·临床研究·

2型糖尿病合并轻度认知功能障碍患者血浆同型半胱氨酸水平与执行功能障碍的相关性

张雷,朱梅生,周晓辉*
(新疆医科大学第一附属医院老年医学科,乌鲁木齐 830011)

【摘 要】 **目的** 探讨2型糖尿病(T2DM)合并轻度认知障碍(MCI)患者同型半胱氨酸与执行功能障碍的相关性。**方法** 选取2015年6月至2018年3月新疆医科大学第一附属医院老年医学科收治的T2DM患者为研究对象。抽取空腹静脉血检测同型半胱氨酸水平。收集人口统计学特征,包括年龄、性别、受教育程度、职业和吸烟史。获取既往病史和体格测量值,收集糖尿病用药史。采用蒙特利尔认知评定(MoCA)评分评估认知功能,同时记录临床参数和进行神经心理学评估,按照MoCA评分分值分为MCI组和对照组。采用SPSS 19.0软件进行数据分析。根据数据类型,组间比较分别采用 t 检验、ANOVA检验、Kruskal-Wallis检验、Mann-Whitney U 检验及 χ^2 检验。采用Pearson和Spearman相关性检验其他临床指标与血浆tHcy水平间的相关性;采用偏相关性评估神经心理学测验分数与血浆tHcy水平间的关系;采用多元logistic回归模型分析T2DM患者MCI危险因素。**结果** 与对照组相比,MCI组患者的年龄、受教育程度、体质量指数、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖、空腹C肽、胰岛素抵抗稳态评估模型(胰岛素抵抗指数)、甘油三酯(TG)、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、血清肌酐水平显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。MCI组与对照组相比,在整体和不同领域的认知表现,如蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、数字跨度测试、语言流利度测试(CDT)、时钟绘图测试、连线测试A、连线测试B、听觉语言学习测试、逻辑记忆测试等,得分均表现较差($P<0.05$)。MCI组相较对照组血浆tHcy水平较高,维生素 B_{12} 和叶酸水平较低($P<0.001$)。MCI组血浆tHcy水平与MoCA评分和CDT呈负相关($r=-0.185,-0.361$;$P=0.002,<0.001$)。MCI组血浆tHcy水平与TMT-A和TMT-B呈显著正相关($r=0.162,0.147$;$P=0.037,0.003$)。多变量回归显示,T2DM患者的HbA1c、血浆tHcy和叶酸水平与MCI具有相关性($P<0.05$)。两组患者 *MTHFR C677T* 基因型分布和基因频率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者 *CBS* 848*ins*68 基因型分布和等位基因频率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。携带 *MTHFR C677T* TT基因型、*CBS* 844*ins*68 DD基因型、*CBS* 844*ins*68 DI基因型的MCI组患者血浆中tHcy水平与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.01$);携带 *MTHFR C677T* CC+CT基因型的MCI组患者血浆中tHcy水平与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 血浆tHcy水平升高与T2DM相关MCI显著相关,尤其是执行功能障碍。应进行大样本的进一步调查以证实这些结果。

【关键词】 糖尿病,2型;同型半胱氨酸;轻度认知障碍;多态性
【中图分类号】 R592 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.07.109

Correlation of plasma homocysteine level and executive dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus and mild cognitive impairment

Zhang Lei, Zhu Meisheng, Zhou Xiaohui*
(Department of Geriatrics, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the correlation between homocysteine (Hcy) and executive dysfunction in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with concomitant mild cognitive impairment (MCI). **Methods** T2DM patients admitted to our department from June 2015 to March 2018 were enrolled in this study. The fasting venous blood samples were harvested to measure the total Hcy (tHcy) level. Demographic characteristics (including age, gender, education level, occupation, and smoking history), past medical history, body measurements, and history of diabetes medication were collected. Montreal cognitive assessment (MoCA) was applied to evaluate their cognitive function, and the clinical parameters were recorded and neuropsychological assessments were performed at the same time. According to the MoCA score, they were divided into MCI group and control group. SPSS statistics 19.0 was used for statistical analysis. Data comparison between two groups was performed using t test, ANOVA test, Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney U or χ^2 test depending on data type. Pearson and Spearman correlation analyses were employed to analyze the correlation between plasma

