

· 论 著 ·

血清 MCP-1、SAA 水平对 2 型糖尿病伴 OSAHS 患者早期认知功能损伤的诊断效能

戈艳蕾¹, 刘聪辉², 李丽蕊¹, 解宝泉¹, 付爱双¹, 王红阳¹,
李立群¹, 张盼盼¹, 张嘉宾¹, 王袁¹

1. 华北理工大学附属医院呼吸科, 河北 唐山 063000; 2. 华北理工大学附属医院内分泌科, 河北 唐山 063000

摘要: **目的** 探讨在 2 型糖尿病伴阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS) 患者早期认知功能损伤中采用血清单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、血清淀粉样蛋白 A (SAA) 的诊断效能。**方法** 选取 2016 年 4 月至 2017 年 5 月诊断明确的 2 型糖尿病患者 123 例, 分为 2 型糖尿病伴 OSAHS 组 78 例, 单纯 2 型糖尿病组 45 例, 另选择同期 37 例健康查体者为对照组。对三组血清 MCP-1、SAA 水平及蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评分进行测定, 分析三组对象血清 MCP-1、SAA 水平差异及其与认知功能的关系, 应用 ROC 曲线分析 MCP-1、SAA 水平对早期认知功能损伤的诊断效能。**结果** 三组对象一般资料比较无统计学差异 (P 均 >0.05)。与对照组相比, 糖尿病伴 OSAHS 组、单纯 2 型糖尿病组患者 MoCA 总分均降低, 且以糖尿病伴 OSAHS 组最低, 差异有统计学意义 (P 均 <0.01); 血清 MCP-1、SAA 水平均增高, 且以糖尿病伴 OSAHS 组最高, 差异有统计学意义 (P 均 <0.01)。糖尿病伴 OSAHS 组患者血清 MCP-1、SAA 水平与 MoCA 评分分别成负相关 ($r = -0.771, P = 0.003; r = -0.771, P = 0.003$)。血清 MCP-1、SAA 水平预测认知功能障碍的 ROC 曲线下面积分别为 0.773 (95% CI: 0.691 ~ 0.856)、0.771 (95% CI: 0.689 ~ 0.851)。**结论** 2 型糖尿病伴 OSAHS 患者血清 MCP-1、SAA 水平与患者认知障碍损伤程度呈正相关, 血清 MCP-1、SAA 水平可以预测认知功能损伤。

关键词: 2 型糖尿病; 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 认知功能; 单核细胞趋化蛋白-1; 血清淀粉样蛋白 A
中图分类号: R 587.2 R 563.8 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)01-0001-04

Diagnostic capabilities of serum MCP-1 and SAA levels on early cognitive impairment in patients with type 2 diabetes combined with OSAHS

GE Yan-lei*, LIU Cong-hui, LI Li-rui, XIE Bao-quan, FU Ai-shuang, WANG Hong-yang,

LI Li-qun, ZHANG Pan-pan, ZHANG Jia-bin, WANG Yuan

* Department of Respiratory, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology,
Tangshan, Hebei 063000, China

Corresponding author: WANG Hong-yang, E-mail: tsmwhy@163.com

Abstract: Objective To investigate the diagnostic capabilities of serum monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and serum amyloid A protein (SAA) on early cognitive impairment in patients with type 2 diabetes combined with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods** A total of 123 patients with type 2 diabetes of definitive diagnosis (78 cases of type 2 diabetes combined with OSAHS and 45 cases of simple type 2 diabetes) admitted from April 2016 to May 2017, and 37 healthy subjects of physical examination in the same period (control group) were selected. The levels of serum MCP-1 and SAA were detected, and the cognitive function was assessed with Montreal cognitive assessment (MoCA) score. The difference of serum MCP-1 and SAA levels in objects of three groups and their associations with cognitive function were analyzed. The receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to analyze the diagnostic capabilities of MCP-1 and SAA levels for early cognitive impairment. **Results** There were no significant differences in general data in three groups (all $P > 0.05$). Compared with control group, MoCA total scores decreased in both type 2 diabetes combined with OSAHS group and simple type 2 diabetes group, and the MoCA total score in type 2 diabetes combined with OSAHS group was the lowest among three groups (all $P < 0.01$). Compared with control group,

serum MCP-1 and SAA levels increased in both type 2 diabetes combined with OSAHS group and simple type 2 diabetes group, and they in type 2 diabetes combined with OSAHS group were the highest among three groups (all $P < 0.01$). The levels of serum MCP-1 and SAA in type 2 diabetes combined with OSAHS group were negatively correlated with MoCA score ($r = -0.771, P = 0.003; r = -0.771, P = 0.003$), respectively. The area under the ROC curve for predicting cognitive dysfunction by MCP-1 and SAA levels were 0.773 (95% CI: 0.691 - 0.856) and 0.771 (95% CI: 0.689 - 0.851), respectively. **Conclusions** The levels of serum MCP-1 and SAA in patients with type 2 diabetes combined with OSAHS were positively correlated with the degree of cognitive impairment. The levels of serum MCP-1 and SAA could predict cognitive impairment.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; Cognitive function; Monocyte chemoattractant protein-1; Serum amyloid A protein

