

COPD 患者血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 水平与 认知功能损伤关系

谢星,徐翠容,贾坤林

(简阳市人民医院呼吸内科,四川 简阳 641400)

摘要:目的 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 水平与认知障碍的相关性及临床意义。方法 收集简阳市人民医院 2015 年 5 月~2020 年 5 月的 COPD 患者 144 例,按是否存在认知功能障碍分组,将存在认知障碍的 70 例患者作为认知障碍组,不存在认知障碍的 74 例患者作为认知正常组,并选取同期门诊健康体检者 60 例作为健康对照组,测定三组血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 含量水平,分析其与认知障碍的关系及血清水平预测认知障碍的受试者工作特征(ROC)曲线。结果 认知正常组、障碍组患者血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 水平高于健康对照组,认知障碍组患者血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 水平高于认知正常组,三组患者两两比较差异有统计学意义($P<0.05$);认知障碍组 MoCA 评分低于健康对照组($P<0.05$),与血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 水平呈负相关($r=-0.425$ 、 -5.453 、 -4.112 , $P<0.05$);血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 暴露水平预测认知障碍的 ROC 曲线下面积分别为 0.830 (95%CI:0.654~0.921)、0.813 (95%CI:0.669~0.901)、0.821 (95%CI:0.687~0.899)。结论 COPD 患者血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 水平能反应认知功能损伤的严重程度,在认知障碍产生过程中发挥着重要作用,可作为 COPD 患者认知损伤的筛查评估指标。

关键词:慢性阻塞性肺疾病;认知障碍;HIF-1 α ;Caspase-3;Hcy

中图分类号:R563.8

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.12.025

文章编号:1006-1959(2021)12-0097-04

The Relationship Between Serum HIF-1 α , caspase-3, Hcy Levels and Cognitive Impairment in Patients with COPD

XIE Xing,XU Cui-rong,JIA Kun-lin

(Department of Respiratory Medicine,the People's Hospital of Jianyang City,Jianyang 641400, Sichuan,China)

Abstract: Objective To investigate the correlation and clinical significance of serum HIF-1 α , caspase-3, Hcy levels and cognitive impairment in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A total of 144 COPD patients from Jianyang People's Hospital from May 2015 to May 2020 were collected. According to the presence or absence of cognitive impairment, 70 patients with cognitive impairment are regarded as the cognitive impairment group, and 74 patients without cognitive impairment are regarded as the cognitive normal group and selected 60 healthy outpatients in the same period as the healthy control group. The serum levels of HIF-1 α , caspase-3, and Hcy in the three groups were determined, and the relationship between them and cognitive impairment was analyzed and the serum level predicted the receiver operating characteristic (ROC) curve of cognitive impairment. **Results** The serum HIF-1 α , caspase-3, and Hcy levels of the cognitively normal group and the impaired group were higher than those of the healthy control group. The serum HIF-1 α , caspase-3 and Hcy levels of the cognitively impaired group were higher than those of the cognitively normal group, the difference between the two groups of patients was statistically significant ($P<0.05$); The MoCA score of the cognitive impairment group was lower than that of the healthy control group ($P<0.05$), it was negatively correlated with serum HIF-1 α , caspase-3 and Hcy levels ($r=-0.425$, -5.453 , -4.112 , $P<0.05$); The area under the ROC curve of serum HIF-1 α , caspase-3 and Hcy exposure levels predicting cognitive impairment are 0.830 (95%CI: 0.654~0.921), 0.813 (95%CI: 0.669~0.901), 0.821 (95%CI: 0.687~0.899). **Conclusion** The serum levels of HIF-1 α , caspase-3 and Hcy in COPD patients can reflect the severity of cognitive impairment, play an important role in the process of cognitive impairment, and can be used as screening and evaluation indicators for cognitive impairment in COPD patients.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Cognitive impairment; HIF-1 α ; Caspase-3; Hcy

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是临床较为常见的呼吸疾病,主要以肺部气流持续性受阻为临床表现,常在冬季高发于 40 岁以上的中老年人,对患者的生活质量影响较大,其产生的原因与气道的炎症反应有明显关系,因其低氧血症激发肺内外多个器官的炎症反应,导致其多个器官功能受损,产生较多并发症,在中枢神经系统常常表现为脑神经缺氧性损伤,进而产生认知功能障碍^[1,2],该病治疗困难,且诊断上存在主观性强、花费时间多、具有一定的滞后性等问

