

• 论 著 •

COPD-OSAHS 重叠综合征患者认知功能障碍与血清 HIF-1α、Hcy、8-OHdG、IL-17、ET-1 水平相关性研究*

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-阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(COPD-OSAHS)重叠综合征(OS)患者血清缺氧诱导因子-1α(HIF-1α)、同型半胱氨酸(Hcy)、8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)、白细胞介素(IL)-17、内皮素-1(ET-1)水平与认知功能障碍的相关性及临床意义。**方法** 将 108 例 OS 患者分为 OS 认知障碍组(52 例)与 OS 认知正常组(56 例),选取 60 例门诊体检健康者为对照组,检测 3 组研究对象血清 HIF-1α、Hcy、8-OHdG、IL-17、ET-1 水平,并分析其与认知功能障碍之间的关系,以及绘制 OS 患者认知功能障碍的受试者工作特征(ROC)曲线。**结果** 3 组研究对象血清 HIF-1α、Hcy、8-OHdG、IL-17、ET-1 水平两两比较差异有统计学意义($P<0.05$);OS 认知障碍组蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分较对照组更低($P<0.05$);MoCA 评分与 OS 患者血清 HIF-1α、Hcy、8-OHdG、IL-17、ET-1 水平呈负相关($P<0.05$),且预测 OS 患者认知功能障碍的 ROC 曲线下面积分别为 0.821、0.810、0.804、0.795、0.832。**结论** 血清 HIF-1α、Hcy、8-OHdG、IL-17、ET-1 水平与 OS 患者认知功能损伤具有明显的相关性,能够明显反映 OS 患者认知功能障碍的程度,可作为 OS 认知功能障碍诊断或筛查评估指标,对该疾病患者的早诊断、早治疗具有重要的临床意义。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 重叠综合征; 认知功能障碍

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.18.020 **中图法分类号:**R563.8

文章编号:1673-4130(2021)18-2262-05 **文献标志码:**A

Correlation between cognitive dysfunction and serum levels of HIF-1α, Hcy, 8-OHDG, IL-17 and ET-1 in patients with COPD-OSAHS overlap syndrome*

XIE Xing, XU Cuirong, JIA Kunlin[△]

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

Abstract:**Objective** To investigate the correlation and clinical significance of serum hypoxia inducible factor-1 (HIF-1α), homocysteine (Hcy), 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG), interleukin (IL)-17 and endothelin 1 (ET-1) levels with cognitive dysfunction in patients with COPD-OSAHS overlap syndrome (OS). **Methods** A total of 108 patients with OS were divided into OS cognitive impairment group (52 cases) and OS cognitive normal group (56 cases) and 60 healthy outpatients were selected as the control group. Serum levels of HIF-1α, Hcy, 8-OHDG, IL-17 and ET-1 were detected in the three groups, and their relationship with cognitive dysfunction was analyzed. And drawing a receiver operating characteristic (ROC) curve for cognitive dysfunction in OS patients. **Results** The levels of serum HIF-1α, Hcy, 8-OHdG, IL-17 and ET-1 in the three groups were significantly different by pairwise comparison ($P<0.05$). MoCA score in cognitive impairment group was lower than that in control group ($P<0.05$), and MoCA score in cognitive impairment group was negatively correlated with serum HIF-1α, Hcy, 8-OHdG, IL-17 and ET-1 levels ($P<0.05$). Areas under the ROC curve for predicting OS cognitive impairment were 0.821, 0.810, 0.804, 0.795 and 0.832, respectively. **Conclusion** Serum levels of HIF-1α, Hcy, 8-OHdG, IL-17, and ET-1 are significantly correlated with cognitive impairment in patients with OS, which can obviously reflect the degree of cognitive impairment in patients with OS, and can be used as the diagnosis and screening evaluation of cognitive impairment in patients with OS, which

* 基金项目:四川省卫生健康委员会资助项目(130493)。

作者简介:谢星,女,副主任医师,主要从事呼吸系统疾病临床诊治方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:jiakunlin_vip@163.com。

本文引用格式:谢星,徐翠容,贾坤林. COPD-OSAHS 重叠综合征患者认知功能障碍与血清 HIF-1α、Hcy、8-OHdG、IL-17、ET-1 水平相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(18): 2262-2266.

