

慢性脑供血不足患者认知功能与 S100 β 蛋白、同型半胱氨酸水平的相关性

刘丹^a, 董艳娟^a, 周冬翠^b, 邢建丽^a, 何跃^a, 张法军^a

(陆军总医院, ^a 干三科, ^b 干一科, 北京 100700)

[摘要] **目的** 探讨 S100 β 蛋白、同型半胱氨酸(Hcy)水平与慢性脑供血不足(CCCI)患者认知功能水平的相关性。**方法** 选择 48 例 CCCI 患者作为 CCCI 组, 46 例健康体检者作为健康对照组, 对 CCCI 组和健康对照组进行综合检测评分, 认知功能水平检测采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA), 并进行血液指标 S100 β 蛋白及 Hcy 检测。**结果** CCCI 组患者认知功能障碍发生率为 72.91% (35/48), 明显高于健康对照组的发生率 21.73% (10/46) ($P < 0.01$)。CCCI 组 S100 β 蛋白、Hcy 含量均高于健康对照组 ($P < 0.05$)。CCCI 组 S100 β 蛋白、Hcy 含量与 MoCA 评分呈负相关 ($P < 0.05$); S100 β 蛋白、Hcy 未见明显线性相关 ($P > 0.05$)。**结论** CCCI 组患者认知功能障碍发生率高; S100 β 蛋白、Hcy 可能参与 CCCI 的发生和发展; S100 β 蛋白、Hcy 可能是影响 CCCI 患者认知功能的 2 个相互独立的因素。

[关键词] 脑缺血; 认知障碍; 半胱氨酸; S100 蛋白质类; 危险因素

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3969/J.issn.1672-6790.2016.04.008

Correlation of montreal cognitive assessment and S100 β protein, homocysteine in patients of chronic cerebral circulation insufficiency with cognitive impairment Liu Dan^{*}, Dong Yanjuan, Zhou Dongcui, Xing Jianli, He Yue, Zhang Fajun(^{*} Third Department of Cadre General Army General Hospital, Beijing 100700, China)

Corresponding author: Zhou Dongcui, Email: zhoudongcui@sina.com

[Abstract] **Objective** To explore the correlation of montreal cognitive assessment (MoCA) and S100 β protein, Homocysteine (Hcy) in patients of chronic cerebral circulation insufficiency (CCCI) with cognitive impairment. **Methods** Forty-eight patients with CCCI were as CCCI group, while 46 healthy subjects were as control group. The cognitive function and the level of S100 β protein, Hcy were detected. **Results** The incidence (72.91%, 35/48) of cognitive impairment of CCCI group was significantly higher than control group (21.73%, 10/46) ($P < 0.01$). The concentration of S100 β protein and Hcy of CCCI group was higher than control group ($P < 0.05$). The MoCA score of CCCI group was negative relationship with S100 β protein and Hcy. No relationship was found between S100 β protein and Hcy. **Conclusions** Patients with CCCI have a higher incidence of cognitive impairment. S100 β protein and Hcy are important risk factors of CCCI occurrence. S100 β protein and Hcy maybe the separate risk factors of cognitive impairment.

[Key words] Brain ischemia; Cognition disorders; Cysteine; S100 proteins; Risk factors

慢性脑供血不足(CCCI)常见于老年患者,多继发于高血压、糖尿病、血脂异常等疾病。大量临床证据显示^[1-2],慢性脑供血不足是短暂性脑缺血发作、缺血性脑卒中、痴呆的高危因素或病理基础。因 CCCI 发病具有隐匿性、早期症状轻微、主要依赖患者主诉进行诊断而不易被早期发现。如对其不采取及时、有效干预措施,病情可能继续进展,引发更严重的临床事件。本研究采用蒙特利尔认知评估量表

(MoCA)对 CCCI 患者进行综合检测评分,并检测血液指标 S100 β 蛋白、同型半胱氨酸(Hcy),试图找到一种或多种检测指标对 CCCI 患者进行初步评估,以期对 CCCI 的早发现、早干预提供确切依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2009 年 1 月至 2011 年 1 月在我院住院或在门诊体检中发现的 CCCI 患者 48 例作为 CCCI 组:男 22 例,女 16 例;年龄 60~84 岁,平均(72.5 $\pm$ 6.1)岁;受教育年限 4~17 年,平均(7.1 $\pm$ 2.5)年。采用 2000 年日本卒中会议确定的 CCCI 诊断标准^[3]。排除标准:①其他疾病引起头