题,已到国内外许多专家学者的重视^[3],因此临床上需要一种客观、简易的早期血清学指标作为诊断依据,以提高 COPD 患者认知障碍的检出率,从而能够尽早治疗,促进患者的早期康复。故本文通过 COPD 患者血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 水平表达与认知功能的关系的研究,希望为 COPD 患者进一步诊断治疗提供一定的临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 5 月~2020 年 5 月在简阳市人民医院就诊的 144 例 COPD 患者作为研究对象,诊断标准根据 2013 年修订版《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》进行临床诊断。纳入标准:①首次诊断为 COPD 患者,且入院前未接受相关治疗;②无中枢神经损伤定位体征;③能够完成检测量表测试。排除

作者简介:谢星(1982.5-),女,四川简阳人,本科,副主任医师,主要从事呼吸系统疾病的临床诊治研究

通讯作者:贾坤林(1967.9-),男,四川简阳人,本科,主任医师,教授,主要从事呼吸系统疾病的临床诊治研究

标准:①合并患有对认知功能影响疾病的患者;②无法正常沟通的患者;③患有影响血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 表达疾病的患者;④合并严重心脑血管及肝肾疾病患者;⑤合并哮喘、肺栓塞及肺部手术史等患者。144 患者中男性 75 例,女性 69 例;年龄 41~84 岁,平均年龄(68.47 \pm 12.59)岁,本研究经简阳市人民医院医学伦理委员会审核批准,所有患者知

情同意并签署相关知情同意书,并按蒙特利尔认知评估量表(MoCA)进行评分分组,70 例存在认知障碍患者作为认知障碍组,74 例无认知障碍的患者作为认知正常组,另选取 60 例同期门诊健康体检者作为健康对照组。三组患者基本情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1,具有可比性。

表 1 三组一般资料比较($n, \bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	受教育年限<12 年	吸烟史
健康对照组	60	31/29	64.37 \pm 10.24	24.32 \pm 2.57	21	15
认知正常组	74	36/38	66.57 \pm 12.58	25.04 \pm 3.71	23	17
认知障碍组	70	39/31	67.32 \pm 10.92	24.37 \pm 3.46	24	17
统计值		$\chi^2=0.803$	$F=0.146$	$F=0.266$	$\chi^2=0.823$	$\chi^2=0.799$
<i>P</i>		0.757	0.902	0.731	0.698	0.852

1.2 方法 患者入院后于第 2 天清晨空腹抽取静脉血 4~5 ml,门诊患者于就诊当日上午抽取。所抽血液标本采集完成后送我院检验科按试剂盒操作说明,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测方法血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 浓度,其中 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 试剂盒购自福州迈新生物科技有限公司。

1.3 观察指标 比较三组患者血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 水平,分析血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 水平与患者 MoCA 评分的关系,分析血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 暴露水平与 COPD 患者认知障碍的关系。认知障碍使用 MoCA 评分方法:满分为 30 分,包括视空间执行能力、延迟回忆、注意力、语言能力、抽象能力、命名、定向力等条目,依据患者受教育程度不同给予校正评分偏倚,以 MoCA 评分<26 分为认知障碍,如果受教育年限 \leq 12 年,则以 MoCA 评分<25 分为认知障碍,得分值越低,认知功能越差,

得分值越高,认知功能也越好^[4]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学处理,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 *q* 检验;计数资料采用 χ^2 检验,MoCA 评分与患者血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 水平间的相关性分析采用 Pearson 相关分析,应用 ROC 曲线分析特异性和敏感性, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 水平比较 认知正常组、障碍组患者血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 水平高于健康对照组,认知障碍组患者血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 水平高于认知正常组,三组患者血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 水平两两比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 三组血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HIF-1 α (pg/ml)	caspase-3(ng/L)	Hcy(μ g/L)
健康对照组	60	375.60 \pm 45.80	2.99 \pm 0.31	10.52 \pm 2.57
认知正常组	74	638.60 \pm 57.50 ^a	5.19 \pm 1.32 ^a	17.38 \pm 3.15 ^a
认知障碍组	70	874.70 \pm 53.20 ^{ab}	7.78 \pm 1.59 ^{ab}	26.99 \pm 4.81 ^{ab}
统计值		14.526	10.012	5.004
<i>P</i>		0.000	0.000	0.023

