

# 慢性阻塞性肺疾病合并认知障碍的研究进展

杜梦晴<sup>1</sup>, 孔维香<sup>2</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁市第一人民医院, 临床药学科, 山东 济宁

收稿日期: 2024年11月11日; 录用日期: 2024年12月4日; 发布日期: 2024年12月13日

## 摘要

认知障碍(cognitive impairment, CI)是慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者的常见合并症,显著影响健康和临床结局。然而,它在很大程度上被忽视。本文旨在探讨COPD合并CI其流行病学特点、影响因素及干预措施等方面的研究进展,强调了早期检测和干预的必要性,以预防或延迟患者CI的发作或进展,为临床诊治提供参考。

## 关键词

慢性阻塞性肺疾病, 认知功能, 认知障碍, 认知干预

# Progress in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Associated with Cognitive Impairment

Mengqing Du<sup>1</sup>, Weixiang Kong<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>2</sup>Department of Clinical Pharmacy, The First People's Hospital of Jining, Jining Shandong

Received: Nov. 11<sup>th</sup>, 2024; accepted: Dec. 4<sup>th</sup>, 2024; published: Dec. 13<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Cognitive impairment (CI) is a common comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which significantly affects health and clinical outcomes. However, it has been largely overlooked. The purpose of this article is to discuss the research progress of COPD complicated with CI, its epidemiological characteristics, influencing factors and interventions, and emphasize the necessity of early detection and intervention to prevent or delay the onset or progression

文章引用: 杜梦晴, 孔维香. 慢性阻塞性肺疾病合并认知障碍的研究进展[J]. 医学诊断, 2024, 14(4): 426-431.

DOI: 10.12677/md.2024.144062

of CI in patients, and provide reference for clinical diagnosis and treatment.

## Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Cognitive Function, Cognitive Impairment, Cognitive Intervention

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

COPD 是一种常见的呼吸系统疾病, 其产生的原因是气道和肺泡的异常所导致的持续性气流受限, 其特征包括多种慢性呼吸道症状, 如呼吸困难、咳嗽、咳痰等。世界卫生组织预测, 到 2030 年, 将会成为第三大死亡原因[1]。COPD 不仅会导致肺功能逐渐下降, 还会影响机体其他系统的功能, 对中枢神经系统产生负面影响, 导致认知功能的下降[2]。认知是指一组大脑功能, 包括学习和记忆, 运动功能, 执行功能, 语言, 注意力和情绪等多个方面, CI 是指出一个或多个认知区域的下降/功能障碍[3]。目前有证据表明[4], CI 可能被认为是人类正常衰老和痴呆的认知变化之间的过渡状态。COPD 合并 CI 对老年人的生活有很大的负面影响, 特别是在生活质量、身体功能和医疗保健资源利用率等方面。随着近年来研究的发展, COPD 合并 CI 引起了学者的广泛关注。

## 2. COPD 合并 CI 流行病学及特点

### 2.1. COPD 合并 CI 的流行病学

大多数观察性流行病学研究表明, COPD 与 CI 风险增加是具有相关性的。一项前瞻性研究指出, COPD 患者在三年之内出现 CI 的比例为 18.8%, 而不伴有 COPD 人群的比例为 14.6%。在控制混杂因素后, COPD 患者出现 CI 和痴呆的风险分别是非 COPD 人群的 1.48 倍和 1.89 倍[5]。Roncero [6]等在对 940 名稳定期 COPD 患者进行调查研究后, 报告认知障碍的发生率为 39.4%。一项对汇总了 14 项研究的荟萃分析报告显示[7], 平均 32% 的 COPD 患者受到认知障碍的影响, 每 4 名 COPD 患者中就有 1 名患有轻度认知障碍, 这一估计值高于一般人群中报告的 13%, 证实了 COPD 患者肺功能受损与脑病理学之间的联系。目前, 各项研究得出的 COPD 合并 CI 的发病率是不同的, 这可能是患者的本身多样性造成的。由于未来需要进行更大规模、更详细的分组研究, 并改进评估方法, 纳入更广泛的研究人群, 以获得更准确的流行病学数据。

