

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者认知功能研究现状

潘虹 吴俊林 张焯 任蓉 李跃 张龙 综述 黄国平 审校

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停; 认知; CPAP; 药物

中图分类号: R56

文献标识码: B

doi: 10. 11886/j. issn. 1007-3256. 2014. 06. 030

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(Obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)是一种以睡眠中反复出现上气道狭窄或阻塞所致频繁低通气和/或呼吸暂停及睡眠片段化为特征的睡眠紊乱,常伴明显鼾声。国外资料显示,OSAS在成年人中的患病率为3%~7%^[1],国内调查显示,OSAS的患病率为3.5%~9.6%,男性患OSAS的风险明显高于女性^[2]。由于夜间睡眠质量下降,患者常表现为明显的嗜睡、疲劳感、注意力不集中和记忆力下降,继而产生一系列躯体并发症和心理功能紊乱^[3],影响生活质量、社会功能及日常工作,其中最突出的不良后果是认知功能障碍^[4]。因此,对OSAS患者认知受损进行早期识别并予以及时干预极为重要。

1 与 OSAS 相关的认知功能障碍

尽管关于OSAS患者认知功能受损程度的研究还未得出明确结论^[5],但研究表明,OSAS患者的认知功能在神经心理测试上表现出明显的损害^[4-6]。以往研究将认知分为四个域:智力、记忆力、注意力以及执行功能^[7],本研究采用相同的分类方法。

Aloia等^[4]已报道全球关于OSAS患者智力功能方面的测试存在不足,专门探讨OSAS对智力影响的研究相对较少。一项来自25个研究的meta分析显示,与对照组及常模相比,OSAS患者智力功能没有明显受损^[8]。另一项研究提示,OSAS患者在第九十个百分位数的智力功能评分保持正常的注意力,这表明拥有较高智力可防止OSAS患者其他方面的认知恶化^[7]。

OSAS对记忆力影响的研究则更为普遍。尽管几项研究已表明,OSAS患者短程和长程记忆均有损害^[9-10],但这些结果均不被上述meta分析支持^[8]。更多最近的研究表明,与对照组相比,OSAS患者在口头测试记忆而不是视觉记忆方面表现得更

差^[11-12]。可见,OSAS患者可能在记忆的某些方面表现出有损害。

OSAS患者有更高的发生交通事故的风险^[13],这一发现促使研究者对OSAS患者的认知能力尤其是注意过程进行研究。模拟驾驶仪的设计是为了模拟真实的驾驶条件,从而测量个体的反应时间与注意持续时间^[14]。与模拟的对照组相比,OSAS患者表现更差^[15]。OSAS患者和对照组之间的差异表现在传统神经心理学测验的注意力方面^[12,16],这些研究结果被上述meta分析证实^[8]。

执行功能作为认知领域的四分之一,是指更高层次的认知过程,包括解决问题、判断、抑制转移及认知灵活性^[17]。一些研究表明,OSAS能显著影响执行功能^[10,18]。一篇系统综述表明,执行功能可能是OSAS患者认知领域中受损最严重的,具体而言,患者在转移、认知灵活性及计划等方面均有受损^[19]。尽管结果是错综复杂的,但多数文献表明,OSAS患者的执行功能在一定程度上受损。

2 OSAS 患者认知功能受损的机制

目前已提出几种OSAS患者认知功能受损的机制,导致这种受损的原因可能有多种,如年龄、肥胖、日间嗜睡、睡眠片段化、心血管疾病、昼夜节律紊乱及间歇性低氧血症等^[20]。事实上,研究者认为认知受损的机制因OSAS患者呈现出来的认知损害类型而异^[21]。

日间嗜睡是OSAS患者认知功能障碍的原因之一,尤其是注意力和执行功能方面^[21]。研究表明,OSAS患者的慢反应时间变长与主观嗜睡增加相关^[18]。中老年人群中的研究表明,过多的日间嗜睡将增加多个认知领域受损的风险^[22]。在研究CPAP治疗对阿尔茨海默病(AD)患者认知功能的影响时发现,CPAP治疗也能改善日间嗜睡症状^[23],这也许能解释CPAP治疗使总体认知功能的某些方面得以改善。

