

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.02.035

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清 NPY、HSP-70、GABA 与睡眠结构参数的相关性及其认知功能障碍的影响因素分析 *

王 骥¹ 陈海兵² 章传利³ 魏新民¹ 郑 俊¹

(1 南通大学附属南京江北医院耳鼻咽喉-头颈外科 江苏 南京 210044; 2 江苏省人民医院耳鼻咽喉-头颈外科 江苏 南京 210029; 3 南通大学附属南京江北医院呼吸内科 江苏 南京 210044)

摘要 目的:探讨不同病情阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者血清神经肽 Y(NPY)、热休克蛋白 70(HSP-70)、 γ -氨基丁酸(GABA)水平的差异,分析其与睡眠结构参数的相关性以及 OSAHS 患者认知功能障碍的危险因素。**方法:**选择 2019 年 3 月至 2022 年 3 月南通大学附属南京江北医院和江苏省人民医院收治的 122 例 OSAHS 患者,根据睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)和夜间最低血氧饱和度(SPO₂)将 OSAHS 患者分为轻度组 32 例、中度组 54 例、重度组 36 例,根据蒙特利尔认知评估量表(MoCA)将其分为认知功能障碍组(<26 分,71 例)和认知功能正常组(≥ 26 分,51 例)。检测血清 NPY、HSP-70、GABA 水平, Pearson 相关分析血清 NPY、HSP-70、GABA 与 OSAHS 患者睡眠结构参数的相关性。单因素和多因素 Logistic 回归分析 OSAHS 发生认知功能障碍的危险因素。**结果:**重度组血清 NPY、HSP-70 水平、快波睡眠次数、入睡后觉醒次数、快波睡眠百分比高于中度组、轻度组($P<0.05$),血清 GABA 水平、慢波睡眠次数、慢波睡眠百分比低于中度组、轻度组($P<0.05$)。OSAHS 患者血清 NPY、HSP-70 水平与快波睡眠次数、入睡后觉醒次数、快波睡眠百分比呈正相关($P<0.05$),与慢波睡眠次数、慢波睡眠百分比呈负相关($P<0.05$);血清 GABA 水平与快波睡眠次数、入睡后觉醒次数、快波睡眠百分比呈负相关($P<0.05$),与慢波睡眠次数、慢波睡眠百分比呈正相关($P<0.05$)。重度 OSAHS、入睡后觉醒次数增加、NPY(升高)、HSP-70(升高)是 OSAHS 患者认知功能障碍的危险因素($P<0.05$),GABA(升高)是保护因素($P<0.05$)。**结论:**血清 NPY、HSP-70 水平升高,GABA 水平下降与 OSAHS 患者睡眠结构紊乱和认知功能障碍有关,检测血清 NPY、HSP-70、GABA 可以辅助评估患者的睡眠情况和认知功能。

关键词:阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;NPY;HSP-70;GABA;睡眠结构;认知功能障碍;影响因素

中图分类号:R767 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2023)02-390-06

Correlation of Serum NPY, HSP-70, GABA and Sleep Structure Parameters and Influencing Factors Analysis of Cognitive Dysfunction in Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome*

