

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.13.016

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200428.1531.014.html\(2020-04-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200428.1531.014.html(2020-04-28))

## 慢性阻塞性肺疾病患者血清维生素 D 水平与 认知功能障碍的相关性研究\*

高 扬,戴利菊,朱东胜,王宝祥,朱晓东<sup>△</sup>  
(嘉兴市第一医院神经内科,浙江嘉兴 314000)

**[摘要]** **目的** 探讨慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者血清维生素 D 水平与认知障碍的相关性,为进一步补充维生素 D 预防和减轻 COPD 患者认知功能障碍提供临床依据。**方法** 纳入 2017 年 1 月至 2019 年 1 月该院收治的 COPD 患者 93 例,依据有无认知障碍分为 COPD 合并认知障碍组(A 组),COPD 认知正常组(B 组),另选取同期健康人群 47 例作为对照组(C 组),均进行蒙特利尔认知评估量表(MoCA 量表)评估和血清维生素 D 水平测定。**结果** 与 C 组 $[(33.07 \pm 6.60) \text{ ng/mL}]$ 相比,A 组 $[(17.50 \pm 5.64) \text{ ng/mL}]$ 、B 组 $[(28.97 \pm 7.57) \text{ ng/mL}]$ 血清维生素 D 水平均明显降低( $P < 0.05$ ),且 A 组明显低于 B 组( $P < 0.05$ )。A 组在视空间、注意力、抽象、延迟回忆、定向力评分和 MoCA 量表总分上较 B 组和 C 组均明显下降( $P < 0.05$ ),3 组命名、语言能力评分无明显差异( $P > 0.05$ )。在 COPD 患者中,视空间、注意力、延迟回忆、定向力和 MoCA 量表总分与血清维生素 D 水平呈正相关( $r = 0.57, 0.43, 0.53, 0.44, 0.58, P < 0.05$ )。**结论** COPD 患者血清维生素 D 水平下降可能参与了其认知障碍的过程。

**[关键词]** 肺疾病,慢性阻塞性;认知功能障碍;维生素 D;MoCA 量表;相关性分析

**[中图分类号]** R563.9;R749.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)13-2135-04

## Correlation between serum vitamin D level and cognitive dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease\*

GAO Yang, DAI Liju, ZHU Dongsheng, WANG Baoxiang, ZHU Xiaodong<sup>△</sup>

(Department of Neurology, The First Hospital of Jiaxing, Jiaxing Zhejiang 314000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the correlation between serum vitamin D level and cognitive dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and to provide clinical references for further vitamin D supplementation to prevent and alleviate cognitive dysfunction in patients with COPD. **Methods** A total of 93 cases of patients with COPD admitted to the hospital from January 2017 to January 2019 were selected and divided into the COPD combined with cognitive dysfunction group (group A) and the COPD cognitive normal group (group B) according to whether there was cognitive dysfunction. At the same time, other 47 healthy people were selected as the control group (group C). All subjects were assessed by the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA scale), and serum vitamin D levels were measured. **Results** Compared with group C  $[(33.07 \pm 6.60) \text{ ng/mL}]$ , serum vitamin D levels in group A  $[(17.50 \pm 5.64) \text{ ng/mL}]$  and group B  $[(28.97 \pm 7.57) \text{ ng/mL}]$  were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and serum vitamin D level in group A was significantly lower than that in group B ( $P < 0.05$ ). The scores in visual space, attention, abstraction, delayed recall, orientation and total points of the MoCA scale in group A were significantly lower than those in group B and group C ( $P < 0.05$ ), and there was no significant difference in naming and language ability scores among the three groups ( $P > 0.05$ ). In patients with COPD, the scores in visual space, attention, delayed recall, orientation and total points of the MoCA scale were positively correlated with serum vitamin D level ( $r = 0.57, 0.43, 0.53, 0.44, 0.58, P < 0.05$ ). **Conclusion** The decline of serum vitamin D level in patients with COPD may be involved in the process of cognitive dysfunction.