作者简介:刘丹,主治医师,Email:ltld2008@sina.cn

通信作者:周冬翠,副主任技师,Email:zhoudongcui@sina.com

晕、头痛、头沉等自觉症状;②其他中枢神经系统疾病或损伤者;③严重心、肝、肺、肾、造血系统、内分泌系统疾病者;④存在可能影响认知功能测定结果的因素:严重语言或视听觉障碍、精神病史、情感障碍、服用抗焦虑、抗抑郁药物等。选择同期在本院进行健康体检者 46 例作为对照组:男 24 例,女 12 例;年龄 60 ~ 78 岁,平均(70.4 ± 7.8)岁;受教育年限 3 ~ 17 年,平均(7.5 ± 2.1)年;神经系统检查无明显异常;头颅 CT/MRI 无器质性脑改变。两组患者均签署知情同意书,研究方案经本院医学伦理委员会批准。2 组性别、年龄、受教育年限比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 临床评估 所有受试者均经详细临床评估及体格检查,采用 MoCA(北京版),由受过专业培训的神内科医师在安静的房间内进行测验,所有患者均一次性完成。MoCA 量表包括 7 项测验共 30 分:定向、视空间与执行功能、命名、记忆(包括瞬时记忆及近记忆)、注意力、语言(包括复述与流畅性)、抽象概括,分别检测认知的定向、执行功能、记忆等不同方面。总分 ≤ 26 分为有认知功能障碍;受教育年限 < 12 年,测定分加 1 分以校正教育偏差。

1.3 标本采集 对测试者采集空腹静脉血 5 mL,置于促凝管内,2 ~ 3 h 内离心,3000 r/min 离心 10 min,取上清液置于 -70 ℃ 的冰箱内保存,待 S100β 蛋白、Hcy 测定。为避免影响测定结果,要求测试者血液检测前 2 天未进食大量高蛋白、高脂肪、高嘌呤食物及饮酒,采集标本血样过程中无溶血。

1.4 测定方法 S100β 蛋白采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELIAS)测定,测定试剂采用北京泰福仕科技开发公司试剂盒。血清 Hcy 采用循环酶法,使用罗氏 P800 全自动生化仪,试剂由罗氏诊断有限公司提供。严格按照仪器及试剂说明书进行操作,质控品随样本一同测定。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析。计量资料比较采用独立样本 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用 *Pearson* 相关系数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 认知功能障碍的发生率 在 MoCA 量表检测中,CCCI 组患者认知功能障碍发生率为 72.91% (35/48),明显高于对照组的发生率 21.73% (10/46),差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 S100β 蛋白、Hcy 含量 CCCI 组 S100β 蛋白、

Hcy 含量均高于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者血 S100β 蛋白、Hcy 含量的比较
($\bar{x} \pm s$, μg/L)

组别	例数	S100β	Hcy
对照组	46	0.22 ± 0.19	10.47 ± 4.12
CCCI 组	48	0.39 ± 0.11 ^a	19.87 ± 3.35 ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$

2.3 CCCI 组 S100β 蛋白、Hcy 含量及 MoCA 评分三者之间的相互关系 S100β 蛋白、Hcy 含量与 MoCA 评分呈负相关($r = -0.326$, $r = -0.515$),差异有统计学意义($P < 0.05$);S100β 蛋白、Hcy 无明显线性相关($r = 0.121$),差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 CCCI 组 S100β 蛋白、Hcy 含量及 MoCA 评分之间的相互关系(r 值)

项目	S100β	Hcy	MoCA
S100β	1.000	0.121	-0.326 ^a
Hcy	0.121	1.000	-0.515 ^a
MoCA	-0.326 ^a	-0.515 ^a	1.000

注:经 *Pearson* 相关系数检验,^a $P < 0.05$

3 讨论

CCCI 系因各种原因导致大脑长期慢性缺血引发的一种病理状态。患者往往以头晕、头痛、头部胀闷不适为主诉,可伴有视力模糊、四肢无力、麻木等,起病隐袭,临床表现形式多样,但客观体征较少,影像学亦无明显器质性改变^[4-5]。本研究结果表明,CCCI 患者虽然无明显的神经系统体征,但认知功能障碍发生率为 72.91% (35/48),明显高于对照组的 21.73% (10/46),这也与万鸿平等^[6]研究结果一致,提示临床对有头晕、头痛等相关症状的患者进行 MoCA 评分,早期发现 CCCI 患者认知功能障碍将有助于痴呆的防治。

CCCI 在严重损伤脑细胞的同时也破坏血脑屏障,使原本仅存在于中枢神经组织内的一些蛋白或酶类,从坏死或凋亡的脑细胞中释放出来,通过被破坏的血脑屏障进入血液,所以监测患者血清中相关蛋白或酶类的浓度变化,能够较可靠地反映脑损伤的严重程度,亦有可能对脑认知损伤的治疗及预后有一定的预测意义。而脑自身成分如 S100β 蛋白的测定可作为神经系统细胞损伤的直接预测因子,