### 2.2. COPD 合并 CI 的临床表现及危害

COPD 合并 CI 主要表现在注意力缺陷、记忆障碍、执行能力下降等方面[8]。有研究发现[9], 患者可能会出现短期或长期记忆力减退, 他们可能难以记住新的信息或者回忆起过去的事件, 以及认知速度减缓, 在信息处理和思维速度上比较缓慢, 需要更长的时间来完成认知任务。众所周知, COPD 患者需要复杂的医疗管理, 包括正确使用吸入器具、监测病情变化和遵循医嘱。当患者使用雾化仪器时, 遵医嘱做缓慢的呼吸, 间隔 1~2 个呼吸周期做深吸气, 并屏气 4 S~10 S, 使雾化形成的气体更深入进入肺部, 达到最佳治疗效果。还有研究发现[10] CI 可能导致他们无法有效地执行医疗管理措施, 从而增加病情恶化和医院就诊的风险。还有研究发现[11], CI 可能导致患者出现一些行为的改变, 比如患者出现情绪波

动、易激惹、决策困难等, 这些变化与认知功能下降密切相关, 可能是由 CI 导致的神经功能受损和心理状况的影响。上述表现可能因个体差异而有所不同, 因此, 对于 COPD 患者的认知功能进行定期评估, 并根据评估结果制定相应的干预计划非常重要。

### 3. COPD 合并 CI 的影响因素

#### 3.1. 低氧血症和高碳酸血症

COPD 患者外周气道阻塞和肺实质破坏使肺内气体交换减少, 导致氧供和氧合减少, 最终导致低氧血症。大脑消耗了人体总氧气的约 20%, 具有高含量的多不饱和脂肪酸, 容易受到氧化损伤, 并且相对于其他组织, 内源性抗氧化活性水平较低[12]。有研究发现[13], 长期缺氧可能降低大脑的血液供应, 缺氧状态下会导致体内氧自由基(ROS)生成增多, 氧自由基具有强烈的氧化作用, 它们可通过攻击细胞膜脂质、蛋白质和 DNA, 造成细胞结构的破坏和功能失调。在大脑中, 过量的氧自由基不仅会引发氧化应激反应, 还会导致神经炎症和细胞凋亡, 这对于高度依赖氧供给的神经元尤其致命。随着氧自由基的持续积累, 脑组织逐渐受到损伤, 尤其是对海马区(与记忆相关)和前额叶皮层(与执行功能相关)的损伤最为显著, 进而影响大脑的代谢和神经元的功能。此外[14], 由于体内二氧化碳潴留和血液中二氧化碳浓度增加, COPD 患者在疾病后期常常出现高碳酸血症, 而高碳酸血症可能会引发氧自由基的产生, 阻碍乙酰胆碱等神经递质的合成, 进而导致神经元受损。因此, 低氧是 COPD 患者认知功能减退的重要病理生理机制之一。

#### 3.2. 炎症反应

COPD 是全身性疾病, 不仅导致气道持续性气流受限, 其肺部迁延不愈的炎症也会对机体造成不可逆的损伤。有证据表明[15], 炎症通过激活小胶质细胞, 释放多种炎性细胞因子, 如白细胞介素(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ , 这些炎性因子不仅会直接作用于脑组织, 导致神经炎症和神经元损伤, 还会通过参与心血管疾病的发生, 间接引发继发性血管性认知障碍(VCI)和动脉粥样硬化等疾病。还有研究发现[16], 长期的炎症刺激作用于血管内皮, 破坏了 COPD 患者的血脑屏障功能, 削弱了大脑对有害物质的屏障作用, 还会引发脑血管结构的改变, 导致脑血流量减少和脑组织的供氧不足, 最终导致患者注意力和记忆力受损。此外, 为了改善炎症, COPD 患者经常使用支气管扩张剂, 如长效 $\beta$ -肾上腺素受体激动剂(LABA)和长效毒蕈碱拮抗剂(LAMA), 这些药物也会抑制中枢神经系统, 对 COPD 患者的认知功能造成损害。具体来说, LABA 和 LAMA 在调节自主神经系统的同时, 可能干扰神经递质的平衡, 进而对大脑认知区域产生负面影响。此外, 这些药物可能导致患者出现焦虑、失眠等副作用, 而这些症状进一步加重了注意力缺陷和认知障碍[17]。

