

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.17.014  
文章编号: 1005-8982 (2018) 17-0073-04

## COPD 患者认知功能障碍及血浆 NGAL、ET-1 水平变化的研究\*

戈艳蕾, 刘聪辉, 付爱双, 崔紫阳, 张婉, 李立群, 樊蕴辉,  
张嘉宾, 张盼盼, 王红阳, 胡玲玲

(华北理工大学附属医院 呼吸科, 河北 唐山 063000)

**摘要: 目的** 探讨慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 患者认知障碍及血浆中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL) 及内皮素-1 (ET-1) 水平变化的意义。**方法** 选取 COPD 患者 (COPD 组) 312 例, 同期匹配健康查体者 (对照组) 89 例, 比较认知功能障碍及合并认知功能障碍与否患者的 NGAL、ET-1 水平。**结果** 与对照组相比, COPD 组视空间执行能力、注意力、延时回忆及 MoCA 总分较低 ( $P < 0.05$ )。COPD 组血浆 NGAL、ET-1 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ )。对照组有认知功能障碍患者血浆 NGAL、ET-1 水平高于无认知功能障碍者 ( $P < 0.05$ )。COPD 组有认知功能障碍者血浆 NGAL、ET-1 水平高于无认知功能障碍者 ( $P < 0.05$ )。**结论** COPD 患者认知功能损害较正常对照人群增加, 合并认知障碍人群血浆 NGAL 及 ET-1 升高。

**关键词:** 慢性阻塞性肺疾病; 认知功能障碍; 中性粒细胞明胶酶蛋白; 内皮素-1

**中图分类号:** R563.3

**文献标识码:** A

## Cognitive impairment assessment and changes of plasma NGAL and ET-1 levels in patients with COPD\*

Yan-lei Ge, Cong-hui Liu, Ai-shuang Fu, Zi-yang Cui, Wan Zhang, Li-qun Li, Yun-hui Fan,  
Jia-bin Zhang, Pan-pan Zhang, Hong-yang Wang, Ling-ling Hu

(Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of North China University of Science and  
Technology, Tangshan, Hebei 063000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the cognitive impairment and the plasma levels of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and endothelin-1 (ET-1) in the patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** In this study, 312 cases in COPD group and 89 healthy people in control group were enrolled. The subjects in both groups received the MoCA (Montreal Cognitive Assessment Scale) assessment and detection of plasma levels of NGAL and ET-1. **Results** Compared with the control group, the scores of visual spatial executive ability, attention and delayed recall and the total scores of MoCA were lower in the COPD group ( $P < 0.05$ ). The plasma levels of NGAL and ET-1 in the COPD group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). In the control group, the plasma levels of NGAL and ET-1 in the people with cognitive impairment were higher than those in the people without cognitive impairment ( $P < 0.05$ ). In the COPD group, the plasma levels of NGAL and ET-1 in the patients with cognitive dysfunction were higher than those in the patients without cognitive impairment

收稿日期: 2016-10-13

\* 基金项目: 河北省医学科学重点研究课题计划 (No: 20160221)

[通信作者] 王红阳, E-mail: tsmywhy@163.com; Tel: 15383056835

( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Compared with normal controls, cognitive impairment in the COPD patients is more severe, and the plasma levels of NGAL and ET-1 are significantly higher in the patients with cognitive impairment.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, cognitive impairment, neutrophil gelatinase protein, endothelin-1

