

论 著

基于MRI探究慢性阻塞性肺疾病患者认知受损与大脑灰质密度改变的关系

1.成都医学院第二附属医院核工业四一六医院呼吸科(四川 成都 610000)
2.成都医学院第二附属医院核工业四一六医院肿瘤科(四川 成都 610000)

赖晓蓉¹ 谷 琴¹ 姚梦蝶¹
叶 璐^{2,*}

【摘要】目的 基于磁共振成像(MRI)探究慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者认知受损与大脑灰质密度改变的关系。**方法** 研究对象为2016年1月至2019年11月在本院住院治疗,且符合纳入与排除标准的116例COPD患者及同期在本院接受体检的健康志愿者30例,分别纳入COPD组与对照组;比较两组一般临床资料、认知功能、大脑灰质密度,并应用Pearson相关性分析法分析认知受损与大脑灰质密度的关系。**结果** COPD组第1秒用力呼气容积(FEV₁)、用力肺活量(FVC)、FEV₁/FVC高于对照组($P<0.05$);两组复杂图形测试、复杂图形延时、复杂图形用时、听觉词语学习、数字广度顺序比较差异无统计学意义($P>0.05$);但COPD组MMSE、MoCA、数字广度逆序、符号数字模式低于对照组,连线测试A、连线测试B评分高于对照组($P<0.05$);COPD组右侧缘上回、顶下小叶、颞上回、颞中回、颞下回及右侧小脑脑区的灰白质密度显著低于对照组($P<0.05$);协方差校正混杂因素影响后右侧小脑灰质密度差异与MoCA评分、数字广度逆序试验呈显著正相关($r=0.369$ 、 0.401 , $P<0.001$)。**结论** COPD患者存在执行功能损害,为非遗忘型认知障碍,且认知受损与右侧小脑灰质密度存在明显相关性。

【关键词】 磁共振;慢性阻塞性肺疾病;认知受损;大脑灰质密度

【中图分类号】 R445.2; R563

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2021.11.026

Exploration on the Relationship between Cognitive Impairment and Changes in Cerebral Gray Matter Density in Patients with the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Based on MRI

LAI Xiao-rong¹, GU Qin¹, YAO Meng-die¹, YE Lu^{2,*}.

1.Department of Respiratory Medicine, the 2ND Affiliated Hospital of Chengdu Medical College Nuclear Industry 416 Hospital, Chengdu 610000, Sichuan Province, China

2.Department of Oncology, the 2ND Affiliated Hospital of Chengdu Medical College Nuclear Industry 416 Hospital, Chengdu 610000, Sichuan Province, China

Abstract

Objective To explore the relationship between cognitive impairment and changes in cerebral gray matter density in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) based on magnetic resonance imaging (MRI). **Methods** The study objects were from 116 COPD patients (COPD group) who were hospitalized in the hospital and met inclusion and exclusion criteria from January 2016 to November 2019 and 30 healthy volunteers (control group) who underwent physical examination in the hospital during the same period. The general clinical data, cognitive function, and cerebral gray matter density were compared between the two groups. The relationship between cognitive impairment and cerebral gray matter density was analyzed by Pearson correlation analysis. **Results** The forced expiratory volume in one second (FEV₁), forced vital capacity (FVC), and FEV₁/FVC in the COPD group were higher than those in the control group ($P<0.05$). There were no significant differences in test, delay, and spending time of complex graphics, auditory word learning, and digit span order between the two groups ($P>0.05$). However, MMSE, MoCA, reversed the order of digit span and sign digit mode in COPD group were lower than those in the control group, while score of Trail Making Test-A and Trail Making Test-B were higher than those in the control group ($P<0.05$). The gray matter density in the right marginal superior gyrus, inferior parietal lobes, superior temporal gyrus, middle temporal gyrus, inferior temporal gyrus, and right cerebellum in the COPD group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). After covariance corrected the effects of confounding factors, differences in gray matter density in the right cerebellum were significantly positively correlated with MoCA scores and Digit Span ($r=0.369$, 0.401 , $P<0.001$). **Conclusion** There is executive function impairment in COPD patients belonging to non-forgettable cognitive impairments. There is a significant correlation between cognitive impairment and gray matter density in the right cerebellum.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging; Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Cognitive Impairment; Cerebral Gray Matter Density

