

· 临床研究 ·

代谢综合征、基质金属蛋白酶-9活性与老年人轻度认知功能障碍的相关性研究

赵 喆, 黄高忠, 燕 虹, 钟 远*

(上海交通大学附属上海市第六人民医院老年科, 上海 200233)

【摘要】目的 探讨老年患者代谢综合征(MS)与轻度认知功能障碍(MCI)的相关性及基质金属蛋白酶9(MMP-9)活性的作用。**方法** 采用简明智力状态量表(MMSE)对135例MS患者及75例健康老年人(对照组)进行认知功能评定;通过测定MMP-9和金属蛋白酶组织抑制因子1(TIMP-1)的血清浓度,计算MMP-9:TIMP-1比值作为MMP-9的活性指标。**结果** MS组MCI的发生率显著高于对照组(22.2% vs 9.33%, $P < 0.05$);MS组的MMSE评分显著低于对照组[(26.12 ± 1.15) vs (29.37 ± 0.58), $P < 0.05$];MS组的MMP-9活性则显著高于对照组[(0.81 ± 0.35) vs (0.59 ± 0.27), $P < 0.05$],在MS组内MMP-9活性与MMSE呈显著性负相关($r = -0.519$, $P < 0.05$);文化程度高是MCI的保护性因素($OR = 0.615$, $P = 0.023$),而MS、糖尿病和MMP-9活性是MCI发生的独立危险因素($OR_1 = 6.981$, $P_1 = 0.011$; $OR_2 = 6.250$, $P_2 = 0.017$; $OR_3 = 3.262$, $P_3 = 0.031$)。**结论** MS是MCI的独立危险因素,MS患者的MMP-9活性水平与其认知功能损伤的程度呈正相关。

【关键词】 老年人; 代谢综合征; 轻度认知功能障碍; 基质金属蛋白酶9

【中图分类号】 R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00103

Relationship of metabolic syndrome and MMP-9 activity with mild cognitive impairment in elderly patients

ZHAO Zhe, HUANG Gao-Zhong, YAN Hong, ZHONG Yuan*

(Department of Geriatrics, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China)

【Abstract】 Objective To determine the correlations of metabolic syndrome (MS) with mild cognitive impairment (MCI) in the elderly, and investigate the role of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) activity in the process. **Methods** A total of 135 MS patients [MS group, with an age ranging from 65 to 76 (67.8 ± 6.1) years] and 75 healthy control subjects [Control group, with an age ranging from 65 to 75 (66.3 ± 5.9) years] admitted in our department from March 2009 to June 2012 were enrolled in this study. Mini-mental status examination (MMSE) was applied to evaluate their cognitive function. The plasma levels of MMP-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1) were measured to estimate MMP-9 activity by calculating the ratio of MMP-9 to TIMP-1. **Results** MCI was more common in MS group than in control group (22.2% vs 9.33%, $P < 0.05$). The scores of MMSE were significantly lower in MS group than in control group [(26.12 ± 1.15) vs (29.37 ± 0.58), $P < 0.05$]. MS group had significant higher MMP-9 activity than the control group [(0.81 ± 0.35) vs (0.59 ± 0.27), $P < 0.05$]. In MS group, the MMP-9 activity was negatively correlated with MMSE score ($r = -0.519$, $P < 0.05$). A high level of education was a protective factor of MCI ($OR = 0.615$, $P = 0.023$), while MS, diabetes and MMP-9 activity were independent risk factors of MCI ($OR_1 = 6.981$, $P_1 = 0.011$; $OR_2 = 6.250$, $P_2 = 0.017$; $OR_3 = 3.262$, $P_3 = 0.031$). **Conclusion** MS is an independent risk factor of MCI. In MS patients, MMP-9 activity is positively correlated with the severity of MCI.

