



(OSID 码)

· 论著 ·

慢性阻塞性肺疾病伴认知障碍患者同型半胱氨酸、8-羟基脱氧鸟苷酸、血清淀粉样蛋白 A 水平变化及其与认知功能的相关性研究

郭陶陶, 王晶晶, 袁文杏, 刘敏, 张向民

【摘要】 背景 慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者常伴有认知障碍,但其具体发生机制目前尚不明确,而积极寻找早期诊断COPD患者认知障碍的指标具有重要临床意义。目的 探讨COPD伴认知障碍患者同型半胱氨酸(Hcy)、8-羟基脱氧鸟苷酸(8-OHdG)、血清淀粉样蛋白A(SAA)水平变化及其与认知功能的相关性。方法 选取2017年1月—2018年3月邯郸市第二医院呼吸内科收治的COPD患者88例,根据认知功能分为认知障碍组($n=57$)和非认知障碍组($n=31$);另选取同期在本院门诊体检健康者42例作为对照组。比较三组受试者蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分, Hcy、8-OHdG、SAA水平及其mRNA相对表达量; Hcy、8-OHdG、SAA水平及其mRNA相对表达量与COPD伴认知障碍患者MoCA评分, Hcy水平及其mRNA相对表达量与COPD伴认知障碍患者8-OHdG、SAA水平及其mRNA相对表达量的相关性采用Pearson相关分析。结果 (1)认知障碍组患者视空间与执行能力、命名、注意力、语言、抽象、延迟回忆、定向力评分及MoCA总分低于非认知障碍组、对照组($P<0.05$)。(2)认知障碍组患者Hcy、8-OHdG、SAA水平及其mRNA相对表达量高于非认知障碍组、对照组($P<0.05$);非认知障碍组患者Hcy、SAA水平及其mRNA相对表达量高于对照组($P<0.05$)。(3)Pearson相关分析结果显示, Hcy、8-OHdG、SAA水平及其mRNA相对表达量与COPD伴认知障碍患者MoCA评分呈负相关(r 值分别为 -0.456 、 -0.677 、 -0.413 、 -0.477 、 -0.699 、 -0.478 , $P<0.05$); Hcy水平与COPD伴认知障碍患者8-OHdG、SAA水平呈正相关(r 值分别为 0.335 、 0.442 , $P<0.05$),且Hcy mRNA相对表达量与COPD伴认知障碍患者8-OHdG、SAA mRNA相对表达量亦呈正相关(r 值分别为 0.365 、 0.441 , $P<0.05$)。结论 COPD伴认知障碍患者Hcy、8-OHdG、SAA水平及其mRNA相对表达量明显升高,且Hcy、8-OHdG、SAA水平及其mRNA相对表达量与COPD伴认知障碍患者认知功能损伤程度呈负相关。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 认知障碍; 同型半胱氨酸; 8-羟基脱氧鸟苷酸; 血清淀粉样蛋白 A

【中图分类号】 R 563.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.01.007

郭陶陶, 王晶晶, 袁文杏, 等. 慢性阻塞性肺疾病伴认知障碍患者同型半胱氨酸、8-羟基脱氧鸟苷酸、血清淀粉样蛋白 A 水平变化及其与认知功能的相关性研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(1): 49-53, 59. [www.syxnf.net]

GUO T T, WANG J J, YUAN W X, et al. Changes of Hcy, 8-OHdG and SAA levels in COPD patients accompanied with cognitive disorder and their correlations with cognitive function [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28(1): 49-53, 59.

Changes of Hcy, 8-OHdG and SAA Levels in COPD Patients Accompanied with Cognitive Disorder and Their Correlations with Cognitive Function GUO Taotao, WANG Jingjing, YUAN Wenxing, LIU Min, ZHANG Xiangmin

Department of Respiratory Medicine, the Second Hospital of Handan, Handan 056002, China

Corresponding author: ZHANG Xiangmin, E-mail: 1056332108@qq.com

【Abstract】 **Background** COPD patients usually accompanied with cognitive disorder, but the specific mechanism is unclear so far, therefore it is of great clinical significance to actively find diagnostic indicator for early diagnosing cognitive disorder in patients with COPD. **Objective** To investigate the changes of Hcy, 8-OHdG and SAA levels in COPD patients accompanied with cognitive disorder and their correlations with cognitive function. **Methods** From January 2017 to March 2018, a total of 88 patients with COPD were selected in the Department of Respiratory Medicine, the Second Hospital of Handan, and they were divided into cognitive disorder group ($n=57$) and non-cognitive disorder group ($n=31$) according to

