



· 论著 ·

血清同型半胱氨酸和半胱氨酸天冬酶-3水平与慢性阻塞性肺疾病患者认知障碍的关系研究

苗玲¹, 王敏¹, 秦景云¹, 张向民²

【摘要】 背景 血清同型半胱氨酸(Hcy)和半胱氨酸天冬酶-3(caspase-3)水平与神经退行性病变有关,但二者与慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者认知障碍的关系尚未明确。目的 分析血清Hcy和caspase-3水平与COPD患者认知障碍的关系。方法 选取2016年1月—2019年6月邯郸市中心医院呼吸内科收治的COPD患者156例作为病例组,根据蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分将其分为A组58例(认知功能正常)、B组65例(轻度认知障碍)及C组33例(中重度认知障碍);另选取同期体检健康者150例作为对照组。比较病例组和对照组受试者动脉血气分析指标〔包括动脉血氧分压(PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)及pH值〕、肺功能指标〔包括第1秒用力呼气容积(FEV₁)、呼气峰值流速(PEF)、最大呼气中段流量(MMEF)及用力肺活量(FVC)〕、MoCA评分,对照组、A组、B组、C组受试者血清Hcy、caspase-3水平;血清Hcy和caspase-3水平与COPD患者MoCA评分的相关性分析采用Pearson相关分析;绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线)以评价血清Hcy和caspase-3水平对COPD患者认知障碍的预测价值。结果 (1)病例组患者PaO₂、pH值低于对照组,PaCO₂高于对照组,FEV₁和FVC小于对照组,PEF和MMEF慢于对照组($P<0.05$)。(2)病例组患者视空间与执行功能、命名、记忆、注意、语言、抽象思维、延时回忆、定向评分及MoCA总分均低于对照组($P<0.05$)。(3)A组、B组、C组患者血清Hcy和caspase-3水平高于对照组,B组和C组患者血清Hcy和caspase-3水平高于A组,C组患者血清Hcy和caspase-3水平高于B组($P<0.05$)。(4)Pearson相关分析结果显示,血清Hcy、caspase-3水平与COPD患者MoCA评分呈负相关(r 值分别为-0.553、-0.567, $P<0.01$)。(5)ROC曲线显示,血清Hcy水平预测COPD患者认知障碍的曲线下面积(AUC)为0.781〔95%CI(0.695, 0.886)〕,最佳截断值为13.56 ng/L,灵敏度、特异度分别为70.75%、92.62%;血清caspase-3水平预测COPD患者认知障碍的AUC为0.776〔95%CI(0.691, 0.873)〕,最佳截断值为7.83 ng/L,灵敏度、特异度分别为71.34%、91.08%。结论 血清Hcy和caspase-3水平与COPD患者认知功能呈负相关,且二者均对COPD患者认知障碍具有一定预测价值。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 认知障碍; 同型半胱氨酸; 半胱氨酸天冬酶-3; 预测

【中图分类号】 R 563.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.02.009

苗玲, 王敏, 秦景云, 等. 血清同型半胱氨酸和半胱氨酸天冬酶-3水平与慢性阻塞性肺疾病患者认知障碍的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(2): 53-57. [www.syxnf.net]

MIAO L, WANG M, QIN J Y, et al. Relations of serum levels of homocysteine and caspase-3 to cognitive disorder in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneu and Vascular Disease, 2020, 28(2): 53-57.