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是以不完全可逆的气流受限为主要临床特征的全身系统性疾病,是具有高发病率与死亡率的慢性呼吸系统疾病^[1-2]。研究指出,COPD患者机体长期处于缺氧、二氧化碳潴留、肺部或全身炎症反应状态下,最终引发一系列肺脏和(或)肺外器官功能受损及代谢紊乱,而在中枢神经系统表现为认知功能受损^[3]。钱红玉等^[4]报道,较健康对照人群,COPD患者存在明显的认知功能受损现象,蒙特利尔认知评估(montreal cognitive assessment, MoCA)评分明显更低,并指出年龄、受教育程度、全球慢性阻塞性肺疾病防治倡议(global Initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD)分级及二氧化碳分压(partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)、动脉血氧分压(partial arterial oxygen pressure, PaO₂)是COPD患者MoCA评分的独立影响因素。对COPD患者而言,认知受损的发生不仅给家庭和社会带来沉重负担,甚至可能加重COPD病情^[5]。如何对COPD患者认知受损进行诊断评价是治疗的关键。而当前有研究基于MRI对COPD患者认知受损与大脑灰质密度改变的关系

【第一作者】 赖晓蓉,女,主治医师,主要研究方向:呼吸疾病。E-mail: ziyou326@163.com

【通讯作者】 叶璐,女,副主任医师,主要研究方向:恶性肿瘤的基础和临床。E-mail: yeluvivian@163.com

系进行了探究分析，但仍处于初步探索阶段，需大量临床研究予以持续补充及完善。基于此，本研究基于磁共振成像(magneticresonanceimaging, MRI)探究COPD患者认知受损与大脑灰质密度改变的关系，以期对COPD患者认知受损的临床诊治提供试验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为2016年1月至2019年11月在本院住院治疗的COPD患者。纳入标准：符合COPD诊断标准^[6]；稳定性COPD、或非急性加重期≥8周；病程>2年；既往无长期氧疗治疗史；有头颅MRI检查结果；既往无认知功能障碍诊断史。排除标准：有明确头颅外伤病史；合并严重不可控的糖尿病、心脑血管疾病、肝肾功能衰竭等严重系统性疾病；合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征；合并老年痴呆、癔症等可能影响认知功能的疾病。最终纳入116例，设为COPD组。另选取同期在本院接受健康体检，且性别、年龄、受教育程度与COPD组匹配的30例健康志愿者作为对照组。两组一般资料见表1。

表1 两组一般临床资料比较

一般资料	COPD组(n=116)	对照组(n=30)	χ^2	P
性别(男/女)	67/49	20/10	0.785	0.375
年龄(岁)	64.43±6.06	62.27±4.56	1.821	0.070
受教育年限(年)	10.88±1.97	10.75±2.48	0.304	0.761
右利手(例)	116	30		
FVC	67.43±21.72	100.28±10.56	8.026	0.000
FEV ₁	47.23±24.02	101.18±14.06	11.772	0.000
FEV ₁ /FVC(%)	67.19±19.32	104.02±8.82	10.151	0.000
PaO ₂ (mmHg)	79.39±10.88			
PaCO ₂ (mmHg)	39.37±5.32	-		
COPD病程(个月)	17.63±11.68			
吸烟史(例)	27	4	1.408	0.235
饮酒(例)	11	3	0.091	0.762
收缩压(mmHg)	129.88±15.07	128.51±14.97	0.444	0.657
舒张压(mmHg)	81.81±6.72	83.37±9.23	1.043	0.298
AD家族史(例)	1	0		0.464*