基金项目: 2019 年度河北省医学科学研究课题计划 (20191792)

056002 河北省邯郸市第二医院呼吸内科

通信作者: 张向民, E-mail: 1056332108@qq.com

cognitive function; a total of 42 healthy people admitted to this hospital for physical examination were selected as control group in addition. MoCA score, levels of Hcy, 8-OHdG, SAA and their relative mRNA expression quantity were compared in the three groups; Pearson correlation analysis was used to analyze the correlations of Hcy, 8-OHdG, SAA levels and their relative mRNA expression quantity with MoCA score, as well as Hcy and its relative mRNA expression quantity with 8-OHdG, SAA levels and their relative mRNA expression quantity in COPD patients accompanied with cognitive disorder. **Results** (1) Visual space and executive capability score, naming score, attention score, language score, abstract score, delayed recall score, directive force score and total MoCA score in cognitive disorder group were statistically significantly lower than those in non-cognitive disorder group and control group ($P<0.05$). (2) Levels of Hcy, 8-OHdG, SAA and their relative mRNA expression quantity in cognitive disorder group were statistically significantly higher than those in non-cognitive disorder group and control group ($P<0.05$), meanwhile levels of Hcy, SAA and their relative mRNA expression quantity in non-cognitive disorder group were statistically significantly higher than those in control group ($P<0.05$). (3) Pearson correlation analysis results showed that, Hcy, 8-OHdG, SAA and their relative mRNA expression quantity was negatively correlated with MoCA score in COPD patients accompanied with cognitive disorder, respectively (r value of -0.456 , -0.677 , -0.413 , -0.477 , -0.699 , -0.478 , $P<0.05$); Hcy level was positively correlated with 8-OHdG and SAA levels in COPD patients accompanied with cognitive disorder, respectively (r value of 0.335 , 0.442 , $P<0.05$), meanwhile relative mRNA expression quantity of Hcy was also positively correlated with relative mRNA expression quantity of 8-OHdG and SAA, respectively (r value of 0.365 , 0.441 , $P<0.05$). **Conclusion** Levels of Hcy, 8-OHdG, SAA and their relative mRNA expression quantity are significantly elevated in COPD patients accompanied with cognitive disorder, more over the above index are negatively correlated with the degree of cognitive impairment.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Cognition disorders; Homocysteine; 8-hydroxy-deoxyguanosine acid; Serum amyloid A protein

慢性阻塞性肺疾病(COPD)主要特征是慢性气流受限且呈进行性发展,主要发病原因为有害气体或颗粒进入肺部而引发的炎症反应^[1]。研究表明,COPD发生于 ≥ 40 岁人群,且发病风险随年龄增长而升高, ≥ 80 岁人群COPD发病率达28%^[2]。COPD患者不仅易并发心血管疾病、神经元损伤,且高达77%的COPD患者会出现认知障碍,但具体发生机制目前尚不明确^[3]。

同型半胱氨酸(Hcy)是含硫非必需氨基酸,血液中Hcy因受外界因素影响而升高,易累积并形成高同型半胱氨酸血症(HHcy)。研究表明,血浆Hcy水平升高者阿尔茨海默病(AD)发生风险较血浆Hcy水平未升高者增加1倍,提示Hcy在认知障碍发生过程中具有重要作用^[4]。8-羟基脱氧鸟苷酸(8-OHdG)是DNA氧化损伤的重要生物学标志物,COPD患者血清8-OHdG水平明显升高。氧化应激是引发AD的重要机制之一^[5]。血清淀粉样蛋白A(SAA)是一种急性时相蛋白,正常状态下其水平较低。研究表明,SAA不仅与COPD相关^[6],还可升高白介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素1 β (IL-1 β)等炎症因子水平,进而引发炎症反应,导致神经元丢失、脑白质损伤,并参与AD的发生发展^[7]。笔者推测Hcy、8-OHdG、SAA可能是COPD患者出现认知障碍的重要原因。本研究旨在探讨COPD伴认知障碍患者Hcy、8-OHdG、SAA水平变化及其与认知功能的相关性,为COPD患者认知障碍的早期预防和诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月—2018年3月邯郸市第二医院呼吸内科收治的COPD患者88例为COPD组,均符合《2011GOLD慢性阻塞性肺疾病全球倡议:COPD诊断、治疗与预防全球策略》^[7]中的COPD诊断标准,其中男50例,女38例;年龄39~84岁,平均年龄(65.9 ± 13.4)岁,另选取同期本院门诊体检健康者42例为对照组,其中男23例,女19例;年龄40~83岁,平均年龄(66.1 ± 12.9)岁。对照组与COPD组受试者性别($\chi^2=0.011$)、年龄($t=3.589$)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。根据认知功能将COPD患者分为认知障碍组($n=57$)和非认知障碍组($n=31$)。纳入标准:能够完成相关量表测试者;未接受过糖皮质激素治疗者。排除标准:有吸烟史、饮酒史及近期补充过叶酸和/或维生素B₁₂者;合并心、脑、血管疾病及肾功能不全、糖尿病、恶性肿瘤、老年痴呆等者。本研究经邯郸市第二医院医学伦理委员会审核批准,所有患者自愿签署知情同意书。