has important clinical significance for early diagnosis and early treatment of patients with this disease.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; overlap syndrome; cognitive dysfunction

慢性阻塞性肺疾病(COPD)与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)都能引起认知功能障碍, COPD 与 OSAHS 合并发病时即为 COPD-OSAHS 重叠综合征(OS),其患者血氧含量会在夜间进一步降低而加重认知功能障碍,目前对这种认知功能障碍的诊断主观性强、花费时间多、具有滞后性^[1-4]。因此,临床上需要一种客观、简易的早期血清学诊断指标作为诊断依据。相关研究表明,缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、同型半胱氨酸(Hcy)、8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)、白细胞介素(IL)-17、内皮素-1(ET-1)在缺氧的氧化应激反应过程中有明显作用,对 OS 患者认知功能有直接或间接影响^[5-9],但在 OS 患者血清学中其水平的作用及相互关系报道较少,故本文对其相关关系进行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 5 月至 2020 年 5 月在本院就治疗并诊断为 OS 患者 121 例作为研究对象。根据 2013 年修订版《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[10]中的 COPD 诊断标准对 COPD 进行临床诊断;根据 2011 年修订版《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南》^[11]中的 OSAHS 诊断标准对 OSAHS 进行诊断。纳入标准:(1)首次诊断为 COPD 合并 OSAHS,且入院前未接受相关治疗;(2)无中枢神经损伤定位体征;(3)能够完成量表测试。排除标准:(1)合并患有对认知功能影响疾病;(2)无法正常沟通;(3)患有影响血清 HIF-1 α 、Hcy、8-OHdG、IL-17、ET-1 水平疾病;(4)合并严重心脑血管及肝肾疾病;(5)合并哮喘、肺栓塞及肺部手术史等。

纳入符合研究目的的 108 例患者,其中男 50 例,女 58 例;年龄 42~83 岁,平均(67.25 \pm 12.38)岁。根据蒙特利尔认知评估量表(MoCA)对 108 例 OS 患者进行评分,筛选出 52 例存在认知功能障碍的 OS 患者作为 OS 认知障碍组,其中男 24 例,女 28 例;年龄 45~83 岁,平均(66.13 \pm 11.68)岁;平均体质量指数(BMI)为(25.79 \pm 3.34)kg/m²;受教育年限 \leq 12 年 24 例;有吸烟史 20 例。未合并认知功能障碍的 56 例患者作为 OS 认知正常组,其中男 26 例,女 30 例;年龄 42~81 岁,平均(68.37 \pm 13.08)岁;平均 BMI(25.08 \pm 3.22)kg/m²;受教育年限 \leq 12 年 29 例;有吸烟史 24 例。另选取 60 例同期门诊体检健康者作为对照组,其中男 31 例,女 29 例;年龄 38~76 岁,平均(64.37 \pm 9.24)岁;平均 BMI(24.32 \pm 2.57)kg/m²;受教育年限 \leq 12 年 21 例;有吸烟史 15 例。3 组

基本情况等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经简阳市人民医院医学伦理委员会审核批准,所有患者都知情同意并签署相关知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 认知功能障碍的 MoCA 评分方法 评估满分为 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 分为认知功能障碍,如果受教育年限 ≤ 12 年,则以 MoCA 评分 <25 分为认知功能障碍,得分值越低,认知功能越差,得分值越高,认知功能越好^[12]。

1.2.2 实验室检测方法 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本院检验科按试剂盒操作说明,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清 HIF-1 α 、Hcy、8-OHdG、IL-17、ET-1 水平,其中 HIF-1 α 、Hcy 试剂盒购自福州迈新生物科技有限公司,8-OHdG、IL-17、ET-1 试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理和统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步组间两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,MoCA 评分与 OS 患者血清 HIF-1 α 、Hcy、8-OHdG、IL-17、ET-1 水平间的相关性分析采用 Pearson 相关分析,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析特异度和灵敏度, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组研究对象 MoCA 评分比较 OS 认知障碍组患者 MoCA 评分低于对照组与 OS 认知正常组($P<0.05$);OS 认知正常组患者 MoCA 评分与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 3 组研究对象血清 HIF-1 α 、Hcy、8-OHdG、IL-17、ET-1 水平比较 OS 认知正常组、OS 认知障碍组患者血清 HIF-1 α 、Hcy、8-OHdG、IL-17、ET-1 水平高于对照组,OS 认知障碍组患者血清 HIF-1 α 、Hcy、8-OHdG、IL-17、ET-1 水平高于 OS 认知正常组($P<0.05$),见表 2。