第二种机制认为OSAS患者认知功能障碍的原因是间歇性低氧血症^[5]。研究表明,与不伴低氧血症的OSAS患者相比,伴低氧血症的OSAS患者在

作者单位: 646000 泸州医学院(潘虹); 四川省精神卫生中心(吴俊林 黄国平); 四川大学华西医院(张焯,任蓉,李跃); 泸县精神病院(张龙)

通信作者: 黄国平, E-mail: xyhuanggp@126.com

认知功能测试时表现更差^[16]。亦有研究表明,随着 OSAS 患者低氧血症程度的增加,其运动和解决问题的速度、视空间能力、认知灵活性及注意力有所降低,且随着低氧血症程度的增加,罹患痴呆及轻度认知功能损害的风险也随之增加^[16-17, 22-24]。这一机制在动物模型中已得到验证,即低氧血症与不良认知功能相关^[25-26]。有研究者认为,间歇性低氧血症加上睡眠片段化可能导致前额叶皮质变性,这也许能解释 OSAS 患者执行功能损害^[27]。

此外,睡眠片段化是导致 OSAS 患者认知功能受损的另一重要机制^[28]。睡眠觉醒次数是 OSAS 患者记忆受损的强预测因子^[29]。老年 OSAS 患者中的研究表明,睡眠呼吸紊乱的次数与认知功能下降有关,且独立于低氧血症^[30]。CPAP 治疗对 AD 患者认知功能影响的研究表明,CPAP 治疗也能改善深睡眠结构,这也许就解释了 CPAP 治疗能使总体认知功能的某些方面得到改善^[31]。动物研究也证明睡眠片段化与较差的认知功能相关^[32]。

OSAS 患者认知功能受损的另一机制就是昼夜节律失调。最近的纵向研究发现,昼夜节律失调与认知功能受损的严重程度相关^[33]。与对照组相比,经常经历时差的个体有皮质醇水平的改变和记忆功能受损^[34]。此外,动物实验结果表明,昼夜节律紊乱使认知灵活性、学习和记忆能力降低^[35-36]。研究亦表明,通过测量细胞因子和激素水平,OSAS 患者昼夜节律已经改变^[37]。尽管我们不能在 OSAS 患者中直接检测昼夜节律和认知功能,但确有研究表明昼夜节律紊乱可能会导致认知功能受损。

许多其他变量也可能影响 OSAS 患者的认知功能,OSAS 与认知功能障碍有较多共同危险因素。随着年龄的增长,OSAS 的患病风险增加^[38],而年龄也是认知功能障碍的危险因素。年龄除作为认知功能障碍和 OSAS 共同的危险因素外,年龄增加使患者易患系统疾病及导致睡眠结构紊乱^[39]。肥胖作为 OSAS 的主要危险因素之一,与认知功能下降及罹患老年痴呆有关^[40]。Pepperell 等^[41]研究显示,心血管疾病,如高血压和卒中是认知功能障碍和 OSAS 共同的危险因素,也认为是关联认知功能障碍和 OSAS 的重要潜在中介因素。

3 CPAP 治疗对认知功能的影响

在不同样本特征、设计以及随机对照研究的情况下,CPAP 治疗对认知影响的部分研究认为,与对照组比较,CPAP 治疗组认知功能改善差异无统计学意义^[42-43]。另一方面,也有研究报道 CPAP 治疗后注意力及执行功能^[20, 44-47]差异有统计学意义。其他的研究则报道经 CPAP 治疗后执行功能的特定领域、注意力及神经心理学测验有所改善^[42]。

