

认知功能评价工具在慢性阻塞性肺疾病中的应用进展*

段宏霞¹ 刘沁欣¹ 赵仙丽¹ 连安贝¹ 庄敏^{1,2} 吴卫兵³ 刘晓丹^{1,4}

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以持续呼吸道症状和气流受限为主要表现特征的多系统性疾病^[1]。轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)是COPD患者常见并发症之一,是一种介于正常认知与失智(痴呆)之间的危险过渡状态^[2]。在COPD患者中,患MCI的人数是健康人群中人数的1.4倍^[3]。这严重影响患者疾病自我管理、心理状况以及生活质量,甚至可能导致COPD疾病严重程度的潜在误诊及肺康复计划的实施不佳,造成COPD住院率与死亡率的增加,给社会和家庭带来沉重的负担^[4-7]。因此,COPD患者MCI的早期识别、诊断及防治具有十分重要的意义。

目前,运用在COPD患者中的MCI诊断工具多样且诊断敏感性不同,导致患病率和疾病特点无法明确,阻碍治疗师进一步为患者制订防治手段^[8-11]。这提示,确立适合于COPD患者的有效、敏感、便捷、统一的认知功能评价工具是十分迫切的。这有助于COPD继发MCI疾病的早期发现,明确疾病表现特点,针对性设计干预方法并考虑到患者的肺康复方案中,增强患者疾病管理,提高患者生活质量。

本文内容主要综述各认知功能评价工具的特点及在COPD患者中的应用价值,为临床及科研工作者提供参考。

1 COPD与MCI

COPD是MCI发生的独立危险因素。越来越多的证据表明肺功能障碍造成的缺氧是老年COPD患者发生MCI的主要原因^[12-13]。发生机制尚不明确,可能为长期缺氧产生氧自由基,出现炎症反应,影响神经递质(乙酰胆碱)合成与代谢,发生神经胶质细胞活化,损害神经元,导致脑部结构和功能发生改变引起认知障碍^[14-16]。也有研究显示,非低氧血症COPD患者也表现出较明显的MCI^[17]。可能的影响因素包括:年龄、病程、疾病严重程度、高碳酸血症、吸烟情况以及老年血管疾病等^[18-20]。

多项横向研究(不同样本和认知功能评价工具)确定COPD患者认知障碍的患病率在17.0%—56.7%,明显高于健

康对照者12.0%—16.7%^[21]。一项前瞻性研究发现COPD患者发生非遗忘型MCI的风险显著增高83%,提示COPD继发MCI的表现形式不同于正常老龄化MCI,以非遗忘型MCI为主^[18,22]。疾病受损领域主要表现在注意、记忆、执行功能及语言能力方面^[12,22]。有研究认为,COPD早期阶段主要表现为注意与信息处理速度损害,随着疾病加重,出现记忆功能与语言方面的损害^[23]。然而,目前相关研究相对较少,且评价工具多样,疾病表现特点还需更有质量的研究来进一步探索。

2 认知功能评价工具

认知功能是一个复杂的概念,涉及内容广泛。认知功能的评价方法现主要有三类:神经心理学、神经电生理学及神经影像学。神经心理学以量表为主,操作过程简单、数据易于处理是其主要特点;神经电生理学以事件相关电位为主,客观性强、敏感性高是其主要特点;神经影像学以脑成像技术为主,定量计算、定量分析是其主要特点。每种评价工具的内容可能是整体认知功能或是其中一个或多个认知特定域。临床中,常根据评价目的选择某一评价工具或者组合使用。

2.1 神经心理学评价

神经心理学评价方法基于脑—行为的关系,通过测试患者的行为表现间接反映大脑功能,该方法在临床上可为脑部病变的定位、定性及早期诊断提供有价值的信息^[24-25]。测试方法主要分为两种:①针对整体认知功能的全面评价,常见的有简易智力状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)、认知障碍简明评价量表(brief cognitive impairment rating scale, Cog-12)、快速认知筛查量表(rapid cognitive screen test, RCS);②针对各种认知特定域的单项评价,常见的有注意—数字广度测验、注意网络测试、持续作业任务、记忆—韦氏记忆量表、临床记忆量表、Rivermead行为记忆量表、执行功能—连线测验、Stroop色词测验、威斯康辛卡片分类测验。

2.2 神经电生理学检查

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2023.04.020

*基金项目:国家自然科学基金项目(81902307,82072551)

1 上海中医药大学康复医学院,上海市,201203; 2 复旦大学附属华山医院康复医学科; 3 上海体育学院运动科学学院; 4 通讯作者
第一作者简介:段宏霞,女,硕士研究生; 收稿日期:2020-12-21

