

· 老年人共病专栏 ·

脑白质疏松相关性轻度认知功能障碍与血浆同型半胱氨酸的关系

王晓楠^{1*}, 白小涓², 王春雷¹

(¹中国医科大学附属第一医院老年病科, 沈阳 110001; ²中国医科大学附属盛京医院老年病干诊科, 沈阳 110004)

【摘要】目的 探讨脑白质疏松(LA)患者合并轻度认知功能障碍(MCI)与血浆同型半胱氨酸(Hcy)的关系。**方法** 选择2011年8月~2013年1月在中国医科大学附属第一医院老年病科住院的LA患者110例和非LA患者(对照组)40例。将LA患者分为MCI组(LA+MCI, 60例)与认知功能正常组(LA, 50例)。LA患者根据Hcy水平分为低水平(Hcy < 16μmol/L, 31例), 中间水平(16μmol/L ≤ Hcy ≤ 29μmol/L, 45例), 高水平(Hcy ≥ 30μmol/L组, 34例)。采用简易精神状态量表(MMSE), 蒙特利尔认知评估中文版(MoCA)和日常生活能力量表(ADL)对各组患者进行认知功能评定。**结果** 与对照组相比较, LA组和LA+MCI组的Hcy水平显著升高(均为 $P < 0.01$)。LA患者MoCA评分与空腹血糖水平及Hcy水平呈负相关(均为 $P < 0.01$)。与Hcy低水平患者比较, 中间水平和高水平患者MoCA评分值显著降低($P < 0.05$), 且高水平患者评分值较中间水平患者更低($P < 0.05$)。**结论** LA合并MCI患者的血浆Hcy水平升高, 且Hcy的水平越高、认知功能评分越低。

【关键词】 脑白质疏松; 轻度认知功能障碍; 同型半胱氨酸

【中图分类号】 R741.05; R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00085

Relationship between plasma homocysteine level and mild cognitive impairment in elderly patients with leukoaraiosis

WANG Xiao-Nan^{1*}, BAI Xiao-Juan², WANG Chun-Lei¹

(¹Department of Gerontology and Geriatrics, First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China; ²Department of Gerontology and Geriatrics, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China)

【Abstract】Objective To investigate the relationship between plasma level of homocysteine and mild cognitive impairment (MCI) in elderly patients with leukoaraiosis (LA). **Methods** A total of 110 elderly inpatients with confirmed LA hospitalized in our department from August 2011 to Jan 2013 were enrolled in this study. And another 40 sex- and age-matched individuals served as normal control. The LA patients were divided into the MCI group (LA+MCI group, $n = 60$) and non MCI group (LA group, $n = 50$), and were also divided into another 3 groups according to the plasma level of homocysteine: low level group ($< 16\mu\text{mol/L}$, $n = 31$), middle level group ($16\mu\text{mol/L} \leq \text{Hcy} < 30\mu\text{mol/L}$, $n = 45$), and high level group ($\geq 30\mu\text{mol/L}$, $n = 34$). Mini-mental state examination (MMSE), Montreal cognitive assessment (MoCA) and the activities of daily living (ADL) were used to evaluate the cognitive function. **Results** In comparison to normal individuals, plasma level of homocysteine was higher in the LA patients with or without MCI ($P < 0.01$, for all). In all the LA patients, their score and fasting blood glucose was negatively correlated with the plasma level of homocysteine ($P < 0.01$, for all). Compared with the LA patients with lower homocysteine, those with middle and high levels had lower MoCA score ($P < 0.05$), and the patients of higher homocysteine had significantly lower score than those of middle level ($P < 0.05$). **Conclusion** LA patients accompanied with MCI have higher plasma level of homocysteine, and the higher the level is, the more severe MCI is.