2.3 Pearson 相关性分析 血清 HIF-1 α 、Hcy、8-OHdG、IL-17、ET-1 水平与 OS 患者 MoCA 评分呈负相关($r = -0.402$ 、 -0.578 、 -0.463 、 -0.591 、 0.559 , $P<0.05$)。

2.4 血清 HIF-1α、Hcy、8-OHdG、IL-17、ET-1 水平与 OS 患者认知功能障碍的关系 以 OS 认知正常组为对照,血清 HIF-1α($\chi^2 = 31.341, OR = 17.535, 95\% CI: 4.857 \sim 58.122$)、Hcy($\chi^2 = 24.514, OR = 9.032, 95\% CI: 3.129 \sim 20.366$)、8-OHdG ($\chi^2 = 35.383, OR = 21.937, 95\% CI: 6.584 \sim 61.276$)、IL-

17 ($\chi^2 = 28.369, OR = 9.713, 95\% CI: 3.417 \sim 26.926$)及 ET-1 ($\chi^2 = 37.469, OR = 23.382, 95\% CI: 5.153 \sim 71.742$)水平与 OS 患者认知功能障碍具有明显的相关性,血清 HIF-1α、Hcy、8-OHdG、IL-17、ET-1 水平越高,OS 患者认知功能障碍损伤越重。见表 3。

表 1 3 组研究对象 MoCA 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	<i>n</i>	视空间 执行能力	命名	注意力	语言能力	抽象能力	延迟回忆	定向力	总分
对照组	60	3.79±1.32 ^a	2.65±0.32 ^a	5.98±1.95 ^a	2.06±0.81 ^a	1.81±0.63 ^a	2.74±1.26 ^a	5.26±1.24 ^a	27.86±4.35 ^a
OS 认知正常组	56	3.21±1.03 ^a	2.36±0.22 ^a	5.45±1.37 ^a	1.96±0.53 ^a	1.71±0.41 ^a	2.33±0.62 ^a	4.78±1.09 ^a	26.02±2.95 ^a
OS 认知障碍组	52	1.42±0.43	1.52±0.45	2.67±0.57	1.16±0.29	0.91±0.16	0.73±0.21	3.32±1.20	14.16±2.06
<i>F</i>		4.054	3.624	4.932	4.031	5.038	6.452	4.527	3.996
<i>P</i>		0.020	0.034	0.013	0.019	0.011	0.007	0.015	0.029

注:与 OS 认知障碍组比较,^a*P*<0.05。

表 2 3 组研究对象血清 HIF-1α、Hcy、8-OHdG、IL-17、ET-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HIF-α(pg/mL)	Hcy(μg/L)	8-OHdG(μg/L)	IL-17(pg/mL)	ET-1(pg/mL)
对照组	60	375.6±45.8	10.52±2.57	13.41±1.43	23.18±5.86	31.14±7.82
OS 认知正常组	56	673.2±51.4 ^a	18.08±3.26 ^a	20.78±2.11 ^a	51.73±7.52 ^a	60.46±10.61 ^a
OS 认知障碍组	52	901.8±59.7 ^{ab}	28.34±4.65 ^{ab}	26.12±3.28 ^{ab}	80.91±10.0 ^{ab}	85.56±15.71 ^{ab}
<i>F</i>		15.824	5.329	6.724	9.839	12.584
<i>P</i>		<0.001	0.021	0.016	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与 OS 认知正常组比较,^b*P*<0.05。

表 3 血清 HIF-1α、Hcy、8-OHdG、IL-17、ET-1 水平与 OS 患者认知功能障碍的关系(*n*)

组别	<i>n</i>	HIF-1α(pg/mL)		Hcy(μg/L)		8-OHdG(μg/L)		IL-17(pg/mL)		ET-1(pg/mL)	
		≥793.52	<793.52	≥26.52	<26.52	≥24.78	<24.78	≥77.31	<77.31	≥82.71	<82.71
OS 认知正常组	56	7	49	8	48	10	46	13	43	15	41
OS 认知障碍组	52	44	8	45	7	43	9	44	8	42	10