MCI的神经电生理学研究包括事件相关电位(event-related potential,ERP)、诱发电位和脑电图,其中ERP的研究比较广泛和深入^[26]。ERP通过有意地赋予刺激以特殊的心理意义,利用多个或多样的刺激引起相应的脑电位,刺激模式包括听觉、视觉、嗅觉和计算等^[27]。其中P300是ERP研究的一个重要成分,已在认知神经科学领域得到越来越多的认可,可作为早期MCI诊断的重要辅助工具。P300为ERP晚期成分的第三个正波P3,在300ms左右出现;反映大脑对信息的初步认知加工,是一个复合的波形,包含来源于额叶工作记忆的早期注意过程(P3a),继而是注意力驱动的刺激信号传至额叶和顶叶,产生P3b,它与记忆、认知、计算、理解、判断和推理有关,可以为MCI的确诊提供神经电生理依据^[28]。

然而,P300的特异性较差。P300波幅降低或潜伏期延长并非特异出现在MCI患者中,其他神经心理障碍性疾病也可出现类似的P300改变。如双相情感障碍、精神分裂症以及血管性痴呆、路易体痴呆等^[29-31]。因此,在应用P300评价认知功能时,建议联合特异性较高的其他工具使用。

2.3 神经影像学检查

神经影像学技术在MCI的诊断中具有显著的临床应用价值,可以反映脑组织形态学的改变与脑功能的异常,有助于MCI的早期识别和转归预测^[32]。其中,结构性磁共振成像已经被广泛应用于临床对失智(痴呆)的诊断中,通过基于体素的形态学测量方法对脑结构影像进行分析,能定量精确计算局部脑信号和体积的改变,反映实际组织学损伤及神经元丢失。功能性磁共振成像可反映大脑血氧水平依赖信号的自发活动,目前静息态fMRI数据的处理方法主要包括低频振幅、局部一致性分析、功能连接等。弥散张量成像是目前唯一的可无创显示活体大脑白质纤维束结构损害的技术,可用于定量分析脑白质纤维束的完整性。磁共振波谱是一种无创伤检测生化代谢的技术,可从代谢角度在脑发生形态学

改变之前评价脑损伤情况。以上神经影像学技术操作方便,重复性好,客观性强,便于MCI的早期诊断及神经机制的研究。

3 认知功能评价工具在COPD患者中的应用

有关COPD患者认知功能的相关研究越来越多,主要集中在COPD患者MCI患病率、疾病特点、影响因素、预测因子及认知康复方面,准确评价是其中关键。COPD患者MCI表现特点可能不同于正常老龄化MCI,故在选择和应用评价工具之前,了解各评价工具在COPD患者中的应用现状是极有必要的。

3.1 神经心理学应用

经验证,MoCA对COPD患者MCI的筛查效力优于MMSE(表1)。Villeneuve等对52例老年中重度COPD患者和50例正常老年人进行神经心理学全面测评,结果显示MMSE筛查界值为27分(<27)时,敏感性与特异性分别为31.0%、97.0%,诊断正确率73.0%;MoCA筛查界值为26分(<26)时,敏感性与特异性分别为81.0%、72.0%,诊断正确率76.0%^[18]。国内学者也得出类似的结果,葛洁明等以87例老年COPD患者为研究对象:MMSE(<27)敏感性为76.3%,特异性为72.5%,Kappa值为0.536;MoCA(<26)敏感性为100.0%,特异性为95.0%,Kappa值为0.954^[33]。周辰等以41例老年COPD患者为研究对象:MMSE(<27)敏感性为53.8%,特异性为100.0%,Kappa值为0.538;MoCA(<26)敏感性为100.0%,特异性为76.9%,Kappa值为0.769;MoCA临床诊断MCI一致性更好^[34]。Harun K等^[35]采用MoCA和MMSE评价有无长期氧疗的COPD患者的认知功能,发现MoCA敏感性和诊断效力更高。汪春荣等对60例MMSE得分正常的COPD患者进行MoCA评价,发现同一测试分项,MoCA内容难度明显增大,且在MMSE得分正常者中仍可出