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 患者的中重度认知功能障碍易被误认为肺性脑病损伤, 同时部分轻度认知障碍患者被临床医师忽视<sup>[1-3]</sup>。目前有研究表明, 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) 可能是患者从轻度认知障碍进展为阿尔茨海默病的早期标志物<sup>[4-7]</sup>。当机体存在缺血、缺氧时, 可以增加内皮素-1 (Endothelin-1, ET-1) 的产生<sup>[8-10]</sup>。目前 COPD 患者 NGAL、ET-1 是否参与认知功能损伤尚不明确。本研究旨在明确 COPD 患者认知损伤情况, 以便提升临床医师对 COPD 患者认知损伤的认识, 同时探讨 COPD 患者认知损伤与 NGAL、ET-1 是否相关。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月-2016 年 9 月于华北理工大学附属医院呼吸科住院 COPD 患者 312 例作为 COPD 组。选取同期本院 89 例年龄、性别、体重指数及受教育水平与之相匹配的健康查体人群作为对照组。所有受试者均签署知情同意书且均已排除既往有神经系统、精神疾病疾病。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 认知功能评估** 蒙特利尔认知评估量表 (montreal cognitive assessment, MoCA) 评估所有受试者认知功能, 要求 10 ~ 15 min 内完成整个测定, MoCA 评分总分  $\geq 26$  分为正常, 总分  $< 26$  分为认知功能障碍<sup>[11]</sup>。

**1.2.2 血浆 NGAL、ET-1 水平测定** 入组后次日清晨, 全部受试者空腹应用乙二胺四乙酸抗凝管抽取静脉血 3 ml, 3 000 r/min 离心 20 min, 留取血浆, 用酶联免疫吸附法测定 NGAL 及 ET-1, 试剂盒购自天津灏洋生物制品有限公司, 按照说明书要求进行实验操作。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS22.0 统计软件, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用  $t$  检验, 相关分析用 Pearson 法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者 MoCA 量表评分比较

两组患者在视空间执行能力、注意力、延时回忆及总分比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), COPD 组均比对照组低。两组患者在命名、语言能力、抽象及定向评分上比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见附表。

### 2.2 两组患者血浆 NGAL、ET-1 水平比较

对照组患者血浆 NGAL、ET-1 水平分别为 ( $3.79 \pm 4.35$ )  $\mu\text{g/L}$  和 ( $3.42 \pm 3.99$ )  $\text{pg/ml}$ , COPD 组患者血浆 NGAL、ET-1 水平分别为 ( $11.22 \pm 6.55$ )  $\mu\text{g/L}$  和 ( $10.66 \pm 6.57$ )  $\text{pg/ml}$ , 两组患者血浆 NGAL、ET-1 水平比较, 差异有统计学意义 ( $t = 17.337$  和  $16.858$ , 均  $P = 0.000$ ), COPD 组患者高于对照组患者。对照组有认知功能障碍患者血浆 NGAL、ET-1 水平分别为 ( $6.58 \pm 0.33$ )  $\mu\text{g/L}$  和 ( $23.14 \pm 3.66$ )  $\text{pg/ml}$ , 无认知功能障碍患者血浆 NGAL、ET-1 水平分别为

附表 两组患者 MoCA 量表评分比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	视空间执行能力	命名	注意力	语言能力	抽象	延时回忆	定向	总分
对照组 ( $n = 89$ )	$4.34 \pm 0.74$	$1.87 \pm 0.82$	$4.88 \pm 1.00$	$2.1400 \pm 0.99$	$1.59 \pm 0.77$	$4.08 \pm 0.65$	$4.76 \pm 0.76$	$25.87 \pm 1.56$
COPD 组 ( $n = 312$ )	$1.98 \pm 0.86$	$1.62 \pm 0.50$	$3.87 \pm 0.70$	$1.99 \pm 0.66$	$1.69 \pm 0.42$	$2.21 \pm 0.71$	$4.56 \pm 0.67$	$23.73 \pm 4.26$
$t$ 值	23.559	4.08	24.012	1.183	0.596	8.484	0.484	2.288
$P$ 值	0.000	0.128	0.010	0.244	0.554	0.000	0.631	0.039

( $2.57 \pm 2.15$ )  $\mu\text{g/L}$  和 ( $9.33 \pm 2.09$ )  $\text{pg/ml}$ , 两者血浆 NGAL、ET-1 水平比较, 差异有统计学意义 ( $t=58.630$  和  $14.805$ , 均  $P=0.000$ )。COPD 组有认知功能障碍患者血浆 NGAL、ET-1 水平分别为 ( $9.14 \pm 0.32$ )  $\mu\text{g/L}$  和 ( $38.57 \pm 0.33$ )  $\text{pg/ml}$ , 无认知功能障碍患者血浆 NGAL、ET-1 水平分别为 ( $2.66 \pm 1.03$ )  $\mu\text{g/L}$  和 ( $10.41 \pm 1.66$ )  $\text{pg/ml}$ , 两者血浆 NGAL、ET-1 水平比较, 差异有统计学意义 ( $t=45.827$  和  $28.014$ , 均  $P=0.001$ )。

