

短篇论著

营养不良对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者
认知功能的影响徐传芹, 何远强, 陈建辉, 郑玉龙, 李刚, 万玉峰
(江苏省淮安市第二人民医院呼吸内科, 江苏淮安, 223002)

摘要: **目的** 观察营养不良对稳定期慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者认知功能的影响。**方法** 以微型营养评定表(MNA) >17分和≤17分为依据,将120例稳定期慢性阻塞性肺疾病患者分为对照组和营养不良组,根据简易精神状态法(MMSE)测定患者认知功能障碍,并测定患者血氧饱和度、肺功能以及血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)和S-100β蛋白水平。**结果** 与对照组比较,营养不良组病程较长,第1秒用力呼气容积(FEV₁)实测值/预计值(FEV₁实预比)和血氧饱和度显著下降,2组性别、年龄及受教育程度差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组MMSE总分、定向力、记忆力、注意力和计算力、回忆能力以及语言比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多元Logistic回归分析显示,MMSE评分主要与年龄、受教育程度、FEV₁实预比、血氧饱和度以及MNA评分相关。血清S-100β、NSE水平与MMSE评分呈显著负相关($r = -0.365$ 、 -0.441 , $P < 0.05$)。**结论** 营养不良可加重稳定期COPD患者的认知功能损害,血清S-100β与NSE水平可能成为评估营养不良COPD患者合并认知功能障碍的预测指标。

关键词: 营养不良;微型营养评定表;慢性阻塞性肺疾病;认知功能

中图分类号: R 441.8 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2018)07-117-03 **DOI:** 10.7619/jcmp.201807033

Effect of malnutrition on cognitive function
of patients with chronic obstructive pulmonary
disease in stable periodXU Chuanqin, HE Yuanqiang, CHEN Jianhui, ZHENG Yulong,
LI Gang, WAN Yufeng

(Department of Respiratory Medicine, Huai'an Second People's Hospital, Huai'an, Jiangsu, 223002)

ABSTRACT: Objective To observe the effect of malnutrition on cognitive function of patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD) in stable period. **Methods** According to score of Mini Nutritional Assessment (MNA) >17 points and ≤17 points, 120 patients with stable COPD were divided into control group and malnutrition group. The mini-mental stat examination (MMSE) was used to detect the cognitive function of patients, and oxygen saturation, pulmonary function, serum NSE and S-100β were detected as well. **Results** Compared with the control group, the disease course of the malnutrition group was longer, and measured value to expected value of the first second forced expiratory volume (FEV₁) and blood oxygen saturation were significantly lower, but there were no significant differences in the age and education level between the two groups ($P > 0.05$). There were significant differences in total score, directive force, delayed memory, attention and calculating ability, recollection ability, language between two groups ($P < 0.05$). Multiple Logistic regression analysis showed that the MMSE score was mainly related to age, education, measured value to expected value of FEV₁, blood oxygen saturation, and MNA score. Both NSE and S-100β protein were negatively correlated with MMSE score ($r = -0.365$ 、 -0.441 , $P < 0.05$). **Conclusion** Malnutrition can aggravate the cognitive impairment of COPD patients in stable stage. Serum S-100β and NSE levels may be used as predictors for cognitive impairment in COPD patients with malnutrition.

KEY WORDS: malnutrition; Mini Nutritional Assessment; chronic obstructive pulmonary disease; cognitive function

收稿日期: 2017-10-20 录用日期: 2017-12-10

基金项目: 江苏省淮安市科技支撑计划(社会发展)项目(HAS2015011)

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种进行性加重的可累及全身的呼吸系统疾病。脑组织无能量储备, 功能活跃, 对缺氧非常敏感, 因此 COPD 患者更易出现认知功能障碍^[1-2]。COPD 患者合并认知功能的影响因素的研究目前主要集中于缺氧以及 COPD 伴发精神障碍两方面^[3]。目前营养状态对 COPD 患者认知功能影响的研究甚少。作者比较不同营养状态对 COPD 患者的肺功能以及认知功能的影响, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 11 月—2015 年 11 月本院呼吸内科住院治疗及门诊随访的 COPD 患者 120 例, 其中男 73 例, 女 47 例。入院标准: 稳定期单纯 COPD 患者 (或急性症状得到控制者), 诊断标准符合中华医学会 COPD 诊治规范; 第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁)/用力肺活量 (FVC) < 70%。排除心、肝、脑、肾以及代谢性等慢性活动性病变、先天性智能障碍及痴呆家族史; 排除交流障碍而影响认知功能评价者, 如言语、视力及听力等严重损害; 排除需要用药物改善认知功能者; 排除酗酒、滥用药物及毒品者; 排除确诊为阿尔海默茨病以及未治愈的恶性肿瘤患者。