1.2 认知功能 采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评价所有受试者认知功能,包括视空间与执行能力、命名、注意力、语言、抽象、延迟回忆及定向力共7项,满分30分, ≥ 26 分为认知功能正常, <26 分为认知障碍。

1.3 Hcy、8-OHdG、SAA水平 所有受试者于早晨空腹状态下抽取静脉血4 ml,采用酶联免疫吸附试验检测Hcy、8-OHdG、SAA水平,试剂盒购自宁波瑞源生物

科技有限公司。

1.4 Hcy、8-OHdG、SAA mRNA 相对表达量 采用实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 检测所有受试者 Hcy、8-OHdG、SAA mRNA 表达情况。应用 Trizol 试剂盒提取总 RNA, 经匀浆、离心、与异丙醇混合、冰乙醇洗涤后采用分光光度法检测波长为 260 nm 时的 RNA 纯度和浓度, 50 °C 20 min 反转录合成 cDNA。后在 qRT-PCR 标准反应系统混合物中加入 SYBR Green PCR Master Mix (Applied Biosystems, CA, USA) 进行 PCR 扩增, 扩增系统为 ABI 7500 Fast Real-Time PCR, 扩增总体积为 20 μ l, 其中基因引物 0.4 μ l、cDNA 1 μ l、3 mmol/L MgCl₂ 2.4 μ l、SYBGreen 10 μ l、蒸馏水 6.2 μ l, 共 40 个热循环。Hcy、8-OHdG、SAA 及 β -actin 引物序列和扩增条件见表 1, 其中 β -actin 为内参基因, 采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 方法计算目的蛋白 mRNA 相对表达量, 每组实验重复 3 次取平均值。

表 1 Hcy、8-OHdG、SAA 及 β -actin 引物序列和扩增条件

Table 1 Primers sequence and amplification conditions of Hcy, 8-OHdG, SAA and β -actin

基因	引物序列	扩增长度 (bp)	退火温度 (°C)
Hcy	上游: 5'-CTGTCTGGCAGTTGAAACC-3' 下游: 5'-TGCTGCTCAGTTGTGGCTTC-3'	234	53
8-OHdG	上游: 5'-CTGGCACCTACACGTC-3' 下游: 5'-AGCATAAGGTCCACAGG-3'	94	89
SAA	上游: 5'-CAATCACTTCCGACCTGCTG-3' 下游: 5'-GCTTGTATCCCTGCCCTGA-3'	104	60
β -actin	上游: 5'-GACATCCAGATGCTGCTGAAGC-3' 下游: 5'-TGTCTATGAGAGACCTGCCAGC-3'	148	86

注: Hcy=同型半胱氨酸, 8-OHdG=8-羟基脱氧鸟苷酸, SAA=血清淀粉样蛋白 A

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用两独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 q 检验; 计数资料分析采用 χ^2 检验; Hcy、8-OHdG、SAA 水平及其 mRNA 相对表达量与 COPD 伴认知障碍患者 MoCA 评分, Hcy 水平与 COPD 伴认知障碍患者 8-OHdG、SAA 水平及 Hcy mRNA 相对

表达量与 COPD 伴认知障碍患者 8-OHdG、SAA mRNA 相对表达量的相关性分析采用 Pearson 相关。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MoCA 评分 三组受试者视空间与执行能力、命名、注意力、语言、抽象、延迟回忆、定向力评分及 MoCA 总分比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 认知障碍组患者视空间与执行能力、命名、注意力、语言、抽象、延迟回忆、定向力评分及 MoCA 总分低于非认知障碍组、对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