WANG Ji¹, CHEN Hai-bing², ZHANG Chuan-li³, WEI Xin-min¹, ZHENG Jun¹

(1 Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Nanjing Jiangbei Hospital Affiliated to Nantong University, Nanjing, Jiangsu, 210044, China; 2 Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Jiangsu Provincial People's Hospital, Nanjing, Jiangsu, 210029, China; 3 Department of Respiratory Medicine, Nanjing Jiangbei Hospital Affiliated to Nantong University, Nanjing, Jiangsu, 210044, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the differences of serum neuropeptide Y (NPY), heat shock protein 70 (HSP-70) and γ -aminobutyric acid (GABA) levels in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) with different conditions, and to analyze their correlation with sleep structure parameters and the risk factors of cognitive dysfunction in patients with OSAHS. **Methods:** 122 patients with OSAHS who were admitted to Nanjing Jiangbei Hospital Affiliated to Nantong University and Jiangsu Provincial People's Hospital from March 2019 to March 2022 were selected. According to the sleep apnea hypopnea index (AHI) and the lowest oxygen saturation (SPO₂) at night, patients with OSAHS were divided into mild group with 32 cases, moderate group with 54 cases and severe group with 36 cases. According to the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA), they were divided into cognitive dysfunction group (less than 26 scores, 71 cases) and normal cognitive function group (greater than or equal to 26 scores, 51 cases). The serum NPY, HSP-70, GABA levels were detected. Pearson correlation analysis was performed to analyze the correlation between serum NPY, HSP-70, GABA and sleep structure parameters in patients with OSAHS. Univariate and multivariate Logistic regression analysis were used to analyze the risk factors of cognitive dysfunction in OSAHS. **Results:** The serum NPY, HSP-70 levels, times of fast wave sleep,

* 基金项目:江苏省卫生健康委科研项目(H2018013)

作者简介:王骥(1983-),男,本科,主治医师,主要从事咽喉部肿瘤微创治疗、过敏性鼻炎及鼾症的诊治工作,

E-mail: wangji15295702457@163.com

(收稿日期:2022-05-21 接受日期:2022-06-17)

times of awakening after falling asleep and percentage of fast wave sleep in the severe group were higher than those in the moderate group and mild group ($P < 0.05$), while the serum GABA level, times of slow wave sleep and percentage of slow wave sleep were lower than those in the moderate group and mild group ($P < 0.05$). The serum NPY and HSP-70 levels in patients with OSAHS were positively correlated with the times of fast wave sleep, the times of awakening after falling asleep and the percentage of fast wave sleep ($P < 0.05$), and negatively correlated with the times of slow wave sleep and the percentage of slow wave sleep ($P < 0.05$). The serum GABA level was negatively correlated with the times of fast wave sleep, the times of awakening after falling asleep and the percentage of fast wave sleep ($P < 0.05$), and positively correlated with the times of slow wave sleep and the percentage of slow wave sleep ($P < 0.05$). Severe OSAHS, increased times of awakening after falling asleep, NPY (increased) and HSP-70 (increased) were risk factors for cognitive dysfunction in patients with OSAHS ($P < 0.05$), while GABA (increased) was a protective factor ($P < 0.05$). **Conclusion:** The increased serum NPY and HSP-70 levels and the decreased GABA level are associated with sleep structure disorder and cognitive dysfunction in patients with OSAHS. The detection of serum NPY, HSP-70 and GABA can assist in evaluating sleep and cognitive function of patients.

Key words: Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; NPY; HSP-70; GABA; Sleep structure; Cognitive dysfunction; Influencing factors

Chinese Library Classification(CLC): R767 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)02-390-06

前言

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是一种睡眠障碍,由于睡眠时上呼吸道完全或不完全塌陷和梗阻,反复发生呼吸暂停或低通气,可引起间接性缺氧、高碳酸血症和睡眠结构紊乱以及认知功能障碍^[1,2]。OSAHS 认知功能障碍发病机制尚不完全清楚,目前认为是缺氧及高碳酸血症引起交感神经兴奋性,导致炎症反应及氧化应激反应^[3,4]。神经肽 Y(NPY)是一种氨基酸多肽,参与睡眠、学习和记忆功能的调节^[5,6],研究显示 NPY 信号通路改变破坏睡眠剥夺果蝇的睡眠内稳态调节^[7],循环 NPY 水平的增加与慢性肾脏疾病患者认知功能下降以及痴呆有关^[8]。热休克蛋白 70(HSP-70)是一种应激诱导蛋白,可阻止氧化应激状态下蛋白质折叠和防止蛋白质聚集^[9],缓解氧化应激作用,进而保护大脑神经组织免受损伤^[8]。 γ -氨基丁酸(GABA)是一种重要的中枢神经系统抑制性神经递质,可增加非快速眼动睡眠和快速眼动睡眠,改善睡眠状态^[9],GABA 异常与认知功能损伤有关^[10]。本研究拟检测 OSAHS 患者血清 NPY、HSP-70、GABA 水平,分析其与 OSAHS 患者睡眠结构参数以及认知功能障碍的关系,以期临床诊治 OSAHS 提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2019 年 3 月至 2022 年 3 月南通大学附属南京江北医院和江苏省人民医院收治的 122 例 OSAHS 患者,纳入标准:①符合《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(基层版)》诊断标准^[11];②年龄 18 周岁以上;③知情同意并签署同意书。排除标准:①中枢性睡眠呼吸暂停、肥胖低通气综合征;②脑卒中、阿尔茨海默病、帕金森等其它疾病导致的认知功能障碍;③严重精神疾病、心理疾病和文盲患者。其中男 65 例,女 57 例,年龄 40~65 岁,平均(52.87 ± 9.95)岁;睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)7~39 次/h,平均(23.06 ± 6.60)次/h;体质指数 $24 \sim 31 \text{ kg/m}^2$,平均(27.55 ± 2.35) kg/m^2 ;受教育年限 5~13 年,平均(9.41 ± 1.30)年;病程 2~12 月,平均(6.01 ± 2.21)月。OSAHS 家族史 41 例;吸烟史 58 例,饮酒史 33 例,基础疾病:

高血压 47 例,2 型糖尿病 50 例,高脂血症 32 例,冠心病 22 例。

1.2 病情分级

根据 AHI 和夜间最低血氧饱和度(SPO₂)将 OSAHS 患者分为轻度组(AHI 为 5~15 次/h,夜间最低 SPO₂ 为 85~90%,32 例)、中度组(AHI 为 16~30 次/h,夜间最低 SPO₂ 为 80~84%,54 例)、重度组(AHI>30 次/h,夜间最低 SPO₂<80%,36 例)^[11]。

1.3 血清 NPY、HSP-70、GABA 检测

OSAHS 患者入组次日采集空腹 12 h 以上肘静脉血 3 mL 注入干燥试管,待血液凝固后取上层液离心分离血清,-80℃保存备用。采用 Multiskan FC 酶标检测仪(美国赛默飞公司)通过酶联免疫吸附试验检测血清 NPY、HSP-70、GABA 水平,NPY 试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司,HSP-70 试剂盒购自武汉赛培生物科技有限公司,GABA 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

1.4 睡眠结构评估

OSAHS 患者入组即接受多导睡眠监测,检查前 24 h 内禁服安眠药、茶、咖啡等,监测时间是从晚 10:00 至早 6:30。检测睡眠 I 期、II 期、慢波睡眠、快动眼睡眠(REM),记录慢波睡眠次数、快波睡眠(I 期+II 期+REM)次数、入睡后觉醒次数、慢波睡眠百分比、快波睡眠百分比。

1.5 认知功能评估

OSAHS 患者入组即接受蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估认知功能,从视空间/执行功能、命名、记忆、注意力、语言、抽象力、定向力进行评估,MoCA<26 分为认知功能障碍^[12]。根据 MoCA 评分将患者分为认知功能障碍组(71 例)和认知功能正常组(51 例)。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 25.00 数据分析,采用 Kolmogorov-Smirnov 法对计量资料进行拟合优度检验,符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析(两两对比采用 LSD-t 检验)或独立样本 t 检验。以率(%)表示计数资料,采用 χ^2 检验。Pearson 相关分析血清 NPY、HSP-70、GABA 水平与睡眠结构参数的相关性,单因素和多因素 Logistic 回归分析 OSAHS 发生认知功能障碍的

危险因素。检验水准: $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 不同病情 OSAHS 患者血清 NPY、HSP-70、GABA 水平比较

重度组血清 NPY、HSP-70 水平高于中度组、轻度组 ($P<0.05$), 血清 GABA 水平低于中度组、轻度组 ($P<0.05$); 中度组血清 NPY、HSP-70 水平高于轻度组 ($P<0.05$), 血清 GABA 水平低于轻度组 ($P<0.05$), 见表 1。