收稿日期: 2024-05-08; **接受日期**: 2024-07-24
基金项目: 国家自然科学基金联合基金(U1503223);新疆维吾尔自治区自然科学基金重点项目(2022D01D63)
通信作者: 周晓辉, E-mail: zhouxiaohui858@sina.com

tHcy level and other clinical indicators. Partial correlation was used to assess the relationship between neuropsychological scores and plasma tHcy level. Multivariate logistic regression analysis was utilized to identify risk factors for MCI in T2DM patients. **Results** The MCI group had significantly advanced age, higher education level, larger body mass index, and increased levels of glycosylated hemoglobin Alc (HbA1c), fasting blood glucose, fasting C-peptide, homeostasis model of assessment for insulin resistance, triglycerides, total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol and creatinine when compared with control group ($P<0.05$). Worse scores in the overall and different domains [such as MoCA, digital span test, verbal fluency test, clock drawing test (CDT), trail making test part A/B (TMT-A/TMT-B), auditory verbal learning test, logical memory test] were observed in the MCI group than control group ($P<0.05$). The plasma tHcy level was notably higher, and the levels of vitamin B_{12} and folic acid were lower in the MCI group than the control group ($P<0.001$). In the MCI group, the plasma tHcy level was negatively correlated with MoCA score and CDT score ($r=-0.185$, -0.361; $P=0.002$, <0.001), and positively with TMT-A ($r=0.162$; $P=0.037$) and TMT-B scores ($r=0.147$; $P=0.003$). There were no significant differences in *MTHFR C677T* genotype ($\chi^2=5.561$; $P=0.062$) and gene frequency ($\chi^2=2.438$; $P=0.118$), or in the distribution of *CBS* 848*ins*68 genotype ($\chi^2=0.750$; $P=0.386$) and allele frequency ($\chi^2=0.722$; $P=0.395$) between two groups. Statistical differences were observed in the plasma tHcy level in the MCI patients carrying *MTHFR C677T* TT genotype, *CBS* 844*ins*68 DD genotype, and *CBS* 844*ins*68 DI genotype when compared with the control group ($P<0.01$), but no such difference was seen between those carrying *MTHFR C677T* CC+CT genotype and control group ($P>0.05$). **Conclusion** Elevated plasma tHcy level is significantly associated with T2DM-related MCI, especially executive dysfunction. A large sample size is necessary to confirm these results in future investigation.

【Key words】 diabetes mellitus, type 2; homocysteine; mild cognitive impairment; polymorphism

This work was supported by the Joint Program of National Natural Science Foundation of China (U1503223) *and the Key Project of Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region* (2022D01D63).