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$;与认知正常组比较,^b $P<0.05$

2.2 血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 水平与 COPD 患者 MoCA 评分的相关性 经 Pearson 相关性分析结果表明血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 水平与患者 MoCA 评分呈负相关($P<0.05$),见表 3。

表 3 血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 水平与 COPD 患者 MoCA 评分的相关性分析

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
HIF-1 α	-0.425	<0.05
caspase-3	-5.453	<0.05
Hcy	-4.112	<0.05

2.3 血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 水平预测认知功能障碍的 ROC 曲线 按 MoCA 量表评分标准,分别绘制血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 水平预测 COPD 患者认知功能障碍的 ROC 曲线,与 0.5(无效假设)比较,血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 水平预测认知障碍的 ROC 曲线下面积差异有统计学意义($P=0.003$);三者联合有较强的敏感性及特异性,但 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 联合数据分析与单个因子比较无统计学差异($P>0.05$),见表 4、图 1~图 4。

表4 血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 水平与 MoCA 评分的 ROC 曲线分析结果

变量	临界值	曲线下面积	敏感性	特异性	约登指数
HIF-1 α	765.64 pg/ml	0.830	0.655	0.895	0.644
caspase-3	6.42 ng/ml	0.813	0.682	0.903	0.641
Hcy	25.49 μ g/L	0.821	0.677	0.959	0.619

