

慢性阻塞性肺疾病患者认知功能障碍的研究进展

陈秋艳, 蒋育悦, 胡如海, 黄旭晴

(杭州师范大学附属医院 呼吸内科, 浙江 杭州, 310000)

摘要: 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 常伴有多种共病, 可对中枢神经系统产生明显损害, 引起认知功能的改变。近年来, 有关 COPD 合并认知功能障碍的研究逐渐引起广大医务工作者重视。本综述对慢性阻塞性肺疾病患者发生认知功能障碍的机制进行阐述。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 认知功能障碍; 低氧血症; 炎症反应

中图分类号: R 563; R 749. 1 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)01-117-04 DOI: 10.7619/jcmp.20200339

Research progress of cognitive impairment in patients with chronic obstructive pulmonary disease

CHEN Qiuyan, JIANG Yuyue, HU Ruhai, HUANG Xuqing

(Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou, Zhejiang, 310000)

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is often accompanied by a variety of comorbidities, causes significant damage to the central nervous system, thereby leading to changes in cognitive function. In recent years, the researches on COPD combined with cognitive dysfunction has gradually attracted the attention of medical workers. This review described the mechanisms of cognitive dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; cognitive impairment; hypoxemia; inflammatory reaction

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种以持续气流受限为特征的呼吸系统疾病, 与慢性支气管炎及肺气肿关系密切, COPD 患者常出现咳嗽、咳痰、气短、呼吸困难等临床症状^[1]。预计在今年 COPD 将成为第五大致残原因, 到 2030 年 COPD 可能会成为全球第四大死亡原因^[2]。研究^[2-3]表明, 在 COPD 病程中, 超过半数的患者存在一种及以上的共病, 例如心绞痛、骨质疏松、糖尿病、白内障、抑郁症、认知功能障碍等。随着 COPD 的深入研究, 有关 COPD 合并认知功能障碍引起广泛关注, 但 COPD 患者发生认知功能障碍的机制尚无明确, 本文就 COPD 患者发生认知功能障碍的机制进行综述。

1 COPD 患者认知功能障碍损害

认知功能包括意识、知觉、推理、判断等心理过程, 而认知功能障碍是介于正常老化与痴呆之

间的中间阶段^[4]。COPD 是认知功能障碍风险的独立预测因子, COPD 可增加患者轻度认知功能障碍 (MCI) 的风险, 尤其是非健忘型 MCI, 且 COPD 总病程与患 MCI 风险之间存在剂量-反应关系, 患 MCI 的风险可随着总病程的延长而增高, 总病程超过 5 年的 COPD 的患者患 MCI 的风险极大^[5]。研究^[2, 6-8]表明, 认知功能障碍在 COPD 患者中很常见, 但其发病率波动范围较大, 影响因素可能有点: 所选择的认知功能测量工具不同; 入组患者病情程度、疾病分期不同; 患者肺功能、共病情况的影响; 患者年龄、学历、收入等人口统计学变量的影响。认知功能障碍对 COPD 患者的治疗及生活可产生极大的负面作用。多数 COPD 患者需使用吸入剂控制病情, 但存在认知功能障碍的 COPD 患者使用手持呼吸系统药物设备受限, 例如干粉吸入器, 导致吸入剂量不足, 影响疾病治疗, 进而危害健康^[9]。此外, 认

知功能障碍可使 COPD 患者的肌力及运动能力下降,久坐不动,导致功能性残疾,且患者治疗依从性降低,健康状况的恶化,使再次入院率增加^[9-12]。

2 COPD 患认知障碍相关因素

2.1 低氧血症

外周气道阻塞、肺实质破坏、肺血管异常等原因可导致 COPD 患者肺换气功能下降,发生低氧血症^[1]。在全身器官中,大脑对缺氧尤为敏感,脑细胞富含不饱和脂肪酸易受到氧化损伤^[13-14]。COPD 患者低氧血症程度与认知功能障碍程度呈正相关,且氧饱和度低于基线($< 88\%$)者发生认知功能障碍风险增高($OR = 5.45, 95\% CI: 1.014 \sim 29.2, P = 0.048$)^[15]。一项研究^[16]显示,COPD 患者脑灌注低于正常人群,伴有低氧血症的 COPD 患者脑灌注低于非低氧血症的 COPD 患者,同时,伴有低氧血症的 COPD 患者认知功能更差,主要表现在语言记忆、延迟回忆等方面。脑灌注降低可导致脑缺血、皮层下萎缩,脑灌注降低程度与认知缺陷程度相关^[15-16]。COPD 患者的间歇性或持续性缺氧影响中枢神经递质的代谢,损害中枢神经系统,造成认知功能损害^[17]。缺氧在短期内可影响神经递质合成,而长期缺氧可影响神经元的完整性、神经递质的形成或其他相关代谢大分子的重新合成^[17]。因此,缺氧引起的细胞代谢减少、脑灌注降低及神经元损伤,可影响 COPD 患者认知功能^[18]。