**[Key words]** pulmonary disease, chronic obstructive; cognitive dysfunction; vitamin D; MoCA scale; correlation analysis

\* 基金项目:嘉兴市科技局科技计划项目(2016BY28012)。

作者简介:高扬(1990-),住院医师,硕士,主要从事脑血管病、神经变性疾病等研究。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: zhuxiaodong9919@163.com。

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是以持续性气流受限为特征,导致缺氧、二氧化碳潴留及气道内炎性反应的一种慢性疾病<sup>[1-2]</sup>。COPD 是我国人群高发的呼吸系统疾病之一。已有研究表明,COPD 是认知功能障碍的独立危险因素<sup>[3]</sup>。维生素 D 在大脑中扮演着重要角色,如调节脑内炎性反应、神经保护作用,其水平下降可导致认知功能障碍而出现相应疾病,如阿尔茨海默病、额颞叶痴呆及路易体痴呆等<sup>[4]</sup>。然而,维生素 D 是否与 COPD 患者认知功能障碍相关,目前尚缺乏研究。因此,本研究选择维生素 D 作为研究指标,探讨维生素 D 与 COPD 患者认知功能障碍的相关性及临床意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

根据充分知情,自主选择的原则,选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月于本院住院的嘉兴本地 COPD 患者 98 例加入本研究。具体纳入标准:(1)符合 COPD 的诊断标准,慢性阻塞性肺疾病防治全球倡议(GOLD)分级在 I、II 级,且病情处于缓解期;(2)意识清楚,生命体征平稳;(3)有能力且愿意签署知情同意书,并同意进行量表测试、采血和其他必要检查,接受后期随访。排除标准:(1)有精神病史或精神发育迟滞者;(2)有甲状腺或甲状旁腺疾病史者;(3)严重心肝肾功能障碍者;(4)不能配合神经心理测试者;(5)近期服用过维生素 D 或其他抗骨质疏松药物,影响血清 25-羟维生素 D 水平者;(6)有脑卒中或头颅外伤、手术史者;(7)酗酒或药物滥用者;(8)合并阿尔茨海默病、额颞叶痴呆、路易体痴呆、帕金森病等明确痴呆性疾病者;(9)有明确的其他引起中枢神经损伤的疾病及病史者,如感染、肿瘤、脱髓鞘疾病、一氧化碳中毒、脑积水、维生素 B<sub>1</sub>、B<sub>12</sub> 缺乏等。同期选取本院在年龄、性别和受教育水平方面与 COPD 患者相仿的本地健康体检人群 50 例作为对照组(C 组)。纳入标准:(1)有能力且愿意签署知情同意书,并同意进行量表测试、采血和其他必要检查;(2)能配合神经心理测试;(3)无重要脏器相关疾病史。本研究通过本院伦理委员会审核批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 量表评估

蒙特利尔认知评估量表(MoCA 量表)主要由视空间、命名、注意力、语言能力、抽象、延迟回忆、定向力构成。本研究采用 MoCA 量表对受试者进行定量评估认知功能。

#### 1.2.2 认知功能障碍评定

根据《中国痴呆与认知障碍诊治指南》<sup>[5-6]</sup>中定义的轻度认知障碍和痴呆为标准,将符合以下诊断标准的 COPD 患者划入 COPD 合并认知障碍亚组(A

组),其余的 COPD 患者为 COPD 认知正常亚组(B 组)。轻度认知障碍<sup>[5]</sup>:(1)患者或知情者报告,或有经验的临床医师发现认知的损伤;(2)存在 1 个或多个认知功能域损伤的客观证据(来自认知测验);(3)复杂的工具性日常能力可以有轻微损伤,但保持独立的日常生活能力;(4)尚未达到痴呆的诊断。痴呆<sup>[6]</sup>:认知功能或精神行为损伤可通过病史采集或神经心理评估客观证实。此外,至少具备以下 5 项中的 2 项:(1)记忆及学习能力受损;(2)推理、判断及处理复杂任务等执行功能受损;(3)视空间能力受损;(4)语言功能受损(听、说、读、写);(5)人格、行为或举止改变。