【Key words】 leukoaraiosis; mild cognitive impairment; homocysteine

21世纪是人口老龄化的时代, 中国已进入了老龄社会, 老年疾病正在成为重要的社会和医学问题, 年龄特异性疾病如阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)越来越多, 因此, 认知功能障碍的早

期诊断尤为重要。轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常衰老和痴呆之间的一种认知功能损害状态, 但未达到痴呆诊断标准。目前国外已有研究证明血管疾病的危险因素也是MCI

的危险因素^[1]。脑白质疏松 (leukoaraiosis, LA) 是由Hachinski等^[2]于1987年首先提出的一个影像学学术语,用来描述头颅CT检查时所见的大脑周围及半卵圆中心脑白质散在斑片状低密度灶或在MRI的T2加权相上显示斑片状高信号的影像学表现,可由多种原因引起,但小血管疾病在其发病机制中占有重要地位。国内外大量研究证据表明,LA与认知障碍相关^[3,4]。同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 是一种含硫的非必需氨基酸,是甲硫氨酸循环的中间代谢产物,血浆Hcy水平升高被认为是动脉硬化性疾病的独立危险因素,与血管病密切相关。目前已有研究结果提示高Hcy血症可能为认知功能损害的独立危险因素^[5,6]。本研究旨在探讨LA相关性MCI与血浆Hcy的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2011年8月~2013年1月在中国医科大学附属第一医院老年病科住院的患者150例,其中男性70例、女性80例;年龄65~75岁, (66.28 ± 8.82) 岁。其中非LA患者40例(对照组),男性18例、女性22例,年龄 (65.85 ± 8.23) 岁;LA患者110例。LA患者分为两组,MCI患者60例(LA+MCI组),男性28例、女性32例,平均年龄 (66.64 ± 9.32) 岁,认知功能正常患者50例(LA组),男性24例、女性26例,年龄 (66.34 ± 7.21) 岁。3组间性别、年龄、高血压、糖尿病、冠心病、甲状腺机能亢进、支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、泌尿系感染、眩晕症、肺炎等基础疾病和用药情况等一般资料差异无统计学意义,具有可比性。排除标准为具有下列情况之一:精神性疾病或家族史,药物或酒精依赖史,脑创伤、脑卒中病史,昏迷史,合并其他系统疾病明显影响日常生活、工作或学习,2周内服用过维生素B12或叶酸。LA患者又根据Hcy水平,分为低水平 ($Hcy < 16\mu\text{mol/L}$, 31例),中间水平 ($16\mu\text{mol/L} \leq Hcy \leq 29\mu\text{mol/L}$, 45例),高水平 ($Hcy \geq 30\mu\text{mol/L}$, 34例)。

1.2 方法

患者入院时采集临床基本信息,如姓名、性别、年龄、体质量、吸烟史、冠心病病史、高血压病病史、高脂血症病史、糖尿病病史等,静息30min后测量血压。禁食12h后于入院第二日清晨取肘正中静脉血,测空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、餐后血糖 (postprandial blood glucose, PBG)、Hcy、总甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total

cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、尿酸 (uric acid, UA) 等相关生化学指标。选用简易精神状态量表 (MMSE), 蒙特利尔认知评估中文版 (MoCA) 和日常生活力量表 (activities of daily living, ADL) 进行认知功能的评估。MCI的诊断标准依据Petersen等方案^[7]:即以记忆障碍为主诉,且有知情者证实;除记忆障碍外,其他认知功能相对完好或者轻度受损;日常生活不受影响, $ADL \leq 22$ 分;达不到痴呆的诊断标准;MMSE评分24~27分。LA的诊断标准:主要依据CT和MRI所见,两侧大脑半球深部白质斑点状、斑片状或弥漫性融合的低密度灶,边缘模糊,CT上呈低密度改变,CT值较正常低5~10HU,在MRI上表现为T1像等或低信号、T2像和FLAIR像高信号,除外一些特异性脑白质疾病。

1.3 统计学处理

采用SPSS17.0软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异显著性检验采用单因素方差分析,组间两两比较采用Scheffe法,MoCA的影响因素做Spearman相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者的一般资料的比较