#### 3.3. 急性加重

COPD 急性加重是一种频繁且复杂的异质性事件, 其特征包括急性感染、低氧血症以及生理和心理应激, 且具有潜在的危及生命的风险。COPD 急性加重期患者的认知功能明显下降, 特别是在语言、注意力、抽象能力、延迟回忆和定向等方面[18]。研究发现[19], 患者的认知情况与自身健康状况及病情的严重程度密切相关。重度 COPD 患者比中度 COPD 患者的认知功能下降得更为显著, 这可能是因为病情恶化期间, 患者出现了全身炎症和低氧血症, 从而加剧 COPD 患者的认知障碍。一项对照研究发现[20], 急性加重期 COPD 患者的磁共振检查显示脑白质微结构受损, 包括弥散性缺血性改变和纤维化, 这些病变与认知功能的下降密切相关, 如注意力、记忆力和执行功能的损伤, 且与稳定期 COPD 患者相比, 脑室和白质病变的体积更大, 提示其脑部受损程度更为严重。

COPD 合并 CI 可能是多种因素综合作用的结果, 各种因素相互交织, 对大脑功能产生负面影响, 从而导致认知功能下降。

## 4. 干预措施

CI 如果不予以干预, 将显著影响患者的生命质量和健康状况, 同时也会对其职业和社交功能造成负面影响, 因此应该在 COPD 管理计划中采取相应措施。

### 4.1. 家庭氧疗

长期氧疗似乎可以改善 COPD 的认知功能, 但可能无法完全预防 CI 的发生, 需要更多的研究来确定这一结果。一项对照研究[21]发现 COPD 患者的几个认知领域受到持续低氧血症的影响, 慢性持续性的低氧血症与认知障碍的程度直接相关, 而长期吸氧会减缓认知功能的退化。一项多中心前瞻性队列研究通过将 130 例低氧血症 COPD 病人随机分为长期家庭氧疗试验组和未配合长期家庭氧疗对照组, 在 1 年后对两组肺功能及认知功能进行相关性分析, 发现试验组认知受损程度明显低于对照组, 提示持续氧疗可能改善 COPD 病人认知功能及预后[22]。应该鼓励 COPD 患者接受长期家庭氧疗, 这能够有效的防止病情进一步恶化, 并防止 CI 的进展。

### 4.2. 认知训练

认知训练(CBT)是一种综合性的心理干预方法, 包括认知重塑、行为调整以及提供心理支持, 将认知与行为治疗相结合, 以保证患者情绪稳定和具备应对压力的能力。其中关键部分是认知重塑, 帮助患者识别并纠正负面或非理性的思维模式, 将其替换为更积极、现实的想法。通过这种认知上的转变, 帮助患者减少焦虑、抑郁等负面情绪。行为调整则是通过改变患者的行为习惯来促进更健康的心理状态, 具体方法可能包括逐步暴露疗法、问题解决训练和行为激活, 使患者能够学会在面对压力时采取更有效的应对策略。一项随机对照实验[23]发现, 由呼吸科护士提供的一对一 CBT 会话可以减轻患者的焦虑和抑郁症状。呼吸科护士可以接受培训并有效提供具有成本效益的简短 CBT 干预以减少 COPD 合并 CI 的发生与发展。还有研究[24]进行针对了增强注意力、定向力、规划日常生活能力以及记忆力功能的 CBT, 结果显示 CBT 不仅对认知功能有直接的改善效果, 还显著改善了患者的心理状态。以上研究结果均证实了支持 CBT 在提高 COPD 患者的认知功能、自我管理能力和生活质量等方面的潜在有用性。

### 4.3. 肺功能训练

肺康复(PR)是一种多学科干预, 为 COPD 患者提供运动训练和教育。它是管理 COPD 患者的基石, 旨在减轻患者症状、改善体力活动和整体健康以及减少住院率和死亡率。目前有证据表明[25], PR 计划中的运动训练可能有助于改善认知障碍, 其主要的运动方式包括中医传统运动疗法、有氧训练、抗阻训练、联合训练、呼吸肌训练等。于雅洁[26]等人通过一项为期 6 个月的传统有氧代谢运动(太极拳、八段锦等)干预对照发现, 有氧代谢运动干预 6 个月后, COPD 合并 CI 患者的整体认知功能、健康状况和运动能力具有很大改善。健康教育可以唤醒患者疾病防范意识辅助保持肺康复效果, 帮助患者了解疾病的防治知识, 提高自我防护能力, 延缓病情的发展, 从而提高患者的生活质量。刘亚玲[27]通过将 120 例 COPD 合并 CI 患者分成常规教育组和多元化健康教育组, 发现进行多元化健康教育后的患者生活质量明显高于对照组, 且多元化健康教育组认知功能总优良率高于常规健康教育组。