#### 1.2.3 维生素 D 水平测定

所有受试者晨起空腹抽取肘部静脉血 5 mL,在室温条件下静置 15 min,3 500 r/min 离心 10 min,取上层血清,使用美国 Beckman Coulter 公司 AU5800 全自动生化分析仪,应用酶联免疫吸附法进行测定,试剂盒均购自苏州科铭生物技术有限公司,全部操作严格按照仪器和试剂盒的说明书进行。

#### 1.3 统计学处理

采用 SPSS18.0 统计软件进行统计分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  描述,3 组及以上计量资料比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 Scheffe 法;计数资料采用例数或百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验(多组比较采用 Bonferroni 校正检验水准)。对所有 COPD 患者的 MoCA 量表各分项与维生素 D 水平进行线性相关检验,采用 Pearson 相关系数法。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组受试者的资料比较

5 例 COPD 患者及 3 例健康对照因未能良好配合量表评估而被剔除,最终纳入 COPD 患者 93 例,其中合并认知障碍 42 例(A 组),未合并认知障碍 51 例(B 组),纳入健康对照 47 例(C 组)。3 组在年龄、性别、受教育年限无明显差异( $P > 0.05$ );3 组维生素 D 水平组间两两比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中 A 组最低,B 组次之,C 组最高。在 MoCA 量表方面,A 组在视空间、注意力、延迟回忆、定向力评分和总分上均明显低于 B 组和 C 组( $P < 0.05$ );在抽象能力评分上,A 组与 C 组存在明显差异( $P < 0.05$ );3 组命名、语言能力评分比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 COPD 患者 MoCA 各项目评分与维生素 D 水平的相关性分析

血清维生素 D 水平与 COPD 患者的视空间、注意力、延迟回忆、定向力评分及 MoCA 量表总分均呈正相关( $P < 0.05$ ),与 MoCA 量表中命名、语言能力、抽象评分无明显相关性( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 1 3 组受试者的资料比较

| 项目                            | A 组(n=42)                | B 组(n=51)               | C 组(n=47)  | F/χ <sup>2</sup> | P      |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------|------------|------------------|--------|
| 年龄(岁)                         | 61.69±9.50               | 61.75±9.15              | 61.81±7.02 | 3.01             | 0.052  |
| 男性[n(%)]                      | 22(52.4)                 | 34(66.7)                | 29(61.7)   | 2.00             | 0.370  |
| 受教育年限( $\bar{x}\pm s$ ,年)     | 8.38±4.82                | 8.55±4.15               | 8.40±4.16  | 5.98             | 0.203  |
| 维生素 D( $\bar{x}\pm s$ ,ng/mL) | 17.50±5.64 <sup>ab</sup> | 28.97±7.57 <sup>a</sup> | 33.07±6.60 | 3.78             | 0.025  |
| MoCA 量表( $\bar{x}\pm s$ ,分)   |                          |                         |            |                  |        |
| 视空间                           | 2.26±1.06 <sup>ab</sup>  | 4.11±0.68               | 3.91±1.04  | 6.36             | 0.002  |
| 命名                            | 2.29±0.51                | 2.47±0.54               | 2.43±0.50  | 2.62             | 0.077  |
| 注意力                           | 3.55±1.27 <sup>ab</sup>  | 5.25±0.59               | 4.96±1.23  | 11.78            | <0.001 |
| 语言能力                          | 2.40±0.57                | 2.57±0.50               | 2.53±0.50  | 1.83             | 0.164  |
| 抽象                            | 1.38±0.66 <sup>a</sup>   | 1.71±0.46               | 1.64±0.49  | 8.46             | <0.001 |
| 延迟回忆                          | 1.52±1.23 <sup>ab</sup>  | 4.08±0.66               | 3.77±0.79  | 15.77            | <0.001 |
| 定向力                           | 4.40±1.13 <sup>ab</sup>  | 5.63±0.49               | 5.62±0.53  | 17.38            | <0.001 |
| 总分                            | 18.52±3.57 <sup>ab</sup> | 26.63±0.82              | 25.74±2.14 | 26.46            | <0.001 |