Corresponding author: *Zhou Xiaohui*, *E-mail*: *zhouxiaohui858@sina.com*

随着社会老龄化程度日益加深,我国老年住院患者慢性病和共病现象尤为突出,共病率高达91.36%[1]。2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种多因素的代谢紊乱,可导致33种慢性并发症。研究表明,T2DM患者表现出轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)的风险增加[2]。T2DM通过多种相关的生物学信号导致认知障碍,但是确切的机制需要进一步研究。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是衍生自蛋氨酸的含硫醇氨基酸。已有研究表明,总同型半胱氨酸(total homocysteine, tHcy)升高与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和认知障碍有关[3]。同时,有研究表明血浆tHcy水平升高是T2DM患者的独立危险因素[4]。综上,推测T2DM患者中血浆tHcy与MCI有关。亚甲基四氢叶酸还原酶(methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR)参与将Hcy重新甲基化为蛋氨酸的过程。*MTHFR*基因中最常见的变异是*MTHFR C677T*(rs1801133)位点。携带*MTHFR C677T*等位基因的受试者表现出降低的MTHFR活性,这可能导致血浆tHcy水平升高,进而引起AD和认知的高风险下降[5]。胱硫醚β-合成酶(cystathionine β-synthase, CBS)负责在转硫途径中将Hcy转化为胱硫醚。最常见的*CBS*基因突变是外显子8中有68 bp的插入(844ins68)[6]。先前的研究表明,尽管844ins68突变并没有导致明显的酶活性损害或高半胱氨酸血症,但AD患者的患病率显著升高[7]。目前还没有关于*MTHFR C677T*或*CBS* 844*ins*68多态性与T2DM合并MCI的相关性报道。本研究旨在探讨血浆tHcy水平与认知表现的相关性,并分析*MTHFR C677T*和*CBS* 844*ins*68多态性是否与T2DM合并MCI相关,以期为T2DM相关MCI的预测和早期干预提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2015年6月至2018年3月新疆医科大学第一附属医院老年医学科收治的T2DM患者399例为研究对象。研究对象均符合T2DM诊断标准[8]。其中男性205例,女性194例;年龄55~74(60.32±1.46)岁;病程1.5~18.0(9.82±3.17)年。根据蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分,将纳入患者分为两组。MCI组($n=96$例)为T2DM合并MCI患者,且均符合欧洲阿尔茨海默病协会MCI工作组提出的MCI诊断标准[9];对照组为($n=203$)T2DM健康认知患者。

纳入标准:(1)既往明确诊断为T2DM;(2)能够配合完成MoCA测评。排除标准:(1)糖尿病性酮症酸中毒,高渗性非酮症性糖尿病,严重低血糖症,急性心脑血管意外;(2)中风病史(Hachinski评分≥4分),头部受伤、酗酒、帕金森病、癫痫、重度抑郁或其他身体和精神疾病;(3)重大疾病,如癌症、贫血、甲状腺功能障碍和严重感染;(4)严重的视力或听力损失;(5)服用降低Hcy剂的药物,如维生素B_{12}和(或)叶酸。

1.2 方法

1.2.1 一般资料 收集两组患者人口统计学特征，包括年龄、性别、受教育程度、职业和吸烟史。获取既往病史（包括高血压和冠心病）和体格测量值（包括血压、体质量和身高）。收集糖尿病用药史。收取晨 7∶00 空腹血液样本，测定空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）、空腹 C 肽（fasting C-peptide，FCP）、糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin Alc，HbA1c）、胰岛素抵抗稳态评估模型（homeostasis model of assessment for insulin resistance，HOMA-IR）、血清肌酐、血清肌酐清除率（creatinine clearance rate，Ccr）、血清尿酸、甘油三酸酯（triglycerides，TG）、总胆固醇（total cholesterol，TC）、低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）和高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C）。

1.2.2 神经心理学评估 神经心理学的评估通过一系列神经心理学测试完成，包括 MoCA、数字跨度测试（digital span test，DST）、语言流利度测试（verbal fluency test，VFT）、时钟绘图测试（clock drawing test，CDT）、听觉语言学习测试（auditory verbal learning test，AVLT）、逻辑记忆测试（logical memory test，LMT）、连线测试（trail making test part A/B，TMT-A/TMT-B）、Hachinski 缺血评分、临床痴呆评分（clinical dementia rating，CDR）、日常生活活动量表（activity of daily living，ADL）和自评抑郁量表（self-rating depression scale，SDS）。

1.2.3 血浆 tHcy、维生素 B_{12} 和叶酸水平的测量 从静脉获取血样 2 ml，使用试剂盒（Bio-Rad，CA，美国）通过高效液相色谱法测定血浆 tHcy 水平；使用化学发光法和 Beckman Coulter UniCel D×I 800 免疫测定系统测定血浆维生素 B_{12} 和叶酸水平。