2.2 Hcy、8-OHdG、SAA 水平 三组受试者 Hcy、8-OHdG、SAA 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 认知障碍组患者 Hcy、8-OHdG、SAA 水平高于非认知障碍组、对照组, 非认知障碍组患者 Hcy、SAA 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

2.3 Hcy、8-OHdG、SAA mRNA 相对表达量 三组受试者 Hcy、8-OHdG、SAA mRNA 相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 认知障碍组患者 Hcy、8-OHdG、SAA mRNA 相对表达量高于非认知障碍组、对照组, 非认知障碍组患者 Hcy、SAA mRNA 相对表达量高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 4)。

表 3 三组受试者 Hcy、8-OHdG、SAA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of Hcy, 8-OHdG and SAA levels in the three groups

组别	例数	Hcy (mmol/L)	8-OHdG (μ g/L)	SAA (mmol/L)
对照组	42	13.25 $\pm$ 1.21	11.25 $\pm$ 1.58	45.78 $\pm$ 15.22
非认知障碍组	31	16.22 $\pm$ 2.05 ^a	12.25 $\pm$ 1.02	75.52 $\pm$ 10.84 ^a
认知障碍组	57	19.98 $\pm$ 1.02 ^{ab}	19.99 $\pm$ 1.21 ^{ab}	90.32 $\pm$ 16.55 ^{ab}
F 值		4.006	4.092	4.297
P 值		0.028	0.026	0.021

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与非认知障碍组比较, ^b $P < 0.05$

2.4 相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示, Hcy、8-OHdG、SAA 水平及其 mRNA 相对表达量与 COPD 伴认知障碍患者 MoCA 评分呈负相关 (r 值分别为 -0.456、-0.677、-0.413、-0.477、-0.699、-0.478, $P < 0.05$, 见图 1、2); Hcy 水平与 COPD 伴认知障碍患

表 2 三组受试者 MoCA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 2 Comparison of MoCA score in the three groups

组别	例数	视空间与执行能力	命名	注意力	语言	抽象	延迟回忆	定向力	总分
对照组	42	3.85 $\pm$ 1.20 ^a	2.96 $\pm$ 0.38 ^a	5.93 $\pm$ 1.02 ^a	2.94 $\pm$ 0.58 ^a	1.99 $\pm$ 0.39 ^a	3.54 $\pm$ 1.32 ^a	5.99 $\pm$ 1.63 ^a	27.36 $\pm$ 1.01 ^a
非认知障碍组	31	3.64 $\pm$ 1.00 ^a	2.68 $\pm$ 0.42 ^a	5.83 $\pm$ 1.12 ^a	2.96 $\pm$ 0.89 ^a	1.77 $\pm$ 0.48 ^a	3.25 $\pm$ 0.45 ^a	5.91 $\pm$ 1.44 ^a	26.15 $\pm$ 0.81 ^a
认知障碍组	57	1.58 $\pm$ 0.82	1.66 $\pm$ 0.37	2.76 $\pm$ 0.68	1.95 $\pm$ 0.38	1.31 $\pm$ 0.21	1.66 $\pm$ 0.28	4.23 $\pm$ 1.12	15.15 $\pm$ 0.66
F 值		4.350	3.826	4.522	3.626	3.285	4.565	3.543	3.701
P 值		0.018	0.032	0.016	0.037	0.045	0.015	0.041	0.035

注: 与认知障碍组比较, ^a $P < 0.05$

表4 三组受试者 Hcy、8-OHdG、SAA mRNA 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of relative mRNA expression quantity of Hcy, 8-OHdG and SAA in the three groups

组别	例数	Hcy	8-OHdG	SAA
对照组	42	0.326 ± 0.028	0.316 ± 0.029	0.422 ± 0.030
非认知障碍组	31	0.488 ± 0.032 ^a	0.359 ± 0.028	0.715 ± 0.024 ^a
认知障碍组	57	0.625 ± 0.031 ^{ab}	0.587 ± 0.025 ^{ab}	0.896 ± 0.022 ^{ab}
F 值		3.869	3.701	3.785
P 值		0.031	0.035	0.033