### 2.3 COPD 组患者血浆 NGAL、ET-1 水平与 MoCA 量表总分的相关性

COPD 组患者血浆 NGAL、ET-1 水平与 MoCA 量表总分均呈负相关 (均  $r=-0.786$ , 均  $P=0.000$ )。血浆 NGAL、ET-1 水平增高, 患者认知障碍损伤加重。

## 3 讨论

COPD 是呼吸系统疾病中的一种常见病和多发病, 其确切的发病机制目前尚不明确, 目前研究认为局部及全身炎症反应可以造成肺部及肺外一系列表现。在慢阻肺肺外表现中, 认知功能障碍近几年来开始被关注。除了目前已知的心脑血管疾病, 如高血压、脑梗死及脑出血等, 目前已有研究证实 COPD 也是认知功能障碍的独立危险因素<sup>[1-3]</sup>。目前认知障碍评估多采用认知量表。该量表在临床应用一方面受患者受教育程度、年龄等影响<sup>[12-14]</sup>。本研究发现, 与对照组比较, COPD 组的视空间执行能力、注意力、延时回忆及 MoCA 量表总分均较低, 在命名、语言能力、抽象及定向评分上无差异。提示 COPD 患者认知功能障碍主要表现在执行功能、记忆力及注意力方面。

NGAL 在 1993 年从中性粒细胞过氧化物酶阴性颗粒中发现的一种分子量为 25 kD 的分泌性蛋白, 属于载脂蛋白家族成员, 最早 NGAL 作为肾脏功能受损的指标被研究, 目前研究发现, 在冠心病心肌缺血、心肌梗死、糖尿病及脑梗死患者中, 血 NGAL 水平增高, 同时研究证明 NGAL 可诱导趋化因子、白细胞介素等细胞因子的释放, 因此, NGAL 可以作为中性粒细胞激活的生物标志物<sup>[4-7]</sup>。新近有作者研究发现, 在 COPD 急性加重期和稳定期患者中, 存在血浆中 NGAL 水平升高, 其中急性加重组患者 NGAL 水平升高更为显著, 这提示 NGAL 在 COPD 炎症反应中发挥作用, 目前研究证实 COPD 认知功能损伤与缺血缺氧导致的氧化应激反应相关, 同时存在多个炎症细胞

及炎症因子参与其中, 但 NGAL 与认知功能障碍的发生关系尚不明确<sup>[12-14]</sup>。

ET 是一种由 21 个氨基酸组成的血管活性肽, 包含 ET-1、ET-2 及 ET-3 在内的异构体, 广泛分布于血管内皮细胞、平滑肌细胞、神经元及神经胶质细胞, 同时在上述细胞中存在 ET-A 和 ET-B 受体。目前研究认为 ET-1 是迄今发现的最强的缩血管物质<sup>[5]</sup>。可以导致血管收缩, 出现缺血缺氧, 同时可以促进炎症介质如白细胞介素-6、白细胞介素-8 等因子的释放<sup>[8-10]</sup>。在神经系统中, 由于 ET-1 导致强烈的脑动脉收缩, 可以导致神经细胞损伤, 海马区神经细胞对缺血缺氧反应极为敏感, 因此, 患者往往出现学习及记忆功能受损<sup>[15]</sup>。

本研究中发现, COPD 组血浆 NGAL、ET-1 水平高于对照组; 对照组和 COPD 组有认知功能障碍者血浆 NGAL、ET-1 水平高于无认知功能障碍者。此外, 本研究进行的 COPD 组患者血浆 NGAL、ET-1 水平与 MoCA 量表总分的相关性研究发现, 血浆 NGAL、ET-1 水平与 MoCA 量表总分呈负相关, 这提示 NGAL、ET-1 与认知功能障碍发生存在一定相关性, 但目前 NGAL、ET-1 在认知功能障碍发生过程的具体作用尚不明确。