1.2.4 *MTHFR* 和 *CBS* 基因多态性的分型 采用 PCR-RFLP 检测 *MTHFR C677T* 和 *CBS* 844*ins*68 的多态性。*MTHFR* 基因 *C677T* 位点的上游引物为（5′-TGTGGGAGTTTGGAGCA-3′），下游引物为（5′-CACCTGGATGGGAAAGA-3′）；*CBS* 基因 844ins68 位点的上游引物为（5′-GCCTGGGTTCTTGGGTTTC-3′），下游引物为（5′-CGCCTCCTCATCGTTGCTC-3′）。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，采用 t 检验和 ANOVA 检验；非正态分布的计量资料，用中位数（四分位数间距）[M(Q_1，Q_3)] 表示，采用 Kruskal-Wallis 检验和 Mann-Whitney U 检验。计数资料用例数（百分率）表示，采用 χ^2 检验。采用 Pearson 和 Spearman 相关性检验其他临床指标与血浆 tHcy 水平间的相关性；采用偏相关性评估神经心理学测验分数与血浆 tHcy 水平间的关系；采用多元 logistic 回归分析 T2DM 患者 MCI 危险因素。$P<0.05$ 为差异统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者一般资料

本研究共纳入 T2DM 患者 399 例，其中表现出 MCI 患者 196 例，健康认知患者 203 例。两组性别分布、高血压患病率、糖尿病持续时间、胰岛素、二甲双胍使用、Ccr、冠心病患病率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；与对照组相比，MCI 组患者的年龄、受教育程度、BMI、HbA1c、FBG、FCP、HOMA-IR、TG、TC、LDL-C、HDL-C、血清肌酐水平显著升高，差异有统计学意义（$P<0.05$；表 1）。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

Item	MCI group (n=196)	Control group (n=203)	t/χ^2	P value
Age (years, $\bar{x}\pm s$)	60.03±2.17	59.57±1.66	2.372	0.018
Female [n(%)]	95(48.47)	99(48.76)	0.004	0.952
Education level (years, $\bar{x}\pm s$)	8.64±1.37	9.01±1.21	−2.856	0.005
BMI (kg/m^2, $\bar{x}\pm s$)	25.04±0.28	25.26±0.18	−9.300	<0.001
Hypertension [n(%)]	104(53.06)	106(51.47)	0.029	0.866
Diabetes mellitus (years, $\bar{x}\pm s$)	9.82±3.17	9.66±2.23	0.581	0.561
Use of insulin [n(%)]	129(65.81)	115(56.65)	3.527	0.060
Use of metformin [n(%)]	115(58.67)	109(53.69)	1.004	0.316
HbA1c (%, $\bar{x}\pm s$)	7.24±1.07	6.15±2.01	6.794	<0.001
FBG (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	8.14±2.07	7.32±1.84	4.177	<0.001
FCP (nmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.27±0.31	1.36±0.28	−3.045	0.002
HOMA-IR ($\bar{x}\pm s$)	1.49±0.12	1.31±0.01	20.930	<0.001
Triglycerides (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.33±0.28	1.45±0.24	−4.589	<0.001
Total cholesterol (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.87±0.09	4.82±0.22	2.989	0.003
LDL-C (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.92±0.02	2.94±0.07	−3.909	<0.001
HDL-C (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.18±0.03	1.20±0.04	−5.663	<0.001
Serum creatinine (μmol/L, $\bar{x}\pm s$)	73.61±8.68	75.82±8.14	−2.624	0.009
Ccr (ml/min, $\bar{x}\pm s$)	82.38±6.37	82.17±9.25	0.265	0.791
CHD [n(%)]	34(17.36)	25(12.31)	2.004	0.157

MCI: mild cognitive impairment; BMI: body mass index; HbA1c: glycosylated hemoglobin Alc; FBG: fasting blood glucose; FCP: fasting plasma C-peptide; HOMA-IR: homeostatic model assessment of insulin resistance; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; Ccr: creatinine clearance rate; CHD: coronary heart disease.