糖尿病可导致大中小血管损伤,使重要脏器供血不足,也是脑梗死发生的重要危险因素,且高血糖本身可导致神经细胞损伤,出现大脑功能受损^[1-4]。大多数 2 型糖尿病患者存在体型肥胖、短颈等情况,随着年龄的增长,口咽部肌肉松弛、舌根后坠,易出现阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (OSAHS)。目前研究证实,OSAHS 可导致认知功能障碍。2 型糖尿病伴 OSAHS 患者由于同时存在多个导致认知功能受损的危险因素,其认知障碍发生率更高^[5-8]。在早期,神经细胞损伤多表现为认知功能障碍,但由于部分患者仅表现为认知障碍中执行功能如目标数字识别、立方体构图、画钟试验、延迟回忆等亚项损伤,不易被临床医师识别^[9-10]。对早期轻度认知功能损伤进行早期干预有助于延缓患者认知功能损伤带来的生活质量受损。

目前认知功能损伤多采用相关认知障碍量表来评估,但临床应用较为受限:一方面,上述量表多为心理学家研究建立,部分指导用语需要测试者具备相应心理学专科知识,且需要被测试者高度配合,并具备一定教育背景,对于文盲患者不适用;另外,相关量表操作较为繁琐,在临床开展费时费力^[10]。而临床血液指标预测认知功能障碍则较为方便快捷。

目前研究发现,在趋化因子家族 CC 亚家族中的单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 参与到中枢神经系统疾病发生和损伤中,同时 MCP-1 水平与神经系统老化性病变的发生存在着正相关;而血清淀粉样蛋白 A (SAA) 目前已经被证实与神经元和脑白质损伤相关,高浓度聚集的 SAA 与多种神经元损伤疾病,如老年痴呆、脑血管病患者认知功能障碍有关^[11-12]。以上提示,血清 MCP-1、SAA 水平或可在 2 型糖尿病伴 OSAHS 患者认知功能损伤中发挥作用。因此,本研究探讨 2 型糖尿病伴 OSAHS 患者血清 MCP-1、SAA 水平与认知功能的关系,旨在明确血清 MCP-1、SAA 水平对于 2 型糖尿病伴 OSAHS 患者早期认知功能损伤的诊断效能,以期临床早期诊断认知功能损伤提

供简便可靠的血清学指标。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 4 月至 2017 年 5 月于我院住院的诊断明确的 2 型糖尿病患者 123 例,所有患者均接受多导睡眠检测仪检查,均符合 2 型糖尿病及 OSAHS 诊断标准^[13],除外已知的严重脑血管病、老年痴呆、严重肝肾疾病、恶性肿瘤病史患者,同时剔除在观察期间出现严重急性并发症者,共入组 2 型糖尿病伴 OSAHS 组患者 78 例,单纯 2 型糖尿病组患者 45 例,同时选取同期年龄、性别相匹配的健康体检者 37 例作为对照组。

1.2 研究方法 分别测定三组对象的血清 MCP-1、SAA 水平,采用蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 进行认知功能评分 (MoCA 量表总分为 30 分,以 26 分为分界值,≥26 分为正常, <26 分为认知障碍),分析三组对象血清 MCP-1、SAA 水平差异及其与认知障碍的关系,分析血清 MCP-1、SAA 水平对 2 型糖尿病伴 OSAHS 患者早期认知功能损伤的诊断效能。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计数资料采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析及两两比较的 SNK- q 检验;两变量的相关性采用 Pearson 相关分析,应用 ROC 曲线分析 MCP-1、SAA 水平诊断早期认知功能损伤的特异度及灵敏度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组一般资料比较 糖尿病合并 OSAHS 组患者 78 例,男性 48 例,女性 30 例;年龄 (65.1 ± 7.8) 岁;体质指数 (BMI) (22.5 ± 1.5) kg/m^2 ;受教育时间 (12.5 ± 1.8) 年。单纯 2 型糖尿病组 45 例,男性 26 例,女性 19 例;年龄 (64.9 ± 8.1) 岁, BMI (22.4 ± 1.7) kg/m^2 ,受教育时间 (12.0 ± 2.1) 年。对照组 37 例,男性 21 例,女性 16 例;年龄 (63.8 ± 10.2) 岁, BMI (22.0 ± 1.9) kg/m^2 ,受教育时间 (12.2 ± 2.3) 年。