Relations of Serum Levels of Homocysteine and Caspase-3 to Cognitive Disorder in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

MIAO Ling¹, WANG Min¹, QIN Jingyun¹, ZHANG Xiangmin²

1. Department of Thoracic Surgery, the Central Hospital of Handan, Handan 056000, China

2. Department of Respiratory Medicine, the Second Hospital of Handan, Handan 056000, China

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

【Abstract】 **Background** Serum levels of homocysteine (Hcy) and caspase-3 are related to neurodegenerative disorders, however relations of the above two to cognitive disorder in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is not unclear. **Objective** To investigate the relation of serum levels of Hcy and caspase-3 to cognitive disorder in patients with COPD. **Methods** From January 2016 to June 2019, a total of 156 patients with COPD were selected as case group in the Department of Respiratory Medicine, the Central Hospital of Handan, and they were divided into A group

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目(20191792)

1.056000 河北省邯郸市中心医院胸外科 2.056000 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

(with normal cognitive function, $n=58$), B group (with mild cognitive disorder, $n=65$) and C group (with moderate to severe cognitive disorder, $n=33$) according to MoCA score, meanwhile a total 150 healthy people admitted to this hospital for physical examination were selected as control group. Arterial blood-gas analysis results (including PaO_2 , PaCO_2 and pH value), index of pulmonary function (including FEV_1 , PEF, MMEF and FVC) and MoCA score were compared between case group and control group, moreover serum levels of Hcy and caspase-3 were compared in control group and groups A, B, C; Pearson correlation analysis was used to analyze the correlations of serum levels of Hcy and caspase-3 with MoCA in patients with COPD; ROC curve was drawn to evaluate the predictive value of serum levels of Hcy and caspase-3 on cognitive disorder in patients with COPD. **Results** (1) PaO_2 and pH value in case group were statistically significantly lower than those in control group, PaCO_2 in case group was statistically significantly higher than that in control group, FEV_1 and FVC in case group were statistically significantly less than those in control group, PEF and MMEF in case group were statistically significantly slower than those in control group ($P<0.05$). (2) Visual space and executive function score, naming score, memory score, attention score, language score, abstract thinking score, delayed memory score, orientation score and total MoCA score in case group were statistically significantly less than those in control group ($P<0.05$). (3) Serum levels of Hcy and caspase-3 in groups A, B and C were statistically significantly higher than those in control group, serum levels of Hcy and caspase-3 in groups B and C were statistically significantly higher than those in A group, meanwhile serum levels of Hcy and caspase-3 in C group were statistically significantly higher than those in B group ($P<0.05$). (4) Pearson correlation analysis results showed that, serum levels of Hcy ($r=-0.553$) and caspase-3 ($r=-0.567$) was negatively correlated with MoCA score in patients with COPD, respectively ($P<0.01$). (5) ROC curve showed that, AUC, the optimum critical value, sensitivity and specificity of serum Hcy level in predicting cognitive disorder in patients with COPD was 0.781 [95%CI (0.695, 0.886)], 13.56 ng/L, 70.75% and 92.62%, respectively; AUC, the optimum critical value, sensitivity and specificity of serum caspase-3 level in predicting cognitive disorder in patients with COPD was 0.776 [95%CI (0.691, 0.873)], 7.83 ng/L, 71.34% and 91.08%, respectively. **Conclusion** Serum levels of Hcy and caspase-3 are significantly correlated with cognitive disorder in patients with COPD, and both them have predictive value on the cognitive disorder to some extent.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Cognition disorders; Homocysteine; Caspase-3; Forecasting

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是临床常见的呼吸系统疾病, 可严重影响患者的生存质量, 且给患者家庭及社会带来沉重的经济负担。COPD 气流受限常是渐进性的, 患者易合并低氧血症, 进而引起脑神经缺氧性损伤^[1], 而认知功能是衡量脑缺血、缺氧后神经心理变化最敏感的指标之一^[2]。近年研究表明, 长期慢性缺氧及二氧化碳潴留可导致 COPD 患者出现不同程度认知障碍^[3-4]。同型半胱氨酸 (Hcy) 是蛋氨酸的代谢产物, 其主要生理学功能是维持机体含硫氨基酸平衡及参与调节内皮细胞、平滑肌细胞功能等^[5]。半胱氨酸天冬酶-3 (caspase-3) 是中枢神经系统神经元凋亡的重要执行者^[6]。既往研究表明, 血清 Hcy 和 caspase-3 水平与神经退行性病变有关^[6-7], 但二者与 COPD 患者认知障碍的关系尚未明确。本研究旨在分析血清 Hcy 和 caspase-3 水平与 COPD 患者认知障碍的关系, 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) COPD 病程 ≥ 10 年; (2) 无肺性脑病及其他并发症。排除标准: (1) 合并严重心脑血管疾病、肝肾功能不全、恶性肿瘤者; (2) 伴有交流障碍者。

