

慢性失眠患者认知功能 与睡眠质量、血清 t-Tau、p-Tau 的关系

范清雨, 杨新利, 张桂莲

摘要 目的:探讨慢性失眠患者认知功能与主客观睡眠质量、血清总 Tau 蛋白(t-Tau)、磷酸化 Tau 蛋白(p-Tau)水平的相关性。**方法:**慢性失眠患者 52 例纳入失眠组,健康人 20 例纳入对照组。行多导睡眠监测、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评估受试者的主观、客观睡眠质量;蒙特利尔认知功能量表(MoCA)评估总体认知功能;测定血清 t-Tau、p-Tau 水平。**结果:**慢性失眠患者 PSQI 得分、睡眠潜伏期、N1% 高于对照组(均 $P<0.05$),睡眠效率、N3% 及快速动眼(REM)% 低于对照组(均 $P<0.05$);MoCA 总分及视空间与执行功能、注意力、记忆力评分低于对照组(均 $P<0.05$);血清 t-Tau、p-Tau 高于对照组(均 $P<0.05$)。慢性失眠患者 MoCA 评分与 N3%、REM% 水平呈线性正相关,与 PSQI 评分、N1%、p-Tau 水平呈线性负相关(均 $P<0.05$)。**结论:**慢性失眠患者认知功能降低,可能与睡眠质量下降、睡眠结构紊乱及血清 p-Tau 蛋白水平升高有关。**关键词** 慢性失眠;认知功能;睡眠质量;睡眠结构;Tau 蛋白

中图分类号 R741;R741.02;R743;R493 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210338

本文引用格式:范清雨, 杨新利, 张桂莲. 慢性失眠患者认知功能与睡眠质量、血清 t-Tau、p-Tau 的关系[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(10): 593-596.

作者单位
西安交通大学第二附属医院神经内科
西安 710004
收稿日期
2021-05-07
通讯作者
范清雨
fqy1117@126.com

Relationship between Cognitive Function and Sleep Quality, Serum t-Tau, and p-Tau in Patients with Chronic Insomnia FAN Qing-yu, YANG Xin-li, ZHANG Gui-lian. Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xian 710004, China

Abstract Objective: To investigate the correlation between cognitive function and sleep quality, serum total tau protein (t-Tau), and phosphorylated Tau protein (p-Tau) in patients with chronic insomnia. **Methods:** We selected 52 patients with chronic insomnia for the insomnia group and 20 healthy individuals for the control group. Polysomnography and the Pittsburgh sleep quality index (PSQI) were used to assess objective and subjective sleep quality, and the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) was used to evaluate overall cognitive function. Serum t-Tau and p-Tau levels were measured. **Results:** PSQI score, sleep latency, and N1% of chronic insomnia patients were higher and sleep efficiency, N3%, and REM% were lower than those of the control group, and the difference was statistically significant (all $P<0.05$). MoCA total score, visual space and executive function, attention, and memory score of the insomnia group were lower than those of the control group (all $P<0.05$). Serum t-Tau and p-Tau of chronic insomnia patients were higher than those of control patients (both $P<0.05$). Correlation analysis showed that MoCA score was positively correlated with N3% and REM% and negatively correlated with PSQI score, N1%, and p-Tau level ($P<0.05$). **Conclusion:** Cognitive function of patients with chronic insomnia is impaired, and this is probably related to the reduced sleep quality, disordered sleep structure, and increased serum p-Tau protein level.

Key words chronic insomnia; cognitive function; sleep quality; sleep structure; Tau protein

慢性失眠是临床最常见的睡眠障碍^[1]。慢性失眠患者常主诉记忆力下降、注意力不集中、学习能力受损等认知功能障碍。不同研究得出失眠与认知功能的相关性存在差异^[2],慢性失眠引起认知功能障碍的机制目前尚不清楚。近年来研究发现,Tau 蛋白及其磷酸化水平与认知功能密切相关。但目前有关 Tau 水平异常与慢性失眠患者认知功能障碍关系的研究较少。本研究拟评估慢性失眠患者睡眠质量及认知功能,并分析其与患者血清总 Tau(total Tau, t-Tau)蛋白及磷酸化 Tau(phosphorylated Tau, p-Tau)蛋白水