注：*为Fisher精确概率法检验。

1.2 方法 (1)认知功能评价：包括简易精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)、MoCA、Rey-Osterrich复杂图形测试(complex figure test, CFT；包括复杂图形延时、复杂图形用时)、听觉词语学习测验(auditory verbal learning test, AVLT；包括听觉词语学习、听觉词语学习延时)、数字广度测试(digit span, DS；包括数字广度顺序测试、数字广度逆序测试)、数字符号模式测验(digit symbol test, DST)、连线测验A(trail making test-A, TMT-A)、连线测验B(trail making test-B, TMT-B)。(2)磁共振检查：检查设备为美国GE公司的Signa Excite HDX 3.0T磁共振扫描系统，扫描体位为仰卧位，嘱患者安静并对头部进行固定；先行T₂ FLAIR序列扫描排除脑补异常病变；而后T₁加权成像

采用3D FSPGR序列轴位扫描，TR 7.3ms、TE minimum，翻转角15°，视野240mm×240mm，矩阵256×256，层厚1.2mm，层数220层；DTI图像采用单次激发平面回波成像(echo planar imaging, EPI)序列，TR11000ms、TE 86.7ms、翻转角90°、视野240mm×240mm、矩阵128×128，层厚3mm、层间隔1mm，层数33层，连续扫描；扩散敏感梯度方向60个，b值0、1000s/mm²，单次扫描时间为11min22s。

1.3 图像后处理 应用Matlab平台，SPM8的VBM8工具包对图像进行后处理，先依据脑组织灰度值差异，DARTEL法将大脑分为灰质、白质、脑脊液三种成分，将对应成分图像配置至标准空间MNI，再进行空间平滑提升信噪比，获得灰质、白质、脑脊液对应的密度图，REST软件包对COPD组、对照组的灰质密度进行t检验；并将年龄、受教育年限作为协变量进行Alphasim校正；P<0.01为差异有统计学意义。

1.4 统计学分析 采用SPSS 19.0软件进行统计学分析，计量资料用($\bar{x} \pm s$)描述，t检验；计数资料用n(%)描述， χ^2 检验或连续校正 χ^2 检验、Fisher精确概率法检验；协方差分析校正混杂因素；Pearson相关性分析脑灰质密度与认知受损的相关性，Sig双侧检验，P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较 两组性别、年龄、受教育年限、利手、吸烟史、饮酒史、收缩压、舒张压、AD家族史比较差异无统计学意义(P>0.05)，但COPD组第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、FEV₁/FVC高于对照组，差异有统计学意义(P<0.05)，见表1。

2.2 两组认知功能相关评分比较 两组复杂图形测试、复杂图形延时、复杂图形用时、听觉词语学习、数字广度顺序比较差异无统计系意义(P>0.05)，但COPD组MMSE、MoCA、数字广度逆序、符号数字模式低于对照组，连线测试A、连线测试B评分高于对照组，差异有统计学意义(P<0.05)，见表2。

表2 两组认知功能相关评分比较

认知功能	COPD组	对照组	t	P
MMSE	26.35±1.59	27.95±1.45	4.998	0.000
MoCA	21.57±3.56	24.72±3.62	4.305	0.000
复杂图形测试	34.67±3.40	35.44±1.43	1.210	0.228
复杂图形延时	14.15±6.23	15.66±7.06	1.150	0.251
复杂图形用时	196.77±57.64	172.99±82.62	1.829	0.069
听觉词语学习	14.27±3.55	14.72±3.62	0.616	0.538
听觉词语学习延时	8.87±4.96	10.20±4.59	1.328	0.186
数字广度顺序	13.75±2.72	14.01±2.13	0.485	0.627
数字广度逆序	6.95±2.14	8.39±1.53	3.459	0.000
符号数字模式	29.43±10.01	39.49±10.41	4.886	0.000
连线测试A	63.05±18.49	50.77±15.03	3.359	0.001
连线测试B	167.15±50.22	135.53±29.27	3.301	0.001

