



(OSID码)

· 论著 ·

血清神经肽 Y 水平和转化生长因子 β /Smad 信号通路与慢性阻塞性肺疾病 - 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征重叠综合征患者认知障碍的相关性研究

刘萍¹, 曾强², 王丰¹, 孙楷¹

【摘要】 背景 目前,慢性阻塞性肺疾病(COPD)-阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)重叠综合征患者认知障碍的发生机制尚未完全明确,早期诊断及治疗难度较大,而寻找有效并客观地评价 COPD-OSAHS 重叠综合征患者认知障碍的指标具有重要意义。**目的** 分析血清神经肽 Y (NPY) 水平和转化生长因子 β (TGF- β) / Smad 信号通路与 COPD-OSAHS 重叠综合征患者认知障碍的相关性。**方法** 选取 2016 年 4 月—2019 年 6 月自贡市第四人民医院呼吸内科收治的 COPD-OSAHS 重叠综合征患者 36 例作为重叠综合征(OS)组,另选取同期收治的单纯 COPD 患者 52 例作为 COPD 组,单纯 OSAHS 患者 52 例作为 OSAHS 组,体检健康者 45 例作为健康对照组。比较四组受试者简易精神状态检查量表(MMSE)评分、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分及血清 NPY、TGF- β 、Smad1、Smad3、Smad7 水平,有无认知障碍的 COPD-OSAHS 重叠综合征患者血清 NPY、TGF- β 、Smad1、Smad3、Smad7 水平;血清 NPY、TGF- β 、Smad1、Smad3、Smad7 水平与 COPD-OSAHS 重叠综合征患者 MMSE 评分、MoCA 评分的相关性分析采用 Pearson 相关分析。**结果** (1) COPD 组、OSAHS 组、OS 组患者 MMSE 评分、MoCA 评分低于健康对照组,OS 组患者 MMSE 评分、MoCA 评分低于 COPD 组和 OSAHS 组($P<0.05$)。(2) COPD 组、OSAHS 组、OS 组患者血清 NPY、TGF- β 、Smad1、Smad3、Smad7 水平高于健康对照组,OS 组患者血清 NPY、TGF- β 、Smad1、Smad3、Smad7 水平高于 COPD 组和 OSAHS 组($P<0.05$)。(3) 有认知障碍的 COPD-OSAHS 重叠综合征患者血清 NPY、TGF- β 、Smad1、Smad3、Smad7 水平高于无认知障碍的 COPD-OSAHS 重叠综合征患者($P<0.05$)。(4) Pearson 相关分析结果显示,血清 NPY、TGF- β 、Smad1、Smad3、Smad7 水平均与 COPD-OSAHS 重叠综合征患者 MMSE 评分、MoCA 评分呈负相关($P<0.05$)。**结论** COPD-OSAHS 重叠综合征患者认知障碍程度重于单纯 COPD 患者、单纯 OSAHS 患者,而 COPD-OSAHS 重叠综合征患者认知障碍发生和加重与血清 NPY 水平升高及 TGF- β /Smad 信号通路参与有关。

【关键词】 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;认知障碍;神经肽 Y;转化生长因子 β ; Smad 蛋白质类

【中图分类号】 R 563.9 R 563.8 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.02.010

刘萍, 曾强, 王丰, 等. 血清神经肽 Y 水平和转化生长因子 β /Smad 信号通路与慢性阻塞性肺疾病 - 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征重叠综合征患者认知障碍的相关性研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (2): 58-63. [www.syxnf.net]

LIU P, ZENG Q, WANG F, et al. Correlations of serum NPY level and TGF- β /Smad signaling pathway to cognitive disorder in patients with COPD-OSAHS overlap syndrome [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (2): 58-63.