2.2 炎症反应

有害气体、有害颗粒导致 COPD 患者气道和肺组织慢性炎症加重,并随病情发展发生全身性炎症反应^[1]。一项针对 COPD 患者外周血炎症因子与认知功能的研究^[19]显示,在 COPD 不同阶段(稳定期、急性加重期和急性缓解期),外周血白细胞介素-6、白细胞介素-8 与蒙特利尔认知评估量表、简易智能状态量表得分均呈负相关。炎症因子可通过环氧化酶途径破坏血脑屏障,损伤中枢系统,且持续的炎症反应可加速神经退行性变化,损伤认知功能^[20-22]。脑白质微结构在认知功能方面有着关键作用^[21]。ARFANAKIS K 等^[22]对 95 名 73~100 岁非痴呆社区老年人同时进行磁共振成像检查,包括弥散张量成像及测定循环炎症标志物[C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)],结果显示系统性炎症水平较高的老年人脑白质微结构完整性较低。另一项研究^[21]也证实炎症反应可损伤脑白质微结构,从而损害认知功能,同时提出可调节炎症状况以改善个体大脑功能。神经原纤维缠结是阿尔兹海默病(AD)的典型病理学

结构,中枢系统的炎症可导致海马损伤,并造成海马神经原纤维缠结的形成,从而抑制学习、记忆等认知功能^[20]。多种炎症因子是 NF- κ B 信号通路的下游因子,相关炎症因子水平升高表明炎症通路的激活并参与了 AD 的病理过程^[23]。AD 患者的血浆、脑脊液、脑组织中肿瘤坏死因子相关炎症信号通路激活,TNF 信号通路与 AD 患者 MCI 期认知功能损伤程度有关^[24]。

2.3 吸烟

吸烟是 COPD 最重要的环境致病因素^[1]。烟雾中的自由基可引发炎症级联反应,损伤神经元,导致认知功能障碍。烟雾中存在多种有毒化合物(尼古丁、一氧化碳、硫化氢、醛、酮、铅、汞等)可对脑神经细胞膜产生毒性作用^[14, 25]。这些有毒化合物进入大脑的速度很快,例如尼古丁在吸烟行为发生后只需 7 s 即可进入大脑^[26]。吸烟时间越长、数量越多,其认知功能越差,这种现象在 30 岁以下的吸烟人群中也存在^[14, 27]。吸烟可使大脑中的一氧化碳浓度增加,一氧化碳与血红蛋白的亲合力是氧的 200 倍,易在脑中形成碳氧血红蛋白,造成相对贫血,改变血氧平衡,血细胞增多,血液粘滞度增加,引起大脑缺氧^[25-26]。尼古丁乙酰胆碱能受体分布于整个大脑,去甲肾上腺素、多巴胺等多种神经递质均受尼古丁乙酰胆碱能受体的影响,且尼古丁能够通过尼古丁乙酰胆碱能受体调节依赖于皮质-皮层下回路的认知功能,因此尼古丁对感知、注意力、记忆等多个认知领域均有影响^[25, 27]。虽然尼古丁急性给药可增强认知功能,但以吸烟习惯的形式接触尼古丁,对吸烟者的认知功能存在负面影响,可增高痴呆的风险^[27],且长期吸烟影响参与认知控制的额叶-纹状体-丘脑回路神经组织的完整性^[28]。与不吸烟者相比,吸烟者脑灰质体积减小,密度降低^[26, 28]。慢性吸烟者脑白质总体积发生减少,但局部脑白质会出现体积增大现象,可能与尼古丁诱导的细胞毒性血管肿胀有关,且该变化是否可逆尚无依据可寻^[29]。