表1 整体认知功能评价量表在COPD中的应用文献表

文献	COPD病例 (例)	采用量表	筛查阈值 (分)	敏感性 (%)	特异性 (%)	诊断正确率 (%)	诊断Kappa值	AUC
Villeneuve,et al.(2012) ^[18]	52	MMSE	30	88.0	28.0	49.0	-	-
			27	31.0	97.0	73.0	-	-
		MoCA	26	81.0	72.0	76.0	-	-
			23	44.0	93.0	76.0	-	-
葛洁明,等.(2016) ^[33]	87	MMSE	27	76.3	72.5	-	0.536	-
		MoCA	26	100.0	95.0	-	0.954	-
周辰,等.(2014) ^[34]	41	MMSE	27	53.8	100.0	-	0.538	-
		MoCA	26	100.0	76.9	-	0.769	-
周辰,等.(2017) ^[37]	59	MoCA	25	94.1	85.7	-	-	0.964
		Cog-12	6	82.4	78.6	-	-	0.884
		MMSE	28	76.5	78.6	-	-	0.911
Charbek E,et al.(2019) ^[9]	106	RCS	8	-	-	-	-	-

注释:MMSE: 简易智力状态检查量表,MoCA: 蒙特利尔认知评估量表,Cog-12: 认知障碍简明评价量表,RCS: 快速认知筛查量表,AUC: 为ROC曲线下面积,反映各评价工具对COPD患者MCI的筛查效力。

现 MoCA 得分异常者^[36]。众多研究证实 MoCA 较 MMSE 敏感,MoCA 筛查 COPD 患者 MCI 的效力优于 MMSE;且根据以上研究结果,建议 25—26 分为 MoCA 筛查界值。

关于 Cog-12 对 COPD 患者认知功能的筛查效力的研究仅有一项,周辰等分别采用 MoCA、Cog-12、MMSE 对 COPD 患者认知功能进行评价,MoCA 最佳筛查界值为 25 分,敏感性为 94.1%,特异性为 85.7%;MMSE 最佳筛查界值为 28 分,敏感性为 76.5%,特异性为 78.6%;Cog-12 最佳筛查界值为 6 分,敏感性为 82.4%,特异性为 78.6%。研究结果认为 MoCA 对 COPD 患者 MCI 筛查效力最佳,Cog-12 次之,MMSE 最差^[37]。但尚无法对 Cog-12 效能妄下结论,还需要更多的研究来证实。

关于 RCS 与其他认知评价量表在 COPD 患者中认知功能筛查效力的比较研究还较缺乏。仅有一项研究建议将 RCS 作为 COPD 患者常规管理的内容:Charbek E^[9]将 RCS 用于评价 COPD 患者认知功能,发现失智(痴呆)和 MCI 的患病率分别为 33.9%与 31.1%,认为 RCS 可以有效可靠地识别 COPD 患者的 CI。

除以上简易评价量表外,还有其他神经心理学评价工具被应用在 COPD 中。中枢神经系统功能检测是一项基于计算机的简短认知功能测试方法,耗时 30—40min,包括记忆力、精神运动速度、处理速度、反应时间、复杂注意力、认知灵活性和执行功能共 7 项内容。Carlijn C 等^[38]采用荷兰翻译版对 205 例 COPD 患者的认知功能进行评价,结果发现,COPD 患者的各项得分均显著低于同龄健康人,部分项目测试结果与个人计算机经验有关,结论认为中枢神经系统功能检测在 COPD 中具有可行性,对于缺乏计算机经验的患者应谨慎分析表现。

注意功能方面,数字广度测验是最为常用便捷的传统测验,仅耗时 5min,相关应用研究显示 COPD 患者注意力明显受损,测验得分明显低于正常同龄人^[39-40]。注意网络测试对 COPD 患者注意力有较好的敏感性,其复杂的指导语和评估过程需要一定的理解能力和执行能力,因此较适合 MCI 临床早期的 COPD 患者。Klein M 等^[41]使用注意网络测试评价 60 例 COPD 患者的注意功能,发现 COPD 患者总体反应时增加,尤其是警觉与定向分测试的反应时明显增加。此外,还有另外一项研究也采用注意网络测试发现稳定期 COPD 患者的准确性降低,其中定向分测试的反应时明显增加^[42]。另外,持续作业任务评价持续注意功能的特异性仍不确定,且测试参数灵活性大,不同研究小组之间的结果无法进行比较,因此尚未广泛用于 COPD 中。现仅有张小梅等人使用,其设计了以 26 个英文字母为刺激的 GO/NO-GO 试验进行 COPD 患者持续注意功能研究,结果表明 COPD 组与对照组在错误数方面有明显差异^[43]。