表 1 三组对象血清 MCP-1、SAA 水平及 MoCA 总分比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组 ($n = 37$)	单纯 2 型糖尿病组 ($n = 45$)	2 型糖尿病伴 OSAHS 组 ($n = 78$)	F 值	P 值
MCP-1 (ng/L)	34.11 $\pm$ 11.02	68.00 $\pm$ 15.50 ^①	107.93 $\pm$ 15.89 ^{①②}	59.95	0.000
SAA (μ g/L)	30.01 $\pm$ 13.45	57.60 $\pm$ 19.57 ^①	120.00 $\pm$ 41.11 ^{①②}	52.90	0.000
MoCA 总分 (分)	28.12 $\pm$ 2.11	22.58 $\pm$ 2.56 ^①	17.57 $\pm$ 3.25 ^{①②}	34.56	0.001

注:与对照组比较,^① $P < 0.01$;与 2 型糖尿病组比较,^② $P < 0.01$ 。

表 2 糖尿病合并 OSAHS 患者血清 MCP-1、SAA 水平与预测认知功能损伤的 ROC 曲线分析结果

指标	临界值	曲线下面积(95% CI)	灵敏度	特异度	约登指数
MCP-1	81.25 (ng/L)	0.773 (0.691 ~ 0.856)	0.642	0.938	0.589
SAA	87.58 (μ g/L)	0.771 (0.689 ~ 0.851)	0.638	0.929	0.583

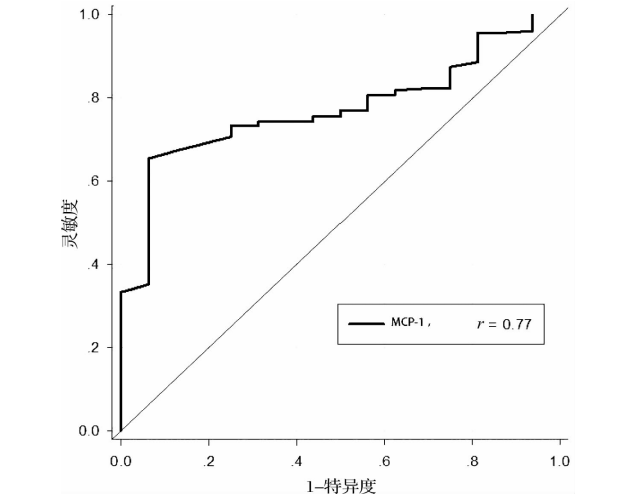


图 1 血清 MCP-1 水平诊断认知功能损伤的 ROC 曲线

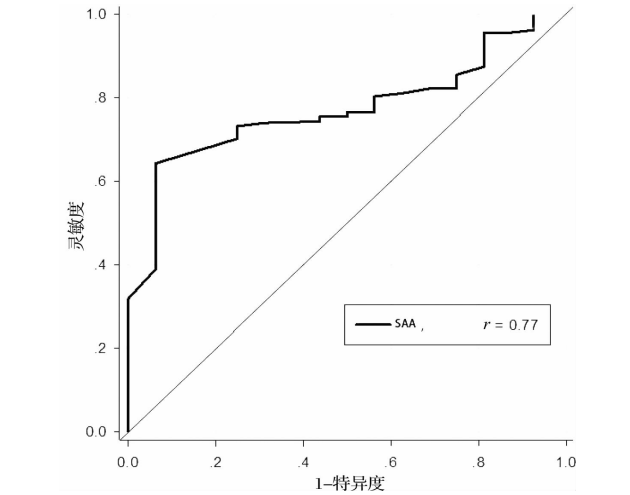


图 2 血清 SAA 水平诊断认知功能损伤的 ROC 曲线

三组对象性别、年龄、BMI、受教育时间比较无统计学差异(P 均 >0.05)。

2.2 三组间血清 MCP-1、SAA 水平及 MoCA 总分比较 与对照组相比,2 型糖尿病合并 OSAHS 组、单纯 2 型糖尿病组患者血清 MCP-1、SAA 水平增高,MoCA 总分降低,且以 2 型糖尿病合并 OSAHS 组 MCP-1、SAA 水平最高,MoCA 总分最低,差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。见表 1。