2.5 血清 HIF-1α、Hcy、8-OHdG、IL-17、ET-1 水平预测认知功能障碍的 ROC 曲线 按 MoCA 评分标准,分别绘制血清 HIF-1α、Hcy、8-OHdG、IL-17、ET-1 水平预测 OS 患者认知功能障碍的 ROC 曲线,与 0.5(无效假设)比较,血清 HIF-1α、Hcy、8-OHdG、IL-17、ET-1 水平预测 OS 患者认知功能障碍的 ROC 曲线下面积分别为 0.821(95% *CI*: 0.663~0.917)、0.810(95% *CI*: 0.690~0.887)、0.804(95% *CI*: 0.684~0.889)、0.795(95% *CI*: 0.677~0.879)、0.832(95% *CI*: 0.696~0.886)。HIF-1α 最佳截断值为 793.52 pg/mL,此时灵敏度和特异度分别为 64.2%和 89.0%;Hcy 最佳截断值为 24.52 μg/L,此时灵敏度和特异度分别为 66.8%和 96.7%;8-OHdG 最佳截断值为 24.78 μg/L,此时灵敏度和特异度分别为 68.9%和 89.8%;IL-17 最佳截断值为 77.31

pg/mL,此时灵敏度和特异度分别为 67.0%和 97.4%;ET-1 最佳截断值为 82.71 pg/mL,此时灵敏度和特异度分别为 66.2%和 96.0%。五者联合检测有较强的灵敏度及特异度,但与单项检测比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 4。

表 4 血清 HIF-1α、Hcy、8-OHdG、IL-17、ET-1 水平与 MoCA 评分的 ROC 曲线分析结果

变量	最佳截断值	曲线 下面积	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登 指数
HIF-1α	793.52 pg/mL	0.821	64.2	89.0	0.631
Hcy	26.52 μg/L	0.810	66.8	96.7	0.626
8-OHdG	24.78 μg/L	0.804	68.9	89.8	0.633
IL-17	77.31 pg/mL	0.795	67.0	97.4	0.638
ET-1	82.71 pg/mL	0.832	66.2	96.0	0.619
联合检测	—	0.846	69.1	97.5	0.639

注:—表示无数据。

3 讨 论

COPD 与 OSAHS 可单独存在,也可合并产生,合并产生时即为 OS。OSAHS 临床表现为不规则打鼾、呼吸暂停、白天嗜睡等,若其长期发展,会引起智力、记忆力减退等认知功能障碍。OSAHS 发病原因与体内较长时间的低氧血症导致局部或全身炎性细胞释放大促炎性因子,明显增加机体的氧化应激反应密切相关。而 COPD 长期存在低氧或者高碳酸血症,会产生一系列全身性炎性反应,在氧化应激损伤中自由基明显增多,清除减少,从而引起一系列细胞毒性反应,导致组织细胞凋亡^[13],尤其会引发氧需求量较大的中枢系统的代谢紊乱,从而引起认知损伤,且具有叠加效应,主要表现在视空间能力、注意力、延迟回忆等方面^[14-16]。如加上 OSAHS 的夜间间断性低氧,更会出现大脑组织的缺血、缺氧状态,由此导致对缺血缺氧状态较敏感的海马区产生伤害,而海马区主要负责学习、记忆等功能,从而出现认知功能障碍。因此,认知功能障碍是 OS 严重并发症之一,其可随病情进展而逐渐加重甚至发展为痴呆,严重影响患者的注意力、记忆与执行功能等,使患者的生活质量明显下降。由此可见,如果能对 OS 患者认知功能障碍进行早期诊断识别,则能够给予患者及时的干预治疗,对延缓患者病情及改善患者生活质量和预后具有重要作用。