与对照组相比较,LA组及LA+MCI组的FPG、PBG、血浆Hcy及UA水平均显著升高 (均 $P < 0.01$)。与LA组相比较,LA+MCI组的FBG及血浆Hcy水平显著升高 (均 $P < 0.01$),而MMSE评分显著降低 ($P < 0.01$;表1)。

2.2 LA患者MoCA评分与其他检测项目的相关性

LA患者MoCA评分与FBG水平 ($r = -0.355$, $P = 0.001$) 及血浆Hcy水平 ($r = -0.511$, $P = 0.000$) 呈显著负相关,与TC、TG、PBG、HDL-C、LDL-C、Cr及UA均无显著相关性 (均 $P > 0.05$)。

2.3 不同Hcy水平的LA患者的MMSE评分、MoCA评分和ADL评分比较

与Hcy低水平患者相比较,中间水平和高水平患者的MMSE评分及MoCA评分均降低 (均 $P < 0.05$)。Hcy高水平患者的MMSE评分及MoCA评分较中间水平患者也有明显降低 (均 $P < 0.05$)。与低水平患者比较,中间水平患者和高水平患者ADL评分略有升高,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$;表2)。

表1 各组研究对象的基本情况
Table 1 Comparison of general characteristics between each group

标准	对照组(n = 40)	LA组(n = 50)	LA+MCI组(n = 60)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	65.85 ± 8.23	66.34 ± 7.21	66.64 ± 9.32
性别(n, 男/女)	18/22	24/26	28/32
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	135 ± 13	138 ± 11	141 ± 11*
DBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	79 ± 8	80 ± 8	81 ± 9
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.33 ± 0.95	1.35 ± 1.31	1.38 ± 0.58
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.52 ± 1.01	5.59 ± 1.19	5.63 ± 0.98
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.41 ± 0.41	1.35 ± 0.34	1.31 ± 0.43
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.07 ± 1.71	3.19 ± 0.80	3.17 ± 0.67
Cr(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	61.07 ± 13.20	63.85 ± 16.54	74.15 ± 11.72*#
FBG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.71 ± 1.41	6.05 ± 1.34*	6.37 ± 1.43*#
PBG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	8.77 ± 3.71	9.88 ± 3.80*	10.14 ± 3.67*
Hcy(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	10.48 ± 2.37	13.38 ± 2.59*	20.84 ± 10.91*#
UA(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	276.49 ± 80.35	327.74 ± 76.97*	331.82 ± 72.63*
高血压[n(%)]	10 (25.0)	12 (30.0)	20 (33.3)
糖尿病[n(%)]	8 (20.0)	9 (22.5)	14 (23.3)
冠心病[n(%)]	6 (15)	7 (17.5)	10 (16.7)
MMSE评分($\bar{x} \pm s$)	28.2 ± 1.4	27.6 ± 1.3	25.4 ± 1.2#

注: SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 血清高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 血清低密度脂蛋白胆固醇; Cr: 肌酐; FBG: 空腹血糖; PBG: 餐后2小时血糖; Hcy: 同型半胱氨酸; UA: 尿酸。与对照组比较, * $P < 0.01$; 与LA组比较, # $P < 0.01$

表2 不同Hcy水平LA患者的MMSE、MoCA、及ADL评分比较
Table 2 Comparison of MMSE, MoCA and ADL scores of LA patients with different Hcy Levels ($\bar{x} \pm s$)

项目	Hcy低水平 (n = 31)	Hcy中间水平 (n = 45)	Hcy高水平 (n = 34)
Hcy(μ mol/L)	12.3 ± 4.2	21.9 ± 6.3*	41.2 ± 9.6*#
MMSE评分	27.2 ± 1.5	26.8 ± 1.6*	25.4 ± 2.0*#
MoCA评分	25.8 ± 1.5	22.6 ± 1.4*	20.1 ± 1.8*#
ADL评分	20.3 ± 1.0	21.0 ± 1.3	21.2 ± 1.6