注：与对照组比较，^a $P < 0.05$ ；与非认知障碍组比较，^b $P < 0.05$

者 8-OHdG、SAA 水平呈正相关(r 值分别为 0.335、0.442, $P < 0.05$, 见图 3), 且 Hcy mRNA 相对表达量与 8-OHdG、SAA mRNA 相对表达量亦呈正相关(r 值分别为 0.365、0.441, $P < 0.05$, 见图 4)。

3 讨论

COPD 是一种免疫介导的炎症疾病, 常伴发其他多种疾病, 如心血管疾病、骨骼功能障碍等, 目前已成为影响全球居民身体健康的疾病之一^[8]。COPD 可导致视空间与执行能力减弱、注意力急剧下降、语言能力消退、抽象及延迟回忆淡化等认知障碍^[3, 9], 但目前其具体机制并不明确。研究表明, 缺氧及高碳酸血症引发脑内代谢紊乱、神经功能损伤可能是 COPD 患者发生认知障碍的重要原因之一^[10]。此外, 多种分子通路如炎症机制和氧化应激反应及相关因子也被认为是影响认知功能的潜在原因^[5, 11]。

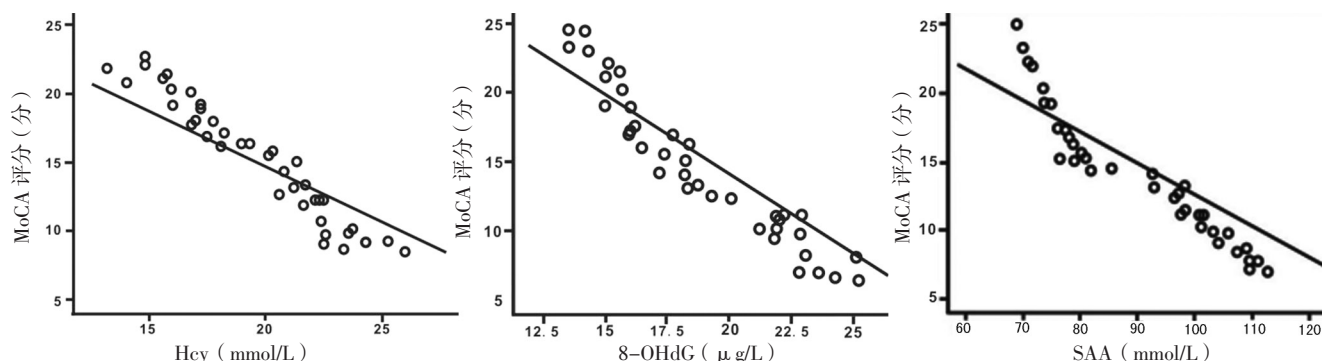
已有研究表明, HHcy 是脑卒中、认知障碍、AD 等脑功能老化性疾病的危险因素^[12]。而 Hcy 不仅可通过诱导淀粉样蛋白沉积及 Tau 蛋白过磷酸化诱发 AD, 还可诱导炎症和黏附因子聚集^[13]。Hcy 氧化产生的自由基和过氧化氢(H_2O_2)可导致脑部缺血及缺氧, 抑制神经传导, 导致认知功能损伤^[14]。本研究结果显示, 认知障碍组患者 Hcy 水平及其 mRNA 相对表达量高于对

照组、非认知障碍组, 非认知障碍组患者 Hcy 水平及其 mRNA 相对表达量高于对照组; Hcy 水平及其 mRNA 相对表达量与 COPD 伴认知障碍患者 MoCA 评分呈负相关, 表明 Hcy 与 COPD 患者认知障碍有关, 且 Hcy 水平越高则患者认知功能损伤越严重。

COPD 患者常出现氧化应激反应, 而 8-OHdG 不仅是机体氧化应激反应的重要生物学标志物, 还是机体代谢和修复能力下降的重要标志。当机体出现氧化应激反应时会产生大量活性氧, 后者可通过毒性作用而损伤周围组织活细胞, 进而导致 DNA 损伤、细胞凋亡。研究表明, AD 患者大脑细胞核中 8-OHdG 水平明显升高^[5]。本研究结果显示, 认知障碍组患者 8-OHdG 水平及其 mRNA 相对表达量高于对照组、非认知障碍组, 8-OHdG 水平及其 mRNA 相对表达量与 COPD 伴认知障碍患者 MoCA 评分呈负相关, 提示 COPD 伴认知障碍患者 8-OHdG 水平较高, 且 8-OHdG 水平越高患者认知损伤程度越严重。