当机体出现低氧血症时会产生应激反应,并可导致机体内血清 HIF-1 α 水平出现异常增多,在 HIF-1 α 水平升高情况下,患者可出现认知功能损伤,表现出认知功能障碍,在本研究中,OS 患者 HIF-1 α 水平明显高于对照组,说明缺氧环境明显刺激了 HIF-1 α 水平升高,而 OS 认知障碍组患者 HIF-1 α 水平又明显高于 OS 认知正常组,说明缺氧更明显的 OS 认知障碍组患者 HIF-1 α 水平升高也更明显,而血清 HIF-1 α 的水平与患者 MoCA 评分呈负相关,表明 HIF-1 α 水平越高,患者认知功能障碍也越明显,由此可见 HIF-1 α 水平在 OS 患者认知功能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。

IL-17 是炎性反应的微调因子,具有强大的致炎能力,在缺氧致炎的病理生理过程中起着非常重要的作用,而 OS 患者认知功能障碍的机制之一就是肺内、肺外的炎性反应^[17]。通过本研究也证实,IL-17 水平在 OS 患者明显高于对照组,说明 OS 患者肺内或肺外的炎症能够刺激 IL-17 水平产生,而 OS 认知障碍组患者血清 IL-17 水平明显高于 OS 认知正常组,说明 OS 认知障碍组患者炎症更明显,且血清 IL-17 水平与患者 MoCA 评分呈负相关,表明 IL-17 水平越高,患者认知功能障碍越明显,说明 IL-17 在此过程中发挥了重要作用,是 OS 患者认知功能障碍中不可缺少的一部分。

少的一部分。

Hcy 是蛋氨酸分解过程中产生的中间代谢产物,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^[18-19],由此可知 Hcy 的氧化代谢产物对认知功能障碍具有重要作用^[20],血清 Hcy 增多,其氧化代谢产物必然增多,由此导致认知功能障碍会更严重,与本研究 OS 认知障碍组患者血清 Hcy 水平明显高于 OS 认知正常组和对照组患者基本吻合,且血清 Hcy 水平也与患者 MoCA 评分呈负相关,也表明 Hcy 水平越高,患者认知功能障碍越明显。

8-OHdG 是核苷酸氧化应激反应的产物,代表机体代谢和修复能力下降的程度,其水平在阿尔茨海默病患者及 COPD 患者中明显升高^[21],与认知功能障碍有一定关系,本研究中 OS 患者 8-OHdG 水平高于健康对照者,OS 认知障碍组 8-OHdG 水平高于 OS 认知正常组,说明核苷酸氧化应激反应随着病情的发展逐渐加重,在 OS 患者认知功能障碍达到一个更高水平,机体代谢和修复能力明显下降,这与血清 8-OHdG 水平与患者 MoCA 评分呈负相关相印证,表明 8-OHdG 在 OS 患者认知功能障碍产生过程中发挥了重要作用。

ET-1 是一种重要的血管活性物质,对气管和支气管的收缩及促进血管平滑肌细胞增殖都具有强大作用,当机体在缺氧或炎症环境中发生氧化应激反应时,可引起血管内皮细胞受损,从而加剧了血管收缩,导致 ET-1 分泌增多,而血清 ET-1 增多会作用于神经细胞,刺激兴奋性氨基酸释放而导致钙内流引起细胞凋亡^[22],也会加重炎性反应及促进花生四烯酸代谢产生大量氧自由基从而加重脑细胞损伤,由此导致认知功能损伤或加重,本研究也证实,ET-1 水平在 OS 组患者明显高于对照组,在 OS 认知障碍组患者高于 OS 认知正常组患者,说明 OS 患者因缺氧或炎症的影响会刺激血管内皮细胞产生大量 ET-1,导致脑损伤产生认知功能障碍,随着低氧及炎症的进一步加重,脑损伤也更为严重,因此 ET-1 在 OS 认知障碍组患者血清水平最高,这与血清 ET-1 水平与患者 MoCA 评分呈负相关相印证,表明 ET-1 在 OS 患者认知功能障碍发生过程中具有重要作用。

本研究还进一步验证, HIF-1 α 、Hcy、8-OHdG、IL-17、ET-1 与 OS 患者认知功能障碍的关系,随着血清 HIF-1 α 、Hcy、8-OHdG、IL-17、ET-1 水平增高,OS 患者认知功能障碍的危险性也明显增高。ROC 曲线分析结果显示, HIF-1 α 、Hcy、8-OHdG、IL-17、ET-1 对预测 OS 患者认知功能障碍具有一定的灵敏度和特异度,五者特异度均较高,且五者联合时灵敏度及特异度也有所提高,说明血清 HIF-1 α 、Hcy、8-OHdG、