注: Hcy = 同型半胱氨酸; Hcy低水平: Hcy < 16 μ mol/L; Hcy中间水平: 16 μ mol/L ≤ Hcy ≤ 29 μ mol/L; Hcy高水平: Hcy ≥ 30 μ mol/L组。与Hcy低水平比较, * $P < 0.05$; 与Hcy中间水平比较, # $P < 0.05$

3 讨论

LA是白质的一种非特异性改变,既可见于无症状老年人,也可伴有认知功能障碍或局灶性神经系统体征。LA严重程度分级方法尚不统一, Aharon-Ptrelz标准将LA分为5级: LA-0, CT周围未见低密度区; LA-1, 侧脑室额角或枕角可见低密度区; LA-2, 侧脑室额角和枕角均可见低密度区; LA-3, 沿侧脑室周围可见连续低密度区; LA-4, 侧脑室周围及放射冠可见低密度区^[8]。Mirsen等^[9]使用记分法表示LA的严重程度: 两侧均无病灶为0分; 1~2个病灶为1分; 3~5个病灶为2分; 多于5个病灶为3分; 融合病灶为4分。LA导致的认知功能障碍主要表现为精神运动速度减慢和执行能力下降, 记忆障碍主要表现为近记忆力显著下降和定向力、计算力减退^[4]。研究发现认知功能损害与LA的严重程度有关, 出现认知功能损害需要达到一定的阈值, 同

时与LA的部位有关^[10,11]。MCI是指出现轻度记忆或认知功能障碍, 但不影响日常生活能力, 是介于正常老化和早期痴呆之间的一种临床状态^[12]。MCI可以和血管性痴呆、AD一样作为一个疾病, 受到了越来越多的关注。Hcy是一种反应性血管损伤氨基酸, 是心、脑及外周血管病的独立危险因素, 近年来的研究表明高Hcy血症也是MCI的独立危险因素^[13]。研究表明, 脑室周围白质损害的严重程度和皮质下白质损害的范围均与Hcy水平显著相关^[14]。

本研究显示, 与对照组相比较, LA组及LA+MCI组的血浆Hcy水平显著升高。与LA组相比较, LA+MCI组的血浆Hcy水平也显著升高。LA患者MoCA评分与血浆Hcy水平呈显著负相关。与Hcy低水平患者相比较, Hcy中间水平和高水平患者的MMSE评分及MoCA评分降低, 高水平患者的MMSE评分及MoCA评分也较中间水平患者明显降低。该结果证实LA合并MCI患者的血浆Hcy水平升高, 且Hcy的水平越高, 认知功能评分越低, 认知功能损害越重。

目前已有多个研究结果提示高Hcy血症也可能为认知功能损害的独立危险因素。高Hcy血症在认知功能障碍和痴呆中的可能机制包括以下几个方面: (1) 高Hcy血症通过抑制S-腺苷半胱氨酸(S-adenosyl-homocysteine, SAH)分解而导致细胞内腺苷浓度下降和SAH水平升高, 促进动脉粥样硬化的发生^[15], 动脉粥样硬化可使认知功能下降, 导致痴呆的发生; (2) 高Hcy血症可能通过使蛋白磷

酸酶2A异三聚体形成减少导致tau蛋白过度磷酸化, 增强β淀粉样蛋白的神经毒性, 使神经元对损害和凋亡更为敏感^[16]; (3) 高Hcy血症可促使氧自由基和过氧化氢生成, 引起血管内皮的损伤和毒性作用, 使患者极易患AD, 如海马部位神经元对微血管病变或者缺血症状最敏感, 该部表现出AD的特征性病例变化即老年斑和神经纤维缠结^[17]; (4) Hcy直接损伤与认知功能相关的神经细胞, 可能通过激发细胞感受器的超敏反应引起钙内流, 细胞内强氧化环境导致tau蛋白高度磷酸化, 提高谷氨酸盐的兴奋性而损伤神经元^[18]。