采用被试内设计的研究报道,在 CPAP 治疗后认知功能有显著改善。这些研究表明,在三个月及六个月的随访中,记忆力、注意力及执行功能有改善^[44, 48]。采用病例对照研究的试验中,与年龄匹配的健康对照组比较,OSAS 患者经 CPAP 治疗后认知功能有所改善。具体而言,认知领域内的记忆力、注意持续、运动速度及执行功能方面均有改善^[45]。

研究 CPAP 与认知的一个显著特点是,研究的变异在于 CPAP 持续治疗的时间。例如,一些研究调查经 CPAP 治疗一周后的认知改变^[44],而另一些研究则追踪 CPAP 治疗三个月后的认知改变^[48]。有人认为,CPAP 治疗时间长短与认知功能改善程度之间不存在剂量反应关系^[45]。这与 Gagnadoux 等^[42]研究结果一致,他们认为,尽管 CPAP 治疗三周后认知功能有所改善,但治疗三周和六周对认知功能改善的程度并无差异。与此相反,Engleman 等^[46]注意到,与对照组相比,CPAP 治疗三周后注意力持续改善,且在十二个月的后续治疗中持续改善。

另一明显的异质性来源于不同的纳入和排除标准,有的研究采用美国睡眠医学学会(American Academy of Sleep Medicine, AASM)指南来评估研究的可行性^[42-43, 46, 48],有的仅依据睡眠期间呼吸暂停发生的次数,而不论症状存在与否^[49]。用呼吸暂停低通气指数(AHI)分界来选择病例在各研究中也各不相同,AHI ≥ 5 或 AHI ≥ 10 均被用作标准来筛选病例^[47, 49]。问题在于很少有研究用纳入/排除标准来建立样本的基线认知状态,而基线认知状态可能在 CPAP 治疗后的反应上扮演了重要角色。此外,关于基线认知能力,如果一个样本没有明显的特征,那么对研究者而言,将研究结果推广到已知认知功能水平的人群就显得十分困难。

CPAP 治疗依从性是本研究提出的另一个问题,许多 OSAS 患者不能正确地遵循规定的治疗方案^[50]。遗憾的是,很少有研究采用 CPAP 治疗时包含参与者随访机制,而缺少这种随访,就不可能控制 CPAP 治疗的非依从性问题带来的混杂因素。含随访机制的研究报道,坚持 CPAP 治疗三个月后认知功能明显改善^[48]。提示依从性是预测 CPAP 治疗和认知改变关联的一个重要因子。

该领域中最后研究的问题在于,许多神经心理学测验容易受操作的影响。研究表明^[44],采用替代的神经心理学测验时应当减少潜在的操作的影响。然而,由于重测间隔时间不同,即使在研究对象内交替使用,操作的影响也不可能完全消除。

综上,CPAP 治疗对认知功能的影响,研究结果是多重复杂的。就 CPAP 治疗的时间和治疗后认知改变的程度而言,结果差异很大。事实上,有研究报道,CPAP 治疗对认知功能无影响^[42-43]。其他多数

研究则报道 CPAP 治疗对 OSAS 患者的认知功能有一定(至少是轻度)的积极作用,尤其在持续注意、认知灵活性和短程记忆^[44-45,50]。此外,多数研究者表明,CPAP 治疗的依从性是决定认知改善程度的重要因素^[48]。

4 药物干预对认知的影响

日间嗜睡常影响注意力。因 CPAP 治疗对认知功能影响的研究结果各异,研究人员试图通过药物辅助来探讨其对 OSAS 患者日间嗜睡可能的益处。非安非他明类兴奋性药物莫达非尼和阿莫达非尼是由美国食品和药物管理局批准的用于改善 OSAS 患者日间嗜睡。在莫达非尼的试点研究中,长程记忆在治疗两周后得到改善^[51]。后续的随机对照试验显示,OSAS 患者应用莫达非尼治疗 3 周和 4 周后,反应时间、注意持续都明显优于安慰剂组^[52]。在部分样本中,对突然中止 CPAP 治疗的病例随机给予莫达非尼治疗后,反应时间和注意持续方面优于对照组^[53-54]。与对照组相比较,联合 CPAP 和阿莫达非尼治疗组^[55-56]及单一阿莫达非尼治疗组^[24]在情景记忆方面均存在差异。总的来说,这些结果表明兴奋性药物可能有利于改善成年 OSAS 患者的注意力和记忆力。