2.4 COPD 急性加重

COPD 急性加重是由细菌、病毒等微生物感染引起呼吸系统症状加重,需要改变日常治疗方案,在急性加重期患者的系统性炎症反应较稳定期增多^[30]。COPD 急性加重期患者的认知功能显著低于稳定期患者差,且这种认知功能的损害在病情稳定 3 个月后改善不明显^[30]。一项针对 COPD 患者不同临床阶段(急性加重期、出院期、稳定期)认知功能状态的前瞻性研究^[2]证实了这一点,同时该研究表明认知功能的特定区域状态

可随临床阶段的不同而改变,从 COPD 急性加重期到缓解,视觉构建、注意力、语言、抽象、延迟回忆和定向力可能改变,而从 COPD 急性加重期到稳定期,认知功能区域改变的潜力更大,其改变的主要区域为命名、注意力、语言、抽象和延迟回忆。不仅病情的急性加重会影响 COPD 患者的认知功能,反复加重的次数也与 COPD 患者的认知功能损害相关。另一项针对 119 例轻至重度稳定期 COPD 患者的研究^[31]显示, COPD 患者急性加重次数与其认知功能呈负相关,并预测急性加重的病情严重程度与认知功能障碍发展有关。BAJAJ M 等^[32]研究证实,急性加重期的 COPD 患者的认知功能更差,同时磁共振检查提示急性加重期的 COPD 患者存在脑白质微结构损伤,与健康对照组相比脑室和白质病变体积更大。

2.5 脑血管病变

脑血管疾病可导致认知功能障碍^[33]。在针对 202 名痴呆患者(包括 AD)的尸检研究^[34]中发现, 45.5% 的患者存在脑动脉粥样硬化,同时在进行完整尸检的 52 人中,肺气肿的患病率为 36.5%,为脑血管病变可造成 COPD 患者认知功能损伤提供了依据。COPD 患者脑动脉粥样硬化可能是由体内炎症反应引发,且 COPD 患者脑白质微结构的损伤可能与缺血性小血管疾病密切相关^[32, 35]。大脑微出血是累积性脑血管损伤的标志。COPD 患者大脑微出血的发病率增高,且出血部位主要位于大脑深部或幕下,提示与动脉硬化性微血管病变相关,且 COPD 是大脑深部或幕下微出血的独立危险因素^[33]。

2.6 焦虑、抑郁、睡眠障碍

焦虑、抑郁是 COPD 的常见合并症,且患有抑郁的 COPD 患者共病焦虑风险是未合并抑郁的 COPD 患者 7 倍^[36]。合并焦虑、抑郁的 COPD 患者会出现易怒、绝望、疲劳、睡眠障碍、社交能力下降等情况^[36]。焦虑、抑郁在 MCI 患者和痴呆患者中很常见,并且焦虑、抑郁均可加快 MCI 患者发展为 AD 的进程^[37]。研究^[38]显示,焦虑、抑郁增高了 COPD 患者认知功能障碍风险,并提出早期发现和治疗合并焦虑、抑郁的 COPD 患者,可降低其认知功能障碍风险和减轻疾病负担。睡眠及睡眠-觉醒节律紊乱可导致认知功能下降及增高痴呆风险^[39]。对中、重度 COPD 患者的研究^[40]结果显示, 53% 的 COPD 患者存在睡眠质量差的情况,三分之一的患者睡眠潜伏期大于 30 min, 20% 的患者每晚睡眠时间少于 6 h, 20% 的患者至少服用 3 种助眠剂, 2 次/周, 40% 的患者睡眠效率低于 85%, 同时有 22.1% 的患者伴有阻塞

性睡眠呼吸暂停。阻塞性睡眠呼吸暂停导致的睡眠不全及间歇性缺氧可引起神经退行性变化,若睡眠长期受到干扰,可溶性 A β 蛋白水平增高,淀粉样斑块沉积的可能性增加,进一步干扰睡眠^[39]。焦虑、抑郁和睡眠障碍均会导致认知功能的退化,且这三者与 COPD 并存可使认知功能障碍的发生率增加 40%^[38]。