1.2 一般资料 选取 2016 年 1 月—2019 年 6 月邯郸市中心医院呼吸内科收治的 COPD 患者 156 例作为病例组,

均符合《2016 GOLD: COPD 诊断、治疗与预防全球策略 (更新版)》^[8] 中的 COPD 诊断标准。所有患者中男 109 例, 女 47 例; 平均年龄 (58.3 ± 6.8) 岁。根据蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评分又将 COPD 患者分为 A 组 58 例 (认知功能正常)、B 组 65 例 (轻度认知障碍) 及 C 组 33 例 (中重度认知障碍)。另选取同期体检健康者 150 例作为对照组, 其中男 100 例, 女 50 例; 平均年龄 (59.2 ± 5.8) 岁。病例组和对照组受试者性别 ($\chi^2=0.045$)、年龄 ($t=0.675$) 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究经邯郸市中心医院医学伦理委员会审核批准, 所有患者对本研究知情并签署知情同意书。

1.3 观察指标

1.3.1 动脉血气分析指标 比较病例组和对照组受试者动脉血气分析指标, 主要包括动脉血氧分压 (PaO_2)、动脉血二氧化碳分压 (PaCO_2) 及 pH 值, 所用仪器为 RadioMeter ABL800 血气分析仪。

1.3.2 肺功能指标 比较病例组和对照组受试者肺功能指标, 主要包括第 1 秒用力呼气容积 (FEV_1)、呼气峰值流速 (PEF)、最大呼气中段流量 (MMEF) 及用力肺活量 (FVC), 所用仪器为 BTL-08 肺功能检测仪。

1.3.3 认知功能 采用 MoCA 评估病例组和对照组受试

者认知功能,该量表包括视空间与执行功能、命名、记忆、注意、语言、抽象思维、延迟回忆及定向共8个条目,如受教育年限 ≤ 12 年则加1分,总分30分;以MoCA评分 ≥ 26 分为认知功能正常,21分 \leq MoCA评分 <26 分为轻度认知障碍,MoCA评分 <21 分为中重度认知障碍^[9]。

1.3.4 血清Hcy、caspase-3水平 比较对照组、A组、B组、C组患者血清Hcy、caspase-3水平,其中血清Hcy水平采用循环酶法进行检测,所用仪器为全自动生化分析仪;血清caspase-3水平采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行检测,所有仪器为Bio-rad-550酶标仪。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件进行数据处理,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,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,两组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料分析采用 χ^2 检验;血清Hcy和caspase-3水平与COPD患者MoCA评分的相关性分析采用Pearson相关分析;绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线)以评价血清Hcy和caspase-3水平对COPD患者认知障碍的预测价值,其中曲线下面积(AUC)为0.50~0.70为预测价值较低、0.71~0.90为预测价值中等、 >0.90 为预测价值较高。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组和对照组受试者动脉血气分析指标和肺功能指标比较 病例组患者 PaO_2 、pH值低于对照组, PaCO_2 高于对照组,FEV₁和FVC小于对照组,PEF和MMEF慢于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$,见表1)。

2.2 病例组和对照组受试者MoCA评分比较 病例组

患者视空间与执行功能、命名、记忆、注意、语言、抽象思维、延迟回忆、定向评分及MoCA总分均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$,见表2)。