记忆功能方面,临床记忆量表与 Rivermead 行为记忆量表已有应用。Rivermead 行为记忆量表在 COPD 患者中的应用最为常见,该量表着眼于日常生活环境的记忆,被认为是适用于 MCI 患者的生态有效的情景记忆评价工具^[44-46];内容包括回忆姓名、立即回忆路线、回忆被藏物品、图片再认等 12 项分测验,耗时 30min;李海波等采用该量表分析 COPD 患者记忆受损情况,结果显示 COPD 患者除了回忆预约和立即回忆路线两项内容,其余 10 项分数均表现出明显降低^[47]。王素娟、陈桂芝、张新平等人也应用该量表研究 COPD 患者的记忆功能情况^[48-50]。另外,Rivermead 行为记忆量表也已经被运用于评价 COPD 患者治疗前后记忆功能的变化^[51]。临床记忆量表主要评定近事记忆和学习能力,内容包括联想学习、指向记忆、无意义图形再认、图像自由回忆、人像特点联系回忆共 5 项分测验,耗时 40min。该量表包含有复测相关性达 0.85 的甲、乙两套平行量表,可适用于不同文化程度的人群^[52]。邢青峰等采用临床记忆量表发现 COPD 呼吸衰竭患者联想学习、指向记忆、无意义图形再认、图像自由回忆、人像特点联系回忆等指标较非呼吸衰竭患者均减低^[53]。但该量表的敏感性与特异性还有待进一步研究。

执行功能方面,连线测验在 COPD 患者中的应用最为常见。该测验具有良好的结构效度与重测信度^[54-55],其中 A 部分可反映处理速度和认知灵活性,B 部分可反映工作记忆和任务转换能力^[56-57],两者结合对早期执行功能改变的发现有一定的敏感性^[58-59]。目前,有不少文献将连线测验中文版用于 COPD 患者执行功能的评价^[39,60],也有学者认为该测验可用于 COPD 患者 MCI 的筛查,有助于 MCI 早期识别^[61-62]。此外,Stroop 色词测验主要检测的是执行功能中的反应抑制成分,现有许多变异版本,我国较多使用的为 3 张卡片,每张 50 字、4 种颜色的中等难度中文版,该测试需借助计算机软件,受文化程度的影响,耗时 15min^[40]。郭起浩等^[63]研究表明卡片 C 以 39 个阅读正确数为界值,识别失智的敏感性为 80.4%,特异性为 86.2%,表明对失智有很好的预测作用。少数研究已采用 Stroop 色词测验评价 COPD 患者的执行功能,但还未有在老年 COPD 患者中应用信效度的报道^[63,64]。还有,威斯康辛卡片分类测验是目前国际上使用最为广泛的执行功能神经心理测试,可反映执行功能的多个方面,如计划、抑制、工作记忆、任务转换和认知灵活性^[65],对评价人员和数据分析人员有较高的要求。现仅有 1 篇关于威斯康辛卡片分类测验在 COPD 中应用的文献:研究对象为 47 例重度 COPD 患者,采用该测验发现超过 31%的患者未能达到预期类别数量,而这些个人中超过 23%的患者表现出持续性错误数和总错误数的增加^[66]。未来研究应验证 Stroop 色词测验和威斯康辛卡片分类测验在 COPD 患者中的敏感性和特异性,明确各量表在 COPD 继发 MCI 疾病研究中的作用。

3.2 神经电生理学应用

听觉事件相关电位 P300 测试已经被应用在 COPD 患者中,可作为一项评价 COPD 患者认知功能的客观、敏感指标;相比于振幅,P300 潜伏期可以更稳定地反映早期认知功能的变化。有学者比较了 P300 潜伏期与 MoCA、MMSE 量表分别对 COPD 患者认知功能的评价效能。Mourad S 试验结果显示 P300 潜伏期与 MoCA 量表对 MCI 患病率筛查的结果均为 85%,两者具有同样的检出率^[8]。Gamze Kirkil 等^[67]使用 P300 测试评价老年急性期和稳定期 COPD 患者认知功能,发现与正常人相比,COPD 患者 P300 潜伏期明显延长,振幅无显著差异;相关性分析结果显示 P300 潜伏期与动脉血氧分压、血氧饱和度、肺功能及年龄显著相关,而 P300 振幅仅与动脉血氧分压相关。有学者对 P300 潜伏期与 COPD 疾病严重程度之间的相关性进行了探索,发现即使在轻度 COPD 患者早期也可以发现听觉 P300 潜伏期的改变,且随疾病的进展而恶化^[68-69],结论认为听觉事件相关电位 P300 可作为识别 COPD 不同阶段认知障碍的有效工具。然而对于无低氧血症的老年 COPD 患者,有初步研究数据显示 MMSE 比 P300 测试的敏感性更强^[70]。这进一步表明老年 COPD 患者的 P300 潜伏期与动脉血氧分压存在高度相关性。具体机制还有待深入研究确定。

