失认等表现<sup>[3]</sup>。OSAHS 引起的认知障碍一般为轻度认知障碍 (MCI),是指认知能力下降但还未影响日常活动,是痴呆前状态<sup>[4]</sup>,多

表现在记忆力、注意力、执行功能、警觉性及整体智能下降等方面<sup>[3]</sup>。研究发现<sup>[5-7]</sup>, OSAHS 人群中不同程度的认知障碍发生率高达 74.3%,涉及各个年龄阶段,中年人更易受到影响,中度到重度 OSAHS 患者更为常见。OSAHS 患者自身初期通常可以意识到包括记忆力减退、语言组织及表达能力减退等方面的认知功能下降,但是经常被忽视,也没有采取相应措施治疗,导致生活质量降低及医疗费用、机动车碰撞风险、跌倒风险、死亡率增加<sup>[8]</sup>。

## 3 OSAHS 认知障碍发生的可能机制

### 3.1 间歇性低氧与氧化应激

OSAHS 患者慢性间歇性缺氧 (Chronic Intermittent Hypoxia, CIH) 可刺激血管收缩及红细胞增多,导致血液黏滞度增加,血液流动减慢,脑血流量减少,而脑组织长期处于低灌注状态导致细胞凋亡和代谢异常,尤其是海马及大脑皮层是学习和记忆的关键区域,对于低氧特别敏感,最易受到缺氧的影响导致认知障碍<sup>[9]</sup>。CIH 的缺氧-复氧与缺血再灌注损伤类似,可以引起氧化应激产生大量自由基、活性氧并促进 TNF- $\alpha$ 、IL-6、血管内皮细胞黏附分子、细胞间黏附分子等炎症因子分泌<sup>[10-12]</sup>,导致脑血管内皮损伤及动脉

【作者简介】许可 (1995-),女,中国河北沧州人,在读硕士。

【通讯作者】庞桂芬 (1966-),女,中国河北衡水人,硕士,主任医师、教授。

粥样硬化, 活性氧等作为损伤相关分子模式 (DAMPs) 被 TLR4 识别<sup>[13]</sup>, 刺激 TLR4 表达增加, 激活 TLR4/MyD88/MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路, 促使炎症因子表达上调, 导致炎症级联反应。氧化应激导致血脑屏障 (BBB) 通透性增加<sup>[14]</sup> 和神经炎症<sup>[15]</sup>, 使突触可塑性改变和神经元功能障碍和丢失, 最终导致认知障碍的发生。

### 3.2 睡眠结构异常

睡眠结构的异常可影响认知功能, 健康人睡眠剥夺后可出现注意力、警惕性及执行功能的下降<sup>[16]</sup>, 白天一小时的午睡可以提高青少年的警觉性及记忆编码, 改善学习效率<sup>[17]</sup>。OSAHS 患者的睡眠结构异常主要表现为睡眠片段化、深睡眠缩短、夜间微觉醒增加, 浅睡眠时间包括 1 期及 2 期睡眠时间延长。研究发现, 睡眠片段化越严重, 越容易出现注意 / 警觉功能障碍<sup>[18]</sup>, 2 期睡眠时前额叶的纺锤波减少, 脑脊液中  $\beta$  淀粉样物质 ( $A\beta$ )、T-tau 蛋白、P-tau 蛋白明显升高<sup>[19,20]</sup>, 而纺锤波可以促进新皮质的突触反应, 促进记忆巩固;  $A\beta$  沉淀蓄积和 tau 蛋白磷酸化具有神经毒性作用, 促进认知功能减退。

### 3.3 代谢因素

OSAHS 易并发胰岛素抵抗<sup>[21]</sup>, 造成大脑对葡萄糖的摄取及利用减退, 代谢降低, 而这是促进神经退行性病变的关键环节<sup>[22]</sup>。也有研究表明 OSAHS 患者的记忆功能及学习能力受损可能与夜间较高的皮质醇水平有关<sup>[23]</sup>。此外, 有证据表明, 人体长期暴露于高皮质醇水平与记忆障碍和海马体积减小有关<sup>[24]</sup>。脑源性神经营养因子 (BDNF) 可促进神经元存活、生长、分化及修复, 而 OSAHS 患者血清 BDNF 水平明显降低, 并且其水平与 MoCA 评分呈正相关<sup>[25]</sup>。胰岛素样生长因子 (IGF-1) 也是一种神经营养因子, 睡眠障碍可导致 GH/IGF-1 轴失调<sup>[26]</sup>, 导致 OSAHS 患者认知能力下降。此外, OSAHS 患者还存在 GABA<sup>[31]</sup>、5-HT、NA、多巴胺、乙酰胆碱、NO 等神经递质或神经调质功能异常, 也可能是 OSAHS 患者认知障碍的分子机制, 有待进一步研究。