## 5. 小结

COPD 合并 CI 是一个严峻的挑战, 不仅患病率高, 而且后果严重。然而, 对于这一问题, 我们的认

识和研究仍然不够充分。为了减少 COPD 患者认知能力下降的风险, 以及为患者及其家人提供更好的帮助, 我们需要更多的研究来深入了解其病因和适当的干预措施。未来的研究方向可以着眼于探索更多的治疗方法, 尤其是非药物干预手段。这些干预手段包括认知训练、心理干预、社交支持、脑力锻炼等, 可以通过联合运用多种非药物干预手段, 进行多地区、多中心、大样本的随机对照研究, 并进行长期随访来评估其效果。同时, 未来的研究还可以在干预前后配合影像学检查, 以验证患者存在认知损害的客观证据, 强调了在 COPD 患者的管理中, 不仅要关注呼吸症状的控制, 还需重视对脑功能的监测和保护。尤其是在急性加重期, 及时、全面地监测和早期干预显得尤为关键, 例如, 可以通过改善氧合状态、控制炎症反应以及优化药物治疗等手段, 来减缓脑部结构损伤的进展。这样的研究设计可以为我们提供更深入的理解, 从而为未来的临床实践提供更有效的干预措施, 以改善 COPD 患者的生活质量并降低其认知功能下降的风险。

## 参考文献

- [1] Kahnert, K., Jörres, R.A., Behr, J. and Welte, T. (2023) The Diagnosis and Treatment of COPD and Its Comorbidities. *Deutsches Ärzteblatt international*, **120**, 434-444. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0027>
- [2] 卢凤达, 闫芸芸, 周靓, 等. 轻度认知障碍的早期诊断及筛查方法研究现状[J]. 中华老年医学杂志, 2024, 43(4): 528-533.
- [3] 胡先纬, 涂友慧, 祝清清, 等. 慢性阻塞性肺疾病病患的认知功能探讨[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(4): 505-509.
- [4] 宋歌. 老年慢性阻塞性肺疾病患者认知衰弱风险预测模型的构建及验证[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西医科大学, 2022.
- [5] Xie, F. and Xie, L. (2019) COPD and the Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia: A Cohort Study Based on the Chinese Longitudinal Health Longevity Survey. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **14**, 403-408. <https://doi.org/10.2147/copd.s194277>
- [6] Roncero, C., Campuzano, A., Quintano, J., Molina, J., Pérez, J. and Miravittles, M. (2016) Cognitive Status among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **11**, 543-551. <https://doi.org/10.2147/copd.s100850>
- [7] Yohannes, A.M., Chen, W., Moga, A.M., Leroy, I. and Connolly, M.J. (2017) Cognitive Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of the American Medical Directors Association*, **18**, 451.e1-451.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.01.014>
- [8] Ouellette, D.R. and Lavoie, K. (2017) Recognition, Diagnosis, and Treatment of Cognitive and Psychiatric Disorders in Patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **12**, 639-650. <https://doi.org/10.2147/copd.s123994>
- [9] Morris, C., Mitchell, J.W., Moorey, H., Younan, H., Tadros, G. and Turner, A.M. (2019) Memory, Attention and Fluency Deficits in COPD May Be a Specific Form of Cognitive Impairment. *ERJ Open Research*, **5**, 1-9. <https://doi.org/10.1183/23120541.00229-2018>
- [10] Dal Negro, R., Bonadiman, L., Tognella, S., Briccolo, F. and Turco, P. (2014) Extent and Prevalence of Cognitive Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Chronic Non-Obstructive Bronchitis, and in Asymptomatic Smokers, Compared to Normal Reference Values. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **9**, 675-683. <https://doi.org/10.2147/copd.s63485>
- [11] Baird, C., Lovell, J., Johnson, M., Shiell, K. and Ibrahim, J.E. (2017) The Impact of Cognitive Impairment on Self-Management in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Respiratory Medicine*, **129**, 130-139. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.06.006>
- [12] 戈艳蕾, 刘聪辉, 余华丽, 等. COPD 伴或不伴低氧血症患者血清白介素-17 与 8-异前列腺素 F2 $\alpha$  及认知功能损伤情况研究[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(2): 251-254.
- [13] 罗丽, 何正光, 王述红. 老年慢性阻塞性肺疾病伴低氧血症血清相关指标与认知功能损伤的关系[J]. 老年医学与保健, 2020, 26(6): 1013-1017.
- [14] Tudorache, E., Fildan, A.P., Frandes, M., Dantes, E. and Tofolean, D.E. (2017) Aging and Extrapulmonary Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinical Interventions in Aging*, **12**, 1281-1287. <https://doi.org/10.2147/cia.s145002>