表 1 不同病情 OSAHS 患者血清 NPY、HSP-70、GABA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum NPY, HSP-70 and GABA levels in patients with OSAHS with different conditions($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	NPY(ng/L)	HSP-70(μ g/L)	GABA(μ mol/mL)
Mild group	32	21.35 $\pm$ 6.09	1.95 $\pm$ 0.51	261.32 $\pm$ 10.25
Moderate group	54	29.35 $\pm$ 8.12 [°]	2.47 $\pm$ 0.63 [°]	251.32 $\pm$ 9.87 [°]
Severe group	36	38.42 $\pm$ 9.84 ^{°°}	3.53 $\pm$ 0.87 ^{°°}	203.45 $\pm$ 10.42 ^{°°}
F		36.803	48.493	338.655
P		0.000	0.000	0.000

Note: Compared with the mild group, [°] $P<0.05$. Compared with the moderate group, ^{°°} $P<0.05$.

2.2 不同病情 OSAHS 患者睡眠结构参数比较

重度组慢波睡眠次数、慢波睡眠百分比低于中度组、轻度组 ($P<0.05$), 快波睡眠次数、入睡后觉醒次数、快波睡眠百分

比高于中度组、轻度组 ($P<0.05$); 中度组慢波睡眠次数、慢波睡眠百分比低于轻度组 ($P<0.05$), 快波睡眠次数、入睡后觉醒次数、快波睡眠百分比高于轻度组 ($P<0.05$), 见表 2。

表 2 不同病情 OSAHS 患者睡眠结构参数比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of sleep structure parameters in patients with OSAHS with different conditions($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Times of slow wave sleep (times)	Times of fast wave sleep(times)	Times of awakening after falling asleep (times)	Percentage of slow wave sleep(%)	Percentage of fast wave sleep(%)
Mild group	32	7.68 $\pm$ 0.65	68.12 $\pm$ 9.35	20.48 $\pm$ 3.05	7.52 $\pm$ 0.93	91.35 $\pm$ 5.43
Moderate group	54	6.42 $\pm$ 0.82 [°]	76.23 $\pm$ 10.54 [°]	23.51 $\pm$ 4.12 [°]	6.35 $\pm$ 0.75 [°]	93.12 $\pm$ 5.62 [°]
Severe group	36	5.12 $\pm$ 0.53 ^{°°}	85.12 $\pm$ 12.57 ^{°°}	25.42 $\pm$ 6.39 ^{°°}	5.12 $\pm$ 0.63 ^{°°}	95.12 $\pm$ 3.48 ^{°°}
F		113.074	20.720	9.517	82.594	4.787
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.010

Note: Compared with the mild group, [°] $P<0.05$. Compared with the moderate group, ^{°°} $P<0.05$.

2.3 NPY、HSP-70、GABA 与睡眠结构参数的相关性

OSAHS 患者血清 NPY、HSP-70 水平与快波睡眠次数、入睡后觉醒次数、快波睡眠百分比呈正相关 ($P<0.05$), 与慢波睡眠次数、慢波睡眠百分比呈负相关 ($P<0.05$); 血清 GABA 水平

与快波睡眠次数、入睡后觉醒次数、快波睡眠百分比呈负相关 ($P<0.05$), 与慢波睡眠次数、慢波睡眠百分比呈正相关 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 NPY、HSP-70、GABA 与睡眠结构参数的相关系数(r, P)

Table 3 Correlation coefficients between NPY, HSP-70, GABA and sleep structure parameters(r, P)

Indexes	NPY		HSP-70		GABA	
	r	P	r	P	r	P
Times of slow wave sleep	-0.509	0.000	-0.532	0.000	0.529	0.000
Times of fast wave sleep	0.523	0.000	0.495	0.000	-0.503	0.000
Times of awakening after falling asleep	0.577	0.000	0.506	0.000	-0.468	0.000
Percentage of slow wave sleep	-0.425	0.001	-0.471	0.000	0.552	0.000
Percentage of fast wave sleep	0.603	0.000	0.582	0.000	-0.498	0.000