综上所述, Hcy可能通过其神经毒性作用和对脑血管的损害, 引起或促进LA患者认知功能障碍的发展。但LA患者控制血浆Hcy水平在正常范围内, 是否可延缓MCI的发生还需进一步调查研究。

【参考文献】

- [1] Ettore E, Cerra E, Marigliano B, *et al.* Role of cardiovascular risk factors (CRF) in the patients with mild cognitive impairment[J]. Arch Gerontol Geriatr, 2012, 54(2): 330-332.
- [2] Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis[J]. Arch Neural, 1987, 44(1): 21-23.
- [3] Suades-Gonzalez E, Jodar-Vicente M, Perdrix-Solas D. Memory deficit in patients with subcortical vascular cognitive impairment versus Alzheimer-type dementia: the sensitivity of the 'word list' subtest on the Wechsler Memory Scale- III [J]. Rev Neurol, 2009, 49(12): 623-629.
- [4] Frlsoni GB, Ganuzzi S, Pantoni L, *et al.* The effect of white matter lesions on cognition in the elderly—small but detectable[J]. Nat Clin Pract Neurol, 2007, 3(11): 620-670.
- [5] 李波, 邓静静. 高同型半胱氨酸血症对血管性认知障碍患者认知功能的影像[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 13(5): 57-58.
- [6] Kim G, Kim H, Kim KN, *et al.* Relationship of cognitive function with B Vitamin status, homocysteine, and tissue factor pathway inhibitor in cognitively impaired elderly: a cross-sectional survey[J]. JAD, 2013, 33(3): 853-862.
- [7] Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, *et al.* Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. Neurology, 2001, 56(9): 1133-1142.
- [8] Aharon-Peretz J, Cummings JL, Hill MA. Vascular dementia and dementia of the Alzheimer type[J]. Arch Neurol, 1988, 45(7): 719-721.
- [9] Mirsen TR, Lee DH, Wong CT, *et al.* Clinical correlation of white matter changes on magnetic resonance imaging scans of the brain[J]. Arch Neurol, 1991, 48(10): 1015-1021.
- [10] Reed BR, Eberling JL, Mungas D, *et al.* Effects of white matter lesions and lacunes on cortical function[J]. Arch Neurol, 2004, 61(10): 1545-1550.
- [11] Pantoni L, Poqgesi A, Basile AM, *et al.* Leukoaraiosis predicts hidden global functioning impairment in nondisabled older people: the LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) Study[J]. J Am Geriatr Soc, 2006, 54(7): 1095-1101.
- [12] Ringman JM, Medina LD, Rodriguez-Agudelo Y, *et al.* Current concepts of mild cognitive impairment and their applicability to persons at-risk for familial Alzheimer's disease[J]. Curr Alzheimer Res, 2009, 6(4): 341-346.
- [13] Akasaka K, Akasaka N, Di Luozzo G, *et al.* Homocysteine promotes p38-dependent chemotaxis in bovine aortic smooth muscle cells[J]. J Vasc Surg, 2005, 41(3): 517-522.
- [14] Vermeer SE, van Dijk EJ, Koudstaal PJ, *et al.* Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: the Rotterdam Scan study[J]. Neurology, 2002, 51(3): 285-289.
- [15] Selley ML. Homocysteine increases the production of asymmetric dimethylarginine in cultured neurons[J]. J Neurosci Res, 2004, 77(1): 90-93.
- [16] Campbell AK, Jagust WJ, Mungas DM, *et al.* Low erythrocyte folate, but not plasma vitamin B-12 or homocysteine is associated with dementia in elderly Latinos[J]. J Nutr Health Aging, 2005, 9(1): 39-43.
- [17] Seshadri S. Elevated plasma homocysteine levels: risk factor or risk marker for the development of dementia and Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2006, 9(4): 393-398.
- [18] Roman GC. Vascular dementia: distinguishing characteristics, treatment, and prevention[J]. J Am Geriatr Soc, 2003, 51(5 Suppl Dementia): S296-S304.

(编辑: 胡晓晖)