<sup>a</sup>:P<0.05,与 C 组比较;<sup>b</sup>:P<0.05,与 B 组比较。

表 2 COPD 患者 MoCA 各项目评分与维生素 D 水平的相关性分析(n=93)

| MoCA 项目 | 相关系数 r | P      |
|---------|--------|--------|
| 视空间     | 0.57   | <0.001 |
| 命名      | 0.12   | 0.252  |
| 注意力     | 0.43   | <0.001 |
| 语言能力    | 0.16   | 0.135  |
| 抽象      | 0.09   | 0.381  |
| 延迟回忆    | 0.53   | <0.001 |
| 定向力     | 0.44   | <0.001 |
| 总分      | 0.58   | <0.001 |

### 3 讨 论

COPD 是一种以不完全可逆的气流受限为特征的疾病,由气道炎症为核心的多因素构成,不仅表现为肺功能的渐进性恶化,同时对全身多系统的功能也会有影响,产生较多合并症。COPD 患者认知功能障碍在临床中较为多见,受到国内外学者的广泛关注。

本研究中,各组受试者在年龄、性别、受教育年限中均未见明显差异,相对排除了这些因素对认知能力的影响。在认知方面(MoCA 量表总分),COPD 认知正常患者和健康对照人群未见明显差异,而二者与 COPD 合并认知障碍患者存在明显差别,且在视空间、注意力、延迟回忆、定向力评分方面差异有统计学意义(P<0.05),与国外研究相类似<sup>[7]</sup>。

维生素 D 主要是通过紫外线照射人体皮下储存的胆固醇生成 7-脱氢胆固醇,然后通过细胞色素 P450 在肝脏中羟化为 25-羟维生素 D 在人体中发挥效应<sup>[8]</sup>。在本研究中,可见 COPD 患者血清维生素 D 水平明显低于健康对照人群,且 COPD 合并认知障碍

者血清维生素 D 水平降低更明显,这提示维生素 D 有可能参与了 COPD 疾病的进展过程。有学者推测 COPD 患者血清维生素 D 水平下降的可能原因是全身炎症反应、户外活动减少、胃肠道吸收减少、肝功能减退等<sup>[9]</sup>。本研究还验证了维生素 D 水平与 COPD 患者认知障碍的关系,随着维生素 D 水平降低,COPD 患者伴认知障碍的严重程度有增加趋势,且主要存在于视空间、注意力、延迟回忆、定向力方面。这表明着维生素 D 水平与 COPD 患者认知功能障碍的发生存在一定相关性,提示维生素 D 有可能参与了该过程,且对不同区域神经高级功能的影响存在一定差异,但目前确切的病理机制尚不明确。有研究使用反义 RNA 为探针的原位杂交技术发现,在海马细胞中维生素 D mRNA 水平下降<sup>[10]</sup>。同时,在分子研究中发现,在海马或皮层神经元的淀粉样病变与维生素 D 具有重叠机制,维生素 D 直接调节 β-淀粉样蛋白的产生和清除;相反,β-淀粉样蛋白肽可直接抑制维生素 D 受体和 1-α 羟化酶,并诱导 24-羟化酶,所以维生素 D 水平下降可能会导致 β-淀粉样蛋白累积而出现认知功能障碍<sup>[11-14]</sup>。此外,脑组织中神经元和神经胶质细胞对维生素 D 存在高度亲和力<sup>[15]</sup>。既往研究发现,维生素 D 可通过作用于神经系统的各种细胞,调节多种神经营养因子(如神经生长因子)的合成,控制诱发认知障碍的促炎细胞因子,参与神经递质乙酰胆碱的合成<sup>[16]</sup>。维生素 D 也是一种免疫抑制剂,可以抑制自身免疫反应对神经系统的损伤,具有一定的抗氧化作用,可以减少炎症反应的发生<sup>[17]</sup>。因此,在 COPD 患者中,维生素 D 水平的下降可能会通过氧化应激、神经递质失调、改变细胞因子水平等导致中枢神经系统炎症和 β-淀粉样蛋白沉积,从而出现认知功能