Correlations of Serum NPY Level and TGF- β /Smad Signaling Pathway to Cognitive Disorder in Patients with COPD-OSAHS Overlap Syndrome LIU Ping¹, ZENG Qiang², WANG Feng¹, SUN Kai¹

1. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, the Fourth People's Hospital of Zigong, Zigong 643000, China

2. Department of Respiratory Medicine, the Third People's Hospital of Mianyang, Mianyang 621000, China

Corresponding author: ZENG Qiang, E-mail: 382313656@qq.com

【Abstract】 Background Mechanism of cognitive disorder in patients with COPD-OSAHS overlap syndrome is not

基金项目: 自贡市重点科技计划项目 (2013ZC23)

1.643000 四川省自贡市第四人民医院呼吸与危重症医学科 2.621000 四川省绵阳市第三人民医院呼吸内科

通信作者: 曾强, E-mail: 382313656@qq.com

yet very clear, and it is difficult to early diagnose and treat, thus it is of great significance to find the effective and objective index to evaluate cognitive disorder in patients with COPD-OSAHS overlap syndrome. **Objective** To analyze the correlations of serum NPY level and TGF- β /Smad signaling pathway to cognitive disorder in patients with COPD-OSAHS overlap syndrome. **Methods** From April 2016 to June 2019, a total of 36 patients with COPD-OSAHS overlap syndrome were selected as OS group in the Department of Respiratory Medicine, the Fourth People's Hospital of Zigong, meanwhile 52 patients with COPD alone were selected as COPD group, 52 patients with OSAHS alone were selected as OSAHS group, moreover 45 healthy people were selected as control group. MMSE score, MoCA score, as well as serum levels of NPY, TGF- β , Smad1, Smad3 and Smad7 were compared in the four groups, moreover serum levels of NPY, TGF- β , Smad1, Smad3 and Smad7 were compared in COPD-OSAHS overlap syndrome patients with cognitive disorder or not; Pearson correlation analysis was used to analyze the correlations of serum levels of NPY, TGF- β , Smad1, Smad3 and Smad7 with MMSE score, MoCA score in patients with COPD-OSAHS overlap syndrome. **Results** (1) MMSE score and MoCA score in COPD group, OSAHS group and OS group were statistically significantly lower than those in control group, meanwhile MMSE score and MoCA score in OS group were statistically significantly lower than those in COPD group and OSAHS group ($P<0.05$). (2) Serum levels of NPY, TGF- β , Smad1, Smad3 and Smad7 in COPD group, OSAHS group and OS group were statistically significantly higher than those in control group, meanwhile serum levels of NPY, TGF- β , Smad1, Smad3 and Smad7 in OS group were statistically significantly higher than those in COPD group and OSAHS group ($P<0.05$). (3) Serum levels of NPY, TGF- β , Smad1, Smad3 and Smad7 in COPD-OSAHS overlap syndrome patients with cognitive disorder were statistically significantly higher than those in COPD-OSAHS overlap syndrome patients without cognitive disorder ($P<0.05$). (4) Pearson correlation analysis results showed that, serum levels of NPY, TGF- β , Smad1, Smad3 and Smad7 was negatively correlated with MMSE score and MoCA score in patients with COPD-OSAHS overlap syndrome, respectively ($P<0.05$). **Conclusion** Degree of cognitive disorder in COPD-OSAHS overlap syndrome patients is more severe than that in patients with COPD or OSAHS alone, however the occurrence and aggravation of cognitive disorder in COPD-OSAHS overlap syndrome patients are significantly correlated with the increase of serum NPY level and the involvement of TGF- β /Smad signaling pathway.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; Overlap syndrome; Cognition disorder; Neuropeptide Y; Transforming growth factor beta; Smad proteins

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是以不完全可逆的、呈进行性加重的气流受限为特征的呼吸系统多发病、常见病,阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是睡眠过程中反复发生呼吸暂停、低通气等上气道阻塞表现的呼吸障碍,两者可单独存在,也可合并发生^[1-2]。据报道,国外COPD-OSAHS重叠综合征患病率为0.5%~3.0%^[3]。COPD和OSAHS均会引起不同程度慢性脑功能损伤,进而导致认知障碍,但目前有关COPD-OSAHS重叠综合征患者认知障碍的研究报道较少^[4]。目前,判断认知障碍主要依据蒙特利尔认知评估量表(MoCA)和简易精神状态检查量表(MMSE),但二者均存在操作复杂、主观性强、费力、耗时等缺点,且易受患者教育程度影响,因此寻找一种客观、简易、可行的血清学指标对提高COPD-OSAHS重叠综合征患者认知障碍检出率具有重要意义。神经肽Y(NPY)是一种广泛分布于中枢神经系统的活性多肽^[5]。既往研究表明,转化生长因子 β (TGF- β)/Smad信号通路参与脑组织缺血/再灌注损伤及脑积水、阿尔茨海默病、神经胶质瘤等脑部疾病的发生发展过程,此外还参与异氟烷麻醉后的认知障碍^[6],但TGF- β /Smad信号通路与COPD-OSAHS重叠综合征患者认知障碍的关系尚未明确。本研究旨在