2.2 两组患者认知评估结果

MCI 组患者 MoCA、DST、VFT、CDT、TMT-A、TMT-B、AVLT 即时记忆、AVLT 延时记忆、LMT 得分均低于对照组，差异均有统计学意义（均 $P<0.05$；表 2）。

表2 两组患者认知评估结果比较

Table 2 Comparison of cognitive assessment results between two groups (points)

Group	n	MoCA [$M(Q_1, Q_3)$]	DST [$M(Q_1, Q_3)$]	VFT [$M(Q_1, Q_3)$]	CDT [$M(Q_1, Q_3)$]	TMT-A [$M(Q_1, Q_3)$]	TMT-B [$M(Q_1, Q_3)$]	AVLT instant memory ($\bar{x}\pm s$)	AVLT delayed memory [$M(Q_1, Q_3)$]	LMT [$M(Q_1, Q_3)$]
MCI	196	20(19,23)	11(9,12)	14(13,17)	3(2,4)	73(60,104)	192(148,249)	15.31±0.39	4(3,6)	4(2,8)
Control	203	26(24,29)	12(11,13)	17(14,19)	4(3,5)	32(25,48)	138(102,168)	19.84±0.28	6(5,9)	11(7,12)
t/Z		−16.163	−7.404	−7.294	−10.772	−17.155	−10.686	−132.878	−9.180	−14.662
P value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

MCI: mild cognitive impairment; MoCA: Montreal cognitive assessment; DST: digital span test; VFT: verbal fluency test; CDT: clock drawing test; TMT-A: trail making test part A; TMT-B: trail making test part B; AVLT: auditory verbal learning test; LMT: logical memory test.

2.3 两组血浆 tHcy、维生素 B_{12} 和叶酸水平

与对照组相比,MCI组的血浆tHcy水平较高,维生素B_{12}和叶酸水平较低,差异均有统计学意义(均$P<0.001$;表3)。

表3 两组血浆 tHcy、维生素 B_{12} 和叶酸水平比较

Table 3 Comparison of plasma tHcy, vitamin B_{12} and folic acid levels between two groups ($\bar{x}\pm s$)

Group	n	tHcy (μmol/L)	Vitamin B_{12} (pmol/L)	Folic acid (nmol/L)
MCI	196	13.18±0.17	278.04±2.19	9.21±0.18
Control	203	9.29±1.24	311.17±8.34	12.84±0.36
t		44.268	−54.678	−128.042
P value		<0.001	<0.001	<0.001

MCI: mild cognitive impairment; tHcy: total homocysteine.

2.4 T2DM 合并 MCI 患者血浆 tHcy 水平与其他临床指标及认知能力的相关性

MCI组血浆tHcy水平与FCP、维生素B_{12}和叶酸呈显著负相关($P<0.001$);血浆tHcy水平与HbA1c呈显著正相关($P<0.001$)。在调整HbA1c、FCP、维生素B_{12}和叶酸水平后,MCI组血浆tHcy水平与MoCA评分和CDT呈负相关($P<0.05$),血浆tHcy水平与TMT-A和TMT-B呈显著正相关($P<0.05$;表4)。

2.5 T2DM 合并 MCI 的多因素分析

以单因素筛选出相关因素作为自变量进行非条件多元logistic回归分析。结果表明,T2DM患者中与MCI相关的变量包括教育水平、糖尿病病程、HbA1c、FCP、HOMA-IR、血浆tHcy和叶酸水平。多变量回归显示,T2DM患者的HbA1c、血浆tHcy和叶酸水平与MCI具有相关性($P<0.05$;表5)。

2.6 两组患者 *MTHFR* 和 *CBS* 基因型和等位基因频率分布

两组患者*MTHFR C677T*基因型和基因频率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者*CBS* 848*ins*68基因型分布和等位基因频率比较,差异无统计学意义($P>0.05$;表6)。

表4 T2DM 合并 MCI 患者血浆 tHcy 水平与其他临床指标和认知能力的相关性

Table 4 Correlation between plasma tHcy levels and other clinical indicators and cognitive ability in patients with T2DM and MCI

tHcy level			tHcy level(adjusted)		
Factor	r	P value	Factor	r	P value
Age	0.146	0.072	MoCA	−0.185	0.002
Education level	−0.127	0.117	DST	−0.147	0.184
FBG	0.148	0.142	VFT	−0.029	0.391
HOMA-IR	0.139	0.078	CDT	−0.361	0.001
FCP	−0.171	0.032	TMT-A	0.162	0.037
HbA1c	0.458	<0.001	TMT-B	0.147	0.003
Vitamin B_{12}	−0.421	<0.001	AVLT instant memory	−0.104	0.257
Folic acid	−0.517	<0.001	AVLT delayed memory	−0.073	0.416
LMT	−0.038	0.474			