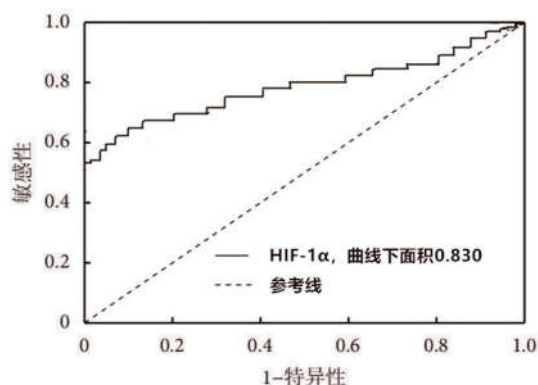


图1 血清 HIF-1 α 水平与 MoCA 评分的 ROC 曲线

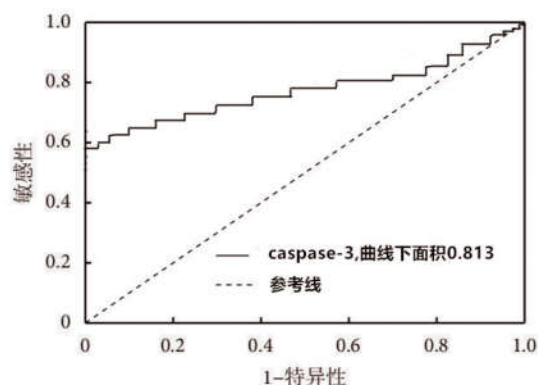


图2 血清 caspase-3 水平与 MoCA 评分的 ROC 曲线

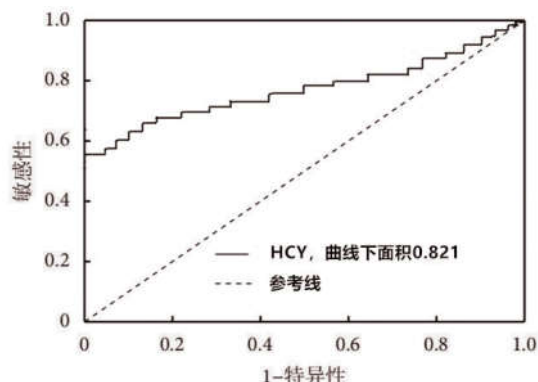


图3 血清 Hcy 水平与 MoCA 评分的 ROC 曲线

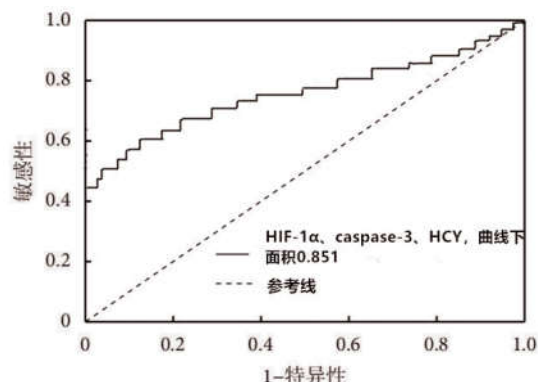


图4 血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 水平作用与 MoCA 评分的 ROC 曲线

2.4 血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 暴露水平与 COPD 患者认知障碍的关系 以认知正常组为对照, 血清 HIF-1 α ($\chi^2=33.502$, $OR=16.463$, 95% CI 4.482 ~ 59.312)、caspase-3 ($\chi^2=30.772$, $OR=21.937$, 95% CI

6.584~61.276)、Hcy ($\chi^2=26.743$, $OR=10.533$, 95% CI 3.252~21.433) 暴露水平与认知障碍具有明显的相关性, 血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 暴露水平越高, COPD 患者认知障碍损伤越重, 见表 5。

表5 血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 暴露水平与 COPD 认知障碍的关系 (n)

组别	n	HIF-1 α (pg/ml)		caspase-3(ng/L)		HCY(μ g/L)	
		≥ 765.64	< 765.64	≥ 6.42	< 6.42	≥ 25.49	< 25.49
认知正常组	74	11	63	13	61	15	59
认知障碍组	70	58	12	59	11	56	14

3 讨论

COPD 长期存在低氧血症或高碳酸血症, 导致肺内外一系列炎性反应, 引起一系列细胞毒性反应, 导致组织细胞凋亡^[5], 损伤内脏器官, 尤其是对氧需求量较大的中枢系统会引发代谢紊乱而损伤, 从而出现认知功能障碍, 可随病情的发展而渐渐加重, 严重者可发展为痴呆, 主要表现在视空间能力、注意力、延迟回忆等方面^[6]。因此, 认知障碍是 COPD 严

重并发症之一, 该病情的发展具有一定的可逆性^[7], 如果能对其早期诊断识别, 则能够给予患者及时治疗, 对延缓患者病情及改善其生活质量和预后具有重要作用^[8]。

研究表明^[9,10], 当机体出现低氧血症会产生应激反应, 可导致机体内血清低氧诱导因子 HIF-1 α 浓度出现异常增多, HIF-1 α 增多时, 患者可出现认知功能损伤, 本研究中 COPD 患者 HIF-1 α 明显高于

健康对照者,说明缺氧环境明显刺激了 HIF-1 α 升高,而认知障碍组患者 HIF-1 α 又明显高于认知正常者,说明认知障碍组患者缺氧更明显,而血清 HIF-1 α 的水平与患者 MoCA 评分呈负相关,表明 HIF-1 α 含量越高,患者认知障碍也越明显,由此可见 HIF-1 α 在 COPD 认知障碍的诊断评估中有重要的参考意义,在其发展过程中具有重要作用;caspase-3 主要参与中枢神经系统中神经细胞凋亡的过程,当身体内环境在缺氧或炎症刺激下发生氧化应激反应时,可刺激 caspase-3 产生,从而导致中枢神经元功能障碍,进而使神经发生退行性改变,导致认知功能损伤或加重,本研究也证实:caspase-3 在 COPD 组患者明显高于健康对照组,在 COPD 认知障碍组患者高于认知正常组患者,说明 COPD 患者因缺氧或炎症的影响而激活大量 caspase-3,导致脑部中枢神经元损伤而产生认知功能障碍,随着低氧及炎症的进一步加重,脑损伤也更为严重,所以 caspase-3 在 COPD 认知障碍组患者血清水平最高,这与血清 caspase-3 的水平与患者 MoCA 评分呈负相关得到明显印证,表明 caspase-3 在 COPD 认知损伤发生过程中具有重要作用;Hcy 是蛋氨酸分解过程中产生的中间代谢产物,参与调解多个细胞的功能^[11],其氧化反应产生的自由基和过氧化氢能够引起脑部缺血缺氧,从而抑制神经传导功能,导致认知功能损伤或痴呆的发生^[12,13],由此可知 Hcy 的氧化代谢产物对认知障碍具有重要作用^[14],血清 Hcy 增多,氧化代谢产物必然增多,由此导致认知障碍会更严重,与本研究 COPD 认知障碍组患者血清 Hcy 明显高于 COPD 认知正常组和健康对照组患者基本吻合,且血清 Hcy 的水平也与患者 MoCA 评分呈负相关,也表明 Hcy 含量越高,患者认知障碍越明显。本研究还进一步验证了 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 与 COPD 认知障碍的关系,随着血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 水平增高,COPD 认知障碍的危险性也明显增高,对预测 OS 患者认知障碍具有一定的敏感性和特异性,三者特异性均较为显著,且三者联合时敏感性及特异性也明显提高,说明血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 水平与 COPD 认知障碍密切相关,其在 COPD 认知障碍病理生理过程中起着重要作用,可作为临床诊断的重要参考指标,在 COPD 认知障碍出现前,可检测上述血清因子,对 COPD 认知障碍患者进行提前评估,从而及时干预治疗,对延缓或阻碍认知障碍发展进程,减少患者痛苦,改善其生活质量,具有一定的临床意义。