分析血清NPY水平和TGF- β /Smad信号通路与COPD-OSAHS重叠综合征患者认知障碍的关系,并初步探讨二者的作用或调控机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准:(1)年龄18~75周岁;(2)首次诊断为COPD和/或OSAHS患者,且入院前未接受相关治疗;(3)查体无中枢神经损伤定位体征,如失语、偏瘫、偏身感觉障碍等。排除标准:(1)合并哮喘、肺栓塞、闭塞性毛细支气管炎、间质性肺病及肺部感染性疾病等者;(2)合并严重脑血管疾病及心脏、肝脏、肾脏疾病者;(3)伴有影响认知功能的精神、神经系统疾病者;(4)入院前3个月内服用影响精神和神经功能的药物者;(5)既往有嗜酒史者;(6)伴有肺性脑病、交流障碍者。

1.2 一般资料 选取2016年4月—2019年6月自贡市第四人民医院呼吸内科收治的COPD-OSAHS重叠综合征患者36例作为重叠综合征(OS)组,另选取同期收治的单纯COPD患者52例作为COPD组,单纯OSAHS患者52例作为OSAHS组,体检健康者45例作为健康对照组。COPD诊断参照《COPD诊治指南(2007年修订版)》^[7]中的COPD诊断标准,OSAHS诊断参照《阻

塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南（2011年修订版）》^[8]中的 OSAHS 诊断标准。四组受试者性别、年龄、体质指数（BMI）、受教育程度、吸烟史比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ，见表1），具有可比性。本研究经自贡市第四人民医院医学伦理委员会审核批准，所有患者及其家属对本研究知情并签署知情同意书。

1.3 观察指标

1.3.1 MMSE 评分 采用 MMSE 评估四组受试者认知功能，该量表包括记忆力、定向力、视空间能力、执行能力、语言能力、注意力及计算力共7个条目，满分30分，小学文化程度者 MMSE 评分 <20 分为认知障碍，初中及以上文化程度者 MMSE 评分 <24 分为认知障碍^[9]。

1.3.2 MoCA 评分 采用 MoCA 评估四组受试者认知功能，该量表包括注意力、命名、视空间与执行能力、记忆、抽象、定向力、延迟回忆、语言共8个条目，满分30分，以 MoCA 评分 <26 分为认知障碍，如受教育年限 ≤ 12 年则以 MoCA 评分 <25 分为认知障碍^[10]。

1.3.3 血清 NPY、TGF- β 、Smad1、Smad3、Smad7 水平 收集 COPD 组、OSAHS 组、OS 组患者入院次日及健康对照组受试者体检当天清晨空腹肘静脉血 4 ml，静置 30 min 后 4000 r/min 离心 10 min（离心半径 10 cm），取上层血清并置于 -80°C 冰箱中保存待测。采用酶联免疫吸附试验（ELISA）检测血清 NPY、TGF- β 、Smad1、Smad3、Smad7 水平，其中 NPY 试剂盒购自美国 RayBiotech 公司，TGF- β 试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司，Smad1 试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司，Smad3 和 Smad7 试剂盒购自北京天根生化科技有限公司，均严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据分析，本研究中计量资料均先进行 Kolomogorov-Smirnov 检验并符合正态分布，以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，多组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用 q 检验，两组间比较采用两独立样本 t 检验。血清 NPY、TGF- β 、Smad1、Smad3、Smad7 水平与 COPD-OSAHS 重叠综合征患者

MMSE 评分、MoCA 评分的相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组受试者 MMSE 评分、MoCA 评分比较 四组受试者 MMSE 评分、MoCA 评分比较，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）；COPD 组、OSAHS 组、OS 组患者 MMSE 评分、MoCA 评分低于健康对照组，OS 组患者 MMSE 评分、MoCA 评分低于 COPD 组和 OSAHS 组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ，见表2）。

表2 四组受试者 MMSE 评分、MoCA 评分比较 $(\bar{x} \pm s, \text{分})$
Table 2 Comparison of MMSE score and MoCA score in the four groups