## 4 OSAHS 认知功能的客观评价

### 4.1 脑成像技术

目前, 多种不同脑成像技术用于研究 OSAHS 患者大脑组织的改变, 以期早期发现大脑结构的细微改变。ROY B 等人用 T1、T2 加权像磁共振检测出 OSAHS 受试者在额叶、扣带和岛叶皮质、丘脑、顶叶等多个部位显示出显著降低的组织完整性<sup>[27]</sup>。有研究通过 1.5T 磁共振图像检测出 OSAHS 患者脑室周围额叶及脑室周围背侧脑白质高信号 (WMH) 体积与 AHI 强相关<sup>[28]</sup>。一项功能性磁共振成像 (fMRI) 技术测量静息脑活动的研究显示<sup>[29]</sup>, OSAHS 特别影响认知和感觉运动相关的大脑网络。磁共振成像联合基于体素的形态测量法<sup>[30]</sup>表明 OSAHS 患者左海马体 (内嗅皮层)、左后顶叶皮层和右额上回灰质体积局灶性减少且与大

多数认知区域以及情绪受损有关。持续气道正压通气治疗 3 个月后, 患者记忆力、注意力和执行功能方面的显著改善且与海马和额叶结构的灰质体积增加平行。质子磁共振波谱<sup>[31]</sup> (1H MRS) 检测出 OSAHS 患者大脑背外侧前额叶 GABA 等代谢物的降低, 缺氧介导的抑制性神经递质缺陷可能导致神经元过度兴奋, 进而导致神经元功能障碍和认知能力下降。利用 MRI 评估大脑认知功能操作简单且无创, 且可以直观反映有关脑区的变化, 但由于目前国际上尚无统一的影像学评估标准、检查费用高、要求医生具有扎实的理论知识等原因, 还没有大规模临床应用。

### 4.2 事件相关电位

事件相关电位 (ERP) 是一种特殊的脑诱发电位, 反映了认知过程中大脑的神经电生理变化, P300 是内源性事件相关电位中的一种, 是由刺激诱发的潜伏期约 300ms 的晚期正波, 与注意、记忆、辨认、决策等认知功能有关。有研究表明 OSAHS 患者 P300 潜伏期明显延长, 且与 MoCA 评分相关<sup>[32]</sup>。

## 5 OSAHS 并发认知障碍治疗

### 5.1 一般治疗

OSAHS 通常合并肥胖 (腹型肥胖居多), 可以通过体育锻炼、休闲运动等方式减重以改善呼吸费力、日间嗜睡、疲劳无力等症状。减重后体内炎症因子水平下降, 内皮功能改善, 有助于减轻脑血管损害。国外文献也有运动可提高认知功能的报道。还可通过避免使用镇静催眠和肌松药、戒烟酒、改变生活方式、睡眠时尽量保持侧睡等方法改善 OSAHS。

### 5.2 药物治疗

研究证实, 国外已经注册的药物莫达非尼和阿莫达非尼可用于 OSAHS 的辅助治疗, 可部分提高患者的注意力、警觉性和记忆力<sup>[33]</sup>。阿托伐他汀可以抑制 CIH 导致的海马损伤<sup>[34]</sup>, 或可改善 OSAHS 的认知障碍。去甲肾上腺素能药物托莫西汀及抗毒蕈碱药物奥昔布宁的联合应用可改善睡眠期间颊舌肌活动和上气道通畅, 降低 OSAHS 的严重程度<sup>[35]</sup>, 但其是否可改善认知功能, 尚需进一步研究。建议药物辅助治疗作为 OSAHS 并发认知障碍治疗的选择之一, 但尚缺乏高质量的研究证明其有效性。