平的相关性,为慢性失眠患者认知功能障碍的诊断寻找新的生物学标记物。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月我科收治的慢性失眠患者纳入失眠组。纳入标准:符合美国精神障碍诊断与统计手册第 5 版关于原发性失眠的诊断标准,每周失眠 >3 d,病程 >3 个月。排除标准:脑及躯体疾病病史;酗酒及药物滥用;精神疾病病史;服用镇静催眠及对记忆有影响的药物;存在视听障

碍;妊娠期及哺乳期。选择同期在我院体检的健康人纳入对照组。纳入标准:否认失眠,匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI) <7 分,无精神疾病症状。本研究已通过西安交通大学医学部医学伦理委员会批准(批准号:2019-195)。所有入组研究对象均自愿且签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 ①姓名、年龄、性别、受教育程度、病程、既往史。②入组前的血常规、甲状腺功能、肝肾功能,失眠组头颅磁共振检查结果。③入组前的焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分及标准分。

1.2.2 多导睡眠监测 采用多导睡眠检测仪(Nicolet v32)于21:00至次日6:00监测患者睡眠指标:眼动、脑电、肌电、口鼻气流、胸腹呼吸运动、血氧饱和度。检查前24 h,禁用兴奋及镇静催眠食物及药物。根据美国睡眠医学会制订的国际睡眠分期标准判断睡眠分期;由同一位睡眠技师分析睡眠参数:睡眠总时间,睡眠效率,睡眠潜伏期, N1期(N1%)、N2期(N2%)及N3期(N3%)睡眠时间占比,快速眼动(rapid eye movement, REM)期睡眠时间占比(REM%)。

1.2.3 睡眠质量及认知功能评估 所有受试者均于睡眠监测当晚由经过培训的同一医生采用标准的引导语、同一顺序、同一量表进行评估,单独并一次性完成:

①蒙特利尔认知评估(montreal cognitive assessment, MoCA):包括定向力、抽象力、语言、注意力、记忆力、命名、视空间与执行功能,得分0~30分,受教育年限 ≤ 12 年则加1分,得分越高说明认知功能越好。②PSQI评定:评估最近1个月的主观睡眠质量,得分0~21分, >7 分认为存在失眠,得分越高睡眠质量越差。

1.2.4 标本采集与测定 于监测结束后当日清晨6:30~7:00空腹抽取患者静脉血,用酶联免疫吸附测定法检测血清t-Tau及p-Tau蛋白水平。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0软件处理数据。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本均数 t 检验;非正态分布的数据以中位数(Q_{25} , Q_{75})表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;单因素相关性采用Pearson相关分析; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

失眠组共纳入52例,其中男20例,女32例;年龄 (52.12 ± 10.68) 岁;受教育年限 (10.67 ± 3.45) 年;病程0.3~10年,平均 (5.45 ± 4.87) 年;SAS <50 分,SDS <50 分;实验室检查及头颅核磁未见异常。对照组共纳入20例,其中男8例,女12例;年龄 (51.93 ± 9.05) 岁;受教育年限 (10.11 ± 1.48) 年;SAS <50 分,SDS <50 分;实验室检查未见异常。2组的性别、年龄、受教育程度、焦虑抑郁评分等方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 2组睡眠质量、血清t-Tau、p-Tau水平比较

主观睡眠质量:失眠组PSQI得分显著高于对照组($P<0.05$);客观睡眠质量:失眠组睡眠效率、N3%、REM%显著低于对照组($P<0.05$),睡眠潜伏期、N1%显著高于对照组($P<0.05$);提示慢性失眠患者存在主客观睡眠质量下降及睡眠结构紊乱,见表1。失眠组血清t-Tau、p-Tau水平分别为 (101.92 ± 43.79) pg/mL和 (41.15 ± 13.98) pg/mL,分别高于对照组的 $(86.84 + 46.81)$ pg/mL和 (27.73 ± 15.09) pg/mL(均 $P<0.05$)。

2.3 2组认知功能比较

失眠组MoCA量表的总分、视空间与执行功能、注意力、记忆力得分低于对照组(均 $P<0.05$),2组的命名、语言、抽象力和定向力、差异无统计学意义(均 $P>0.05$),见表2。

2.4 慢性失眠参数与认知功能相关性分析

Pearson相关分析结果显示,患者MoCA评分与N3%、REM%水平呈线性正相关(均 $P<0.05$),与N1%、PSQI评分和p-Tau水平呈线性负相关(均 $P<0.05$),与睡眠效率、睡眠潜伏期、t-Tau水平无明显相关性($P>0.05$),见表3。