COPD 患者常表现出全身性炎症反应^[15]。IL-6、TNF- α 、白介素 10 (IL-10) 等是常见的炎症因子, 研究表明, 上述炎症因子不仅在 COPD 患者器官功能障碍中发挥重要作用, 还参与了 AD 的发病过程^[11]。SAA 在大脑中积聚过多可导致机体炎症因子水平升高, 进而引发脑细胞炎症反应。研究表明, AD 患者 SAA 水平明显升高^[7], 提示 SAA 可通过调控炎症反应而导致认知障碍。本研究结果显示, 认知障碍组患者 SAA 水平及其 mRNA 相对表达量高于对照组、非认知障碍组, SAA 水平及其 mRNA 相对表达量与 COPD 伴认知障碍患者 MoCA 评分呈负相关, 与上述研究结果相似。

有研究表明, COPD 患者 Hcy 水平升高的同时一些炎症因子如 C 反应蛋白 (CRP) 也会发生活化, 提示 Hcy 可能通过调控炎症反应而参与 COPD 发生发展^[16]。此外, Hcy 水平升高还可促进机体发生氧化应激反应, 导致 8-OHdG 水平升高^[17]。本研究结果显示, Hcy 水平及其 mRNA 相对表达量与 COPD 伴认知障碍患者 8-OHdG、



注：MoCA= 蒙特利尔认知评估量表, Hcy= 同型半胱氨酸, 8-OHdG=8- 羟基脱氧鸟苷酸, SAA= 血清淀粉样蛋白 A

图1 Hcy、8-OHdG、SAA 水平与 COPD 伴认知障碍患者 MoCA 评分相关性的散点图

Figure 1 Scatter plots for correlations of Hcy, 8-OHdG and SAA levels with MoCA score in COPD patients accompanied with cognitive disorder

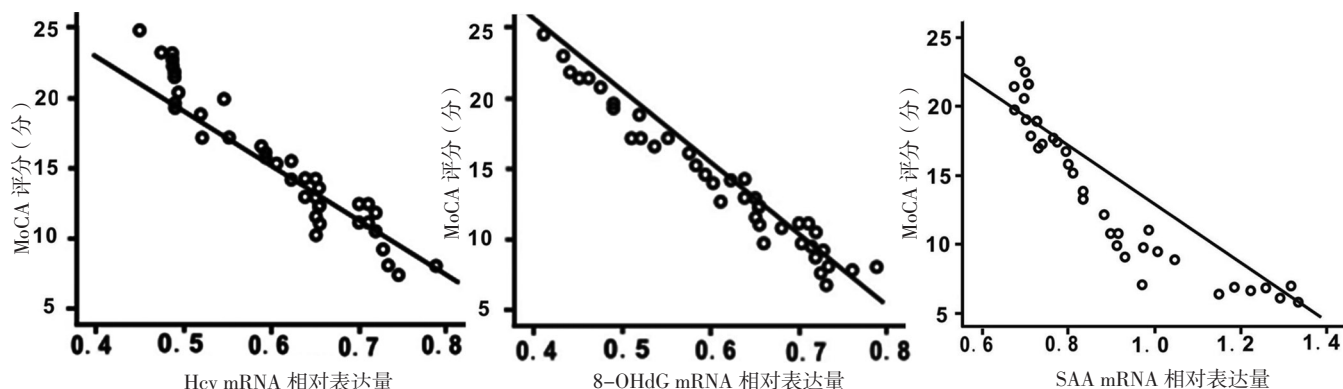


图2 Hcy、8-OHdG、SAA mRNA 相对表达量与 COPD 伴认知障碍患者 MoCA 评分相关性的散点图

Figure 2 Scatter plots for correlations of relative mRNA expression quantity of Hcy, 8-OHdG and SAA with MoCA score in COPD patients accompanied with cognitive disorder

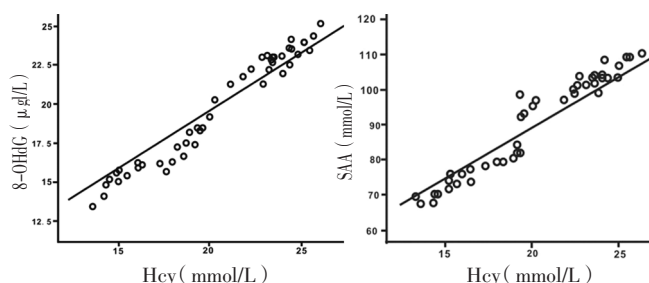


图3 Hcy 水平与 COPD 伴认知障碍患者 8-OHdG、SAA 水平相关性的散点图

Figure 3 Scatter plots for correlations of Hcy with 8-OHdG and SAA in COPD patients accompanied with cognitive disorder