2.3 糖尿病合并 OSAHS 患者血清 MCP-1、SAA 水平

与 MoCA 量表总分的相关性 Pearson 相关分析显示,糖尿病合并 OSAHS 组患者的血清 MCP-1、SAA 水平与 MoCA 评分分别呈负相关($r = -0.771, P = 0.003; r = -0.771, P = 0.003$)。

2.4 糖尿病合并 OSAHS 患者血清 MCP-1、SAA 水平预测认知功能损伤的 ROC 曲线分析 血清 MCP-1、SAA 水平预测认知功能损伤的 ROC 曲线下面积分别为 0.773 (95% CI: 0.691 ~ 0.856)、0.771 (95% CI: 0.689 ~ 0.851)。在血清 MCP-1、SAA 水平分别为 81.25 ng/L、87.58 μ g/L 时,约登指数最大(灵敏度和特异度分别为 0.642、0.638 和 0.938、0.929)。见表 2、图 1、图 2。

3 讨论

轻度认知障碍是正常认知发展为痴呆的过度状态,其临床表现多样,主要表现为记忆力减退(即刻记忆、延迟回忆受损)、认知领域中至少一项低于神经心理学测试的平均分数(通常采用 MoCA 量表、简易精神状态评价量表等),但上述两项损伤,未达到痴呆程度,患者仍有基本生活能力,因此,称为轻度认知障碍^[10,14]。

有学者发现,糖尿病患者罹患痴呆的风险较非糖尿病患者高 1.5 ~ 2 倍,且导致轻度认知障碍到痴呆的发展速度明显增快。目前关于糖尿病导致认知功能损伤的形成机制尚不明确,分析其可能的原因如下:(1)糖尿病患者存在血糖波动,高血糖、胰岛素抵抗可导致大中小血管损伤,使重要脏器供血不足,是脑梗死发生的重要危险因素,且高血糖本身可以导致神经细胞损伤,出现大脑功能受损。(2)由于糖尿病的内分泌系统紊乱,可进一步出现下丘脑—垂体—肾上腺皮质(HPA)轴功能紊乱,以及神经递质的改变会加重糖尿病的认知功能。(3)在 2 型糖尿病患者中,大多数存在体型肥胖、短颈等情况,随着年龄的增长,口咽部肌肉松弛、舌根后坠,极其容易出现 OSAHS。目前研究证实 OSAHS 可导致认知功能障碍。(4)目前研究支持炎症学说在糖尿病起病中有重要作用,包括炎症可以导致糖尿病患者体内大量的促炎因子释放,并且参与动脉粥样硬化的发生及神经细胞变性损伤,可导致缺血性组织损伤、阿尔茨海默症、帕金森和

其他神经退行性疾病的发病。同时,在大脑神经细胞中发生的炎症反应与患者认知功能恶化有关^[1-4]。

MCP-1 属于趋化因子家族中 CC 亚家族,在机体多个细胞中均有分泌,其中单核巨噬细胞分泌最为旺盛,具有很强的单核细胞趋化活性,有研究表明 MCP-1 在很多中枢神经系统疾病中均增高,认为 MCP-1 是这些疾病与认知功能障碍相关的重要因素。MCP-1 在认知功能损伤中的可能作用机制如下:(1)MCP-1 参与到单核细胞趋化活性和内皮细胞激活中,可以调节体内炎症过程,参与中枢神经退行性疾病发生,导致认知功能损伤;(2)由于糖代谢异常、间歇性低氧等因素,在 2 型糖尿病伴 OSAHS 患者体内,存在氧化应激反应,导致血管上皮细胞损伤,出现单核巨噬细胞聚集,致 MCP-1 增多及体内过多氧自由基产生,加重上皮细胞损伤,形成恶性循环,导致炎症进一步发展,引起神经细胞受损^[15-17]。

SAA 是一种与老年性痴呆相关的炎症反应蛋白,目前已经被证实与神经元和脑白质损伤相关,高浓度聚集的 SAA 与多种神经元损伤疾病,如老年痴呆、脑血管疾病患者的认知功能障碍有关^[16-17]。目前,SAA 升高引起认知功能障碍的机制尚不明确,可能有以下几点:(1)由于多种危险因素导致体内慢性炎症,特别是大脑神经细胞内可出现 SAA 异常聚集,聚集的 SAA 经 PI3K 通路,刺激神经胶质细胞促进细胞因子及 iNOS 的表达,并选择性通过 JNK 通路诱导小胶质细胞形态的改变,增强小胶质细胞的活性,抑制其凋亡;(2)SAA 异常聚集除了激活上述多条通路外,还可使白介素 6、肿瘤坏死因子- α 增多,导致大脑神经细胞损伤^[18-20]。本研究结果发现,与对照组相比,OSAHS 伴 2 型糖尿病、单纯 2 型糖尿病患者血清 MCP-1、SAA 水平均有增高,MoCA 总分降低,其中糖尿病伴 OSAHS 组增高更为显著;血清 MCP-1、SAA 水平与 MoCA 评分分别成负相关;血清 MCP-1、SAA 水平预测认知功能障碍的 ROC 曲线下面积为分别为 0.773 (95% CI: 0.691 ~ 0.856)、0.771 (95% CI: 0.689 ~ 0.851)。