综上所述,COPD 患者血清 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 水平与其认知功能损害具有明显的相关性,其

水平的高低能反应认知功能损伤的严重程度,提示 HIF-1 α 、caspase-3、Hcy 在 COPD 认知障碍产生过程中发挥着重要作用,可作为 COPD 患者认知损伤的筛查评估指标,具有重要的临床意义。至于上述因子在 COPD 认知障碍的发病过程中,有无一定的相互作用,还需要进一步研究,其具体的作用机制及定量分析也需要进一步研究。

参考文献:

- [1] Poot B, Travers J, Weatherall M, et al. Cognitive function during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Intern Med J, 2019, 49(10): 1307-1312.
- [2] 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略(2017 GOLD 报告)解读[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(1): 6-17.
- [3] 汪春荣, 刘勇, 邱士军, 等. 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者脑灰质体积的改变[J]. 中国医药导报, 2016, 13(28): 60-63.
- [4] 史瑶, 徐亚林. 蒙特利尔认知评估量表联合延迟回忆部分限时施测应用于老年人轻度认知功能障碍筛查的研究[J]. 中国康复医学杂志, 2018, 33(1): 59-62, 67.
- [5] 王丽, 李庭毅, 查莹莹. 稳定期的慢性阻塞性肺疾病患者的认知功能损害[J]. 临床内科杂志, 2014, 31(3): 175-176.
- [6] Milnerowicz H, Ciskalska M, Dul M. Molecular mechanisms of the impact of smoke-oxidants [J]. Experimental & Toxicologic Pathology Official Journal of the Gesellschaft Fur Toxikologische Pathologie, 2015, 67(7-8): 377-382.
- [7] 刘婷, 李洋, 孙娇琳, 等. 血清可溶性转铁蛋白受体水平与慢性阻塞性肺疾病患者认知障碍程度的相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(3): 66-70.
- [8] Jaganath D, Miranda JJ, Gilman RH, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and variation in risk factors across four geographically diverse resource-limited settings in Peru [J]. Resp Res, 2015, 16(1): 40-48.
- [9] 于冰, 孙艳华. 慢性阻塞性肺疾病患者血浆 NGAL、ET-1 水平变化及其与认知功能障碍的关系[J]. 山东医药, 2018, 58(25): 78-80.
- [10] 朱晓颖, 刘聪辉, 戈艳蕾, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 8-羟基脱氧鸟苷酸、内皮素-1 水平与认知功能障碍的相关性[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2019, 18(1): 16-20.
- [11] Esse R, Barroso M, Tavares de Almeida I, et al. The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: state-of-the-art [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(4): E867.
- [12] 叶静, 陆友金, 赵卉. 70 例肺栓塞的临床特征分析[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(3): 393-396.
- [13] Alshaikh B, Schall JI, Maqbool A, et al. Choline supplementation alters some amino acid concentrations with no change in homocysteine in children with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency [J]. Nutr Res, 2016, 36(5): 418-429.
- [14] Hu Q, Teng W, Li J, et al. Homocysteine and Alzheimer's disease: evidence for a causal link from Mendelian randomization [J]. J Alzheimers Dis, 2016, 52(2): 747-756.

收稿日期: 2020-12-09; 修回日期: 2020-12-21

编辑/肖婷婷