组别	例数	MMSE 评分	MoCA 评分
健康对照组	45	28.14 ± 1.16	27.40 ± 1.83
COPD 组	52	26.15 ± 3.30^a	25.87 ± 2.90^a
OSAHS 组	52	26.41 ± 2.73^a	25.92 ± 2.98^a
OS 组	36	24.83 ± 2.91^{abc}	23.79 ± 3.02^{abc}
F 值		10.644	11.686
P 值		<0.01	<0.01

注：MMSE= 简易精神状态检查量表，MoCA= 蒙特利尔认知评估量表；与健康对照组比较，^a $P<0.05$ ；与 COPD 组比较，^b $P<0.05$ ；与 OSAHS 组比较，^c $P<0.05$

2.2 四组受试者血清 NPY、TGF- β 、Smad1、Smad3、Smad7 水平比较 四组受试者血清 NPY、TGF- β 、Smad1、Smad3、Smad7 水平比较，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）；COPD 组、OSAHS 组、OS 组患者血清 NPY、TGF- β 、Smad1、Smad3、Smad7 水平高于健康对照组，OS 组患者血清 NPY、TGF- β 、Smad1、Smad3、Smad7 水平高于 COPD 组和 OSAHS 组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ，见表3）。

2.3 有无认知障碍的 COPD-OSAHS 重叠综合征患者血清 NPY、TGF- β 、Smad1、Smad3、Smad7 水平比较 根据 MoCA 评分，36 例 COPD-OSAHS 重叠综合征患者中有认知障碍 22 例，无认知障碍 14 例。有认知障碍的 COPD-OSAHS 重叠综合征患者血清 NPY、TGF- β 、

表1 四组受试者一般资料比较
Table 1 Comparison of general information in the four groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	受教育程度 (例)			吸烟史 [n (%)]
					初中及以下	高中	大专及以上	
健康对照组	45	27/18	59.7 ± 12.0	26.85 ± 3.04	23	18	4	33 (73.3)
COPD 组	52	30/22	59.8 ± 11.6	26.45 ± 2.95	22	23	7	37 (71.2)
OSAHS 组	52	31/21	60.0 ± 13.1	26.90 ± 3.16	24	22	6	40 (76.9)
OS 组	36	24/12	59.3 ± 12.5	26.53 ± 3.17	18	14	4	28 (77.8)
$\chi^2 (F)$ 值		0.765	0.024 ^a	0.273 ^a		0.724		0.695
P 值		0.858	0.995	0.845		0.994		0.872

注：BMI= 体质指数，COPD= 慢性阻塞性肺疾病，OSAHS= 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征，OS= 重叠综合征；^a为 F 值

Smad1、Smad3、Smad7 水平高于无认知障碍的 COPD-OSAHS 重叠综合征患者, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 4)。

2.4 相关性分析 Pearson 相关分析结果显示, 血清 NPY、TGF- β 、Smad1、Smad3、Smad7 水平均与 COPD-OSAHS 重叠综合征患者 MMSE 评分、MoCA 评分呈负相关 ($P<0.05$, 见表 5)。

表 3 四组受试者血清 NPY、TGF- β 、Smad1、Smad3、Smad7 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Table 3 Comparison of serum levels of NPY, TGF- β , Smad1, Smad3 and Smad7 in the four groups

组别	例数	NPY	TGF- β	Smad1	Smad3	Smad7
健康对照组	45	5.18 $\pm$ 1.65	0.18 $\pm$ 0.05	0.16 $\pm$ 0.04	0.16 $\pm$ 0.05	0.69 $\pm$ 0.19
COPD 组	52	6.39 $\pm$ 1.42 ^a	0.39 $\pm$ 0.10 ^a	0.32 $\pm$ 0.08 ^a	0.38 $\pm$ 0.10 ^a	0.78 $\pm$ 0.12 ^a
OSAHS 组	52	6.41 $\pm$ 1.37 ^a	0.37 $\pm$ 0.12 ^a	0.35 $\pm$ 0.12 ^a	0.39 $\pm$ 0.10 ^a	0.83 $\pm$ 0.14 ^a
OS 组	36	7.72 $\pm$ 2.04 ^{abc}	0.52 $\pm$ 0.17 ^{abc}	0.51 $\pm$ 0.15 ^{abc}	0.49 $\pm$ 0.13 ^{abc}	0.91 $\pm$ 0.11 ^{abc}
F 值		16.828	61.999	78.317	86.216	16.856
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: NPY=神经肽 Y, TGF- β =转化生长因子 β ; 与健康对照组比较, ^a $P<0.05$; 与 COPD 组比较, ^b $P<0.05$; 与 OSAHS 组比较, ^c $P<0.05$