综上所述, COPD 患者认知障碍受损主要表现在视空间执行能力、注意力及延时回忆上, 存在认知功能障碍患者中血 NGAL 及 ET-1 增高, 这一现象在 COPD 合并认知功能障碍者中更明显, NGAL 及 ET-1 在 COPD 患者认知功能障碍发生过程中的作用尚需进一步研究证实。

### 参 考 文 献:

- [1] VESTBO J, HURD S S, RODRIGUEZROISIN R. An overview of Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) (revised 2011)[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2012, 92(14): 939-940.
- [2] 戈艳蕾, 李立群, 王红阳, 等. 不同严重程度 OSAHS 伴慢阻肺对患者认知功能的影响 [J]. *临床肺科杂志*, 2014(9): 1676-1677.
- [3] 戈艳蕾, 刘聪辉, 崔紫阳, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者血清 Caspase-3 和 Caspase-9 水平与认知功能障碍的相关性研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(11): 77-88.
- [4] EAGAN T M, DAMAS J T, VOLL A M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a biomarker in COPD[J]. *Chest*, 2010, 138(4): 888-895.
- [5] DOGLIOTTI G, GALLIERA E, LICASTRO F, et al. Serum

- neutrophil gelatinase-B associated lipocalin (NGAL) levels in Down's syndrome patients[J]. *Immunity & Ageing*, 2010, 7: S7.
- [6] SKOCZYŃSKI S, MIZIA-STEC K, SEMIK-ORZECH A, et al. Lung-heart clinical crosstalk in the course of COPD exacerbation[J]. *Pneumonologia I Alergologia Polska*, 2015, 83(1): 30-38.
- [7] E MIRANDA, JD BESSA, R LOPES, et al. PD40-04 diagnostic accuracy of urinary  $\beta$ 2-microglobulin ca19-9, ngal and kim-1 in ureteropelvic junction obstruction in adults [J]. *Journal of Urology*, 2016, 195(4): 936-937.
- [8] 於苏莉, 周敏. COPD 合并认知功能损害与阿尔兹海默病的关系 [J]. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2014, 34(1): 117-120.
- [9] 戈艳蕾, 李立群, 付爱双, 等. 老年 COPD-OSAHS 重叠综合征患者血清低氧诱导因子 -1 $\alpha$  和内皮素 -1 水平与认知障碍的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(11): 2703-2704.
- [10] 李灵真, 张华. 血管性认知功能障碍及痴呆患者血浆内皮素 -1 和血管内皮生长因子含量变化及意义 [J]. *中华脑血管病杂志: 电子版*, 2010, 04(6): 9-12.
- [11] 王炜, 王鲁宁. 蒙特利尔认知评估量表在轻度认知损伤患者筛查中的应用 [J]. *中华内科杂志*, 2007, 46(5): 414-416.
- [12] 陈明, 董亮, 于钦凤, 等. 全反式维甲酸下调慢性阻塞性肺病患者 NGAL、MMP-9/TIMP-1 比率的研究 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2006, 22(3): 356-359.
- [13] H IWAMOTO, J GAO, J KOSKELA, et al. Differences in plasma and sputum biomarkers between COPD and COPD - asthma overlap[J]. *European Respiratory Journal*, 2014, 43(2): 421-429.
- [14] DA COCKAYNE, DT CHENG, B WASCHKI, et al. Systemic biomarkers of neutrophilic inflammation, tissue injury and repair in COPD patients with differing levels of disease severity[J]. *Plos One*, 2012, 7(6): DOI: 10.1371/journal.pone.0038629.
- [15] 张春燕, 丛梅, 杨文, 等. 内皮素 -1 在不同月龄大鼠神经细胞中的表达 [J]. *转化医学杂志*, 2015(4): 213-215.

(李科 编辑)