2.3 两组脑灰质密度比较 COPD组右侧缘上回、顶下小叶、颞上回、颞中回、颞下回及右侧小脑脑区的灰白质密度显著低于对照组($P<0.05$), 见表3。

表3 两组脑灰质密度比较

团块	包含脑区	体素数目	Peak			Peak点脑区	t
			1	2	3		
1		3734					
	右侧缘上回	1052					
	右侧颞上回	313					
	右侧颞中回	1159	57	-35	36	右侧缘上回	-5.012
	右侧颞下回	397					
	右侧顶下小叶	425					
	其他(含脑白质)	388					
2		6261					
	右侧小脑脚一区	3812					
	右侧小脑六区	496					
	右侧小脑脚二区	490	51	-73.5	-31.5	右侧小脑脚一区	-3.997
	右侧小脑八区	388					
	右侧小脑九区	225					
	其他(含脑白质)	850					

2.4 COPD患者大脑灰白质密度差异与认知受损的关系 以脑灰质密度为因变量, FVC、FEV₁、FEV₁/FVC、PaO₂、PaCO₂为协变量, MMSE、MoCA、听觉词语学习延时、数字广度逆序、符号数字模式低于对照组, 连线测试A、连线测试B评分为固定因子行协方差校正, 主体间效应检验显示校正PaO₂、PaCO₂显著影响MMSE、MoCA评分, 校正模式III类平方和为1.449, $F=4.495$, $P=0.038$ 。相关性分析, 仅校正后的右侧小脑灰质密度差异与MoCA评分、数字广度逆序试验呈显著正相关, 相关系数 $r=0.369$ 、 0.401 , $P<0.001$ 。

2.5 影像学资料 MRI显示COPD组右侧缘上回、顶下小叶、颞上回、颞中回、颞下回及右侧小脑灰质密度低于对照组, 且以右侧缘上回、顶下小叶、右侧小脑最明显, 见图1。

3 讨论

认知受损是COPD的肺外并发症之一。高宝银^[7]也报道, 较正常健康人群, 稳定期COPD患者广泛存在认知障碍, 且认知障碍与文化程度、年龄、肺功能、PaCO₂、PCO₂等密切相关。但COPD患者认知受损的类型仍无定论。基于现阶段研究, 临床将认知受损主要分为轻度认知障碍、痴呆, 又依据记忆功能受损情况分为遗忘型认知障碍和非遗忘性认知障碍^[8]。其中轻度认知障碍又介于正常老化与痴呆, 属过渡状态, 此类患者虽存在多种轻度认知障碍, 但尚未达痴呆诊断标准。但研究报道, 轻度认知障碍患者5年内转化为痴呆的风险高达50%以上, 且一旦发展为阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)则为不可逆阶段^[9-10], 因此, 如何在轻度认知障碍期间准确识别认知受损及其类型, 并制定适当的干预方案至关重要。

本研究结果显示, 两组复杂图形测试、复杂图形延时、复杂图形用时、听觉词语学习、数字广度顺序比较差异虽无

统计学意义($P>0.05$), 但COPD组MMSE、MoCA、数字广度逆序、符号数字模式低于对照组, 连线测试A、连线测试B评分高于对照组。MMSE主要反映痴呆筛查结果, MoCA则是反映认知功能, 但COPD组患者MMSE、MoCA未达痴呆标准, 提示COPD患者存在轻度认知障碍, 介于正常老化与痴呆之间, 属轻度认知功能障碍。DS中数字广度逆序则是反映持续注意及短时记忆的评估方式, 侧重于对被测试者工作记忆提取能力的评定, 也是执行工作的重要元素。TMT-A、TMT-B则主要是对个体执行功能的评估。由此可见, COPD患者的认知受损现象主要表现为执行功能损害、非遗忘型认知障碍。这与徐卫卫等^[11]的报道结论相似, 其报道中重度COPD患者的认知受损主要表现为注意与执行功能障碍损伤位置的单认知领域非遗忘型认知功能障碍。