### 5.3 持续气道正压通气 (CPAP) 治疗

CPAP 是目前临床上治疗 OSAHS 最有效的手段。CPAP 可改善 OSAHS 患者的上气道阻塞, 减少 CIH 和睡眠碎片化的发生, 有研究表明, OSAHS 的 CPAP 治疗可以改善执行功能障碍, 延迟长期语言和视觉记忆, 注意力 / 警觉性和整体认知功能<sup>[14]</sup>, 但也有研究对接受 CPAP 治疗的 OSAHS 患者进行 6 个月的随访发现<sup>[36]</sup>, CPAP 治疗并未提高 OSAHS 患者的认知能力, 分析可能与较差的 CPAP 依从性有关, 提高 CPAP 依从性有助于改善 OSAHS 白天嗜睡、认知障碍及生活质量。

## 5.4 其他治疗

口腔矫治器是下颌前移装置,可以明显改善轻中度 OSAHS 患者的精神运动表现。悬雍垂腭咽成形术(UPPP)对口咽部狭窄的 OSAHS 患者疗效更佳。舌下神经刺激(HGNS)/上气道刺激(UAS)是一种治疗不能耐受 CPAP 治疗的中重度 OSAHS 患者的新型疗法,可降低 OSAHS 患者的 AHI,但其是否提高认知能力,还需要进一步研究。

综上所述,间歇性缺氧、睡眠片段化、氧化应激等多种机制共同参与了 OSAHS 认知障碍的发生、发展。CPAP 是目前最有效的治疗手段,可改善 OSAHS 的严重程度及认知缺陷,此外还有多种治疗方法,是否对逆转 OSAHS 患者的认知障碍有效,还需要更多大规模的临床实验进一步研究。

## 参考文献

- [1] GOTTLIEB D J, PUNJABI N M. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review[J]. JAMA,2020,323(14):1389-1400.
- [2] 邢昊昱,刘碧霞,戴西件.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与认知功能障碍的研究进展[J].实用医学杂志,2019,35(1):10-13.
- [3] OLAITHE M, BUCKS R S, HILLMAN D R, et al. Cognitive deficits in obstructive sleep apnea: Insights from a meta-review and comparison with deficits observed in COPD, insomnia, and sleep deprivation[J]. Sleep Medicine Reviews,2018,38:39-49.
- [4] YAOUHI K, BERTRAN F, CLOCHON P, et al. A combined neuropsychological and brain imaging study of obstructive sleep apnea[J]. J Sleep Res,2009,18(1):36-48.
- [5] ADDISON-BROWN K J, LETTER A J, YAGGI K, et al. Age differences in the association of obstructive sleep apnea risk with cognition and quality of life[J]. J Sleep Res, 2014,23(1):69-76.
- [6] GRIGG-DAMBERGER M, RALLS F. Cognitive dysfunction and obstructive sleep apnea: from cradle to tomb[J]. Curr Opin Pulm Med, 2012,18(6):580-587.
- [7] 王卫红,何国平,肖旭平等.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者认知功能与焦虑情绪相关研究[J].中国全科医学,2012,15(13):1513-1515.
- [8] PATEL A, CHONG D J. Obstructive Sleep Apnea: Cognitive Outcomes [J]. Clin Geriatr Med, 2021,37(3):457-467.
- [9] KIERNAN E A, SMITH S M C, MITCHELL G S, et al. Mechanisms of microglial activation in models of inflammation and hypoxia: Implications for chronic intermittent hypoxia[J]. J Physiol, 2016,594(6):1563-1577.
- [10] YUAN X, DENG Y, GUO X, et al. Atorvastatin attenuates myocardial remodeling induced by chronic intermittent hypoxia in rats: partly involvement of TLR-4/MYD88 pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014,446(1):292-297.
- [11] YU L-M, ZHANG W-H, HAN X-X, et al. Hypoxia-Induced ROS Contribute to Myoblast Pyroptosis during Obstructive Sleep Apnea via the NF- $\kappa$ B/HIF-1 $\alpha$  Signaling Pathway[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2019,2019:4596368.
- [12] SUN H, DU Y, ZHANG L, et al. Increasing circulating ESM-1 and adhesion molecules are associated with early stage atherosclerosis in OSA patients:A cross-sectional study[J]. Sleep Med, 2022,98:114-120.
- [13] 李辛岚,王耶盈,李永霞.TLR4与慢性间歇性低氧诱导炎症反应机制的研究进展[J].中国临床新医学,2020,13(9):936-940.
- [14] ZOLOTOFF C, BERTOLETTI L, GOZAL D, et al. Obstructive Sleep Apnea, Hypercoagulability, and the Blood-Brain Barrier[J]. J Clin Med, 2021,10(14).
- [15] UNNIKRIISHNAN D, JUN J, POLOTSKY V. Inflammation in sleep apnea: an update[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2015,16(1):25-34.
- [16] KILLGORE W D S. Effects of sleep deprivation on cognition[J]. Prog Brain Res, 2010,185:105-129.
- [17] SHORT M A, CHEE M W L. Adolescent sleep restriction effects on cognition and mood[J]. Prog Brain Res, 2019,246:55-71.
- [18] BUCKS R S, OLAITHE M, EASTWOOD P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review[J]. Respiriology, 2013,18(1):61-70.
- [19] MANDER B A, DAVE A, LUI K K, et al. Inflammation, tau pathology, and synaptic integrity associated with sleep spindles and memory prior to  $\beta$ -amyloid positivity[J]. Sleep,2022,45(9).
- [20] KAM K, PAREKH A, SHARMA R A, et al. Sleep oscillation-specific associations with Alzheimer's disease CSF biomarkers: novel roles for sleep spindles and tau[J]. Mol Neurodegener, 2019,14(1):10.
- [21] PRABHAKAR N R, PENG Y-J, NANDURI J. Hypoxia-inducible factors and obstructive sleep apnea[J]. J Clin Invest, 2020, 130(10):5042-5051.
- [22] DAULATZAI M A. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease [J]. J Neurosci Res, 2017,95(4):943-972.
- [23] EDWARDS K M, KAMAT R, TOMFOHR L M, et al. Obstructive sleep apnea and neurocognitive performance: the role of cortisol[J]. Sleep Med, 2014,15(1):27-32.
- [24] LUPIEN S J, FIOCCO A, WAN N, et al. Stress hormones and human memory function across the lifespan[J]. Psychoneuroendocrinology, 2005, 30(3):225-242.
- [25] WANG W-H, HE G-P, XIAO X-P, et al. Relationship between brain-derived neurotrophic factor and cognitive function of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome patients [J]. Asian Pac J Trop Med, 2012,5(11):906-910.
- [26] CHENNAOUI M, LÉGER D, GOMEZ-MERINO D. Sleep and the