2.3 对照组、A组、B组、C组受试者血清Hcy、caspase-3水平比较 对照组、A组、B组、C组受试者血清Hcy、caspase-3水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$);A组、B组、C组患者血清Hcy和caspase-3水平高于对照组,B组和C组患者血清Hcy和caspase-3水平高于A组,C组患者血清Hcy和caspase-3水平高于B组,差异有统计学意义($P<0.05$,见表3)。

表3 对照组、A组、B组、C组患者血清Hcy、caspase-3水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Table 3 Comparison of serum levels of Hcy and caspase-3 in control group and groups A, B, C

组别	例数	Hcy	caspase-3
对照组	150	11.12 \pm 1.09	3.02 \pm 0.34
A组	58	12.98 \pm 0.89 ^a	4.45 \pm 1.68 ^a
B组	65	14.79 \pm 1.11 ^{ab}	9.93 \pm 1.53 ^{ab}
C组	33	16.87 \pm 0.81 ^{abc}	15.76 \pm 1.72 ^{abc}
F值		3.86	12.78
P值		0.01	<0.01

注: Hcy=同型半胱氨酸, caspase-3=半胱氨酸天冬酶-3; A组为认知功能正常的慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者, B组为轻度认知障碍的COPD患者, C组为中重度认知障碍的COPD患者; 与对照组比较,^a $P<0.05$; 与A组比较,^b $P<0.05$; 与B组比较,^c $P<0.05$

2.4 相关性分析 Pearson相关分析结果显示,血清Hcy、caspase-3水平与COPD患者MoCA评分呈负相关

表1 病例组和对照组受试者动脉血气分析指标和肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of arterial blood-gas analysis results and index of pulmonary function between case group and control group

组别	例数	PaO_2 (mm Hg)	PaCO_2 (mm Hg)	pH值	FEV ₁ (L)	PEF (L/s)	MMEF (L/s)	FVC (L)
对照组	150	95.33 \pm 2.89	40.26 \pm 2.36	7.40 \pm 0.39	3.78 \pm 0.56	7.98 \pm 0.86	4.30 \pm 0.37	4.23 \pm 0.33
病例组	156	55.62 \pm 7.81	58.15 \pm 9.73	7.34 \pm 0.86	1.32 \pm 0.31	4.85 \pm 0.63	1.96 \pm 0.28	1.92 \pm 0.26
t值		2.831	2.578	2.407	3.123	2.690	2.935	3.038
P值		0.005	0.011	0.022	0.002	0.008	0.004	0.003

注: PaO_2 =动脉血氧分压, PaCO_2 =动脉血二氧化碳分压, FEV₁=第1秒用力呼气容积, PEF=呼气峰值流速, MMEF=最大呼气中段流量, FVC=用力肺活量; 1 mm Hg=0.133 kPa

表2 病例组和对照组受试者MoCA评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 2 Comparison of MoCA score between case group and control group

组别	例数	视空间与执行功能	命名	记忆	注意	语言	抽象思维	延迟回忆	定向	MoCA总分
对照组	150	2.83 \pm 1.05	2.97 \pm 0.28	2.88 \pm 0.97	6.01 \pm 0.39	2.89 \pm 0.43	1.68 \pm 0.53	2.78 \pm 1.57	5.98 \pm 0.56	25.61 \pm 2.12
病例组	156	1.26 \pm 0.61	1.78 \pm 0.22	1.05 \pm 0.33	2.76 \pm 0.45	1.45 \pm 0.32	0.54 \pm 0.46	0.63 \pm 0.54	3.89 \pm 1.02	15.48 \pm 2.33
t值		2.376	2.253	2.529	2.391	2.422	2.514	2.561	2.314	2.643
P值		0.024	0.032	0.014	0.023	0.021	0.015	0.012	0.028	0.009