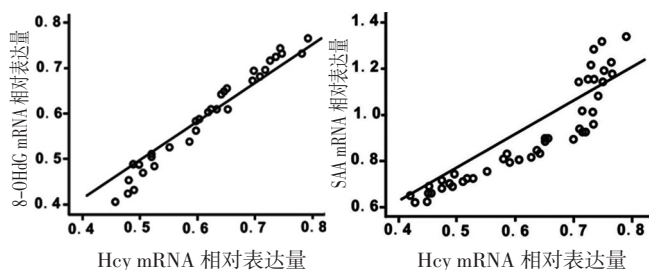


图4 Hcy mRNA 相对表达量与 COPD 伴认知障碍患者 8-OHdG、SAA mRNA 相对表达量相关性的散点图

Figure 4 Scatter plots for relative mRNA expression quantity of Hcy with relative mRNA expression quantity of 8-OHdG and SAA in COPD patients accompanied with cognitive disorder

SAA 水平及其 mRNA 均呈正相关,提示 8-OHdG、SAA 可作为 Hcy 下游调控因子在 COPD 患者认知障碍中发挥作用,但其具体机制仍有待进一步探讨。

综上所述, COPD 伴认知障碍患者 Hcy、8-OHdG、SAA 水平及其 mRNA 相对表达量明显升高,且 Hcy、8-OHdG、SAA 水平及其 mRNA 相对表达量与 COPD 伴认知障碍患者认知功能损伤程度呈负相关。

作者贡献: 郭陶陶进行文章的构思与设计并撰写论

文;王晶晶进行研究的实施与可行性分析;袁文杏进行数据收集、整理;刘敏进行统计学处理、结果分析与解释;张向民进行论文修订;郭陶陶、张向民负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] PAUWELS R A, RABE K F. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. *Lancet*, 2004, 364 (9434): 613-620. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16855-4.
- [2] GERSHON A S, WANG C, GUAN J, et al. Identifying individuals with physician diagnosed COPD in health administrative databases [J]. *COPD*, 2009, 6 (5): 388-394. DOI: 10.1080/15412550903140865.
- [3] DODD J W, GETOV S V, JONES P W. Cognitive function in COPD [J]. *Eur Respir J*, 2010, 35 (4): 913-922. DOI: 10.1183/09031936.00125109.
- [4] HU Q, TENG W, LI J, et al. Homocysteine and Alzheimer's disease: evidence for a causal link from Mendelian randomization [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 52 (2): 747-756. DOI: 10.3233/JAD-150977.
- [5] NAKAJIMA H, UNODA K, ITO T, et al. The relation of urinary 8-OHdG, a marker of oxidative stress to DNA, and clinical outcomes for ischemic stroke [J]. *Open Neurol J*, 2012, 6: 51-57. DOI: 10.2174/1874205X01206010051.
- [6] SMITH D J, YERKOVICH S T, TOWERS M A, et al. Reduced soluble receptor for advanced glycation end-products in COPD [J]. *Eur Respir J*, 2011, 37 (3): 516-522. DOI: 10.1183/09031936.00029310.
- [7] CHUNG T F, SIPE J D, MCKEE A, et al. Serum amyloid A in Alzheimer's disease brain is predominantly localized to myelin sheaths and axonal membrane [J]. *Amyloid*, 2000, 7 (2): 105-110. DOI: 10.3109/13506120009146246.

