

血清 MCP-1、HSP70、AOPP 水平与 OSAHS 患者认知功能障碍的相关性分析

申兴革 魏巍

【摘要】 目的 探讨血清单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、热休克蛋白 70(HSP70)、晚期氧化蛋白产物(AOPP)水平与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者认知功能障碍的相关性。**方法** 选择 2017 年 3 月-2018 年 3 月本院接诊的 66 例阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者作为观察组,并选择同期于本院接受体检的健康体检者 62 例作为对照组,比较 2 组受试者及不同严重程度 OSAHS 患者血清 MCP-1、HSP70、AOPP 水平、呼吸暂停低通气指数(AHI)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)和 ESS 评分,分析血清 MCP-1、HSP70、AOPP 水平与 AHI、MoCA 和 ESS 评分的相关性。**结果** 观察组血清 MCP-1、HSP70、AOPP 水平、AHI 和 ESS 评分均明显高于对照组,MoCA 评分明显低于对照组($P<0.05$);不同严重程度 OSAHS 患者血清 MCP-1、HSP70、AOPP 水平、AHI、MoCA 和 ESS 评分比较均有明显差异($P<0.05$);经 Spearman 相关分析显示,血清 MCP-1、HSP70、AOPP 水平和 AHI、ESS 评分均呈正相关($P<0.05$),与 MoCA 评分呈负相关($P<0.05$)。**结论** OSAHS 患者血清 MCP-1、HSP70、AOPP 水平明显升高,其机制可能通过炎症刺激、氧化应激等途径来加重患者认知功能障碍程度。

【关键词】 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 认知功能障碍 单核细胞趋化蛋白-1 热休克蛋白 70 晚期氧化蛋白产物

【中图分类号】 R742.8⁺9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2020)02-0209-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.02.015

The correlation between cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAHS) and serum MCP-1, HSP70, AOPP levels Shen Xingge, Wei Wei. *Internal Medicine, Baoding Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Tumor Treatment Center/Baoding Hengxing Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Baoding Hebei 071000*

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAHS) and serum monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), heat shock protein 70 (HSP70), advanced oxidative protein product (AOPP) levels. **Methods** 66 patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAHS) admitted to our hospital from March 2017 to March 2018 were selected as observation group, and 62 healthy people who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as control group. Serum MCP-1, HSP70, AOPP levels, apnea hypopnea index (AHI) and Montreal cognitive assessment were compared between two groups and OSAHS patients with different severity. the correlation between serum MCP-1, HSP70, AOPP levels and AHI, MoCA and ESS scores was analyzed. **Results** The serum MCP-1, HSP70, AOPP levels, AHI and ESS scores of the observation group were significantly higher than those of the control group, and the MoCA scores were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). The serum MCP-1, HSP70, AOPP levels, AHI, MoCA and ESS scores of OSAHS patients with different severity were significantly different ($P<0.05$). The Spearman correlation analysis showed that serum MCP-1, HSP70, AOPP levels and AHI, ESS scores were positively correlated, while they were negatively correlated with MoCA scores ($P<0.05$). **Conclusion** The expression levels of MCP-1, HSP70 and AOPP in serum of OSAHS patients were significantly increased, it could aggravate the degree of cognitive impairment by inflammation and oxidative stress.

【Key words】 Obstructive sleep apnea syndrome Cognitive dysfunction Monocyte chemotactic protein-1 Heat shock protein 70 Advanced oxidative protein products

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是一种临床上常见的全身性疾病,主要是由于各种原因所引发的气道阻塞,临床症状为睡眠打鼾、呼吸暂停等,随着疾病进展,可继发不同程度的认知功能障碍,严重者可出现老年痴呆等,对生活质量有严重影响^[1]。针对该病发生认知功能障碍的原因,目前多数认为其和遗传、环境、多巴胺能神经元凋亡、氧化应激、炎症因子等相关。单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)可促进多种细胞因子释放,且具有破坏机体抗凝与促凝之间的平衡以及激活脂质等作用,参与脑功能的损伤过程^[2]。热休克蛋白 70(HSP70)是热休克蛋白家族成员,主要在脑组织、心脏中有高度表达,其作为一种重要的应激蛋白质,和脑损伤程度也有着密切的关系。晚期氧化蛋白产物(AOPP)为氧化应激水平过高导致各种蛋白质氧化损伤形成的终末产物的总称,是一种炎症介质,能诱导或加重患者的氧化应激^[3]。因此,本研究通过观察血清 MCP-1、HSP70、AOPP 在 OSAHS 患者中的表达水平情况,旨在分析其与患者认知功能障碍之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择本院 2017 年 3 月 - 2018 年 3 月共接诊的 66 例阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者。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)》^[4]中关于 OSAHS 的诊断标准;②近 2 个月内患者未接受过其余相关临床治疗;③年龄 34~67 岁;④患者知情并同意本研究。排除标准:①糖尿病;②心血管疾病;③酒精和药物滥用;④有呼吸道手术史。选择同期于本院接受体检的健康体检者 62 例作为对照组,排除标准:①患有 OS-AHS;②既往出现过精神病史;③合并认知功能障碍;④合并严重肝肾功能障碍、心血管疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤者。2 组性别、年龄构成比无明显差异($P>0.05$)(表 1)。