表 4 有无认知障碍的 COPD-OSAHS 重叠综合征患者血清 NPY、TGF- β 、Smad1、Smad3、Smad7 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Table 4 Comparison of serum levels of NPY, TGF- β , Smad1, Smad3 and Smad7 in COPD-OSAHS overlap syndrome patients with cognitive disorder or not

认知障碍	例数	NPY	TGF- β	Smad1	Smad3	Smad7
无	14	6.50 $\pm$ 1.94	0.44 $\pm$ 0.12	0.44 $\pm$ 0.13	0.40 $\pm$ 0.13	0.77 $\pm$ 0.24
有	22	8.13 $\pm$ 2.27	0.58 $\pm$ 0.19	0.61 $\pm$ 0.20	0.58 $\pm$ 0.15	0.90 $\pm$ 0.07
t 值		2.218	2.456	2.817	3.690	2.403
P 值		0.033	0.019	0.008	<0.01	0.022

表 5 血清 NPY、TGF- β 、Smad1、Smad3、Smad7 水平与 COPD-OSAHS 重叠综合征患者 MMSE 评分、MoCA 评分的相关性分析

Table 5 Correlations of serum levels of NPY, TGF- β , Smad1, Smad3 and Smad7 with MMSE score and MoCA score in patients with COPD-OSAHS overlap syndrome

指标	MMSE 评分		MoCA 评分	
	r 值	P 值	r 值	P 值
NPY	-0.396	<0.05	-0.402	<0.05
TGF- β	-0.411	<0.05	-0.394	<0.05
Smad1	-0.476	<0.05	-0.438	<0.05
Smad3	-0.373	<0.05	-0.382	<0.05
Smad7	-0.405	<0.05	-0.410	<0.05

3 讨论

认知功能指觉醒状态下人始终存在的多种类型有意识的精神活动, 而认知障碍会降低患者生活质量甚至导

致痴呆发生, 因此早期识别并干预认知障碍对改善患者预后、提高患者生活质量至关重要。MMSE、MoCA、扩充痴呆量表是临床上评估认知功能的主要工具, 其中 MMSE 和 MoCA 可操作性强, 受试者更易理解, 诊断认知障碍的灵敏度、特异度均较高, 同时具有良好的信效度; 但 MMSE 和 MoCA 不可避免地存在主观性强、费力耗时等缺陷, 因此寻找血清生物学指标以直观、快捷、方便、经济实惠地评估认知功能具有重要意义。

既往研究表明, 超过 50% 的 COPD 患者睡眠质量较差, 约 20% 的患者表现出白天过度嗜睡, 这不仅会导致患者呼吸障碍, 还会影响其认知功能, 分析其主要机制涉及低氧血症、氧化应激、全身炎症反应等^[11-12]。OSAHS 的主要临床表现为呼吸暂停、不规则打鼾、夜尿增多、白天嗜睡、脾气暴躁、头痛等, 随着病情发展可出现记忆力减退和智力下降等认知障碍表现, 分析其机制可能与低氧血症引发炎症反应和过度氧化应激反应而导致大脑海马区损伤有关^[13]。COPD-OSAHS 重叠综合征患者主要表现为高碳酸血症和低氧血症, 但目前临床对其关注度不够, COPD 或 OSAHS 患者发展为 COPD-OSAHS 重叠综合征常被误认为是原有病情加重, 因此常得不到有效治疗。

COPD 和 OSAHS 单独存在均会损伤认知功能, 因此笔者推测 COPD-OSAHS 重叠综合征患者亦存在认知障碍, 分析其原因主要为 COPD 和 OSAHS 均存在长期、持续性低氧及间歇性低氧加重, 之后会出现复氧, 二者交替发生会影响机体氧化平衡, 进而出现包括认知功能减退在内的一系列生理病理学损伤^[5]。本研究结果显示, COPD 组、OSAHS 组、OS 组患者 MMSE 评分、MoCA 评分低于健康对照组, OS 组患者 MMSE 评分、MoCA 评分低于 COPD 组和 OSAHS 组, 提示单纯 COPD、OSAHS 患者存在认知功能损伤, COPD-OSAHS 重叠综合征患者认知功能损伤程度更严重。