3 讨论

中国睡眠研究会调查显示我国成人失眠发生率达到38.1%^[3]。慢性失眠患者常同时伴有注意力不集中、健忘、学习能力减退等认知功损害。目前关于失眠与认知功能研究较多,结果不尽相同。一项关于多导睡眠监测的Meta分析发现,慢性失眠患者存在睡眠片段化、浅睡眠增多,REM睡眠及慢波睡眠减少等睡眠结构紊乱^[4]。本研究采用的PSQI是目前常用的评定主观睡眠质量的量表,稳定性、信度、效度均较高^[5];多导睡眠监测是目前评价客观睡眠质量及结构的金标准。本研究结果显示慢性失眠患者PSQI得分、睡眠潜伏期和N1%显著高于对照组($P<0.05$),睡眠效率、N3%、REM%显著低于对照组($P<0.05$),提示慢性失眠患者存在主、客观睡眠质量下降及睡眠结构紊乱。

表1 2组睡眠质量水平比较[($\bar{x}\pm s$)或M(Q₂₅,Q₇₅)]

组别	例数	PSQI/分	SL/min	SE/%	N1%	N2%	N3%	REM%
对照组	20	3.5±1.7	6.2(3.1,8.9)	93.1±8.3	10.8±4.1	53.6±7.3	15.2±6.2	19.6±6.9
失眠组	52	14.7±3.1	26.2(12.9,32.0)	70.1±8.6	20.7±7.9	55.6±9.8	10.7±4.2	14.1±5.9
Z/t值		5.312	5.218	3.003	4.112	1.216	2.532	2.653
P值		0.000	0.000	0.001	0.000	0.235	0.007	0.005

注:SE-sleep efficiency(睡眠效率),SL-sleep latency(睡眠潜伏期)

表2 2组 MoCA 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	总分	视空间/执行	命名	注意力	语言	抽象力	记忆力	定向力
对照组	20	26.6±4.0	4.5±0.9	2.7±0.6	5.8±1.0	2.5±0.7	1.6±0.5	3.0±1.0	6.0±0.0
失眠组	52	21.7±5.8	3.2±1.6	2.6±0.7	4.7±1.4	2.4±0.9	1.5±0.7	2.2±0.8	5.9±1.0
t值		0.301	5.012	1.034	3.152	1.108	1.024	3.980	0.901
P值		0.004	0.000	0.239	0.003	0.186	0.251	0.001	0.343

表3 慢性失眠患者 MoCA 总分与失眠参数 Pearson 相关分析

项目	参数	SE	SL	N1%	N3%	REM%	PSQI	t-Tau	p-Tau
MOCA	r值	-0.125	-0.218	-0.368	0.403	0.415	0.271	-0.221	-0.272
	P值	0.201	0.056	0.006	0.003	0.002	0.040	0.061	0.041

研究发现,慢性失眠患者存在全面认知功能损害^[6],是不伴有抑郁的老年男性认知功能损害独立危险因素^[7]。本研究采用的 MoCA 量表是目前临床常用的认知评定工具,灵敏度、特异度较高,结果发现慢性失眠患者总体认知功能、视空间与执行功能、注意力、记忆力得分均较对照组下降,与睡眠质量下降与睡眠结构紊乱呈相关性。研究认为年龄、性别和受教育程度是影响认知功能的重要因素^[8],本研究纳入的2组研究对象的上述3个因素差异无统计学意义,以准确体现慢性失眠患者的认知功能情况。

本研究发现,慢性失眠患者注意力、记忆力、视空间与执行功能都有下降,且主要与睡眠 N1 期增多和 N3 期、REM 期减少有关。慢波睡眠能促进突触塑形及学习进程、利于新记忆的保存和巩固及以往记忆的巩固和再现^[9]。慢性失眠患者慢波睡眠的减少使记忆保存及巩固能力受损。REM 睡眠期与记忆力、注意力、执行功能、警觉性等认知功能有关,有助于促进与重塑神经元兴奋性,维持神经元功能^[10]。REM 期睡眠促进大脑中与学习相关的新突触的修饰和增强,促进神经环路的稳定和记忆的巩固^[11]。慢性失眠患者长期睡眠质量下降,N3、REM 期缺乏,影响相关神经元功能,导致执行功能、注意力、记忆力减退。