本研究还显示, COPD组右侧缘上回、顶下小叶、颞上回、颞中回、颞下回及右侧小脑脑区的灰白质密度显著低于对照组, 这可能与右侧缘上回、顶下小叶未执行控制网络的重要组成部分, 参与了执行功能的具体过程有关^[12-13], 这也在一定程度上进一步印证了上述结论。而在相关性分析上, 校正混杂因素影响后, 右侧小脑灰质密度差异与MoCA评分、数字广度逆序试验呈显著正相关。既往也有研究报道右侧小脑参与工作记忆处理, 在短时记忆中发挥着重要意义^[14-15]。但本研究也存在一定局限性, 如样本量仅为一个医院的COPD患者, 样本数量较小, 这也使得数据代表性尚存欠缺, 拟在现阶段研究中持续补充及完善, 进一步探究大脑灰质密度改变对轻度认知功能障碍进展为AD的预测价值。

综上所述, 较健康群体, COPD患者存在轻度认知功能障碍, 且主要表现为执行功能损害, 为非遗忘型认知障碍, 并与局部脑区的灰质密度减低存在显著关联, 值得临床重视。

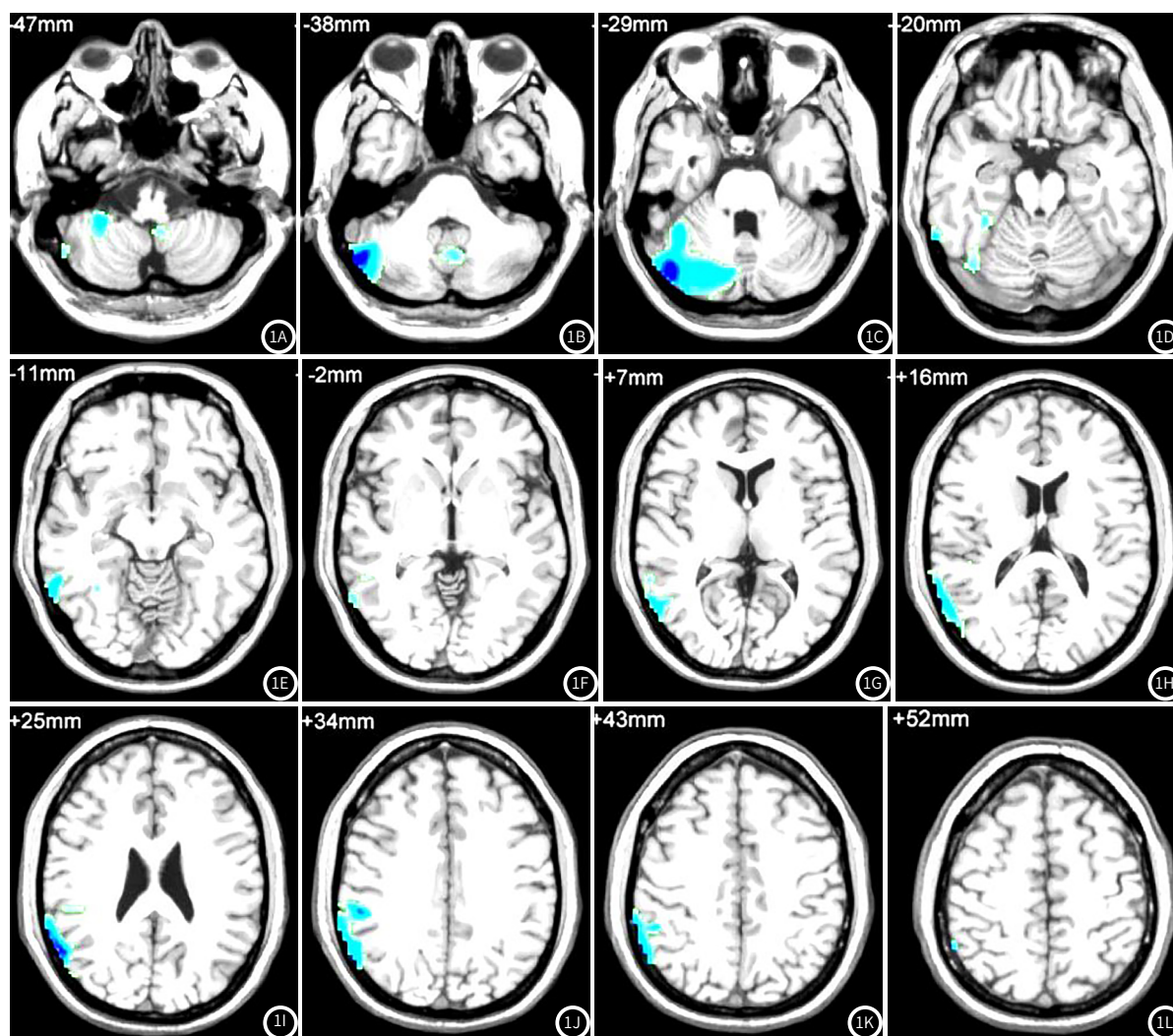


图1 MRI VBM影像学资料

参考文献

- [1] Zhou Y, Zhong N S, Li X, et al. Tiotropium in early-stage chronic obstructive pulmonary disease[J]. N Engl J Med, 2017, 377 (10): 923-935.
- [2] Lancet T. Palliative care in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lancet, 2017, 390(10098): 914 -916.
- [3] Park S K. Trajectories of change in cognitive function in people with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Clin Nur, 2018, 27 (7/8): 1529-1542.
- [4] 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, 37 (10): 769-773.
- [5] Ozyemisci-Taskiran O, Bozkurt S O, Kocuturk N, et al. Is there any association between cognitive status and functional capacity during exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? [J]. Chron Respir Dis, 2015, 12 (3): 247-255.