既往研究表明, NPY 可参与神经保护作用, 其中海马区、杏仁核等部位 NPY 水平变化与记忆、学习能力及认知障碍的发生发展有关^[14]。因此笔者推测血清 NPY 水平可能在评估认知障碍方面具有潜在价值。本研究结果显示, COPD 组、OSAHS 组、OS 组患者血清 NPY 水平高于健康对照组, OS 组患者血清 NPY 水平高于 COPD 组和 OSAHS 组; 有认知障碍的 COPD-OSAHS 重叠综合征患者血清 NPY 水平低于无认知障碍的 COPD-OSAHS 重叠综合征患者, 且进一步行 Pearson 相关分析结果显示, 血清 NPY 水平与 COPD-OSAHS 重叠综合征患者 MMSE 评分、MoCA 评分呈负相关, 提示血清 NPY 水平升高与 COPD-OSAHS 重叠综合征患者认知障碍发生有关, 与既往研究结果相一致^[14]。CHOI 等^[15]研究表明, 大脑海马区 NPY 水平变化早于认知障

碍发生。笔者查阅国内外相关文献分析血清 NPY 水平升高介导 COPD-OSAHS 重叠综合征患者认知障碍的可能机制如下^[16-17]：(1) 反复出现高碳酸血症和低氧血症会通过激活化学感受器而使交感神经反复兴奋，诱导大量具有缩血管活性的 NPY 进入血液循环，进而通过促使脑动脉收缩、脑血管阻力增加及脑缺血缺氧加重而导致认知障碍；(2) NPY 及其受体参与脑组织中多个与睡眠、觉醒有关的生理病理过程，而患者睡眠活动紊乱可导致 NPY 水平发生改变；(3) NPY 是一种高效缩血管物质，在促进血管收缩的同时不仅能加强其他缩血管物质的作用，还会减弱舒血管物质作用。

目前，认知障碍的病因学、流行病学及发病机制尚未完全阐明。Smad 蛋白家族是目前发现的 TGF- β 作用的唯一底物，其作为调节 TGF- β 1 受体复合物的下游蛋白，在介导细胞表面 TGF- β 1 信号传导至细胞核的过程中扮演着极为关键的角色。Smad 蛋白根据结构和功能不同分为受体调节型 Smad 蛋白（包含 Smad1、Smad2、Smad3、Smad5、Smad8）、抑制型 Smad 蛋白（包含 Smad6、Smad7）和协同型 Smad 蛋白（Smad4）。TGF- β /Smad 信号通路参与多种病理过程，包括哮喘、COPD 等疾病的气道重塑及气道高反应性、气流阻塞的病理过程。TGF- β 1 是目前发现的主要气道重塑调控因子，能通过干预气道壁胶原沉积而促进气道重塑^[6]，但必须与其受体结合才能被激活：首先通过与 T β R II 结合或与 T β R III 结合形成复合物，再被传递至 T β R II 并形成有活性的 T β R II 蛋白激酶，进而将 Smad2/3 磷酸化后与 Smad4 结合形成可对相应靶基因转录发挥调节作用的异源寡聚体复合物，通过干扰 Smad2/3 磷酸化过程而阻断 TGF- β 信号转导及 TGF- β 生物学效应，进而发挥负反馈调节作用^[18]。此外，TGF- β /Smad 信号通路的过度激活与大脑疾病的发生和发展有关。研究表明，麻醉后患者认知障碍的出现与 TGF- β /Smad 信号通路蛋白 TGF- β 1、Smad3、Smad7 水平升高有关^[19]。还有学者发现，TGF- β /Smad 信号通路的激活参与了脑梗死认知障碍的发生，其机制可能与 TGF- β 、Smad1、Smad3、Smad7 蛋白水平升高有关^[20]。本研究结果显示，COPD 组、OSAHS 组、OS 组患者血清 TGF- β 、Smad1、Smad3、Smad7 水平高于健康对照组，OS 组患者血清 TGF- β 、Smad1、Smad3、Smad7 水平高于 COPD 组和 OSAHS 组，提示 TGF- β 及其信号通道蛋白 Smad1、Smad3、Smad7 水平升高与 COPD、OSAHS 和 COPD-OSAHS 重叠综合征的发生发展有关，其可能参与气道重塑的病理过程。本研究结果还显示，有认知障碍的 COPD-OSAHS 重叠综合征患者血清 TGF- β 、Smad1、Smad3、Smad7 水平高于无认知障碍的 COPD-OSAHS 重叠综合征患者，进一步行 Pearson