【Key words】 elderly; metabolic syndrome; mild cognitive impairment; matrix metalloproteinase 9

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是以中心性肥胖、高血糖、高血压、血脂异常及胰岛素抵抗等为特征的一组严重影响人类健康的临床症候

群。轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的早期阶段,具有向AD的高转化率,探讨MCI的危

险因素并尽早干预对防治AD就具有重要的临床意义。有研究表明慢性系统性炎症状态是导致MS和AD发生的共同机制^[1],并且高炎症状态增加MS患者MCI的发生率^[2],血清基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)作为促炎性介质在MS患者中表达增加^[3],但MMP-9是否参与MS患者MCI的发生目前尚不明确。因此,本研究首先探讨MS作为一个整体与MCI的相关性,然后对MS患者的MMP-9活性进行分析,以明确MMP-9在MCI发生过程中的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

MS患者135例均来自上海市第六人民医院老年科2009年3月至2012年6月的住院患者,无明显听力和视力障碍,对认知检查合作良好。选择与MS病例组年龄、性别、文化程度等相匹配的同期体检的75例健康老年人作为对照组。研究入组的所有被试者均经常规头部CT或MRI检查排除脑血管及其他脑部疾病,均无神经疾病史和脑外伤史,无药物和酒精依赖史、精神病史。

1.2 诊断标准

MS的诊断采用国际糖尿病联盟2005年4月制定的标准^[4],中心型肥胖(中国人男性 ≥ 90 cm,女性 ≥ 80 cm,不同种族腰围有各自的参考值)合并下列四项因素中任意两项。(1)甘油三酯(triglyceride, TG) ≥ 1.7 mmol/L或已接受针对此脂质异常的特殊治疗;(2)高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平降低:男性 < 1.03 mmol/L,女性 < 1.29 mmol/L或已接受相应治疗;(3)血压升高:收缩压(SBP) ≥ 130 mmHg(1mmHg=0.133kPa)或舒张压(DBP) ≥ 85 mmHg,或已被诊断为高血压病或已接受治疗;(4)空腹血糖(fasting blood glucose, FBG) ≥ 5.6 mmol/L或已接受相应治疗或此前已诊断为2型糖尿病。

MCI的诊断标准根据美国精神疾病诊断分类与统计手册第4版(DSM-IV)上海精神卫生中心的研究结果修改制定。(1)年龄 > 60 岁;(2)主观和客观检查有轻度认知功能损害;(3)记忆减退病程大于3个月;(4)韦氏记忆测验的记忆商(memory quotient, MQ)60~79分;(5)简明智力状态检查(Mini-mental Status Examination, MMSE)得分 ≤ 26 分;(6)生活及社会功能有所降低:日常生活能力量表(Activities of Daily Living Scale, ADL)得分 > 26 分,

总体衰退量表(Global Deterioration Scale, GDS)评定为2~3级;(7)哈金斯基缺血量表(Harchinski Ischemic Scale, HIS) < 4 分;(8)不符合痴呆诊断标准;(9)排除特殊原因引起的认知功能减退。

1.3 认知功能的测评

MMSE包括时间和地点定向、语言(复述、命名、理解指令)、心算、即刻与短时间听觉词语记忆、结构模仿等项目,满分为30分,耗时5~10min。MMSE作为AD认知筛查工具,因其敏感度高、易操作和耗时少,作为初步检查得到广泛应用。在明确MCI诊断的基础上,采用MMSE对所有受试者(包括MS患者和对照组)进行认知功能测评。

1.4 实验室检查

空腹采集外周静脉血检测FBG、糖化血红蛋白、HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、TG、总胆固醇水平。

1.5 血清MMP-9活性的测定

采用酶联免疫吸附法测试试剂盒(ELISA kit, 美国R&D系统)分别检测MMP-9和金属蛋白酶组织抑制因子1(tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP-1)的血清浓度,然后计算MMP-9:TIMP-1的比率,该比值可准确反映MMP-9的活性^[5]。

1.6 一般情况

记录入选对象的性别、年龄、文化程度、身高、体质量、腰围及血压,登记既往冠心病、脑卒中、糖尿病、高血压病、高脂血症病史等,吸烟、饮酒个人史。

1.7 统计学处理

采用SPSS15.0软件进行统计学分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;MMP-9活性对认知功能的影响采用Pearson相关分析;影响MCI发生的危险因素分析采用logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共收集MS患者135例,男81例,女54例,年龄65~76(67.8 ± 6.1)岁,受教育水平:初中65例,高中42例,大学28例;对照组75例,男51例,女24例,年龄65~75(66.3 ± 5.9)岁,受教育水平:初中34例,高中29例,大学12例。MS组和对照组间性别、年龄、文化程度经 t 检验和 χ^2 检验差异均无统计学意

义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2.2 两组MCI发生率及MMSE评分的比较

MS组中有30例符合MCI的诊断, 发生率为22.2%; 对照组有7例符合MCI的诊断, 发生率为9.3%。MS组MCI的发生率显著高于对照组 ($P = 0.031$)。MS组MMSE评分显著低于对照组 [(26.12 ± 1.15) vs (29.37 ± 0.58)], $P = 0.027$ 。