1.2 观察指标

①血清 MCP-1、HSP70、AOPP 水平。2 组患者在第 2 d 清晨空腹状态下抽取静脉血 5 mL,静置 20

min 后按 3000 r/min 的速度离心 20 min,取血清置于零下 80 ℃冰箱保存待检。血清 MCP-1、HSP70、AOPP 水平的检测均使用酶联免疫吸附法(ELISA),其操作过程严格按照试剂盒说明书进行,所使用的试剂盒购于南京森贝伽生物科技有限公司;②AHI 指数。采用多导睡眠图监测 2 组患者的呼吸暂停低通气指数(AHI)的指标大小,其中 <5 为正常值,5~15 为轻度,15~30 为中度, >30 为重度。检测仪器是美国凯迪泰公司(型号为 SW-SM2000cB)多导睡眠分析仪^[5];③认知功能使用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评价,总共 30 分,评价 7 个方面内容,重度认知障碍患者为 0~10 分,中度认知障碍患者为 11~21 分,轻度认知障碍患者为 22~25 分, >26 分为正常;④日间嗜睡程度。采用 Ep-worth 嗜睡量表(ESS)评价,该量表共 8 个项目,每个项目对应分值为 0、1、2、3 分,分值越高显示患者嗜睡越明显^[6-7]。

1.3 统计学处理

采用 spss18.0 软件包;正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较使用独立样本 t 检验,多组比较使用方差分析;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;血清 MCP-1、HSP70、AOPP 水平和 AHI、MoCA 和 ESS 评分的相关性分析使用 Spearman 相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 MCP-1、HSP70、AOPP 水平、AHI、MoCA 和 ESS 评分比较

观察组血清 MCP-1、HSP70、AOPP 水平、AHI 和 ESS 评分均明显高于对照组,MoCA 评分明显低于对照组($P<0.05$)(表 2)。

2.2 不同严重程度 OSAHS 患者血清 MCP-1、HSP70、AOPP 水平、AHI、MoCA 和 ESS 评分比较

经 AHI 评分显示,轻度 OSAHS 患者 19 例,中度 32 例,重度 15 例;不同严重程度 OSAHS 患者血清 MCP-1、HSP70、AOPP 水平、AHI、MoCA 和 ESS 评分比较均有明显差异($P<0.05$)(表 3)。

表 1 2 组一般资料比较

组别	例数	男[n(%)]	女[n(%)]	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	病程($\bar{x} \pm s$, 月)
观察组	66	34(51.52)	32(48.48)	53.46 \pm 5.29	27.16 \pm 1.82*	6.05 \pm 1.68
对照组	62	27(43.55)	35(56.45)	53.48 \pm 5.30	21.92 \pm 1.73	-

注:与对照组比较,* $P<0.05$

表 2 2 组血清 MCP-1,HSP70,AOPP 水平、AHI,MoCA 和 ESS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MCP-1(ng/L)	HSP70(μ g/L)	AOPP(μ mol/L)	AHI(次/h)	MoCA 评分(分)	ESS 评分(分)
观察组	66	160.57 \pm 20.39 *	2.66 \pm 0.31 *	106.29 \pm 24.61 *	25.83 \pm 4.75 *	13.50 \pm 2.86 *	10.16 \pm 2.38 *
对照组	62	131.08 \pm 14.72	1.25 \pm 0.48	77.16 \pm 14.20	2.82 \pm 0.50	28.37 \pm 1.15	1.04 \pm 0.20

注:与对照组比较,* $P<0.05$

表 3 不同严重程度 OSAHS 患者血清 MCP-1,HSP70,AOPP 水平、AHI,MoCA 和 ESS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MCP-1(ng/L)	HSP70(μ g/L)	AOPP(μ mol/L)	AHI(次/h)	MoCA 评分(分)	ESS 评分(分)
轻度 OSAHS 组	19	107.42 \pm 18.28	1.85 \pm 0.73	82.44 \pm 17.50	10.65 \pm 2.07	18.45 \pm 2.94	6.27 \pm 1.86
中度 OSAHS 组	32	162.27 \pm 21.84 *	2.60 \pm 0.95 *	108.95 \pm 22.47 *	24.72 \pm 2.89 *	13.02 \pm 2.30 *	10.56 \pm 2.04 *
重度 OSAHS 组	15	224.47 \pm 25.05 **	3.81 \pm 1.29 **	130.83 \pm 27.05 **	47.43 \pm 5.05 **	8.25 \pm 1.70 **	14.23 \pm 2.40 **