同时也是一种可提供脑损伤程度的定量指标,尤其是能够在临床和影像检查还未发现明显异常的阶段提供客观依据。S100 蛋白是一种钙离子结合蛋白,由 α 、 β 两种亚基组成,而 S100 β 蛋白主要存在于脑中,约占 96%,较其他亚型更具有活性,被认为是脑内特异蛋白^[7]。本研究结果显示,CCCI 组 S100 β 蛋白含量明显高于对照组,提示 S100 β 蛋白可能参与了 CCCI 的发生与发展,并且随着 S100 β 蛋白含量的增高,MoCA 评分的分值有所下降,提示 S100 β 蛋白水平越高患者认知功能障碍越严重。也有研究发现此蛋白的水平变化不仅反映脑胶质细胞损伤的严重程度,还可以调控神经元与胶质细胞的相互作用,S100 β 蛋白在脑出现缺血、缺氧时因神经胶质细胞受到刺激后被大量激活、释放入脑脊液中,再因血脑屏障受损而进入血液,由此可看出人体内 S100 β 蛋白水平与脑组织灌注量具有密切关系^[8]。Hcy 是血和组织中的含硫氨基酸,在人体内无法自行合成,只能从食物中的蛋氨酸在肝脏、肌肉和其他组织中脱甲基转变而来。本研究结果显示 CCCI 组 Hcy 含量明显高于对照组,并且随 Hcy 含量升高,MoCA 评分呈下降趋势,提示高水平 Hcy 可引起广泛认知功能的障碍,Hcy 水平越高患者认知功能障碍越严重。Hcy 参与认知功能障碍发生发展的作用机制尚不明确,目前研究认为可能与以下机制有关:(1)高水平的 Hcy 被转化成高水平的同型半胱氨酸,使 β 淀粉样蛋白变性增强,促进谷氨酸的神经细胞毒性作用,损伤神经元,导致海马神经元凋亡,造成患者海马体积的萎缩,引起患者学习、记忆及认知功能的下降,Garcia 等^[9]研究也表明,Hcy 水平升高与患者海马体积的减小有关;(2)高水平 Hcy 妨碍神经元的 DNA 修复功能,干扰神经递质合成和磷脂甲基化,导致细胞内 S-腺苷高半胱氨酸水平增高,脑组织中甲基化过程减慢,影响递质传导,导致神经元变性 & 认知损害^[10-12]。

本研究结果显示 CCCI 患者 S100 β 蛋白、Hcy 含量无明显线性相关,提示 S100 β 蛋白、Hcy 含量可能是影响 CCCI 患者认知功能的 2 个相互独立的因素。对有相关症状的患者进行 S100 β 蛋白和 Hcy

的联合检测,并进行相关风险评估如 MoCA 评分,早期诊断,早期干预,可能在一定程度上延缓 CCCI 患者的病情发展,提高 CCCI 患者的生存质量。

参考文献

- [1] Tripathi M, Tripathi M, Sharma R, et al. Functional neuroimaging using F-18 FDG, PET/CT in amnesic mild cognitive impairment: a preliminary study[J]. Indian J Nucl Med, 2013, 28(3):129-133.
- [2] 张秀华,李光来.慢性脑供血不足的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2007,5(3):249-251.
- [3] 近藤.无症状性脑血管病变の对应颈动脉病变の治療[J].日内会杂志,2000,86(4):781-782.
- [4] Bennett SA, Tenniswood M, Chen JH, et al. Chronic cerebral hypo perfusion elicits neuronal apoptosis and behavioral impairment[J]. Neuroreport, 1998, 9(1):161-165.
- [5] 孙强.慢性脑供血不足的基础及临床研究[J].中风与神经疾病杂志,2009,2(6):756-760.
- [6] 万鸿平,章军建,汗长银.慢性脑供血不足患者的认知功能与脑血流变化[J].中国行为医学科学,2007,16(1):27.
- [7] Persson L, Hardemark HG, Gustafsson J, et al. S-100 protein and NSE in CSF and serum: markers of cell damage in human central nervous system[J]. Stroke, 1987, 18(5):911-918.
- [8] Abrahams HD, Butterworth RJ, Bath PMW, et al. Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke[J]. Ann Clin Biochem, 1997, 34(4):366-370.
- [9] Garcia A, Haron Y, Pulman K, et al. Increases in homocysteine are related to worsening of stroop scores in healthy elderly persons: a prospective follow-up study[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2004(59):1323-1327.
- [10] 龚杰,韩卫全.急性脑梗死患者血清同型半胱氨酸、降钙素原和白介素-6 的动态变化及相关性分析[J].中国临床保健杂志,2014,17(4):416-417.
- [11] 甘蓉,张玉虎,聂坤,等.帕金森病患者认知障碍与血浆同型半胱氨酸水平的相关性研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2012,14(3):231-232.
- [12] 武云,张文慧,米娜瓦尔·胡加.高同型半胱氨酸与脑梗死再发的相关性研究[J].中国临床保健杂志,2012,15(3):262-263.

(收稿日期:2015-09-07)