Tau 蛋白是一种微管相关蛋白,生理状态下,Tau 蛋白稳定结合在微管上,维持神经细胞胞体及轴突间的物质转运。病理状况下,Tau 蛋白过度磷酸化形成 p-Tau 蛋白,丧失维持微管运输的功能,并形成神经元纤维缠结沉积在脑血管中,导致患者出现认知功能障碍^[12]。脑低灌注大鼠模型研究发现,海马 Tau 蛋白发生过度磷酸化并在神经细胞内聚集,导致大鼠认知功能障碍^[13]。既往研究认为,脑脊液中 p-Tau 蛋白是阿尔茨海默病的特异性标志物;而研究发现,约 43% 的血管性痴呆患者出现 Tau 蛋白为主的神经原纤维缠结^[14]。在正常的老年人群、脑卒中、脑缺血再灌注损伤、术后认知功能障碍患者的中枢神经系统内均存在病理性 Tau 蛋白,提示 Tau 蛋白的异常改变与认知功能损害存在密切联系。既往对于 Tau 蛋白多通过脑脊液采样,影响其临床应用。血液标本虽特异性不如脑脊液,但采集方便、创伤性小、安全性高,且多项研究证明,外周血 Tau 蛋白浓度与脑脊液一致性较高^[15,16]。故本研究选择外周血 Tau 蛋白浓度进行观察。结果发现慢性失眠患者外周血中 t-Tau 蛋白和 p-Tau 蛋白水平均显著高于对照组,p-Tau 蛋白与 MOCA 评分呈负相关。提示慢性失眠患者认知功能损害与血清 p-Tau 蛋白水平升高有关,外周血 p-Tau 蛋白水平越高,认知功能损害越严重。Shekhar 等^[15]研究中认知障碍患者 Tau 蛋白及 p-Tau 蛋白水平均显著高于健康对照组。Cassandra 等^[17]发现简易精神状态量表评分与血 p-Tau 蛋白水平呈负相关,与本研究结论一致。

综上所述,本研究发现,慢性失眠患者认知功能较正常人降低,与睡眠质量下降、睡眠结构紊乱及血清 p-Tau 蛋白水平升高有关。p-Tau 蛋白水平可能可以作为慢性失眠患者认知功能损害的血清学标记物,为其认知功能损害的诊断提供新的参考依据。本研究也存在一些局限性:首先,慢性失眠组患者以目前科学手段

无法排除阿尔茨海默病早期阶段患者^[18],需要长期随访。其次,本研究样本量相对较小,未来的研究有待引入更多因素并扩大样本量,进一步探索慢性失眠患者认知功能损害的具体机制。

参考文献

[1] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南(2017 版)[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51: 324-335.

[2] PANG R, GUO R, WU X, et al. Altered regional homogeneity in chronic insomnia disorder with or without cognitive impairment[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2018, 39: 742-747.

[3] 中国睡眠研究会. 中国失眠症诊断和治疗指南[J]. 中华医学杂志, 2017, 97: 1844-1856.

[4] Baglioni C, Regen W, Teghen A, et al. Sleep changes in the disorder of insomnia: a meta-analysis of polysomnographic studies[J]. Sleep Med Rev, 2014, 18: 195-213.

[5] 刘俊骞, 吕俊丽, 张赛, 等. 对轻度认知障碍和痴呆患者睡眠障碍评估的推荐[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17: 669-672.

[6] Cai DJ, Shuman T, Gorman MR, et al. Sleep selectively enhances hippocampus-dependent memory in mice[J]. Behav Neurosci, 2009, 123: 713 -719.

[7] Fortier Brochu E, Morin CM. Cognitive impairment in individuals with insomnia: clinical significance and correlates[J]. Sleep, 2014, 37: 1787-1798.

[8] 姚静, 孙学礼, 王洪明. 正常成人认知功能与年龄、性别、受教育程度的关系[J]. 中国临床心理学杂志, 2004, 12: 414-416.

[9] Yaffe K, Falvey CM, Hoang T. Connections between sleep and cognition in older adults[J]. Lancet Neurol, 2014, 13: 1017-1128.

[10] Yeung MK, Lee TL, Cheung WK, et al. Frontal under-activation during working memory processing in adults with acute partial sleep deprivation: a near-infrared spectroscopy study[J]. Front Psychol, 2018, 9: 742-747.