障碍<sup>[18]</sup>。

综上所述,COPD 患者血清维生素 D 水平偏低,且低维生素 D 水平的 COPD 患者更易发生认知功能障碍,主要在视空间、注意力、延迟回忆、定向方面。这为进一步通过维生素 D 干预 COPD 患者认知功能障碍提供了临床依据。

## 参考文献

[1] 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.

[2] 中华医学会呼吸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, 30(3): 254-261.

[3] VESTBO J, HURD S S, RODRIGUEZ-ROISIN R, et al. An overview of Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Gold (revised 2011)[J]. Natl Med J China, 2012, 92(14): 937-938.

[4] MOGHADAMNIA A A, HAKIMINIA S, BARADARAN M, et al. Vitamin D improves learning and memory impairment in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. Arch Iran Med, 2015, 18(6): 362-366.

[5] 中国痴呆与认知障碍指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(一): 痴呆及其分类诊断标准[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(13): 965-970.

[6] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(五): 轻度认知障碍的诊断与治疗[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(17): 1294-1301.

[7] VILLENEUVE S, PEPIN V, RAHAYEL S, et al. Mild cognitive impairment in moderate to severe COPD: a preliminary study[J]. Chest, 2012, 142(6): 1516-1523.

[8] BOUILLON R, VERLINDEN L, VERSTUYF A. Is vitamin D<sub>2</sub> really bioequivalent to vitamin D<sub>3</sub>? [J]. Endocrinology, 2016, 157(9): 3384-3387.

[9] 瞿香坤, 曹利芳, 夏静, 等. 25 羟维生素 D 测定在

慢性阻塞性肺疾病中的研究[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(7): 1221-1224.

[10] Mock U, Machowicz R, Hauber I, et al. mRNA transfection of a novel TAL effector nuclease (TALEN) facilitates efficient knockout of HIV co-receptor CCR5[J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43(11): 5560-5571.

[11] GEZEN-AK D, YILMAZER S, DURSUN E. Why vitamin D in alzheimer's disease? The hypothesis[J]. J Alzheimers Dis, 2014, 40(2): 257-269.

[12] GEZEN-AK D, ATASOY I L, CANDAS E, et al. Vitamin D receptor regulates amyloid beta 1-42 production with protein disulfide isomerase A3[J]. ACS Chem Neurosci, 2017, 8(10): 2335-2346.

[13] DURSUN E, GEZEN-AK D. Vitamin D receptor is present on the neuronal plasma membrane and is co-localized with amyloid precursor protein, ADAM10 or nicastrin [J]. PLoS One, 2017, 12(11): e0188605.

[14] GEZEN-AK D, ATASOY I L, CANDAS E, et al. The transcriptional regulatory properties of amyloid beta 1-42 May include regulation of genes related to neurodegeneration[J]. Neuro-mol Med, 2018, 20(3): 363-375.

[15] ANNWEILER C, DURSUN E, FÉRON F, et al. 'Vitamin D and cognition in older adults': updated international recommendations [J]. J Intern Med, 2015, 277(1): 45-57.

[16] SONI M, KOS K, LANG I A, et al. Vitamin D and cognitive function [J]. Scand J Clin Lab Inv, 2012, 243: 79-82.

[17] VISHNU A, AHUJA V. Vitamin D and blood pressure among US adults: a cross-sectional examination by race/ethnicity and gender [J]. Am J Prev Med, 2017, 53(5): 670-679.

[18] LEE P E, TIERNEY M C, WU W, et al. Endocrine treatment-associated cognitive impairment in breast cancer survivors: evidence from published studies [J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 158(3): 407-420.