3 改善 COPD 患者认知功能障碍

研究^[6]表明,进行长期家庭氧疗[使用氧气的年数为(2.9 \pm 0.9)年,氧流量为(1.7 \pm 0.6) L/min,每天吸氧时间超过 15 h]的患者与间歇性吸氧的 COPD 患者相比,其认知功能恶化的患病率低,因此长期家庭氧疗对慢性呼吸系统限制性疾病引起的认知功能恶化及预防认知功能障碍进展等方面均有积极意义。体力活动与 COPD 患者认知功能的维持及改善有关,提高 COPD 患者的运动能力可影响其认知轨迹,改善健康状况。处于稳定期的 COPD 患者进行适量的有氧运动,有利于改善其认知功能^[35]。另一方面,应倡导吸烟的 COPD 患者进行戒烟,改正不良生活习惯。同时,我们应积极控制 COPD 患者病情,减少其每年的急性加重次数,以降低炎症反应,减轻认知功能损伤,对 COPD 患者相关的焦虑、抑郁、睡眠障碍等情况应积极治疗。

4 展望

COPD 患者发生认知功能障碍可能与上述机制相关,但目前尚无统一定论,故需进行深入研究。合并认知功能障碍对 COPD 患者的生活及生存质量造成极大影响,在今后的临床工作中需重视对 COPD 患者认知功能的评估,必要时对 COPD 患者的认知功能进行干预及治疗。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版)[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(3): 254-261.
- [2] LÓPEZ-TORRES I, VALENZA M C, TORRES-SÁNCHEZ I, *et al.* Changes in cognitive status in COPD patients across clinical stages[J]. COPD: J Chronic Obstr Pulm Dis, 2016, 13(3): 327-332.
- [3] DODD J W. Lung disease as a determinant of cognitive decline and dementia[J]. Alzheimers Res Ther, 2015, 7(1): 32-35.
- [4] FAN V S, MEEK P M. Anxiety, depression, and cognitive impairment in patients with chronic respiratory disease[J]. Clin Chest Med, 2014, 35(2): 399-409.
- [5] SINGH B, MIELKE M M, PARSIAK A K, *et al.* A prospective study of chronic obstructive pulmonary disease and the risk for mild cognitive impairment[J]. JAMA Neurol, 2014, 71(5): 581-588.