5 小 结

OSAS 因高患病率、低就诊率及多系统损害可导致严重的临床症状。研究表明 OSAS 患者智力、记忆力、注意力和执行功能方面均有损害。而 OSAS 治疗方面的研究结果因纳入/排除标准、研究设计及治疗疗程不同而不同。为更好地探讨 OSAS 患者认知功能下降的潜在机制需通过神经影像学和动物模型来实现,OSAS 患者病情随时间演变情况亦需更多随机对照试验验证。

参 考 文 献

- [1] Lindberg E. Chapter 4. epidemiology of OSA [M]//McNicholas WT, Bonsignore MR. European Respiratory Monograph: sleep apnea. European Respiratory Society. 2010, 51-68.
- [2] 赵阳,李建瑞,王利伟,等.北京市朝阳区成人打鼾及阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征流行病学调查[J]. 中国医药导报, 2013, 10(27): 108-111.
- [3] Karkoulas K, Lykouras D, Sampsonas F, et al. The impact of obstructive sleep apnea syndrome severity on physical performance and mental health. The use of SF-36 questionnaire in sleep apnea[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013, 17(4): 531-536.
- [4] Aloia MS, Arnedt JT, Davis JD, et al. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: A critical review[J]. J Int Neuropsychol Soc 2004, 10(5): 772-785.
- [5] Quan SF, Chan CS, Dement WC, et al. The association between obstructive sleep apnea and neurocognitive performance - the apnea positive pressure long-term efficacy study (APPLES) [J]. Sleep 2011, 34(3): 303-314.
- [6] Sateia MJ. Neuropsychological impairment and quality of life in obstructive sleep apnea[J]. Clin Chest Med 2003, 24(2): 249-259.
- [7] Alchanatis M, Zias N, Deligiorgis N, et al. Sleep apnea-related cognitive deficits and intelligence: An implication of cognitive reserve theory[J]. J Sleep Res 2005, 14(1): 69-75.
- [8] Beebe DW, Groesz L, Wells C, et al. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: A meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data[J]. Sleep 2003, 26(3): 298-307.
- [9] Lau EY, Eskes GA, Morrison DL, et al. Executive function in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure [J]. J Int Neuropsychol Soc, 2010, 16(6): 1077-1088.
- [10] Bawden FC, Oliveira CA, Caramelli P. Impact of obstructive sleep apnea on cognitive performance[J]. Arq Neuropsiquiatr 2011, 69(4): 585-589.
- [11] Kloepfer C, Riemann D, Nofzinger EA, et al. Memory before and after sleep in patients with moderate obstructive sleep apnea[J]. J Clin Sleep Med 2009, 5(6): 540-548.
- [12] Twigg GL, Papaioannou I, Jackson M, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with deficits in verbal but not visual memory [J]. Am J Respir Crit Care Med 2010, 182(1): 98-103.
- [13] Terún-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents [J]. N Engl J Med, 1999, 340(11): 847-851.
- [14] Pichel F, Zamarrón C, Magán F, et al. Sustained attention measurements in obstructive sleep apnea and risk of traffic accidents [J]. Respir Med 2006, 100(6): 1020-1027.
- [15] Tippin J, Sparks J, Rizzo M. Visual vigilance in drivers with obstructive sleep apnea[J]. J Psychosom Res 2009, 67(2): 143-151.
- [16] Shpirer I, Elizur A, Shorer R, et al. Hypoxemia correlates with attentional dysfunction in patients with obstructive sleep apnea [J]. Sleep Breath 2012, 16(3): 821-827.
- [17] Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: A meta-analytic review [J]. Neuropsychol Rev 2006, 16(1): 17-42.
- [18] Lis S, Krieger S, Hennig D, et al. Executive functions and cognitive subprocesses in patients with obstructive sleep apnoea [J]. J Sleep Res 2008, 17(3): 271-280.
- [19] Saunamäki T, Jehkonen M. A review of executive functions in obstructive sleep apnea syndrome [J]. Acta Neurol Scand 2007, 115(1): 1-11.
- [20] Valencia-Flores M, Bliwise DL, Guilleminault C, et al. Cognitive function in patients with sleep apnea after acute nocturnal nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment: Sleepiness and hypoxemia effects [J]. J Clin Exp Neuropsychol, 1996, 18(2): 197-210.
- [21] Naismith S, Winter V, Gotsopoulos H, et al. Neurobehavioral functioning in obstructive sleep apnea: Differential effects of sleep quality, hypoxemia and subjective sleepiness [J]. J Clin Exp Neuropsychol 2004, 26(1): 43-54.
- [22] Chong MS, Ayalon L, Marler M, et al. Continuous positive airway pressure reduces subjective daytime sleepiness in mild to moderate Alzheimer's disease patients with sleep disordered breathing [J]. J Am Geriatr Soc 2006, 54(5): 777-781.
- [23] Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women [J]. JAMA 2011, 306(6): 613-619.