综上所述,糖尿病伴 OSAHS 患者血清 MCP-1、SAA 水平与患者认知障碍损伤程度呈正相关,血清 MCP-1、SAA 水平可以预测认知功能损伤。

参考文献

- [1] 李帅,王雅琳,孙忠文,等. Nod 样受体蛋白 3 炎性体在 2 型糖尿病脑微血管内皮细胞中的变化及变化机制[J]. 山东大学学报(医学版),2017,55(3):6-11.
- [2] Galina, Dimitrova, Satoshi, 等. 心血管状况与糖尿病视网膜血管

内皮细胞的相关性[J]. 国际眼科杂志,2017,17(1):21-25.

- [3] 袁丽霞. 高血压合并 2 型糖尿病患者血管功能损害研究[J]. 现代医药卫生,2017,33(4):583-584.
- [4] 李燕. 2 型糖尿病并发脑梗死的神经功能缺损情况及预后[J]. 中国实用神经疾病杂志,2017,20(7):117-119.
- [5] 鲁颖,田卢峰,韩锐,等. nCPAP 治疗对合并中重度 OSAHS 的 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗及瘦素水平的影响[J]. 中国卫生检验杂志,2011,21(11):2665-2667.
- [6] 孟丹,徐传藩,陈培生,等. 合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的 2 型糖尿病患者的炎性因子变化情况分析[J]. 国际呼吸杂志,2015,35(13):984-987.
- [7] 彭万达,陈锐,蒋震,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者海马及脑白质病变与认知功能的相关性[J]. 中华医学杂志,2014,94(10):724-728.
- [8] 郭立新. 糖尿病合并阻塞性睡眠呼吸暂停的诊治进展[J]. 中华医学信息导报,2016,31(22):11.
- [9] Daulatzai MA. Pathogenesis of cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea: a hypothesis with emphasis on the nucleus tractus solitarius[J]. Sleep Disord,2012,2012:251096.
- [10] 郭起浩,洪震. 轻度认知损害的诊断与评估[J]. 中华神经科杂志,2010,43(3):169-170.
- [11] Bettcher BM, Fitch R, Wynn MJ, et al. MCP-1 and eotaxin-1 selectively and negatively associate with memory in MCI and Alzheimer's disease dementia phenotypes [J]. Alzheimers Dement (Amst), 2016,3:91-97.
- [12] 董哲. 血清淀粉样蛋白 A 加速动脉粥样硬化斑块形成及其致炎作用的机制研究[D]. 济南:山东大学,2012.
- [13] 中华医学会呼吸病学分会睡眠学组,中华医学会糖尿病学分会. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与糖尿病专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志,2010,33(5):326-330.
- [14] 戈艳雷,刘聪辉,曹书华,等. 无创呼吸机联合丹红治疗中老年 COPD 伴 OSAHS 重叠综合征患者认知障碍的疗效[J]. 中国老年学杂志,2014,34(22):6283-6284.
- [15] Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea?: The Rational Clinical Examination systematic review[J]. JAMA,2013,310(7):731-741.
- [16] Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults[J]. J Clin Sleep Med,2009,5(3):263-276.
- [17] Fuh JL, Lee WJ, Liao YC, et al. Plasma MCP-1 is associated with a faster decline of cognitive function in MCI and dementia due to Alzheimer's disease[J]. Alzheimer's Dement,2015,11(7):380.
- [18] Xu S, Wang P, Dong Y. Measuring Electrolyte Impedance and Noise Simultaneously by Triangular Waveform Voltage and Principal Component Analysis[J]. Sensors,2016,16(4):576.
- [19] 谭曦舒,李立群,胡玲玲,等. OSAHS 患者 HCY、SAA 水平与认知功能的关系研究[J]. 中国现代医学杂志,2017,27(1):82-85.
- [20] 张翠林,房辉,徐刚,等. 血清单核细胞趋化蛋白-1 和血清淀粉样蛋白 A 水平与 2 型糖尿病患者认知功能的相关性[J]. 中国慢性病预防与控制,2015,23(8):605-608.

收稿日期:2017-07-02 修回日期:2017-08-04 编辑:石嘉莹