注: MoCA=蒙特利尔认知评估量表

(r 值分别为 -0.553 、 -0.567 , $P < 0.01$, 见图 1~2)。
 2.5 预测价值 ROC 曲线显示, 血清 Hcy 水平预测 COPD 患者认知障碍的曲线下面积 (AUC) 为 0.781 [95%CI (0.695, 0.886)], 最佳截断值为 13.56 ng/L, 灵敏度、特异度分别为 70.75% 、 92.62% ; 血清 caspase-3 水平预测 COPD 患者认知障碍的 AUC 为 0.776 [95%CI (0.691, 0.873)], 最佳截断值为 7.83 ng/L, 灵敏度、特异度分别为 71.34% 、 91.08% , 见图 3。

3 讨论

COPD 患者因肺泡毛细血管破坏、气体交换面积减少、二氧化碳潴留而导致机体慢性、持续性缺氧, 进而引起神经系统损伤及认知障碍。认知是大脑接受外界信息、加工处理后转为内在心理活动, 从而获取知识的过程, 其包括语言、记忆、视空间、计算、执行、理解、判断等内容。本研究结果显示, 病例组患者 PaO_2 、pH

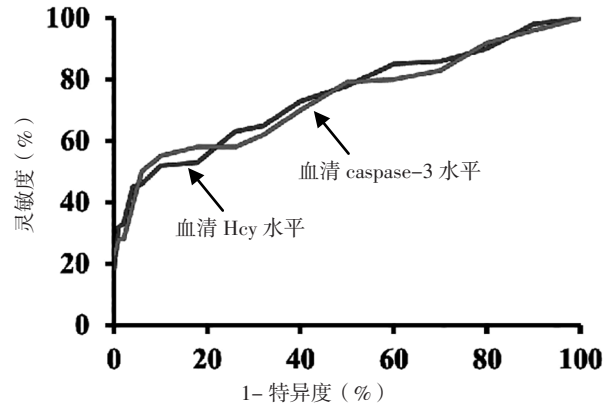


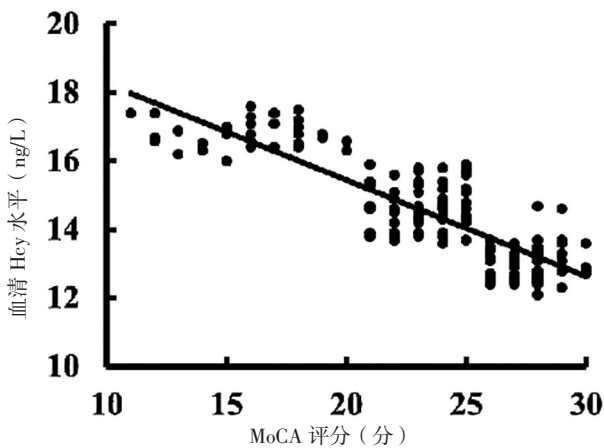
图 3 血清 Hcy、caspase-3 水平对 COPD 患者认知障碍预测价值的 ROC 曲线

Figure 3 ROC curve for predictive value of serum levels of Hcy and caspase-3 on cognitive disorder in patients with COPD

值低于对照组, $PaCO_2$ 高于对照组, FEV 和 FVC 小于对照组, PEF 和 MMEF 慢于对照组, 证实 COPD 患者存在缺氧及肺功能异常情况; 病例组患者视空间与执行功能、命名、记忆、注意、语言、抽象思维、延时回忆、定向评分及 MoCA 总分均低于对照组, 提示 COPD 患者存在认知功能损伤, 分析其原因主要与 COPD 患者长期慢性缺氧有关。目前, 临床上应用最广泛的认知功能评估量表是简易智力状态检查量表 (MMSE) 和 MoCA^[10-11], 其中 MoCA 评估认知障碍的灵敏度和特异度均较高^[12], 但该量表耗时较长、配合度易受患者文化程度、经济或社会地位的影响。因此, 寻找能简单获取并能有效评估 COPD 患者认知障碍的生物学标志物非常重要。