- GH/IGF-1 axis: Consequences and countermeasures of sleep loss/ disorders [J]. *Sleep Medicine Reviews*, 2020,49:101223.
- [27] ROY B, SAHIB A K, KANG D, et al. Brain tissue integrity mapping in adults with obstructive sleep apnea using T1-weighted and T2-weighted images [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2022,15:17562864221137505.
- [28] ZACHARIAS H U, WEIHS A, HABES M, et al. Association Between Obstructive Sleep Apnea and Brain White Matter Hyperintensities in a Population-Based Cohort in Germany[J]. *JAMA Netw Open*,2021,4(10):e2128225.
- [29] ZHANG Q, WANG D, QIN W, et al. Altered resting-state brain activity in obstructive sleep apnea [J]. *Sleep*,2013,36(5).
- [30] CANESSA N, CASTRONOVO V, CAPPAS F, et al. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011,183(10):1419-1426.
- [31] PEREIRA A C, MAO X, JIANG C S, et al. Dorsolateral prefrontal cortex GABA deficit in older adults with sleep-disordered breathing[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(38):10250-10255.
- [32] 王红梅,李连贺.神经心理量表联合事件相关电位对中、重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者轻度认知功能障碍的评价[J].*山东大学耳鼻喉眼学报*,2018,32(2):56-61.
- [33] AVELLAR A B C C, CARVALHO L B C, PRADO G F, et al. Pharmacotherapy for residual excessive sleepiness and cognition in CPAP-treated patients with obstructive sleep apnea syndrome: A systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Medicine Reviews*,2016,30.
- [34] DENG Y, YUAN X, GUO X-L, et al. Efficacy of atorvastatin on hippocampal neuronal damage caused by chronic intermittent hypoxia: Involving TLR4 and its downstream signaling pathway[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2015,218:57-63.
- [35] TARANTO-MONTEMURRO L, MESSINEO L, SANDS S A, et al. The Combination of Atomoxetine and Oxybutynin Greatly Reduces Obstructive Sleep Apnea Severity. A Randomized, Placebo-controlled, Double-Blind Crossover Trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019,199(10):1267-1276.
- [36] BERLOWITZ D J, SHAFAZAND S. CPAP and Cognition in OSA (APPLES)[J]. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 2013,9(5):515-516.