3.3 神经影像学应用

神经影像学技术已被应用于 COPD 患者的脑研究中,可较好地预测 COPD 患者的认知障碍和探索受损机制,有助于早期发现、诊断及治疗。Yin M 等^[71]采用结构性磁共振成像和弥散张量成像技术对 105 例 COPD 患者(26 例重度、29 例中度和 29 例轻度)和 31 例非 COPD 患者的脑灰质密度和脑白质完整性进行观察,结果发现与对照组相比,轻度 COPD 患者的脑结构未发生退化,中度 COPD 患者左额中回、额下回岛盖部与三角部萎缩,以及上部后部放射冠、胼胝体和扣带回异常,重度 COPD 患者的脑萎缩和白质异常更加严重。Spilling CA 等^[72]采用流体衰减反演恢复图像和弥散加权成像技术发现 COPD 患者与对照组之间存在白质连通性差异,与对照组相比,COPD 患者的网络连接较少且较弱,但拓扑

结构却得以保留。Hu X 等^[73]采用静息态功能磁共振成像技术研究 COPD 患者默认网络(default mode network, DMN)功能变化与认知功能之间的相关性,发现 COPD 患者 DMN 中的活化脑区域少于正常对照组,且 DMN 中的六个活化脑区域在受试者之间发展出明显不同的功能连接值,同时左扣带回皮质和左海马的功能连接值与认知功能和肺功能密切相关。

此外,有相当一些研究一直在关注不同脑区的神经影像学与不同认知特定域之间的相关性,进而探索相关受损机制(表 2)。然而,有研究通过神经影像学技术发现在无低氧血症/高碳酸血症的 COPD 患者与对照组相比,脑灰质和脑白质并没有显著差异;而对于同样的 COPD 患者采用神经心理学测试结果显示整体认知功能、注意功能和执行功能则有明显降低^[40]。这提示,低氧血症和高碳酸血症、各脑区功能与神经心理学结果三者之间的关系链还有待进一步明确。

4 小结与展望

以现有文献证据为基础,MoCA 对 COPD 患者 MCI 的筛查效力最优,敏感性最佳,25—26 分是推荐界值。因此,初级筛查可选用 MoCA 量表,次级筛查可选用客观性强的神经影像学方法帮助确诊。然而,MoCA 分项粗糙,对认知功能变化敏感性不强,且可能受评估者及被评估者的主观影响,因此,对于认知功能变化(干预前后或疾病追踪)评价,可联合使用 MoCA 与听觉事件相关电位 P300 潜伏期。常见认知特定域评价工具:注意功能方面,注意网络测试敏感客观,适用于 MCI 早期具有一定理解能力和执行功能的患者。若认知较差,只能选用简单易操作的传统纸笔测验数字广度测验等;记忆功能方面,韦氏记忆量表和 Rivermead 行为记忆量表均可适用,两者适用人群都较广泛,受限制性较少。执行功能方面,连线测验—中文修订版易于操作,数据易于处理,耗时短,且具有良好的结构效度和重测信度,可适用于 COPD 患者。

然而,关于认知功能评价工具在慢性阻塞性疾病中应用的研究报道仍然较少,且主要集中于常见神经心理学测试的

表 2 不同脑区与不同认知特定域相关性的神经影像学研究进展

文献	研究对象 (COPD/对照)	神经影像学方法	参数	相关性	
				脑区	认知特定域
Zhang J (2016) ^[74]	25/25	静息态功能性磁共振成像	ALFF 值	双侧后扣带回和右舌回	视觉再现功能
Spilling CA (2017) ^[72]	31/24	FLAIR/DWI	脑白质	脑白质纤维束	情景记忆功能
Hu X (2018) ^[73]	83/30	静息态功能性磁共振成像	DMN 的 FC 值	左后扣带回皮层	视觉空间执行功能
				右侧海马旁回	命名功能
				眶额回皮质中部	定向功能
Xin H (2019) ^[75]	19/20	静息态功能性磁共振成像	ReHo 值	楔前叶	定向功能
Lu CQ (2019) ^[40]	28/26	静息态功能性磁共振成像	ALFF 值	双侧基底节区域和右丘脑	再认和回忆功能
Li H (2020) ^[76]	19/20	静息态功能性磁共振成像	DC 值	双侧辅助运动区	命名功能

注:FLAIR:流体衰减反演恢复图像,DWI:弥散加权成像,ALFF:低频振幅,FC:功能连接,ReHo:局部一致性,DC:度中心性。

应用。未来研究可以进一步验证各认知功能评价工具在COPD患者中应用的敏感性与特异性,特别是关注同类评价工具之间的比较,探索神经心理学指标、神经电生理学指标与神经影像学指标三者之间的关联性,有助于明确COPD患者脑改变机制。