注:与轻度 OSAHS 组比较,* $P<0.05$;与中度 OSAHS 组比较,# $P<0.05$

2.3 血清 MCP-1,HSP70,AOPP 水平与 AHI,MoCA 和 ESS 评分的相关性分析

经 Spearman 相关分析显示,血清 MCP-1,HSP70,AOPP 水平与 AHI,ESS 评分均呈正相关,与 MoCA 评分呈负相关($P<0.05$)(表 4)。

表 4 血清 MCP-1,HSP70,AOPP 水平与 AHI,MoCA 和 ESS 评分的相关性分析

项目	MCP-1 水平		HSP70 水平		AOPP 水平	
	r	P	r	P	r	P
AHI	0.529	<0.05	0.612	<0.05	0.502	<0.05
MoCA 评分	-0.620	<0.05	-0.759	<0.05	-0.651	<0.05
ESS 评分	0.470	<0.05	0.585	<0.05	0.630	<0.05

3 讨论

OSAHS 是临床常见的综合征之一,睡眠过程中患者出现反复的呼吸暂停低通气、血氧饱和度下降及组织缺氧等症状,影响睡眠功能^[8]。目前已有较多报道显示,在 OSAHS 患者睡眠过程中由于慢性间歇缺氧激活交感-肾上腺髓质系统,可刺激交感神经张力的增加,并大量释放儿茶酚胺,此过程可大量释放炎症因子、氧化应激因子等,对脑功能产生损害,是患者发生认知功能障碍的重要环节^[9-10]。

MCP-1 是趋化因子家族成员,主要分泌来自于单核细胞、巨噬细胞、成骨细胞、平滑肌细胞等。MCP-1 主要是通过对巨噬细胞释放溶酶体酶产生诱导作用,刺激大量氧自由基、其他炎症因子的产生,参与脑组织损伤。此外,MCP-1 对小胶质细胞具有趋化作用,可阻塞血管、降低脑血流量,继而对机体抗凝与促凝之间的平衡产生破坏效应,致使认知功能障碍。有研究发现,在脑组织中高水平的 MCP-1 可刺激机体释放大量神经毒性物质,并通过趋化巨噬细胞和激活小胶质细胞来参与缺血性脑损伤,在帕金森病等疾病中有着重要作用^[11]。

HSP70 是机体在遭受到应激性刺激如缺氧、缺血、外伤等创伤后所释放的一种热休克反应蛋白,其表达程度可了解神经细胞损伤程度和其对损伤的耐受性^[12]。有研究显示,HSP70 主要释放于海马体、丘脑、大脑皮质等区域,对细胞内蛋白质的正常功能具有维持作用,有助于清除氧自由基等有害物质,并对促细胞凋亡蛋白的功能有抑制作用,从而产生脑保护作用。在脑组织发生损伤后其作为一种内源性的保护因子,其表达水平可出现升高,在反映脑损伤程度上是一种敏感度较高的因子^[13]。

AOPP 主要作用是反映蛋白氧化损伤程度,具有较高的敏感度,其不仅是一种氧化应激的产物,也是一种新型的炎症介质,在加重氧化应激中有着重要作用。有研究发现,AOPP 对单核细胞、中性粒细胞可产生刺激作用,诱导大量活性氧簇、含氯氧化物如次氯酸的生成,且刺激机体使之释放大量促炎性细胞因子,这一系列反应均可能对机体的脑组织产生损伤,加重认知功能障碍程度^[14]。

本研究结果显示,在 OSAHS 患者中血清 MCP-1、HSP70、AOPP 的表达水平明显较对照组高,且随着病情严重程度的加重,表达水平进一步提高,且经 Spearman 相关分析显示血清 MCP-1,HSP70,AOPP 水平和 AHI,ESS 评分均呈正相关,和 MoCA 评分均呈负相关。本研究推测,由于炎症因子、氧化应激反应的加重,可对患者神经元损伤产生进一步影响,并随着疾病进展,神经炎症反应的持续加重等因素,促进更多的单核细胞、中性粒细胞聚集于神经元区域,诱发疾病进展,也显示出炎症刺激、氧化应激等途径在加重患者认知功能障碍程度方面有重要意义^[15]。本研究也为今后积极采取抗炎、抗氧化措施治疗 OSAHS 患者提供了新思路。

(下转第 220 页)