相关分析结果显示，血清 TGF- β 、Smad1、Smad3、Smad7 水平均与 COPD-OSAHS 重叠综合征患者 MMSE 评分、MoCA 评分呈负相关，提示 TGF- β /Smad 信号通路中 TGF- β 、Smad1、Smad3、Smad7 大量分泌和释放可能参与 COPD-OSAHS 重叠综合征患者认知障碍的发生发展，分析其相关机制可能与 TGF- β /Smad 信号通路中 TGF- β 、Smad1、Smad3、Smad7 影响神经元增殖、分化及脑神经系统病理过程有关，但具体作用机制仍有待进一步研究。

综上所述，COPD-OSAHS 重叠综合征患者认知障碍程度重于单纯 COPD 患者、单纯 OSAHS 患者，而 COPD-OSAHS 重叠综合征患者认知障碍发生和加重与血清 NPY 水平升高及 TGF- β /Smad 信号通路参与有关；但本研究为单中心研究，且样本量较小，结果结论及血清 NPY 水平和 TGF- β /Smad 通路参与 COPD-OSAHS 重叠综合征患者认知障碍具体相关机制仍有待进一步证实、探究。

作者贡献：刘萍进行文章的构思与设计，结果分析与解释，负责撰写论文并对文章整体负责，监督管理；王丰进行研究的实施与可行性分析；孙楷进行数据收集、整理、分析；曾强负责文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

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（2017GOLD 报告）解读[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(1): 6-17. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2017.01.002.
- [2] 胡庆磊, 杜翠萍, 杨扬, 等. 上海市普陀区 20 岁以上人群阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征流行病学调查[J]. 中国耳鼻咽喉科杂志, 2017, 17(1): 49-54. DOI: 10.14166/j.issn.1671-2420.2017.01.015.
- [3] HU Q L, DU C P, YANG Y, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome in Chinese adults aged over 20 years in Putuo district of Shanghai [J]. Chinese Journal of Ophthalmology and Otorhinolaryngology, 2017, 17(1): 49-54. DOI: 10.14166/j.issn.1671-2420.2017.01.015.
- [4] 冯静, 顾晨鹏, 李敏. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征和慢性阻塞性肺疾病重叠综合征的研究进展[J]. 内科理论与实践, 2016, 11(2): 121-124. DOI: 10.16138/j.1673-6087.2016.02.014.
- [5] ANDRIANOPOULOS V, GLOECKL R, VOGIATZIS I, et al. Cognitive impairment in COPD: should cognitive evaluation be part of respiratory assessment? [J]. Breathe (Sheff), 2017, 13(1): e1-9. DOI: 10.1183/20734735.001417.
- [6] 李琦军, 邢兆国, 常军英. 神经肽 Y 在中枢神经系统中的作用[J]. 河北医科大学学报, 2016, 37(4): 484-486. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2016.04.033.
- [7] ZHENG J Y, SUN J, JI C M, et al. Selective Deletion of Apolipoprotein E in Astrocytes Ameliorates the Spatial Learning