参考文献

- [1] Global initiative for chronic obstructive lung disease G. global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2020 report) [EB/OL].[2020-11-13]<https://goldcopd.org/gold-reports>.
- [2] Tangalos EG, Petersen RC. Mild cognitive impairment in geriatrics[J]. Clin Geriatr Med, 2018, 34(4):563—589.
- [3] Lutsey PL, Chen N, Mirabelli MC, et al. Impaired lung function, lung disease, and risk of incident dementia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 199(11):1385—1396.
- [4] Tulek B, Atalay NB, Kurtipek E, et al. The effect of cognitive functions on the ability to learn how to use a Diskus device in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Eurasian Journal of Pulmonology, 2018, 20(1):27—32.
- [5] Yazar EE, Aydin S, Gunluoglu G, et al. Clinical effects of cognitive impairment in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chron Respir Dis, 2018, 15(3):306—314.
- [6] Cleutjens FAHM, Spruit MA, Ponds RWHM, et al. The impact of cognitive impairment on efficacy of pulmonary rehabilitation in patients with COPD[J]. J Am Med Dir Assoc, 2017, 18(5):420—426.
- [7] O'Connor R, Muellers K, Arvanitis M, et al. Effects of health literacy and cognitive abilities on COPD self-management behaviors: a prospective cohort study[J]. Respir Med, 2019, 160:105630.
- [8] Mourad S, Ghaffar MA, Abdellah AH, et al. Cognitive profile in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease(COPD)[J]. Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences, 2017, 18(1):61—65.
- [9] Charbek E, Huynh K, Kim E, et al. Assessment of cognitive impairment in patients with chronic obstructive pulmonary disease using the rapid cognitive screen[J]. J Nutr Health Aging, 2019, 23(1): 102—104.
- [10] Cleutjens FA, Franssen FM, Spruit MA, et al. Domain-specific cognitive impairment in patients with COPD and control subjects[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016, 12:1—11.
- [11] Pelgrim CE, Peterson JD, Gosker HR, et al. Psychological co-morbidities in COPD: targeting systemic inflammation, a benefit for both?[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 842: 99—110.
- [12] Wen XH, 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 (Baltimore), 2018, 97(4): e9599.
- [13] Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative Stress in COPD[J]. Chest, 2013, 144(1):266—273.
- [14] 杨柳易, 吴运瑶, 洪婷. 慢性阻塞性肺疾病与认知功能障碍[J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(2):179—181.
- [15] Sabit R, Thomas P, Shale DJ, et al. The effects of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in patients with COPD[J]. Chest, 2010, 138(1):47—51.
- [16] Liesker JJW, Postma DS, Beukema RJ, et al. Cognitive performance in patients with COPD[J]. Respir Med, 2004, 98(4):351—356.
- [17] Li J, Huang Y, Fei GH. The evaluation of cognitive impairment and relevant factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respiration, 2013, 85(2): 98—105.
- [18] Villeneuve S, Pepin V, Rahayel S, et al. Mild cognitive impairment in moderate to severe COPD: a preliminary study[J]. Chest, 2012, 142(6):1516—1523.
- [19] Wang T, Mao L, Wang J, et al. Influencing factors and exercise intervention of cognitive impairment in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Clin Interv Aging, 2020, 15:557—566.
- [20] Pelegrino NRG, Tanni SE, Amaral RAF, et al. Effects of active smoking on airway and systemic inflammation profiles in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Med Sci, 2013, 345(6):440—445.
- [21] Singh B, Mielke MM, Parsaik AK, et al. A prospective study of chronic obstructive pulmonary disease and the risk for mild cognitive impairment[J]. JAMA Neurol, 2014, 71(5):581—588.
- [22] Ouellette DR, Lavoie KL. Recognition, diagnosis, and treatment of cognitive and psychiatric disorders in patients with COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12: 639—650.
- [23] Dogra A, Mann R, Sarkar M, et al. Pattern of cognitive dysfunction in different severity of chronic obstructive pulmonary disease[J]. National Journal of Medical Research, 2015, 5(1):1—5.
- [24] Lu PH, Lee GJ. The role of neuropsychology in the assessment of the cognitively impaired elderly[J]. Neurol clin, 2017, 35(2):191—206.
- [25] 游国鹏. 运动康复干预研究[M]. 北京: 中国商务出版社, 2018:252.
- [26] 李晓裔, 邵西仓. 神经电生理检查在轻度认知功能障碍中的