2.3 MMP-9活性对MCI患者认知功能的影响

MS组MMP-9活性显著高于对照组 [(0.81 ± 0.35) vs (0.59 ± 0.27)], $P = 0.018$]; MS组内MMP-9活性与MMSE评分呈显著性负相关 ($r = -0.519$, $P = 0.015$)。

2.4 影响MCI相关因子的多因素分析

以年龄、性别、文化程度、MS、糖化血红蛋白、高血压、高血糖、高甘油三酯血症、LDL-C、腹围及MMP-9活性为自变量, 以是否患MCI为因变量, 进行logistic回归分析。表1结果表明, 最终进入方程的变量为文化程度、MS、高血糖及MMP-9活性, 其中文化程度是MCI的保护性因素, 而高血糖、MS和MMP-9活性增高是MCI发生的独立危险因素。

表1 Logistic回归分析最终进入方程的变量
Table 1 Variables entered into logistic regression analysis

相关因素	回归系数	P值	OR值
文化程度	-0.537	0.023	0.615
MS	1.375	0.011	6.981
高血糖	1.892	0.017	6.250
MMP-9活性	1.487	0.031	3.262

MS: 代谢综合征; MMP-9: 基质金属蛋白酶9

3 讨论

AD是严重危害老年人健康的公共卫生和社会问题, 当前对于AD的治疗仅限于改善症状, 尤其到中晚期已无有效的治疗手段, 如果能够早期干预治疗, 就有可能延缓甚至逆转病情的发展。MCI是AD的早期阶段, 是一种不稳定的临床状态, MCI向AD的年转化率为10%~15%, 远高于普通人群的1%~2%。MS的主要特征为多重心血管代谢危险因素的聚集, 包括腹型肥胖、高甘油三酯血症、HDL-C降低、高血压及高血糖。美国的一项研究表明在60~70岁的老年人中MS的患病率为43.5%^[6]。目前, 我国MS的患病率 > 15%, 患者人数则超过2亿, 且随着年龄增长患病率升高。所以就MS的高患病率来讲, 假使二者之间有一定相关性, 那么其对AD及MCI的影响都将是非常巨大的, 早期诊断及治疗MS患者将对预防MCI具有非常重要的影响。

Yaffe等^[2]一项前瞻性研究结果显示, MS患者出现认知障碍的比率为25.6%, MS各组分都可增加认知功能减退的风险, 并加速向痴呆进展。Vanhanen等^[7]发现MS患者MCI的发生率是非MS患者的2~7倍, 另一项研究则发现MS患者的记忆和抽象概括评分能明显低于正常对照组^[8]。本研究结果显示, MS组MCI的发生率显著高于对照组, 而MS组MMSE评分则显著低于对照组, 与上述研究结果一致, 这表明MS与MCI的发生及认知功能受损程度之间都存在相关性。

本研究采用logistic回归分析显示高血糖、MS和MMP-9活性增高是MCI发生的独立危险因素, 而文化程度是MCI的保护性因素。(1) 高血糖。长期高血糖可引起脑血管病变, 导致血流缓慢及脑白质缺血, 导致皮质或皮质下梗塞和脑萎缩, 从而影响认知功能^[9]。高血糖可以使一些具有重要结构和功能的蛋白糖化, 通过免疫组化的方法在老年斑和神经原纤维缠结中检测到糖化反应的产物。糖基化的β-淀粉样蛋白聚合的能力增强。Tau蛋白异常磷酸化与AD的发生亦有密切关系, N-乙酰葡萄糖胺 (N-acetyl glucosamine, GlcNAc) 糖基化参与Tau蛋白磷酸化负向调节, 脑内糖代谢紊乱可通过降低GlcNAc含量使Tau蛋白磷酸化水平增高, 从而促使AD的发生^[10]。此外, 高血糖可引起中枢神经细胞的线粒体功能障碍和醛糖还原酶活性显著增高, 使山梨醇增加, 从而引起神经细胞损伤和凋亡。(2) MS和MMP-9活性增高。Goncalve等^[3]研究发现MS患者的MMP-9的活性显著升高, 并且MMP-9的活性水平与促炎症介质的血清浓度及心血管并发症风险呈显著性正相关, 提示MMP-9参与MS的发病过程。有研究结果发现MCI和AD患者脑组织中MMP-9大量激活, MMP-9水平与整体认知功能呈负相关^[11,12], 抑制MMP-9活性可减轻β-淀粉样蛋白的神经毒性作用并有效改善认知功能障碍^[13]。本研究结果显示, MS患者的MMP-9活性水平显著高于对照组, 表明MS患者血清MMP-9活性增高与其MCI发病过程有关; 而MS组内MMP-9活性与MMSE评分呈显著性负相关, 提示血清MMP-9活性与MS患者MCI的病情进展和严重程度可能相关。尽管MS致认知功能障碍的具体机制尚不十分明确, 但是慢性系统性炎症状态是导致MS、MCI及AD发生的共同机制^[1]。MMP-9活性水平反映MS患者炎症反应的程度, 临床研究及转基因动物研究结果显示MCI及AD患者在出现临床症状之前已经存在明显的中枢神经系统炎症反应, 而MMP-9是反映神经炎症不断进展的生化指标^[14]。由此可见, MMP-9本身作为促炎性介质, 在MS患者