MCI: mild cognitive impairment; T2DM: type 2 diabetes mellitus; tHcy: total homocysteine; FBG: fasting blood glucose; HOMA-IR: homeostatic model assessment of insulin resistance; FCP: fasting plasma C-peptide; HbA1c: glycosylated hemoglobin Alc; LMT: logical memory test; MoCA: Montreal cognitive assessment; DST: digital span test; VFT: verbal fluency test; CDT: clock drawing test; TMT-A: trail making test part A; TMT-B: trail making test part B; AVLT: auditory verbal learning test; LMT: logical memory test.

表5 T2DM 合并 MCI 的多因素分析

Table 5 Multivariate analysis of T2DM combined with MCI

Factor	β	SE	P value	OR	95%CI
Education level	−0.051	0.065	0.427	0.828	0.821−1.095
Diabetes mellitus	0.003	0.047	0.831	1.103	0.918−1.091
HbA1c	−0.461	0.101	<0.001	0.542	0.472−0.717
FCP	−0.272	0.214	0.917	0.681	0.471−1.032
HOMA-IR	1.387	0.844	0.148	3.201	0.982−10.371
tHcy	1.214	0.162	<0.001	3.141	2.148−5.165
Folic acid	−0.328	0.184	0.003	0.575	0.428−0.751

MCI: mild cognitive impairment; T2DM: type 2 diabetes mellitus; HbA1c: glycosylated hemoglobin Alc; FCP: fasting plasma C-peptide; HOMA-IR: homeostatic model assessment of insulin resistance; tHcy: total homocysteine.

表 6 两组患者 *MTHFR C677T*、*CBS* 844*ins*68 基因型和等位基因频率分布比较

Table 6 Comparison of frequency distribution of *MTHFR C677T* and *CBS* 844*ins*68 genotypes and alleles between two groups

[*n*(%)]

Group	*n*	*MTHFRC 677T*					*CBS* 844*ins*68				
		Genotype frequency			Allele frequency		Genotype frequency			Allele frequency	
		CC	CT	TT	C	T	DD	DI	II	D	I
MCI	196	94(7.96)	77(39.29)	25(12.76)	265(67.60)	127(32.40)	184(93.87)	12(6.13)	0(0.00)	380(96.94)	12(3.06)
Control	203	104(51.23)	87(42.86)	12(5.91)	295(72.67)	111(27.34)	186(91.63)	17(7.37)	0(0.00)	389(95.81)	17(4.19)
χ^2		5.561			2.438		0.750			0.722	
P value		0.062			0.118		0.386			0.395	

MCI: mild cognitive impairment; MTHFR: methylene tetrahydrofolate reductase; CBS: cystathionine β-synthase.

2.7 *MTHFR* 和 *CBS* 基因型亚型血浆 tHcy 水平

携带 *MTHFR C677T* TT 基因型、*CBS* 844*ins*68 DD 基因型、*CBS* 844*ins*68 DI 基因型的 MCI 组患者血浆中 tHcy 水平与对照组比较，差异有统计学意义（*P*<0.01）；携带 *MTHFR C677T* CC+CT 基因型的 MCI 组患者血浆中 tHcy 水平与对照组比较，差异无统计学意义（*P*>0.05；表 7）。

表 7 *MTHFR C677T*、*CBS* 844*ins*68 不同基因型与血浆 tHcy 水平相关性

Table 7 Correlation of different genotypes of *MTHFR C677T* and *CBS* 844*ins*68 with plasma tHcy levels ($\bar{x}\pm s$)

Group	*n*	*MTHFR C677T* genotype		*CBS* 844*ins*68 genotype	
		CC+CT	TT	DD	DI
MCI	196	9.72±4.17	15.05±4.21	9.64±4.02	14.37±3.89
Control	203	10.18±2.35	11.05±2.66	11.30±3.15	11.32±2.49
t/*F*		−1.351	11.301	−4.581	9.292
P value		0.178	<0.001	<0.001	<0.001

MCI: mild cognitive impairment; MTHFR: methylene tetrahydrofolate reductase; CBS: cystathionine β-synthase.