1.2 研究方法

1.2.1 微型营养评定表 (MNA): MNA 包括人体测量、总体评价、饮食评价以及自身评价 4 个方面, 共计 18 个项目。通过人体测量与交谈进行评分。MNA ≤ 17 分为营养不良。根据 MNA 评分将 120 例稳定期 COPD 患者分为营养不良组 63 例及对照组 57 例。

1.2.2 精神状态检查法 (MMSE): 评估患者的认知功能状态。MMSE 测试由 20 题共 30 项内容组成, 包括定向力、记忆力、注意力及计算力、回忆、语言。根据国内标准: 文盲组为 MMSE 得分 ≤ 17 分, 小学组 (教育年限 ≤ 6 年) MMSE 得分 ≤ 20 分, 初中及以上者 MMSE 得分 ≤ 24 分为有认知功能障碍。

1.2.3 血清神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 和 S-100β 蛋白: 取静脉血 3 ~ 5 mL, 置于抗凝试管内充分混匀, 2 500 转/min, 4 °C 离心后取上层血清, 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定血清 NSE 和 S-100β 蛋白水平, 试剂盒分别由上海丰翔生物有限公司和 Sigma 公司提供。

1.3 统计学方法

采用统计软件 SPSS 20.0 对数据进行分析, 正态分布计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验。以患者是否存在认知功能障碍为应变量, 以性别、年龄、受教育程度、病程、第 1 秒用力呼气容积实测值/预计值比值、血氧饱和度为自变量, 建立多元 Logistic 回归模型, 分析患者认知功能障碍危险因素。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2 组性别、年龄、受教育年限、血氧饱和度、肺功能、MNA 评分以及 MMSE 评分比较见表 1。营养不良组病程长, FEV₁ 实测值/预计值 (FEV₁ 实预比) 和血氧饱和度明显下降, 2 组性别、年龄及受教育程度的差异无统计学意义 (P > 0.05)。2 组 MMSE 总分、记忆力、注意力和计算力、回忆能力以及语言比较, 差异有统计学意义 (P < 0.05), 定向力比较无显著差异 (P > 0.05)。经过多因素 Logistic 逐步回归分析发现, MMSE 评分主要与年龄、受教育程度、FEV₁ 实预比、血氧饱和度以及 MNA 评分相关, 见表 2。血清 S-100β 与 NSE 水平、MMSE 评分呈负相关 (P < 0.05), 相关系数分别为 -0.365 和 -0.441。

表 1 2 组 COPD 患者基本资料和 MNA 评分结果比较 ($\bar{x} \pm s$) [n (%)]

指标	营养不良组 (n = 69)	对照组 (n = 51)
男性	41 (59.42)	32 (62.74)
年龄/岁	70.78 ± 3.64	71.63 ± 3.99
受教育时间/年	4.29 ± 4.77	4.27 ± 3.46
病程/年	13.55 ± 5.27*	10.47 ± 4.09
FEV ₁ 实预比/%	49.72 ± 6.50*	69.21 ± 3.94
血氧饱和度/%	87.39 ± 3.51*	92.67 ± 4.55
MNA 评分/分	15.95 ± 4.16*	20.47 ± 3.63
S-100β/(μg/L)	0.20 ± 0.10*	0.41 ± 0.37
NSE/(μg/L)	4.64 ± 2.11*	5.91 ± 4.38
MMSE/分	17.72 ± 4.08*	22.60 ± 3.60
定向力	7.98 ± 3.00*	9.16 ± 3.06
记忆力	1.83 ± 1.15*	2.96 ± 0.89
注意力/计算力	3.00 ± 1.12*	3.51 ± 0.74
回忆能力	1.18 ± 0.53*	1.75 ± 0.65
语言	6.97 ± 0.78*	7.95 ± 0.92

与对照组比较, *P < 0.05。

3 讨论

营养不良是 COPD 的并发症, 影响疾病转归^[4], 同时研究^[5]也提示慢性阻塞性肺疾病也是

表 2 COPD 患者认知功能影响因素的 Logistic 回归分析结果

变量	B	SE	Wald	Sig	Exp(B)	Exp(B)95% CI	
						下限	上限
年龄	-0.178	0.089	-1.999	0.048	0.836	0.702	0.998
受教育程度	0.239	0.082	2.932	0.040	1.270	1.080	1.492
FEV ₁ 实预比	0.126	0.038	3.347	0.001	1.134	1.052	1.221
血氧饱和度	0.204	0.082	2.476	0.015	1.226	1.042	1.443
MNA 评分	0.176	0.085	2.060	0.042	1.192	1.007	1.412