- 研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(5):61—64.
- [27] 邱月红, 王晶, 罗跃嘉, 等. 轻度认知障碍研究现状[J]. 成都医学院学报, 2017, 12(6): 757—762.
- [28] 魏景汉, 罗跃嘉. 事件相关电位原理与技术[M]. 北京: 科学出版社, 2010.
- [29] Fu L, Xiang D, Subodh D, et al. Auditory P300 study in patients with convalescent bipolar depression and bipolar depression[J]. Neuroreport, 2018, 29(11): 968—973.
- [30] Weir N, Fiaschi K, Machin D. The distribution and latency of the auditory P300 in schizophrenia and depression[J]. Schizophr Res, 1998, 31(2—3):151—158.
- [31] Paci C, Gobatto R, Carboni T, et al. P300 auditory event-related potentials and neuropsychological study during donepezil treatment in vascular dementia[J]. Neurol Sci, 2006, 26(6):435—437.
- [32] 胡瑞红, 范存秀, 毕晓莹. 轻度认知功能障碍的神经影像学最新研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(3):297—300.
- [33] 葛洁明, 贾红光, 王红阳, 等. 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者认知功能的MoCA量表评[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2016, 13(2):99—101.
- [34] 周辰, 潘晓东, 尹冬华, 等. 蒙特利尔量表对老年慢性阻塞性肺疾病患者认知功能的评估[J]. 实用老年医学, 2014, 28(5):411—414.
- [35] Harun K, Faik I, Fatih K, et al. Assessment of cognitive impairment in long-term oxygen therapy-dependent COPD patients[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015, 10: 2087—2094.
- [36] 汪春荣, 邱士军, 沈比先, 等. 简易精神状态量表评分正常慢性阻塞性肺疾病患者脑认知功能研究[J]. 中国当代医药, 2016, 23(19):36—39.
- [37] 周辰, 潘晓东, 徐俊, 等. 认知障碍简明评价量表对老年慢性阻塞性肺疾病患者认知功能的评估价值[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(4):349—352.
- [38] Carlijn C, Dirk VR, Jan WM, et al. Computerized screening for cognitive impairment in patients with COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12:3075—3083.
- [39] Pierobon A, Ranzini L, Torlaschi V, et al. Screening for neuropsychological impairment in COPD patients undergoing rehabilitation[J]. PLoS One, 2018, 13(8):e0199736.
- [40] Lu CQ, Xu W, Zeng CH, et al. Altered amplitude of low-frequency fluctuation in basal ganglia correlates to pulmonary ventilation function in COPD patients: a resting-state fMRI study[J]. Brain Behav, 2019, 9(7):e01336.
- [41] Klein M, Gauggel S, Sachs G, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on attention functions[J]. Respir Med, 2010, 104(1):52—60.
- [42] Lü Z, Hu P, Hu XW, et al. Mechanism of impaired attention network in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2012, 92(6):405—407.
- [43] 张小梅, 汤云. 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者持续注意功能研究[J]. 安徽医学, 2014, 10: 1421—1423.
- [44] Gasol SB, Ripoll GP, Bolivar JCC, et al. Ecological assessment of mild cognitive impairment and alzheimer disease using the Rivermead behavioural memory test[J]. Neurologia, 2014, 29 (6): 339—345.
- [45] Yassuda MC, Flaks MK, Viola LF, et al. Psychometric characteristics of the Rivermead behavioural memory test (RBMT) as an early detection instrument for dementia and mild cognitive impairment in Brazil[J]. Int Psychogeriatr, 2010, 22 (6):1003—1011.
- [46] 郭华珍, 恽晓平. Rivermead行为记忆测验第2版介绍[J]. 中国康复理论与实践, 2007, 13(10): 909—910.
- [47] 李海波, 冯芳, 张敏, 等. 慢性阻塞性肺疾病老年患者记忆障碍及其病例对照[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(13): 3751—3752.
- [48] 王素娟, 赵玉娜, 陈桂芝, 等. 慢性阻塞性肺疾病老年患者记忆功能及其影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(6): 1492—1493.
- [49] 陈桂芝, 李淑杏, 冯芳, 等. 慢性阻塞性肺疾病老年患者记忆障碍危险因素分析[J]. 中国公共卫生, 2013, 29(12): 1816—18169.
- [50] 张新平, 刘玉洁, 陈长香, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病患者肺功能分级与记忆障碍的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(10):2814—2816.
- [51] 李长鸽, 张敏, 王明君, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病患者记忆功能障碍的干预效果[J]. 实用老年医学, 2014, 28(10): 845—847.
- [52] “临床记忆量表”编制协作组. “临床记忆量表”的编制[J]. 心理学报, 1986, (1):100—108.
- [53] 邢青峰, 刘斌, 齐保峰. 老年慢性阻塞性肺疾病稳定期记忆功能受损分析[J]. 中国临床保健杂志, 2017, 20(4):419—421.
- [54] Cubillo IS, Periañez JA, Roig DA, et al. Construct validity of the trail making test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities[J]. J Int Neuropsychol Soc, 2009, 15(3):438—450.
- [55] Dikmen SS, Heaton RK, Grant I, et al. Test-retest reliability and practice effects of expanded halstead-reitan neuropsychological test battery[J]. J Int Neuropsychol Soc, 1999, 5(4):346—356.
- [56] Reglà JL, Franch JV, Pousa SL, et al. The trail making test[J]. Assessment, 2017, 24(2):183—196.
- [57] Varjacic A, Mantini D, Demeyere N, et al. Neural signatures of trail making test performance: evidence from Le-