2.4 影响 OSAHS 患者认知障碍的因素分析

单因素分析显示,认知功能障碍组年龄、体质指数、入睡后觉醒次数、快波睡眠百分比大于认知功能正常组($P<0.05$),2 型糖尿病、高血压、冠心病、吸烟史、重度 OSAHS 比例及血清 NPY、HSP-70 水平高于认知功能正常组($P<0.05$),血清 GABA 水平低于认知功能正常组($P<0.05$),两组性别、受教育年限、饮酒史、高脂血症、病程、OSAHS 家族史、慢波睡眠次数、慢波

睡眠百分比、快波睡眠次数比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。将单因素分析中具有统计学差异的变量纳入多因素 Logistic 回归方程,最终结果显示重度 OSAHS、入睡后觉醒次数增加、NPY(升高)、HSP-70(升高)是 OSAHS 患者认知障碍的危险因素($P<0.05$),GABA(升高)是其保护因素($P<0.05$),见表 5。

表 4 影响 OSAHS 患者认知障碍的单因素分析
Table 4 Univariate analysis of cognitive impairment in patients with OSAHS

Factors	Cognitive dysfunction group(n=71)	Normal cognitive function group(n=51)	t/χ^2	P
Age(years)	54.12± 5.09	51.12± 6.38	2.886	0.005
Gender[n(%)]				
Male	39(54.93)	26(50.98)	0.186	0.666
Female	32(45.07)	25(49.02)		
Body mass index(kg/m ²)	29.81± 1.63	24.40± 1.60	18.221	0.000
Years of education(years)	9.21± 1.39	9.68± 1.21	-1.943	0.054
Smoking history[n(%)]	40(56.34)	18(35.29)	5.270	0.022
Drinking history[n(%)]	21(29.58)	12(23.53)	0.550	0.458
Basic diseases[n(%)]				
Hyperlipidemia	19(26.76)	13(25.49)	0.025	0.875
Type 2 diabetes	35(49.30)	15(29.41)	4.852	0.028
Hypertension	33(46.48)	14(27.45)	4.537	0.033
Coronary heart disease	17(23.94)	5(9.80)	4.015	0.045
OSAHS course(months)	6.11± 1.02	5.87± 1.21	1.185	0.238
OSAHS family history[n(%)]	26(36.62)	15(29.41)	0.691	0.406
OSAHS condition[n(%)]				
Mild	4(5.64)	28(54.90)		
Moderate	37(52.11)	17(33.34)	39.182	0.000
Severe	30(42.25)	6(11.76)		
Times of slow wave sleep(times)	6.33± 1.21	6.42± 1.37	-0.383	0.702
Times of fast wave sleep(times)	77.12± 9.35	76.18± 8.39	0.571	0.569
Times of awakening after falling asleep(times)	26.35± 8.45	19.00± 2.26	6.052	0.000
Percentage of slow wave sleep(%)	6.25± 0.45	6.36± 0.51	-1.259	0.210
Percentage of fast wave sleep(%)	96.32± 2.15	88.97± 1.06	22.509	0.000
NPY(ng/L)	36.25± 6.02	21.13± 5.36	14.315	0.000
HSP-70(μg/L)	3.02± 0.82	2.13± 0.72	6.217	0.000
GABA(μmol/mL)	221.35± 13.57	265.53± 8.42	-20.567	0.000

3 讨论

OSAHS 是一种全身系统性疾病,可引起全身多个靶器官损伤,如心脑血管疾病、糖尿病、肺心病、呼吸衰竭、认知功能障碍等,其中认知功能障碍是 OSAHS 患者常见的神经系统并发

症,多数研究显示 OSAHS 患者存在广泛的神经认知障碍,包括选择性和持续注意力缺陷、信息处理速度减慢、工作记忆和执行功能减退等,OSAHS 患者多为轻度认知障碍,随着病情进展可发展为阿尔兹海默病,严重影响患者生活质量^[13]。探讨与 OSAHS 患者睡眠结构和认知功能障碍相关的标志物十分重要