营养不良的独立危险因素。本研究运用微型营养评分测定患者的营养状态,提示慢性阻塞性肺疾病合并营养不良的发生率达 52.5%,与国外研究一致^[6-7]。既往国内研究^[8]常使用体质量指数来评估 COPD 患者的营养状态,但其并不能全面反映营养状态。微型营养评分包括体质量指数、上臂肌围、小腿周径等,同时还包括身心情况评价、自我主观认识以及每日膳食状况等,能更全面地以量表形式评价机体营养状况。相关研究^[9]表明,微型营养评分可以预测慢性阻塞性肺疾病急性加重,改善慢性阻塞性肺疾病患者的营养状态,可以改善其预后。本研究根据患者的营养状态,将患者分为 2 组,营养不良组患者肺功能(FEV₁ 实预比)明显低于对照组,血氧饱和度也低于对照组,这与既往的研究相一致^[10]。同时,营养不良组的 COPD 患者具有更低的 MMSE 评分,提示营养不良影响 COPD 患者认知功能。

目前营养状态对 COPD 患者认知功能影响机制并不清楚。国内外营养不良对认知功能影响的研究多集中于卒中脑血管疾病患者,认为营养不良与认知功能呈明显的相关性,膳食营养元素、饮食结构、疾病导致的微量元素如叶酸缺乏等显著影响认知功能^[11-12]。通过核磁共振检查发现,营养不良患者具有严重的脑白质高信号,同时伴有明显的脑萎缩以及血管的改变^[13]。营养不良的 COPD 患者还存在内分泌紊乱,如甲状腺激素水平变化以及胰岛素抵抗等,可能通过脑内胰岛素受体后的主要信号通路即 P13K 信号途径影响学习记忆等认知功能^[14]。

血清 S-100 β 与 NSE 水平反应神经元的损伤程度,与认知功能障碍有密切关系。研究^[15]表明 COPD 急性加重期患者中这二者水平明显增高,且与病情的严重程度相关,提示 COPD 存在中枢神经系统的损伤。本研究发现营养不良组 COPD 患者 S-100 β 、NSE 水平较对照组明显增高,与 MMSE 评分变化相反,呈显著的负相关,提示血清

S-100 β 、NSE 可作为判断 COPD 患者中枢神经系统损伤尤其是认知功能障碍的敏感指标。营养状态影响稳定期慢性阻塞性肺疾病患者血清 S-100 β 与 NSE 水平,可能与营养不良的 COPD 患者存在更差的肺功能以及更高的耗氧量有关。

综上所述,营养不良加重稳定期 COPD 患者的认知功能损害,血清 S-100 β 与 NSE 水平可能成为评估营养不良的 COPD 患者合并认知功能障碍的预测指标,但鉴于 NSE 与 S-100 β 蛋白还有中枢神经以外的细胞表达,其对 COPD 患者合并认知功能障碍预测价值需进一步进行研究。

参考文献

- [1] 钱红玉,林红英,李毅. 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者的认知功能评价及其影响因素[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 10(37): 769-773.
- [2] James W Dodd. Lung disease as a determinant of cognitive decline and dementia[J]. Alzheimers Res Ther, 2015, 7(1): 32-40.
- [3] 徐传芹,何远强,郑玉龙,等. 慢性阻塞性肺疾病患者抑郁和认知功能损害研究[J]. 中华全科医师, 2013, 12(1): 59-61.
- [4] Zapatero A, Barba R, Ruiz J, et al. Malnutrition and obesity: influence in mortality and readmissions in chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. J Hum Nutr Diet, 2013, 9(26): 16-22.
- [5] Shi R, Duan J, Deng Y, et al. Nutritional status of an elderly population in Southwest China: a cross-sectional study based on comprehensive geriatric assessment[J]. J Nutr Health Aging, 2015, 19(1): 26-32.
- [6] Yoshikawa M, Fujita Y, Yamauchi M. Mini Nutritional Assessment Short-Form predicts exacerbation frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Respirology, 2014, 19(8): 1198-1203.
- [7] Niral D, Madhab L, Nirmal B, et al. Oxidative Stress and Nutritional Status in Chronic Obstructive Pulmonary Disease[J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(2): 01-04.
- [8] Vestbo J, Prescott E, Almdal T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 173: 79-83. (下转第 122 面)