- [24] Roth T, White D, Schmidt-Nowara W et al. Effects of armodafinil in the treatment of residual excessive sleepiness associated with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a 12-week, multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled study in nCPAP-adherent adults[J]. *Clin Ther* 2006 28(5): 689-706.
- [25] Row BW. Intermittent hypoxia and cognitive function: Implications from chronic animal models[J]. *Adv Exp Med Biol* 2007 618:51-67.
- [26] McCoy JG, McKenna JT, Connolly NP et al. One week of exposure to intermittent hypoxia impairs attentional set-shifting in rats[J]. *Behav Brain Res* 2010 210(1): 123-126.
- [27] Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: Towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits[J]. *J Sleep Res* 2002 11(1): 1-16.
- [28] Verstraeten E, Cluydts R. Executive control of attention in sleep apnea patients: Theoretical concepts and methodological considerations[J]. *Sleep Med Rev* 2004 8(4): 257-267.
- [29] Daurat A, Foret J, Bret-Dibat JL et al. Spatial and temporal memories are affected by sleep fragmentation in obstructive sleep apnea syndrome[J]. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008 30(1): 91-101.
- [30] Cohen-Zion M, Stepnowsky C, Johnson S et al. Cognitive changes and sleep disordered breathing in elderly: Differences in race[J]. *J Psychosom Res* 2004 56(5): 549-553.
- [31] Cooke JR, Liu L, Natarajan L et al. The effect of sleep disordered breathing on stages of sleep in patients with Alzheimer's disease[J]. *Behav Sleep Med* 2006 4(4): 219-227.
- [32] Sportiche N, Suntsova N, Methippara M et al. Sustained sleep fragmentation results in delayed changes in hippocampal-dependent cognitive function associated with reduced dentate gyrus neurogenesis[J]. *Neuroscience* 2010 170(1): 247-258.
- [33] Tranah GJ, Blackwell T, Stone KL, et al. Circadian activity rhythms and risk of incident dementia and mild cognitive impairment in older women[J]. *Ann Neurol* 2011 70(5): 722-732.
- [34] Cho K, Ennaceur A, Cole JC, et al. Chronic jet lag produces cognitive deficits[J]. *J Neurosci* 2000 20(6): RC66.
- [35] Karatsoreos IN, Bhagat S, Bloss EB et al. Disruption of circadian clocks has ramifications for metabolism, brain, and behavior[J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 108(4): 1657-1662.
- [36] Gibson EM, Wang C, Tjho S et al. Experimental jet lag inhibits adult neurogenesis and produces long-term cognitive deficits in female hamsters[J]. *PLoS One* 2010 5(12): e15267.
- [37] Entzian P, Linnemann K, Schlaak M et al. Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines[J]. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 153(3): 1080-1086.
- [38] Alchanatis M, Zias N, Deligiorgis N, et al. Comparison of cognitive performance among different age groups in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Breath* 2008 12(1): 17-24.
- [39] Ancoli-Israel S, Cooke JR. Prevalence and comorbidity of insomnia and effect on functioning in elderly populations[J]. *J Am Geriatr Soc* 2005 53(7): 264-271.
- [40] Whitmer RA, Gustafson DR, Barrett-Connor E, et al. Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later[J]. *Neurology* 2008 71(14): 1057-1064.