和必要。

表 5 影响 OSAHS 患者认知障碍的多因素 Logistic 方程

Table 5 Multivariate Logistic equation affecting cognitive impairment in patients with OSAHS

Variable	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
Constant term	8.125	2.659	9.337	-	-
Severe OSAHS	0.952	0.308	9.551	3.043(1.851~4.880)	0.000
Increased times of awakening after falling asleep	0.812	0.281	8.348	2.252(1.490~3.406)	0.000
NPY(increased)	0.523	0.189	7.657	1.865(1.287~2.701)	0.000
HSP-70(increased)	0.465	0.168	7.654	1.685(1.212~2.343)	0.016
GABA(increased)	-0.425	0.152	7.818	0.654(0.485~0.881)	0.012

NPY 是一个包含 36 个氨基酸的多肽家族成员,在中枢神经系统以及肠道和心血管系统等外周组织中广泛表达,通过 Y1、Y2 等多种受体亚型发挥作用,在中枢神经系统中,NPY 调节食欲/饱腹感、性和生殖、突出可塑性、学习和记忆以及睡眠昼夜节律^[5,14]。本研究发现,血清 NPY 水平随着 OSAHS 病情加重而增高,NPY 与快波睡眠次数、入睡后觉醒次数、快波睡眠百分比呈正相关,与慢波睡眠次数、慢波睡眠百分比呈负相关,表明 NPY 参与 OSAHS 睡眠结构紊乱的调节过程,NPY 水平增加可能促使 OSAHS 发生睡眠障碍,可能的原因为:OSAHS 呼吸暂停时间延长时,动脉中氧分压降低,二氧化碳分压增加,刺激化学感受器,引起交感神经兴奋和去甲肾上腺素释放,NPY 作为外周血管中一种重要的交感神经递质,与去甲肾上腺素一起释放,并与内皮细胞上的不同受体结合,增强内皮细胞免疫和炎症反应,从而加剧血管炎症,引起内皮功能障碍和间歇性缺氧^[15],继而加重睡眠结构紊乱。本研究回归分析结果显示高 NPY 是 OSAHS 患者认知功能障碍的危险因素,卢丽娜等人^[16]报道也指出血清 NPY 水平升高与老年人轻度认知功能障碍相关。NPY 及其受体在参与学习和记忆的大脑区域中高度表达,可能通过杏仁核和前额叶皮层中的 Y1 受体损害联想记忆功能^[17,18]。

HSP-70 是高度上调的应激蛋白,在氧化应激、衰老、肿瘤形成、免疫反应、缺血缺氧或损伤的情况下 HSP-70 表达增高,HSP-70 通过阻止受损蛋白质的聚集和促进新生蛋白质的组装来保护细胞和组织免受损伤^[19,20]。研究显示术后认知功能障碍老龄大鼠模型海马组织中 HSP70 表达上调,以抑制炎症反应,发挥内源性神经保护效应^[21]。血管性认知功能损害患者血清 HSP70 水平高于认知功能正常患者,血浆 HSP70 水平增高与血管性认知功能损害患者记忆能力、视空间执行能力和定向能力下降有关^[22]。本研究发现 HSP-70 与 OSAHS 患者睡眠结构紊乱以及认知障碍有关,Lavie 等^[23]报道显示阻塞性睡眠呼吸暂停患者外周血单核细胞中 HSP-70 表达较健康对照组高 1.8 倍,HSP-70 表达增高被认为是 OSAHS 间歇性低氧血症、氧化应激和睡眠碎片化等应激刺激下的保护机制。Son 等人^[24]发现血浆 HSP-70 水平增高与老年人语言和执行力下降,轻度认知障碍有关。HSP-70 可能在缺氧应激下表达增高,以抑制缺氧诱导的神经炎症和氧化应激,以清除氧自由基等有害物质,抑