近年来,研究^[8]发现肥胖是导致 IR 的重要原因,而肥胖者其脂肪氧化水平相对较高,进而升高了非酯化的 FFA 水平。FFA 在体内由甘油三脂水解产生,通过与清蛋白结合后由循环系统输送到全身各组织,供心、肝、骨骼肌等进行摄取和利用。已有资料^[9]证实 T2DM 患者血清 FFA 水平普遍明显升高,而且认为在 IR 早期 FFA 升高就已经开始发挥作用。本研究对 T2DM 与健康对照组血清 FFA 及 HOMA-IR 等指标水平进行了比较,结果发现 T2DM 患者 BMI、FPG、FFA、HbA1c、TC、TG、HOMA-IR 均显著高于对照组 ($P < 0.05$); 血糖控制不良组 T2DM 患者 FFA 及 HOMA-IR 水平均显著高于控制良好组 ($P < 0.05$)。相关性分析显示, T2DM 患者血清 FFA 与 HOMA-IR 水平呈正相关性 ($P < 0.05$)。说明了 T2DM 患者 FFA、HOMA-IR 等指标明显增高,且血糖控制不良者其 IR 更加严重,同时血清 FFA 升高更加明显, T2DM 患者 FFA 水平与 IR 关系密切。分析其原因可能与以下机制有关: 胰岛素可以发挥较强的抗脂解作用,降低激素敏感性脂酶(HSL)的活性进而使脂解减少; 当胰岛素活性不足时,则增加了 HSL 的活性引起 FFA 水平升高; 另一方面,胰岛素可促进血糖进入脂肪细胞进行代谢而使 TG 的合成增加,对 FFA 的再脂化有促进作用,而 IR 状态下产生的葡萄糖利用发生障碍,降低了抗脂解作用而使 FFA 水平升高^[10-11]。

综上所述,血清游离脂肪酸水平与 2 型糖尿

病患者胰岛素抵抗程度关系密切,且可以反映患者血糖控制水平。

参考文献

- [1] 李华顺, 查晓娟, 文育锋. 芜湖市中老年人胰岛素抵抗及其影响因素调查分析[J]. 皖南医学院学报, 2013, 32(2): 154-157.
- [2] 陆秋涯, 迟贞旋, 陆怡德. 空腹血清游离脂肪酸与 2 型糖尿病的关系[J]. 检验医学, 2012, 27(9): 725-727.
- [3] 钱荣立. 糖尿病临床指南[M]. 北京: 北京医科大学出版社, 2001: 7-12.
- [4] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101.
- [5] 王环君, 皮银珍, 杨腾舜, 等. 新发 2 型糖尿病患者睡眠时间 与胰岛素抵抗的相关性[J]. 海南医学, 2016, 27(24): 3991-3993.
- [6] 张艳红, 冯明. 老年 2 型糖尿病合并代谢综合征患者血清 抵抗素水平与胰岛素抵抗的关系研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(2): 167-169.
- [7] 王桂荷. 高血压患者血压变异性与胰岛素抵抗和左室肥 厚的相关性[J]. 海南医学, 2013, 24(20): 2983-2985.
- [8] 陈效琴, 俞安清, 张博林, 等. 肥胖及腹型肥胖人群的血 清游离脂肪酸水平与胰岛素抵抗的关系研究[J]. 检验医 学与临床, 2015, 12(19): 2917-2918, 2921.
- [9] 白月霞, 韩春光, 胡明, 等. 游离脂肪酸受体的组织分布 及 GPR40 配基对胰岛 β 细胞胰岛素分泌功能的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(11): 1295-1299.
- [10] 陈效琴, 任静. 游离脂肪酸、胰岛素抵抗与代谢综合征相 关因素的关系[J]. 检验医学, 2016, 31(7): 553-558.
- [11] 陈永清. 糖耐量减低患者胰岛素抵抗与血脂变化的临床 观察[J]. 中国当代医药, 2013, 20(33): 187-188.
- [9] Hallin R, Dmundssonb G, Pplulrik C, et al. Nutritional sta- tus and lung term mortality in hospitalized patients with chron- ic obstructive pulmonary disease(COPD)[J]. Respir Med, 2007, 101(9): 1954-1960.
- [10] 陈国忠, 曹霞, 余昌平, 等. 慢性阻塞性肺疾病的炎症反 应与体质量指数密切相关[J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(6): 777-779.
- [11] Maria C P, Ralf-Joachim S. Nutritional contributions to de- mentia prevention: main issues on antioxidant micronutrients [J]. Genes Nutr, 2014, 9(2): 382-389.
- [12] Alan D D, Elizabeth A, Robert C, et al. Effects of vitamin B-12 supplementation on neurologic and cognitive function in older people: a randomized controlled trial[J]. Am J Clin Nutr, 2015, 102(3): 639-647.
- [13] Marian A E, Sabine L M, Wiesje M, et al. Malnutrition and Risk of Structural Brain Changers Seen on Magnetic Reso- nance Imaging in Older Adults. J Am Geriatr Soc, 2016, 64(12): 2457-2463.
- [14] 陈霞, 王永红, 陈国俊, 等. PI3Kp110 α 在早期营养不良 仔鼠海马中的表达及其意义[J]. 中国老年学杂志, 2014, 4(5): 1299-1302.
- [15] 项公强, 王国胜, 王强和. 血清 S-100B、NSE 水平变化对 COPD 病情判断的临床意义[J]. 浙江实用医学, 2010, 15(1): 9-11.

(上接第 119 面)