- [6] 中华医学会呼吸病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[J]. 中华内科杂志, 2002, 41 (9): 640-646.
- [7] 高宝银. 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者认知功能相关因素研究[J]. 河北医学, 2015, 21 (6): 887-891.
- [8] Dag E, Bulcun E, Turkel Y, et al. Factors influencing cognitive function in subjects with COPD[J]. Respir Care, 2016, 61 (8): 1044-1050.
- [9] Wen X H, Li Y, Han D, et al. The relationship between cognitive function and arterial partial pressure O₂ in patients with COPD: A meta-analysis[J]. Medicine, 2018, 97 (4): e9599.
- [10] 白璐, 郭佑民, 段小艺, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者认知障碍研究进展[J]. 现代预防医学, 2016, 43 (12): 2280-2283.
- [11] 徐卫卫, 卢春强, 居胜红. COPD患者认知功能障碍和大脑灰质密度异常的磁共振研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2019, 30 (2): 18-21, 27.
- [12] 张馨月, 姚晶晶, 吕一丁, 等. 首发精神分裂症患者的认知功能与脑灰质体积的相关研究(英文)[J]. 上海精神医学, 2018, 30 (3): 154-167.
- [13] 杨天和, 林建忠, 康泰山, 等. 慢性梗阻性肺部病患者脑皮质MRI形态学初步研究[J]. 磁共振成像, 2015, 6 (1): 21-26.
- [14] 成建明, 赵小虎, 门卫伟, 等. 轻度认知障碍进展为阿尔茨海默病过程中脑灰质体积特征改变的MRI研究[J]. 中国医学影像技术, 2015, 31 (1): 19-23.
- [15] 黄强, 戴路明. 慢性阻塞性肺疾病患者认知功能障碍、脑结构及脑功能的最新研究[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38 (14): 1088-1091.

(收稿日期: 2020-02-05)