- sion-mapping and neuroimaging studies[J]. *Neuropsychologia*, 2018, 115:78—87.
- [58] 王琦, 李文, 毛礼炜, 等. 连线测验(中文修订版)在早期识别无痴呆型血管性认知障碍中的作用[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(10):2018—2020.
- [59] 陆骏超, 郭起浩, 洪震, 等. 连线测验(中文修订版)在早期识别阿尔茨海默病中的作用[J]. *中国临床心理学杂志*, 2006, 14(2):118—120.
- [60] Schure MB, Borson S, Nguyen HQ, et al. Associations of cognition with physical functioning and health-related quality of life among COPD patients[J]. *Respir Med*, 2016; 46—52.
- [61] Park SK, Larson JL. Cognitive function as measured by trail making test in patients with COPD[J]. *West J Nurs Res*, 2015, 37(2):236—256.
- [62] Elst WV, Boxtel MPJV, Breukelen GJPV, et al. The stroop color-word test: influence of age, sex, and education; and normative data for a large sample across the adult age range[J]. *Assessment*, 2006, 13(1):62—79.
- [63] 郭起浩, 洪震, 吕传真, 等. Stroop 色词测验在早期识别阿尔茨海默病中的作用[J]. *中华神经医学杂志*, 2005, 4(7): 701—704.
- [64] 李新玲, 吴振国, 朱颀峰. 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者的认知功能障碍研究[J]. *中国医药导报*, 2014, 11(28):39—42.
- [65] Agustín RM, Juliana FS, Amparo MR, et al. Age, education and gender effects on Wisconsin card sorting test: standardization, reliability and validity in healthy Argentinian adults[J]. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 2020, 27(6):807—825.
- [66] Crews WD, Jefferson AL, Bolduc T, et al. Neuropsychological dysfunction in patients suffering from end-stage chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Arch Clin Neuropsychol*, 2001, 16(7):643—652.
- [67] Gamze K, Tuncer T, Eda O, et al. The evaluation of cognitive functions with P300 test for chronic obstructive pulmonary disease patients in attack and stable period[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2007, 109(7):553—560.
- [68] Reeves RR, Struve FA, Patrick G, et al. Auditory and visual P300 cognitive evoked responses in patients with COPD: relationship to degree of pulmonary impairment[J]. *Clin Electroencephalogr*, 1999, 30(3):122—125.
- [69] Krishnamurthy S, Sivagnaname Y, Gumallapu GC. Identification of subclinical cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease using auditory P300 event related potential[J]. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2019, 89(2): 165—169.
- [70] Gupta PP, Sood S, Atreja A, et al. A comparison of cognitive functions in non-hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients and age-matched healthy volunteers using mini-mental state examination questionnaire and event-related potential, P300 analysis[J]. *Lung India*, 2013, 30(1):5—11.
- [71] Yin M, Wang H, Hu X, et al. Patterns of brain structural alteration in COPD with different levels of pulmonary function impairment and its association with cognitive deficits[J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1):203.
- [72] Spilling CA, Jones PW, Dodd JW, et al. White matter lesions characterise brain involvement in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease, but cerebral atrophy does not[J]. *BMC Pulm Med*, 2017, 17(1):92.
- [73] Hu X, Wang H, Tu Y, et al. Alterations of the default mode network and cognitive impairments in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13:519—528.
- [74] Zhang J, Chen J, Yu Q, et al. Alteration of spontaneous brain activity in COPD patients[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11:1713—1719.
- [75] Xin H, Li H, Yu H, et al. Disrupted resting-State spontaneous neural activity in stable COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14:499—508.
- [76] Li H, Xin H, Yu J, et al. Abnormal intrinsic functional hubs and connectivity in stable patients with COPD: a resting-state MRI study[J]. *Brain Imaging Behav*, 2020, 14(2): 573—585.