Hcy 是脑卒中、阿尔茨海默病等脑功能退行性疾病的危险因素^[7], 分析其原因可能为 Hcy 可引起血管内皮细胞损伤、促进血栓形成、抑制 S 腺苷高半胱氨酸分解, 进而直接损伤神经元^[13]。桂云等^[14]研究结果显示, 血清 Hcy 水平升高的脑梗死合并 COPD 患者定向力和延时回忆能力均劣于血清 Hcy 水平正常者, 提示血清 Hcy 水平可能影响脑梗死合并 COPD 患者认知功能。既往研究表明, 认知障碍与神经元凋亡有关^[15], 而 caspase-3 是中枢神经系统神经元凋亡的重要执行者^[6], 半胱氨酸天冬酶 -3 前体 (pro-caspase-3) 被上游的半胱氨酸天冬氨酸酶激活后可引起神经元凋亡。ANNUNZIATO 等^[16]研究表明, 氧化应激时活性氧可激活 caspase-3 而导致神经元功能障碍, 进而引发神经退行性疾病。上述研究表明, 血清 Hcy、caspase-3 水平与神经退行性疾病密切相关, 而二者与 COPD 患者认知障碍的关系尚未明确。

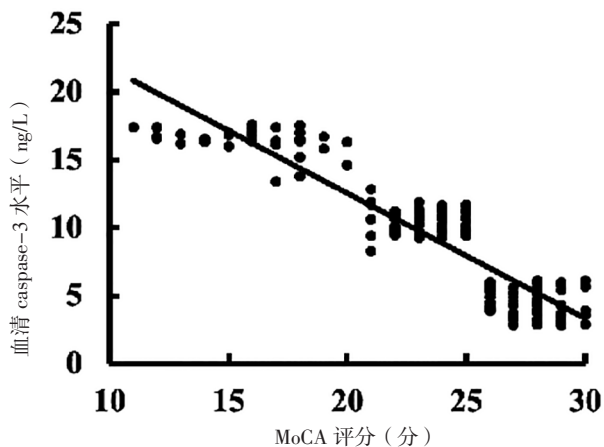
本研究结果显示, A 组、B 组、C 组患者血清 Hcy 和 caspase-3 水平高于对照组, B 组和 C 组患者血清 Hcy 和 caspase-3 水平高于 A 组, C 组患者血清 Hcy 和 caspase-3 水平高于 B 组; 进一步行 Pearson 相关分析



注: Hcy= 同型半胱氨酸, MoCA= 蒙特利尔认知评估量表

图 1 血清 Hcy 水平与 COPD 患者 MoCA 评分相关性的散点图

Figure 1 Scatter plot for correlation between serum Hcy level and MoCA score in patients with COPD



注: caspase-3= 半胱氨酸天冬酶 -3

图 2 血清 caspase-3 水平与 COPD 患者 MoCA 评分相关性的散点图

Figure 2 Scatter plot for correlation between serum caspase-3 level and MoCA score in patients with COPD

结果显示,血清 Hcy、caspase-3 水平与 MoCA 评分呈负相关,提示血清 Hcy 和 caspase-3 水平与 COPD 患者认知障碍有关;ROC 曲线分析显示,血清 Hcy 和 caspase-3 水平预测 COPD 患者认知障碍的 AUC 分别为 0.781、0.776,提示血清 Hcy、caspase-3 水平对 COPD 患者认知障碍具有一定预测价值。

综上所述,血清 Hcy 和 caspase-3 水平与 COPD 患者认知障碍有关,且二者均对 COPD 患者认知障碍具有一定预测价值。但本研究并未阐述 Hcy 和 caspase-3 与 COPD 患者认知障碍的相关机制,仍有待进一步探究。