制神经细胞凋亡^[25],HSP-70 水平出现增高反映神经损伤以及认知障碍程度。

中枢神经系统中绝大多数神经细胞之间信号传递主要由谷氨酸的兴奋和 GABA 的抑制模式介导,GABA 由谷氨酸在谷氨酸脱羧酶的作用下产生,在中枢神经系统中表达丰富,通过 Na⁺/K⁺/Cl⁻ 泵转运蛋白泵出 Cl⁻,降低细胞内 Cl⁻ 浓度,使神经元超极化,谷氨酸-GABA 平衡的失败可能与精神分裂症、癫痫、焦虑有关^[26]。GABA/谷氨酸神经递质系统平衡失调与睡眠呼吸障碍有着密切的关系^[27],临床报道显示注意力缺陷和多动症患者血清 GABA 水平异常与睡眠障碍有关^[28],本研究中 OSAHS 患者血清 GABA 水平随着睡眠障碍的加重而降低,GABA 与快波睡眠次数、入睡后觉醒次数、快波睡眠百分比呈负相关,与慢波睡眠次数、慢波睡眠百分比呈正相关,分析原因为 GABA 可提高葡萄糖磷酸酯酶的活性,增强脑细胞活动,促进脑组织新陈代谢,恢复脑细胞功能,改善睡眠质量。进一步分析 GABA 是 OSAHS 患者认知功能障碍的相关因素,分析原因为谷氨酸-GABA 调节神经元兴奋-抑制平衡,谷氨酸-GABA 失衡可引起神经退行性病变^[29],进而导致认知功能损伤。逆转谷氨酸-GABA 失衡,抑制核因子- κ B 信号通路活化,抑制白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 释放,可改善认知功能缺陷^[30]。本研究多因素 Logistic 回归分析显示重度 OSAHS、高入睡后觉醒次数与 OSAHS 患者认知功能障碍也存在密切关系,表明 OSAHS 患者呼吸暂停和觉醒次数越多,间歇性缺氧和低氧血症越严重,对认知功能损伤越显著^[31]。

综上所述,随着 OSAHS 患者病情加重,其血清 NPY、HSP-70 水平增高,血清 GABA 水平降低,血清 NPY、HSP-70、GABA 与 OSAHS 患者睡眠结构紊乱和认知功能障碍有关。

参考文献(References)

- [1] Li H, Gong Q, Shao J, et al. Cognitive dysfunction in type 2 diabetes patients accompanied with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Pak J Med Sci, 2014, 30(6): 1388-1392
- [2] Wen X, Wang N, Liu J, et al. Detection of cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome using mismatch negativity[J]. Neural Regen Res, 2012, 7(20): 1591-1598
- [3] 张凯月,张媛媛.阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征病人认知功能障碍的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(9): 1518-1520