3 讨 论

本研究结果表明，MCI 组患者的血浆 tHcy 水平升高，并且与代表执行功能的 TMT-A 和 TMT-B 得分呈负相关。多变量 logistic 回归模型显示，高 tHcy 水平是 T2DM 患者 MCI 的独立因素。MCI 组和对照组 *MTHFR* 和 *CBS* 的基因型和等位基因分布差异不显著。在患有 MCI 的 T2DM 患者中，*MTHFR* TT 基因型和 *CBS* 的 DD 和 DI 基因型的血浆 tHcy 水平显著高于其他基因型。

本研究还发现 MCI 患者的血浆 tHcy 水平高于对照组的血浆 tHcy 水平，这与先前的研究结果一致[10]。本研究结果显示，血浆 tHcy 水平与维生素 B_{12} 或叶酸之间呈反比关系，与先前的结果一致[11]。出现这种现象的原因，推测为维生素 B_{12} 和叶酸是碳代谢的辅助因素，这两种化合物促进了 Hcy 中蛋氨酸的再生。因此，维生素 B_{12} 和（或）叶酸水平低的患者可能具有较高的血浆 tHcy 浓度[12]。研究表明，血浆 tHcy 水平升高是 T2DM 患者和微血管及大血管糖尿病并发症的独立危险因素，可引起血管内皮功能损伤，增加血脑屏障通透性，损伤脑白质，进而导致认知功能下降[10]。综上，血浆 tHcy 水平升高可能是 T2DM 相关认知障碍的致病因素。

在调整了一些混杂因素（例如 HbA1c，FCP，维生素 B_{12} 和叶酸）后，T2DM 合并 MCI 的患者血浆 tHcy 水平与 MoCA 评分呈负相关。血浆 tHcy 水平高还与 TMT-A 和 TMT-B 得分高有关，这代表思考、推理和记忆的执行功能差[12]。

多变量 logistic 回归模型显示，低叶酸水平和高 tHcy 水平与糖尿病患者发生 MCI 的风险增加有关。叶酸是一碳单位代谢的辅助因子，在此期间，该化合物促进甲硫氨酸从 Hcy 再生。潜在的机制可能涉及叶酸缺乏介导的 DNA 损伤，从而导致氧化应激和活性氧的产生，随后在 AD 的大脑区域发生神经元损伤和细胞死亡[13]。据此可推测，血浆 tHcy 水平升高可能在 AD 的早期阶段起重要作用。

研究表明，*MTHFR* TT 或 *CBS* Ⅱ基因型是 AD 的危险因素，但本研究发现 T2DM 患者之间 *MTHFR C677T* 和 *CBS* 844*ins*68 基因多态性的基因型和等位基因频率分布无差异，这种差异可能是由以下原因导致。（1）本研究对象是临床 T2DM 患者，存在较多混杂因素；（2）本研究的低突变频率和样本量较小可能导致这种矛盾的结果；（3）MCI 的发展可能受到多基因的影响，而 *MTHFR C677T* 或 *CBS* 844*ins*68 多态性可能只发挥了轻微的影响[14]。

综上，T2DM 合并 MCI 患者中，血浆 tHcy 水平升高与执行功能障碍显著相关。本研究有一定局

限性。(1)本研究采用的截面设计在推断因果关系方面受到限制。(2)样本量较小,可能在一定程度上限制了本研究结果的说服力。(3)糖尿病患者服药二甲双胍可能影响血浆维生素 B_{12} 吸收,导致其血浆维生素 B_{12} 水平下降[15],继而引起 tHcy 水平升高。本研究两组二甲双胍用药史无明显统计学差异。故暂不考虑二甲双胍对研究结果的影响。(4)本研究仅使用 MoCA 测试来区分 T2DM 患者的 MCI 和对照,未进行脑磁共振成像。因此,在 T2DM 状态下认知障碍中的脑病理变化,例如海马萎缩和白质病变等,尚待阐明。

【参考文献】

[1] 曹丰, 王亚斌, 薛万国, 等. 中国老年疾病临床多中心报告[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(11): 801-808. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.11.185.