MCI发生发展中发挥重要作用。(3)文化程度。严春梅等^[9]研究发现MS组和对照组MCI的发生率分别为24.4%和11.2%，均略高于本研究MCI的发生率，可能与本研究中的受试者受教育水平较高有关，这也进一步说明受教育程度高是MCI的保护因素，其可能机制在于文化程度高者具有较充足的认知功能储备，有助于抵消相关疾病对认知功能的损害。

综上所述，MS是MCI发生的独立危险因素，MMP-9活性水平作为反映中枢神经系统炎症反应激活程度的生化指标，可预示MS患者MCI的发生风险。尽早纠正MS患者(尤其是高MMP-9活性的患者)的各项代谢紊乱，从而有效干预或延缓认知功能减退的发生，将具有重要的临床意义。

【参考文献】

- [1] Misiak B, Leszek J, Kiejna A. Metabolic syndrome, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease—The emerging role of systemic low-grade inflammation and adiposity[J]. *Brain Res Bull*, 2012, 89(3-4): 144-149.
- [2] Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, *et al.* The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline[J]. *JAMA*, 2004, 292(18): 2237-2242.
- [3] Goncalves FM, Jacob-Ferreira AL, Gomes VA, *et al.* Increased circulating levels of matrix metalloproteinase (MMP)-8, MMP-9, and pro-inflammatory markers in patients with metabolic syndrome[J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 403(1-2): 173-177.
- [4] 宋秀霞, 纪立农. 国际糖尿病联盟代谢综合征全球共识定义[J]. *中华糖尿病杂志*, 2005, 13(3): 175-178.
- [5] Gaudet JG, Yocum GT, Lee SS, *et al.* MMP-9 levels in elderly patients with cognitive dysfunction after carotid surgery[J]. *J Clin Neurosci*, 2010, 17(4): 436-440.
- [6] Van den Berg E, Biessels GJ, de Craen AJ, *et al.* The metabolic syndrome is associated with decelerated cognitive decline in the oldest old[J]. *Neurology*, 2007, 69(10): 979-985.
- [7] Vanhanen M, Koivisto K, Moilanen L, *et al.* Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: a population-based study[J]. *Neurology*, 2006, 67(5): 843-847.
- [8] Xu W, Caracciolo B, Wang HX, *et al.* Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes[J]. *Diabetes*, 2010, 59(11): 2928-2935.
- [9] 严春梅, 邓青南, 钟武装. 代谢综合征与轻度认知功能障碍的相关性[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(45): 3193-3196.
- [10] Strachan MW, Reynolds RM, Marioni RE, *et al.* Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(2): 108-114.
- [11] Bruno MA, Mufson EJ, Wu J, *et al.* Increased matrix metalloproteinase 9 activity in mild cognitive impairment[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2009, 68(12): 1309-1318.
- [12] Romi F, Helgeland G, Gilhus NE. Serum levels of matrix metalloproteinases: implications in clinical neurology[J]. *Eur Neurol*, 2012, 67(2): 121-128.
- [13] Mizoguchi H, Takuma K, Fukuzaki E, *et al.* Matrix metalloprotease-9 inhibition improves amyloid beta-mediated cognitive impairment and neurotoxicity in mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 331(1): 14-22.
- [14] Ferretti MT, Cuello AC. Does a pro-inflammatory process precede Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]? *Curr Alzheimer Res*, 2011, 8(2): 164-174.

(编辑: 周宇红)