[11] Li W, Ma L, Yang G, et al. REM sleep selectively prunes and maintains new synapses in development and learning[J]. Nat Neurosci, 2017, 20: 427-437.

[12] Smolek T, Madari A, Farbakova J. Tau hyperphosphorylation in synaptosomes and neuroinflammation are associated with canine cognitive impairment[J]. J Comp Neurol, 2016, 524: 874-895.

[13] Du AT, Jahng GH, Hayasaka S, et al. Hypoperfusion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease by arterial spin labeling MRI[J]. Neurology, 2006, 67: 1215- 1220.

[14] HAMPEL H, BLENNOW K, SHAW LM, et al. Total and phosphorylated tau protein as biological markers of Alzheimer’s disease[J]. Exp Gerontol, 2010, 45: 30-40.

[15] Shekhar S, Kumar R, Rai N. Estimation of tau and phosphorylated tau181 in serum of Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment patients[J]. Plos One, 2016, 11: 1159-1162.

[16] 王治国, 战莹, 武晓丹, 等. 血浆和脑脊液 Aβ-42、tau 水平对阿尔茨海默病的早期诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2018, 15: 314-316.

[17] Cassandra L, Pattinson, Jessica M, et al. Concurrent mild traumatic brain injury and posttraumatic stress disorder is associated with elevated tau concentrations in peripheral blood plasma[J]. J Trauma Stress, 2019, 32: 546-554.

[18] 温咪咪, 刘茂, 张晓凡, 等. 早发性与晚发性阿尔茨海默病神经心理损害特征的比较研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16: 130-134.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第 578 页)

联病变患者的临床预后,也不增加患者的手术风险。

参考文献

[1] Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. MR CLEAN investigators. a randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2015, 372: 11-20.

[2] Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2015, 372: 2296-2306.

[3] Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke[J]. N Engl J Med, 2015, 372: 2285-2295.

[4] Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection[J]. N Engl J Med, 2015, 372: 1009-1018.

[5] Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2015, 372: 1019-1030.

[6] Gory B, Haussen DC, Piotin M, et al. Impact of intravenous thrombolysis and emergent carotid stenting on reperfusion and clinical outcomes in patients with acute stroke with tandem lesion treated with thrombectomy: a collaborative pooled analysis[J]. Eur J Neurol, 2018, 25: 1115-1120.

[7] Panagiotis P, Diogo C H, Francis T, et al. Carotid stenting with antithrombotic agents and intracranial thrombectomy leads to the highest

recanalization rate in patients with acute stroke with tandem lesions[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2018, 11: 1290-1299.

[8] Jadhav AP, Zaidat OO, Liebeskind DS, et al. Emergent Management of Tandem Lesions in Acute Ischemic Stroke[J]. Stroke, 2019, 50: 428-433.

[9] Coelho A, Lobo M, Gouveia R, et al. Overview of evidence on emergency carotid stenting in patients with acute ischemic stroke due to tandem occlusions: a systematic review and meta-analysis[J]. J Cardiovasc Surg, 2018, 60: 693-702.

[10] Gogela SL, Gozal YM, Zhang B, et al. Severe carotid stenosis and delay of reperfusion in endovascular stroke treatment: an Interventional Management of Stroke-III study[J]. J Neurosurg, 2018, 128: 94-99.

[11] Volker Maus, Daniel Behme, Jan Borggrefe, et al. Carotid artery stenosis contralateral to acute tandem occlusion: an independent predictor of poor clinical outcome after mechanical thrombectomy with concomitant carotid artery stenting[J]. Cerebrovasc dis, 2017, 45: 10-17.

[12] Gory B, Haussen DC, Piotin M, et al. Impact of intravenous thrombolysis and emergent carotid stenting on reperfusion and clinical outcomes in patients with acute stroke with tandem lesion treated with thrombectomy: a collaborative pooled analysis[J]. Eur J Neurol, 2018, 25: 1115-1120.

[13] 张利军, 惠鑫, 田大臣, 等. 急性前循环动脉粥样硬化性大血管闭塞血管内治疗联合应用抗血小板药物的安全性研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15: 259-262.

[14] Zhao W, Che R, Shang S, et al. Low-Dose Tirofiban Improves Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke Patients Treated With Endovascular Thrombectomy[J]. Stroke, 2017, 48: 3289-3294.

(本文编辑:唐颖馨)