- [4] Kemstach VV, Korostovtseva LS, Golovkova-Kucheriavaia MS, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and cognitive impairment [J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2020, 120(1): 90-95
- [5] He C, Yang Y, Zhang M, et al. Regulation of sleep by neuropeptide Y-like system in *Drosophila melanogaster* [J]. PLoS One, 2013, 8(9): e74237
- [6] Zoccali C, Ortiz A, Blumbyte IA, et al. Neuropeptide Y as a risk factor for cardiorenal disease and cognitive dysfunction in chronic kidney disease: translational opportunities and challenges [J]. Nephrol Dial Transplant, 2021, 37(Suppl 2): ii14-ii23
- [7] Kurashova NA, Madaeva IM, Kolesnikova LI. Expression of heat shock proteins HSP70 under oxidative stress[J]. Adv Gerontol, 2019, 32(4): 502-508
- [8] Kim JY, Barua S, Huang MY, et al. Heat Shock Protein 70 (HSP70) Induction: Chaperonotherapy for Neuroprotection after Brain Injury [J]. Cells, 2020, 9(9): 2020
- [9] SiSi L, Yuan F, LuFeng H, et al. Jiaotaiwan increased GABA level in brain and serum, improved sleep via increasing NREM sleep and REM sleep, and its component identification [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 285: 114866
- [10] Prévot T, Sibille E. Altered GABA-mediated information processing and cognitive dysfunctions in depression and other brain disorders[J]. Mol Psychiatry, 2021, 26(1): 151-167
- [11] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(基层版)写作组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(基层版)[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2015, 14(4): 398-405
- [12] Carson N, Leach L, Murphy KJ. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2018, 33(2): 379-388
- [13] He Y, Xiang L, Zhao LP, et al. Relationship between soluble Semaphorin4D and cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome [J]. aEur Arch Otorhinolaryngol, 2017, 274(3): 1263-1268
- [14] Sah R, Geraciotti TD. Neuropeptide Y and posttraumatic stress disorder[J]. Mol Psychiatry, 2013, 18(6): 646-655
- [15] Li MM, Zheng YL, Wang WD, et al. Neuropeptide Y: An Update on the Mechanism Underlying Chronic Intermittent Hypoxia-Induced Endothelial Dysfunction[J]. Front Physiol, 2021, 12: 712281
- [16] 卢丽娜, 丁毅, 杨冬花, 等. 同型半胱氨酸及神经肽 Y 水平与贵阳地区老年人群轻度认知功能障碍的相关性[J]. 贵州医科大学学报, 2018, 43(1): 53-56
- [17] Göttsche CR, Woldbye DP. The role of NPY in learning and memory [J]. Neuropeptides, 2016, 55: 79-89
- [18] Tanaka M, Yamada S, Watanabe Y. The Role of Neuropeptide Y in the Nucleus Accumbens[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14): 7287
- [19] De Maio A. Extracellular Hsp70: export and function[J]. Curr Protein Pept Sci, 2014, 15(3): 225-231
- [20] 鲍宏刚, 白守民, 薛丽, 等. 热休克蛋白 70 在心血管疾病中的保护作用[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(16): 3154-3157
- [21] 蒋素芳, 刘雅, 康荣田. 老龄大鼠术后认知功能障碍时海马 HSP70 表达的变化[J]. 中华麻醉学杂志, 2020, 40(3): 309-311
- [22] 周华, 高炳忠, 邱晨红, 等. 血浆 HSP70 在血管性认知功能损害患者中的表达及意义[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2010, 30(2): 223-225, 238
- [23] Lavie L, Dyugovskaya L, Golan-Shany O, et al. Heat-shock protein 70: expression in monocytes of patients with sleep apnoea and association with oxidative stress and tumour necrosis factor- α [J]. J Sleep Res, 2010, 19(1 Pt 2): 139-147
- [24] Son SJ, Lee KS, Chung JH, et al. Increased plasma levels of heat shock protein 70 associated with subsequent clinical conversion to mild cognitive impairment in cognitively healthy elderly [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0119180
- [25] Oraby AM, Raouf ER, El-Saied MM, et al. Cognitive Function and Heat Shock Protein 70 in Children With Temporal Lobe Epilepsy[J]. J Child Neurol, 2017, 32(1): 41-45
- [26] Obata K. Synaptic inhibition and γ -aminobutyric acid in the mammalian central nervous system[J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2013, 89(4): 139-156
- [27] Ralls F, Cutchen L. A contemporary review of obstructive sleep apnea[J]. Curr Opin Pulm Med, 2019, 25(6): 578-593
- [28] Miniksar DY, Cansız MA, Kılıç M, et al. Relationship between sleep problems and chronotypes of children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder and serum GABA, glutamate and homocysteine levels[J]. Chronobiol Int, 2022, 39(3): 386-397
- [29] Wen Y, Dong Z, Liu J, et al. Glutamate and GABAA receptor crosstalk mediates homeostatic regulation of neuronal excitation in the mammalian brain [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 340
- [30] Datusalia AK, Sharma SS. NF- κ B Inhibition Resolves Cognitive Deficits in Experimental Type 2 Diabetes Mellitus through CREB and Glutamate/GABA Neurotransmitters Pathway [J]. Curr Neurovasc Res, 2016, 13(1): 22-32
- [31] 王驰, 宁博, 刘星, 等. OSAHS 患者合并认知功能障碍的危险因素分析及防控建议[J]. 现代医学, 2021, 49(8): 950-959