IL-17、ET-1 水平与 OS 患者认知功能障碍密切相关，其在 OS 患者认知功能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，由此推测，在 OS 患者认知功能障碍出现前，可检测上述血清因子，从而可对 OS 患者认知功能障碍患者进行提前评估，这样能及时给予患者相关干预治疗，延缓或阻碍 OS 患者认知功能障碍发展进程，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，血清 HIF-1 α 、Hcy、8-OHdG、IL-17、ET-1 水平与 OS 患者认知功能障碍具有明显的相关性，在 OS 患者认知功能障碍中发挥着重要作用。上述指标血清水平增高，OS 患者认知功能障碍的危险性就越高，在 OS 患者认知功能障碍的临床诊断中，除使用检测量表之外，还可以通过检测上述血清指标进行筛查评估和诊断，具有重要的临床意义。但上述指标在 OS 患者认知功能障碍的发病过程中，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做进一步探讨。

参考文献

[1] JANSSON S A, BACKMAN H, RONMARK E, et al. Hospitalization due to co-morbid conditions is the main cost driver among subjects with COPD-a report from the population-based OLIN COPD study[J]. COPD, 2015, 12 (4): 381-389.

[2] 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略 (2017GOLD 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] 唐旋, 张梅, 周宁, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者认知功能障碍研究现状[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(10): 813-816.

[5] FU X, ZHANG F L. Role of the HIF-1 signaling pathway in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(6): 4553-4561.

[6] 李新, 努尔阿米娜·铁力瓦尔迪, 穆清爽, 等. MicroRNA-199a-5p 和 HIF-1 α 在慢性阻塞性肺疾病上皮细胞中的表达及相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(7): 821-825.

[7] 聂晓红, 张意, 何瀚夫, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血浆前白蛋白、同型半胱氨酸水平及与超敏 C 反应蛋白、体重指数的相关性[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2018, 17(4): 331-335.

[8] 仇煜, 钱晓君, 贾伟, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性发作期患

者 BUN、Hcy、BNP 水平变化及其与血气分析指标的的相关性[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(9): 59-62.

[9] 郭陶陶, 王晶晶, 袁文杏, 等. 慢性阻塞性肺疾病伴认知障碍患者同型半胱氨酸、8-羟基脱氧鸟苷酸、血清淀粉样蛋白 A 水平变化及其与认知功能的相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(1): 49-53.

[10] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013) 年修订版[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(1): 1-10.

[11] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南 (2011) 年修订版[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 60(1): 67-70.

[12] 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.

[13] 郭炳鹏, 周露茜, 关力理, 等. 慢性阻塞性肺疾病呼吸康复与炎症反应及氧化应激的研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(12): 15-17.

[14] 周红梅, 邓龙蛟, 李水英, 等. MoCA 和 MMSE 在老年患者不同麻醉方式下肢骨科手术后认知功能评估中的应用比较[J]. 山东医药, 2016, 56(16): 57-59.

[15] 蒋雪莲, 钟萍, 黄成亮, 等. 氧化应激反应标记物对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者血清中的表达及意义[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2016, 15(6): 542-547.

[16] MILNEROWICZ H, SCISKALAKSKA M, DUL M. Molecular mechanisms of the impact of smoke-oxidants[J]. Exp Toxicol Pathol, 2015, 67(7/8): 377-382.

[17] KHAN N A, SAINI H, MAWARI G, et al. The Effect of folic acid supplementation on hyperhomocysteinemia and pulmonary function parameters in chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(11): 17-21.

[18] 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.

[19] 胡萍. 慢性阻塞性肺疾病患者同型半胱氨酸及血脂水平分析[J]. 中华全科医学, 2017, 15(10): 1711-1715.

[20] 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.

[21] 李美珠. 血清 8-羟基脱氧鸟苷酸在急性脑梗死诊断中的应用[J]. 广东医学, 2015, 36(20): 3191-3193.

[22] VANHOUTTE P M, SHIMOKAWA H, FELETOU M, et al. Endothelial dysfunction and vascular disease: a 30th anniversary update[J]. Acta Physiol (Oxf), 2017, 219 (1): 22-96.