- [15] 孙元, 肖强, 杨永强. 慢性阻塞性肺疾病患者血清炎症因子与认知功能障碍关系研究[J]. 中国社区医师, 2022, 38(29): 91-93.
- [16] 岳森, 秦璟璟, 常晶. 慢阻肺患者继发认知功能障碍的影响因素[J]. 中国卫生工程学, 2023, 22(2): 220-222.
- [17] van Beers, M., Janssen, D.J.A., Gosker, H.R. and Schols, A.M.W.J. (2018) Cognitive Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Disease Burden, Determinants and Possible Future Interventions. *Expert Review of Respiratory Medicine*, **12**, 1061-1074. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1533405>
- [18] 滕小华, 郭建英. 慢阻肺急性加重期患者治疗依从性差的相关因素分析和延续性护理干预措施[J]. 中国全科医学, 2019, 22(S2): 205-207.
- [19] 曾小艺, 杨添文, 黄倩, 等. 慢性阻塞性肺疾病重度-极重度稳定期与急性加重期患者肺康复研究进展[J]. 中国现代医药杂志, 2021, 23(1): 93-98.
- [20] 汪春荣, 刘勇, 詹亚峰, 等. 亚临床认知障碍慢性阻塞性肺疾病患者脑白质改变基于体系分析统计学分析[J]. 中国医药导报, 2020, 17(13): 114-117.
- [21] Kaygusuz, M.H., Oral Tapan, O., Tapan, U. and Genc, S. (2022) Balance Impairment and Cognitive Dysfunction in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease under 65 Years. *The Clinical Respiratory Journal*, **16**, 200-207. <https://doi.org/10.1111/crj.13469>
- [22] 闫俊, 高亚亚, 史雅锋, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者长期家庭氧疗对肺功能及认知功能影响的研究[J]. 临床神经病学杂志, 2022, 35(6): 412-416.
- [23] Heslop-Marshall, K., Baker, C., Carrick-Sen, D., Newton, J., Echevarria, C., Stenton, C., *et al.* (2018) Randomised Controlled Trial of Cognitive Behavioural Therapy in COPD. *ERJ Open Research*, **4**, 1-11. <https://doi.org/10.1183/23120541.00094-2018>
- [24] Seok, J., Kim, G. and Kim, J.U. (2024) Comparative Efficacy of Seven Nonpharmacological Interventions on Global Cognition in Older Adults with and without Mild Cognitive Impairment: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 8402. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-58232-2>
- [25] 宋飞云, 丁可欣, 孙雯, 等. COPD 家庭肺康复方案改善认知功能的研究进展[J]. 湖北民族大学学报(医学版), 2024, 41(1): 94-98.
- [26] 于雅洁. 传统有氧代谢运动对慢性阻塞性肺疾病-阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征重叠综合征患者认知能力及生活质量的影响[C]//中国体育科学学会. 第十三届全国体育科学大会论文摘要集——墙报交流(运动医学分会)(一). 2023: 18-20.
- [27] 刘亚玲. 多元化健康教育对慢性阻塞性肺疾病患者认知功能的影响[J]. 山西卫生健康职业学院学报, 2023, 33(2): 159-160.