- [6] DAL NEGRO R W, BONADIMAN L, BRICOLO F P, *et al.* Cognitive dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with or without Long-Term Oxygen Therapy (LTOT)[J]. *Multidiscip Respir Med*, 2015, 10(1): 17–19.
- [7] RONCERO C, CAMPUZANO A, QUINTANO J, *et al.* Cognitive status among patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis*, 2016; 543–546.
- [8] 温红侠, 李艳, 孙莉, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病稳定期病人的认知评估及相关因素分析[J]. *实用老年医学*, 2019, 33(2): 161–165.
- [9] OUELLETTE D R, LAVOIE K L. Recognition, diagnosis, and treatment of cognitive and psychiatric disorders in patients with COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 639–650.
- [10] TUDORACHE E, FILDAN A P, FRANDES M, *et al.* Aging and extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Interv Aging*, 2017, 12: 1281–1287.
- [11] FEDERMAN A D, WOLF M S, SHENG T, *et al.* Diminished cognitive function among chronic obstructive pulmonary disease patients during periods of acute illness exacerbation[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2016, 71(2): 279–280.
- [12] PARK S K. Trajectories of change in cognitive function in people with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Clin Nurs*, 2018, 27(7/8): 1529–1542.
- [13] KANDIKATTU H K, DEEP S N, RAZACK S, *et al.* Hypoxia induced cognitive impairment modulating activity of *Cyperus rotundus*[J]. *Physiol Behav*, 2017, 175: 56–65.
- [14] DURAZZO T C, MEYERHOFF D J, NIXON S J. Chronic cigarette smoking: implications for neurocognition and brain neurobiology[J]. *Int J Environ Res Public Heal*, 2010, 7(10): 3760–3791.
- [15] WEN X H, LI Y, HAN D, *et al.* The relationship between cognitive function and arterial partial pressure O₂ in patients with COPD: a meta-analysis[J]. *Medicine (Madr)*, 2018, 97(4): e9599.
- [16] ORTAPAMUK H, NALDOKEN S. Brain perfusion abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease: comparison with cognitive impairment[J]. *Ann Nucl Med*, 2006, 20(2): 99–106.
- [17] HEATON R K, GRANT I, MCSWEENEY A J, *et al.* Psychologic effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Arch Intern Med*, 1983, 143(10): 1941–1947.
- [18] HU X W, WANG H B, TU Y H, *et al.* Alterations of the default mode network and cognitive impairments in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis*, 2018, 13: 519–528.
- [19] 徐婷婷, 郑静, 王晨, 等. COPD 患者外周血中 IL-8 及 IL-6 水平与认知功能障碍的相关性研究[J]. *浙江临床医学*, 2018, 20(10): 1649–1650, 1653.
- [20] AU A, FEHER A, MCPHEE L, *et al.* Estrogens, inflammation and cognition[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2016, 40: 87–100.
- [21] BETTCHER B M, YAFFE K, BOUDREAU R M, *et al.* Declines in inflammation predict greater white matter microstructure in older adults[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(2): 948–954.
- [22] ARFANAKIS K, FLEISCHMAN D A, GRISOT G, *et al.* Systemic inflammation in non-demented elderly human subjects: brain microstructure and cognition [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e73107.
- [23] KANG H H, KIM I K, LEE H I, *et al.* Chronic intermittent hypoxia induces liver fibrosis in mice with diet-induced obesity via TLR4/MyD88/MAPK/NF- κ B signaling pathways [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(2): 349–355.
- [24] PILLAI J A, MAXWELL S, BENA J, *et al.* Key inflammatory pathway activations in the MCI stage of Alzheimer's disease[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6(7): 1248–1262.
- [25] CAMPOS M W, SEREBRISKY D, CASTALDELLI-MAIA J M. Smoking and cognition[J]. *Curr Drug Abus Rev*, 2017, 9(2): 76–79.
- [26] SHARMA V. Smoking and Progression of Alzheimer's Disease: Connecting Edges[J]. *Archives Medical Review Journal*, 2014, 23(3): 534–561.
- [27] CHAMBERLAIN S R, ODLAUG B L, SCHREIBER L R N, *et al.* Association between tobacco smoking and cognitive functioning in young adults [J]. *Am J Addict*, 2012, 21: S14–S19.
- [28] HANLON C A, OWENS M M, JOSEPH J E, *et al.* Lower subcortical gray matter volume in both younger smokers and established smokers relative to non-smokers[J]. *Addict Biol*, 2016, 21(1): 185–195.
- [29] WANG C, XU X J, QIAN W, *et al.* Altered human brain anatomy in chronic smokers: a review of magnetic resonance imaging studies[J]. *Neuro Sci*, 2015, 36(4): 497–504.
- [30] DODD J W, CHARLTON R A, van den Broek M D, *et al.* Cognitive dysfunction in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD[J]. *Chest*, 2013, 144(1): 119–127.
- [31] TULEK B, ATALAY N B, YILDIRIM G, *et al.* Cognitive function in chronic obstructive pulmonary disease: relationship to global initiative for chronic obstructive lung disease 2011 categories[J]. *Respirology*, 2014, 19(6): 873–880.
- [32] BAJAJ M K, SPILLING C A, DODD J W, *et al.* P44? Comparison of structural brain abnormalities and cognitive function in COPD patients after hospitalisation, stable COPD patients and healthy age-matched controls [J]. *Thorax*, 2016, 71(3): A105. 2–A106.
- [33] LAHOUSSE L, VERNOOIJ M W, DARWEESH S K L, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease and cerebral microbleeds. The Rotterdam study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(7): 783–788.
- [34] FU C, CHUTE D J, FARAG E S, *et al.* Comorbidity in dementia: an autopsy study[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2004, 128(1): 32–38.
- [35] DODD J W, GETOV S V, JONES P W. Cognitive function in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2010, 35(4): 913–922.
- [36] TSELEBIS A, PACHI A, ILIAS I, *et al.* Strategies to improve anxiety and depression in patients with COPD: a mental health perspective[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016: 297–298.
- [37] ORGETA V, QAZI A, SPECTOR A E, *et al.* Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(1): CD009125.
- [38] ARAS Y G, TUNÇ A, GÜNGEN B D, *et al.* The effects of depression, anxiety and sleep disturbances on cognitive impairment in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Cogn Neurodynamics*, 2017, 11(6): 565–571.
- [39] GUARNIERI B, SORBI S. Sleep and cognitive decline: a strong bidirectional relationship. it is time for specific recommendations on routine assessment and the management of sleep disorders in patients with mild cognitive impairment and dementia[J]. *Eur Neurol*, 2015, 74(1/2): 43–48.
- [40] GEIGER-BROWN J, LINDBERG S, KRACHMAN S, *et al.* Self-reported sleep quality and acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 389–397. (本文编辑: 周娟)