- and Memory Deficits in Alzheimer's Disease (APP/PS1) mice by Inhibiting TGF- β /Smad2/STAT3 Signaling [J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 54: 112-132. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.03.002.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. COPD 诊治指南 (2007 年修订版) [J]. *继续医学教育*, 2007, 21 (2): 31-42. DOI: 10.3969/j.issn.1004-6763.2007.02.008.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南 (2011 年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35 (1): 9-12. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.01.007.
- [9] 周小炫, 谢敏, 陶静, 等. 简易智能精神状态检查量表的研究和应用 [J]. *中国康复医学杂志*, 2016, 31 (6): 694-696. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2016.06.019.
- [10] 李丹丹, 周建荣, 谢世麒, 等. 蒙特利尔认知评估量表用于社区老年人轻度认知障碍筛查 [J]. *护理学杂志*, 2018, 33 (15): 80-82. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2018.15.080.
- LI D D, ZHOU J R, XIE S Q, et al. Application of Montreal cognitive assessment scale in screening of mild cognitive impairment among community elderly [J]. *Journal of Nursing Science*, 2018, 33 (15): 80-82. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2018.15.080.
- [11] 谭颖, 宋氏妍, 王珺, 等. 慢性阻塞性肺疾病早期诊断方法的研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27 (7): 9-11. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.07.002.
- TAN Y, SONG S Y, WANG J, et al. Research Progress on Early Diagnostic Methods of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2019, 27 (7): 9-11. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.07.002.
- [12] 陈建鸿, 詹开宇, 张冬梅. 慢性阻塞性肺病患者认知功能障碍危险因素分析 [J]. *新乡医学院学报*, 2016, 33 (5): 391-393. DOI: 10.7683/xyxyxb.2016.05.012.
- CHEN J H, ZHAN K Y, ZHANG D M. Analysis of risk factors for cognitive dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Journal of Xinxiang Medical University*, 2016, 33 (5): 391-393. DOI: 10.7683/xyxyxb.2016.05.012.
- [13] 马腾, 韩彦青, 李东芳, 等. 持续气道正压通气治疗对阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征并轻度认知障碍患者的影响研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27 (5): 93-98. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.05.020.
- MA T, HAN Y Q, LI D F, et al. Impact of Continuous Positive Airway Pressure Ventilation on OSAHS Patients Complicated with Mild Cognitive Impairment [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2019, 27 (5): 93-98. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.05.020.
- [14] 唐旋, 杨立新, 张梅, 等. OSAHS 患者认知功能状况及其与血清神经肽 Y 水平的相关性研究 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32 (18): 1414-1417. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.18.012.
- TANG X, YANG L X, ZHANG M, et al. Cognitive status and its relationship with serum neuropeptide Y in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome [J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2018, 32 (18): 1414-1417. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.18.012.
- [15] CHOI H J, SEO E H, YI D, et al. Amyloid-independent amnesic mild cognitive impairment and serum apolipoprotein A1 levels [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2016, 24 (2): 144-153. DOI: 10.1016/j.jagp.2015.06.004.
- [16] ROBINSON S L, THIELE T E. The role of neuropeptide Y (NPY) in alcohol and drug abuse disorders [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2017, 136: 177-197. DOI: 10.1016/bs.irm.2017.06.005.
- [17] MARGULSKA A, KOZIOWSKA E, WYSOKINSKI A. Effect of clozapine dose and concentration on fasting concentration of appetite regulating peptides [J]. *Psychiatry Res*, 2018, 260: 473-477. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.12.018.
- [18] TIAN A, MA H, ZHANG R, et al. Interleukin17A promotes postoperative cognitive dysfunction by triggering β -amyloid accumulation via the transforming growth factor- β (TGF β)/smad signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (10): e0141596. DOI: 10.1371/journal.pone.0141596.
- [19] 王颖, 高晶, 石永丽, 等. 异氟烷麻醉后认知功能障碍的 TGF β /Smad 通路参与机制 [J]. *海南医学院学报*, 2015, 21 (8): 1066-1068. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20150120.004.
- WANG Y, GAO J, SHI Y L, et al. Mechanism of cognitive dysfunction induced by isoflurane mediated by activated TGF β /Smad signaling pathway [J]. *Journal of Hainan Medical University*, 2015, 21 (8): 1066-1068. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20150120.004.
- [20] 曾洪艳, 彭宇婕, 保丽玲. 普罗布考通过 TGF- β 1/Smad 2/3 通路减轻大鼠脑缺血再灌注损伤 [J]. *解剖学杂志*, 2017, 40 (3): 278-282, 291. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1633.2017.03.009.
- ZENG H Y, PENG Y J, BAO L L. Probucol attenuate cerebral ischemia reperfusion injury via TGF- β 1/Smad 2/3 pathway in rats [J]. *Chinese Journal of Anatomy*, 2017, 40 (3): 278-282, 291. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1633.2017.03.009.
- (收稿日期: 2019-10-16; 修回日期: 2019-12-27)
(本文编辑: 谢武英)