作者贡献:张向民进行文章的构思与设计,对文章整体负责,监督管理;王敏进行研究的实施与可行性分析,结果分析与解释;苗玲进行数据收集、整理、分析,负责撰写论文;秦景云负责文章的质量控制及审核。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 高雅宁,李茹,卜小宁.慢性阻塞性肺疾病与认知功能障碍[J].中国医学前沿杂志,2016,8(9):14-16.DOI:10.12037/YXQY.2016.09-04.
- [2] 曹莹,解新荣,郝舒亮,等.脑血流改变与短暂性脑缺血发作及认知功能的关系[J].脑与神经疾病杂志,2007,15(3):183-185.DOI:10.3969/j.issn.1006-351X.2007.03.009.
- [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] POOT B, TRAVERS J, WEATHERALL M, et al. Cognitive function during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Intern Med J*, 2019, 49(10): 1307-1312. DOI: 10.1111/imj.14259.
- [5] ESSE R, BARROSO M, TAVARES DE ALMEIDA I, et al. The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: state-of-the-art [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4): E867. DOI: 10.3390/ijms20040867.
- [6] CHOUDHARY G S, AL-HARBI S, ALMASAN A. Caspase-3 activation is a critical determinant of genotoxic stress-induced apoptosis [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1219: 1-9. DOI: 10.1007/978-1-4939-1661-0_1.
- [7] 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.
- [8] Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2016) [EB/OL]. (2016-08-05) [2019-09-20]. <http://www.goldcopd.org>.
- [9] 孙强,王仲坤,吕晓红.慢性脑供血不足患者认知功能障碍的 MMSE 和 MoCA 量表评估 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2016, 33(2): 143-145.
- [10] SUN Q, WANG Z K, LYU X H. Cognitive impairment in patients with chronic cerebral circulation insufficiency assessed by MMSE and MoCA scale [J]. *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases*, 2016, 33(2): 143-145.
- [11] CIESIELSKA N, SOKOLOWSKI R, MAZUR E, et al. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis [J]. *Psychiatr Pol*, 2016, 50(5): 1039-1052. DOI: 10.12740/PP/45368.
- [12] O'DRISCOLL C, SHAIKH M. Cross-cultural applicability of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA): A systematic review [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 58(3): 789-801. DOI: 10.3233/JAD-161042.
- [13] SHI D, CHEN X, LI Z. Diagnostic test accuracy of the Montreal Cognitive Assessment in the detection of post-stroke cognitive impairment under different stages and cutoffs: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neurol Sci*, 2018, 39(4): 705-716. DOI: 10.1007/s10072-018-3254-0.
- [14] 刘晶,金香兰,郑宏,等.缺血性脑卒中患者认知功能障碍的影响因素研究 [J]. *中国全科医学*, 2015, 18(12): 1361-1365.
- [15] LIU J, JIN X L, ZHENG H, et al. Influencing factors of vascular cognitive impairment among patients with ischemic stroke [J]. *Chinese General Practice*, 2015, 18(12): 1361-1365.
- [16] 桂心,谢小红,张仁荣,等.高同型半胱氨酸血症与脑梗死合并慢性阻塞性肺疾病患者认知障碍的相关性及药物干预研究 [J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(4): 116-118, 121.
- [17] GUI X, XIE X H, ZHANG R R, et al. Correlation of hyperhomocysteinemia and cognitive impairment in patients with cerebral infarction combined chronic obstructive pulmonary disease and drug treatment [J]. *Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics*, 2015, 35(4): 116-118, 121.
- [18] ZHANG X, DONG H, LI N, et al. Activated brain mast cells contribute to postoperative cognitive dysfunction by evoking microglia activation and neuronal apoptosis [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 127. DOI: 10.1186/s12974-016-0592-9.
- [19] ANNUNZIATO L, AMOROSO S, PANNACCIONE A, et al. Apoptosis induced in neuronal cells by oxidative stress: role played by caspases and intracellular calcium ions [J]. *Toxicol Lett*, 2003, 139(2/3): 125-133. DOI: 10.1016/s0378-4274(02)00427-7.

(收稿日期:2019-10-21;修回日期:2019-12-26)

(本文编辑:谢武英)