(下转第 59 页)

- fication of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291 (4): H1731-1737. DOI: 10.1152/ajpheart.00336.2006.
- [14] 叶静, 陆友金, 赵卉. 70 例肺栓塞的临床特征分析 [J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24 (3): 393-396. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2019.03.002.
- YE J, LU Y J, ZHAO H. Clinical features of 70 patients with pulmonary embolism [J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2019, 24 (3): 393-396. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2019.03.002.
- [15] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 右心衰竭诊断和治疗中国专家共识 [J]. *中华心血管病杂志*, 2012, 40 (6): 449-461. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2012.06.001.
- [16] SHAHRIAR Z, STEPHAN R, SHWETA M, et al. Could the number of CT angiograms be reduced in emergency department patients suspected of pulmonary embolism? [J]. *World J Emerg Med*, 2012, 3 (3): 172-176. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2012.03.002.
- [17] 徐燕. 纤维蛋白原和 D-二聚体检测在肺栓塞诊断中的应用研究 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4 (84): 16477, 16479. DOI: 10.3877/j.issn.2095-8242.2017.84.021.
- [18] 范译. 下肢深静脉联合腹部大血管彩超诊断深静脉血栓的临床效果 [J]. *智慧健康*, 2017, 3 (16): 5-6. DOI: 10.19335/j.cnki.2096-1219.2017.16.03.
- FAN Y. Clinical Effect of Deep Vein Combined with Abdominal Large Blood Vessel Ultrasonography in the Diagnosis of Deep Venous Thrombosis [J]. *Smart Healthcare*, 2017, 3 (16): 5-6. DOI: 10.19335/j.cnki.2096-1219.2017.16.03.
- [19] 陈斌, 来永飞. 超声心动图与外周血管超声诊断肺栓塞的临床价值分析 [J]. *医学影像学杂志*, 2013, 23 (11): 1800-1802.
- CHEN B, LAI Y F. Ultrasonic and the clinical value of peripheral vascular ultrasound in the diagnosis of pulmonary embolism [J]. *Journal of Medical Imaging*, 2013, 23 (11): 1800-1802.
- [20] ROY P M, COLOMBET I, DURIEUX P, et al. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism [J]. *BMJ*, 2005, 331 (7511): 259. DOI: 10.1136/bmj.331.7511.259.
- (收稿日期: 2019-07-23; 修回日期: 2019-11-29)
(本文编辑: 李越娜)

(上接第 53 页)

- [8] SEEMUNGAL T A, LUN J C, DAVIS G, et al. Plasma homocysteine is elevated in COPD patients and is related to COPD severity [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2007, 2 (3): 313-321. DOI: 10.2147/copd.s2147.
- [9] LI J, HUANG Y, FEI G H. The evaluation of cognitive impairment and relevant factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Respiration*, 2013, 85 (2): 98-105. DOI: 10.1159/000342970.
- [10] BOZINOVSKI S, HUTCHINSON A, THOMPSON M, et al. Serum amyloid A is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177 (3): 269-278. DOI: 10.1164/rccm.200705-678OC.
- [11] GALIMBERTI D, SCHOONENBOOM N, SCARPINI E, et al. Chemokines in serum and cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients [J]. *Ann Neurol*, 2003, 53 (4): 547-548. DOI: 10.1002/ana.10531.
- [12] LI J G, CHU J, BARRERO C, et al. Homocysteine exacerbates β -amyloid pathology, tau pathology, and cognitive deficit in a mouse model of Alzheimer disease with plaques and tangles [J]. *Ann Neurol*, 2014, 75 (6): 851-863. DOI: 10.1002/ana.24145.
- [13] HU H, WANG C, JIN Y, et al. Alpha-lipoic acid defends homocysteine-induced endoplasmic reticulum and oxidative stress in HAECs [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2016, 80: 63-72. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.02.022.
- [14] ALSHAIKH B, SCHALL J I, MAQBOOL A, et al. Choline supplementation alters some amino acid concentrations with no change in homocysteine in children with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency [J]. *Nutr Res*, 2016, 36 (5): 418-429. DOI: 10.1016/j.nutres.2015.12.014.
- [15] GARCIA-RIO F, MIRAVITLES M, SORIANO J B, et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study [J]. *Respir Res*, 2010, 11: 63. DOI: 10.1186/1465-9921-11-63.
- [16] RAVAGLIA G, FORTI P, MAIOLI F, et al. Plasma homocysteine and inflammation in elderly patients with cardiovascular disease and dementia [J]. *Exp Gerontol*, 2004, 39 (3): 443-450. DOI: 10.1016/j.exger.2003.11.005.
- [17] CHEN S, DONG Z, ZHAO Y, et al. Homocysteine induces mitochondrial dysfunction involving the crosstalk between oxidative stress and mitochondrial pSTAT3 in rat ischemic brain [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 6932. DOI: 10.1038/s41598-017-07112-z.
- (收稿日期: 2019-08-06; 修回日期: 2019-11-22)
(本文编辑: 刘新蒙)