- [41] Pepperell JC. Sleep apnoea syndromes and the cardiovascular system[J]. *Clin Med* 2011 11(3): 275-278.
- [42] Gagnadoux F, Fleury B, Vielle B et al. Titrated mandibular advancement versus positive airway pressure for sleep apnoea[J]. *Eur Respir J* 2009 34(4): 914-920.
- [43] Vennelle M, White S, Riha RL et al. Randomized controlled trial of variable-pressure versus fixed-pressure continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS) [J]. *Sleep* 2010 33(2): 267-271.
- [44] Joseph S, Zuriqat M, Husari A. Sustained improvement in cognitive and emotional status of apneic patients after prolonged treatment with positive airway pressure[J]. *South Med J* 2009 102(6): 589-594.
- [45] Tonon C, Vetrugno R, Lodi R et al. Proton magnetic resonance spectroscopy study of brain metabolism in obstructive sleep apnoea syndrome before and after continuous positive airway pressure treatment[J]. *Sleep* 2007 30(3): 305-311.
- [46] Engleman HM, Cheshire KE, Deary IJ et al. Daytime sleepiness, cognitive performance and mood after continuous positive airway pressure for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome[J]. *Thorax* 1993 48(9): 911-914.
- [47] Saunamäki T, Himanen SL, Polo O et al. Executive dysfunction and learning effect after continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Eur Neurol* 2010 63(4): 215-220.
- [48] Zimmerman ME, Arndt JT, Stanchina M et al. Normalization of memory performance and positive airway pressure adherence in memory-impaired patients with obstructive sleep apnea[J]. *Chest* 2006 130(6): 1772-1778.
- [49] Lim W, Bardwell WA, Loreda JS, et al. Neuropsychological effects of 2-week continuous positive airway pressure treatment and supplemental oxygen in patients with obstructive sleep apnea: A randomized placebo-controlled study[J]. *J Clin Sleep Med* 2007 3(4): 380-386.
- [50] Yetkin O, Kunter E, Gunen H. CPAP compliance in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Sleep Breath* 2008 12(4): 365-367.
- [51] Arnulf I, Homeyer P, Garma L et al. Modafinil in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: A pilot study in 6 patients[J]. *Respiration* 1997 64(2): 159-161.
- [52] Bittencourt LR, Lucchesi LM, Rueda AD et al. Placebo and modafinil effect on sleepiness in obstructive sleep apnea[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008 32(2): 552-559.
- [53] Williams SC, Marshall NS, Kennerson M et al. Modafinil effects during acute continuous positive airway pressure withdrawal: A randomized crossover double-blind placebo-controlled trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 181(8): 825-831.
- [54] Williams SC, Rogers NL, Marshall NS et al. The effect of modafinil following acute CPAP withdrawal: A preliminary study[J]. *Sleep Breath* 2008 12(4): 359-364.
- [55] Hirshkowitz M, Black JE, Wesnes K, et al. Adjunct armodafinil improves wakefulness and memory in obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome[J]. *Respir Med* 2007 101(3): 616-627.
- [56] Roth T, Rippon GA, Arora S. Armodafinil improves wakefulness and long-term episodic memory in nCPAP-adherent patients with excessive sleepiness associated with obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Breath* 2008 12(1): 53-62.

(收稿日期: 2014-12-17)