[2] Ciudin A, Espinosa A, Simóservat O, *et al*. Type 2 diabetes is an independent risk factor for dementia conversion in patients with mild cognitive impairment[J]. J Diabetes Complicat, 2017, 31(8): 1272-1274. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.04.018.

[3] Moretti R, Caruso P, Dal MB, *et al*. Vitamin D, homocysteine, and folate in subcortical vascular dementia and Alzheimer dementia[J]. Front Aging Neurosci, 2017, 9(6): 169-173. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00169.

[4] Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes — systematic overview of prospective observational studies[J]. Diabetologia, 2005, 48(12): 2460. DOI: 10.1007/s00125-005-0023-4.

[5] 付龙, 孙溢晗, 张月兰. MTHFR 基因 C677T 多态性与 H 型高血压合并冠心病患者 HCY、冠状动脉病变的关系[J]. 中国医科大学学报, 2015, 44(4): 351-356. DOI: CNKI: SUN: ZGYK.0.2015-04-015.

[6] 李雅静, 张瑞, 吴欣, 等. H 型高血压并发缺血性脑卒中患者 MTHFR C677T 基因多态性及血清 Hcy 水平的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(2): 15-19. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.02.003.

[7] Stoccoro A, Tannorella P, Salluzzo MG, *et al*. The methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and risk for late-onset Alzheimer's disease: further evidence in an Italian multicenter study[J]. J Alzheimers Dis, 2017, 56(4): 1451. DOI: 10.3233/JAD-161081.

[8] Pastore A, Noce A, Giovamberardino GD, *et al*. Homocysteine, cysteine, folate and vitamin B_{12} status in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease[J]. J Nephrol, 2015, 28(5): 571-576. DOI: 10.1007/s40620-014-0126-4.

[9] Kengsakul M, Chaikittisilpa S, Hemrungrojn S, *et al*. The factors associated with mild cognitive impairment (MCI) in surgical menopause women[J]. J Med Association, 2015, 98(4): 327-333. DOI: 10.3390/brainsci7090117.

[10] Shen Y, Dong ZF, Pan PL, *et al*. Association of homocysteine, folate, and white matter hyperintensities in Parkinson's patients with different motor phenotypes[J]. Neurol Sci, 2019, 40(9): 1855-1863. DOI: 10.1007/s10072-019-03906-3.

[11] Kadakol A, Malek V, Goru SK, *et al*. Esculetin ameliorates insulin resistance and type 2 diabetic nephropathy through reversal of histone H3 acetylation and H2A lysine 119 monoubiquitination[J]. J Funct Foods, 2017, 35: 256-266. DOI: 10.1016/J.JFF.2017.05.051.

[12] Cui Y, Liang X, Gu H, *et al*. Cerebral perfusion alterations in type 2 diabetes and its relation to insulin resistance and cognitive dysfunction[J]. Brain Imaging Behav, 2017, 11(5): 1248-1257. DOI: 10.1016/j.yfrne.2021.100916.

[13] Thomas P, Fenech M. Buccal cytome biomarkers and their association with plasma folate, vitamin B_{12} and homocysteine in Alzheimer's disease[J]. J Nutrigenet Nutrigenomics, 2015, 8(6), 57-69. DOI: 10.1159/000435784.

[14] Rajan KB, Skarupski KA, Rasmussen HE, *et al*. Gene-environment interaction of body mass index and apolipoprotein E ε4 allele on cognitive decline[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2014, 28(2): 134-140. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000013.

[15] Niafar M, Hai F, Porhomayon J, *et al*. The role of metformin on vitamin B_{12} deficiency: a meta-analysis review[J]. Int Emer Med, 2015, 10(1): 93-102. DOI: 10.1007/s11739-014-1157-5.

(编辑: 温玲玲)