

认知障碍患者血清超氧化物歧化酶和同型半胱氨酸水平及其与认知功能相关性

邱海鹏, 高燕军, 张晓璇, 朱江, 朱云波

(承德医学院附属医院神经内科, 承德 067000)

[摘要] **目的** 探讨阿尔茨海默病(AD)与血管性认知障碍(VD)患者血清超氧化物歧化酶(SOD)、同型半胱氨酸(Hcy)水平及两者水平与认知功能的相关性。**方法** 分析 44 例阿尔茨海默病患者的临床资料,列为 AD 组,选取 43 例血管性认知障碍患者作为对照组,分析两组 SOD 和 Hcy 水平的差异及与认知功能的相关性。**结果** AD 组患者简易智力状况检查法(MMSE)评分明显高于 VD 组患者,差异有统计学意义($t=2.617, P=0.011$)。两组研究对象在 MoCA($t=1.835, P=0.069$)、ADL 评分($t=0.971, P=0.334$)比较上,差异无统计学意义($P>0.05$);AD 组患者血清中 SOD 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($t=2.485, P=0.015$)。AD 组患者血清中 Hcy 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($t=6.635, P<0.01$)。两组研究对象血清 CRP 水平比较上,差异无统计学意义($t=0.902, P=0.369$);AD 组患者血清中 Hcy 与 MMSE 评分呈现显著的负相关($r=-0.795, P<0.01$),VD 组患者血清中 Hcy 与 MMSE 评分也呈负相关($r=-0.758, P<0.01$)。两组研究对象血清中 SOD 与 MMSE 不存在明显的相关关系($r=0.211, P=0.152; r=0.185, P=0.241$)。**结论** 血清中 SOD 及 Hcy 水平改变可能参与了 AD 和 VD 相关发病机制,其中 Hcy 可作为预测 AD、VD 患者发生认知损伤的参考指标。

[关键词] 阿尔茨海默病;痴呆,血管性;超氧化物歧化酶;半胱氨酸

中图分类号:R749.16;R749.13 文献标识码:A DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2016.04.021

The correlation of cognitive function and serum superoxide dismutases, serum Hcy in patients with Alzheimer's disease or vascular dementia Qiu Haipeng, Gao Yanjun, Zhang Xiaoxuan, Zhu Jiang, Zhu Yunbo (The Neurology Department of Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde 067000, China)

Corresponding author: Gao Yanjun, Email: yanjungao2009@126.com

[Abstract] **Objective** To study the correlation of cognitive function and serum superoxide dismutases(SOD), serum Hcy in patients with Alzheimer's disease or vascular dementia. **Methods** Forty-four cases of Alzheimer's disease were selected as AD group, 43 patients with vascular dementia were collected as the control group(VD group). The correlation of cognitive function and SOD and Hcy of two groups were analyzed. **Results** The MMSE score of AD group was significantly higher than that of control group ($t=2.617, P=0.011$), but no significant difference were found between the two groups in MoCA ($t=1.835, P=0.069$) and ADL score ($t=0.971, P=0.334$). In group with AD, the SOD was obviously higher than that of the control group ($t=2.485, P=0.015$), the Hcy was significantly lower than the control group ($t=6.635, P<0.01$). The differences of serum CRP in the two groups were no statistically significant ($t=0.902, P=0.369$). There were negative correlation between MMSE and Hcy in AD ($r=-0.795, P<0.01$) and VD group ($r=-0.758, P<0.01$). There was no significant correlation between SOD and MMSE in the two groups ($r=0.185, P=0.152, r=0.211, P=0.241$). **Conclusion** The changes of serum SOD and Hcy may be involved in the pathogenesis of AD and VD, Hcy can be used as a reference index to predict AD and VD.

[Key words] Alzheimer disease; Dementia, vascular; Superoxide dismutase; Cysteine

认知障碍是一种以智力缓慢减退并伴有不同程度人格改变的进行性智能障碍综合征。产生认知障

碍的病因较多也较为复杂,临床上主要以阿尔茨海默病和血管性认知障碍发病率最高,占老年认知障

基金项目:2014 年承德市科技局科技项目(20142043)

作者简介:邱海鹏,主治医师,Email:25226682@qq.com

通信作者:高燕军,主任医师,教授,硕士生导师,Email:yanjungao2009@126.com

碍患者的 80% 以上^[1]。阿尔茨海默病(AD)是一种中枢神经功能退行性病变,患者一般表现为不同程度的认知障碍、人格和行为异常^[2]。血管性认知障碍(VD)则主要是由缺血性或出血性脑血管疾病引起脑功能受损后诱发的认知障碍症状^[3]。传统医学界认为 AD 与 VD 的病因与发病机制不同,但是近年来有研究发现,约有 1/3 的 AD 患者存在不同程度的血管病变,部分 VD 患者也存在中枢神经功能受损的症状,说明两者之间存在一定的关联,均能引起患者认知功能损害^[4]。针对两者引起认知损害的相关检测指标是近年来研究的热点之一。本文主要通过分析 AD 与 VD 患者血清超氧化物歧化酶(SOD)、同型半胱氨酸(Hcy)及 C 反应蛋白(CRP)水平和认知功能相关性,为 AD 和 VD 患者的诊断和改善预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 分析 2013 年 1 月至 2015 年 6 月在我院接受治疗的 44 例老年认知障碍患者的临床资料,并列为观察组(AD 组),其中男 25 例,女 19 例,年龄 67~79 岁,平均年龄(71.4±7.3)岁,病程(4.2±3.4)年。同时选取我院收治的 43 例 VD 患者作为对照组(VD),其中男 21 例,女 22 例,年龄 64~76 岁,平均年龄(69.5±6.7)岁,病程(3.5±2.9)年。两组研究对象在一般临床资料上比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),组间具有可比性。

两组研究对象均按照《美国精神障碍与统计手册(DSM-IV)》中 AD 与 VD 诊断标准进行诊断,排除患有颅脑外伤、近 3 个月服用激素、神经类药品及肝肾功能不全的患者。

1.2 检测方法 抽取两组研究对象清晨静脉血 4 mL,在 3000 r/min 离心机中离心 3 min,取上层清液置于 -20℃ 环境下冷冻保存。SOD、Hcy 采用分光光度法进行测定,试剂由上海弘顺生物科技有限公司提供,全自动生化仪采用迈瑞 BS-380 全自动生化分析仪。采用免疫透射比浊法测定两组患者血清 CRP 的含量,试剂盒采用上海盈公生物技术有限公司生产的人 CRP 检测试剂盒。

两组研究对象采用简易精神状态检查表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、日常生活能力评定量表(ADL)对其认知功能及自主生活能力进行评估^[5]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对收集的数据进行统计分析。计量资料采用 t 检验,计数资料

采用 χ^2 检验。相关性采用 Pearson 相关性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组认知功能及生活能力情况比较 见表 1。

表 1 两组认知功能及生活能力情况比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	MMSE	MoCA	ADL
AD 组	44	12.47±4.62	11.25±5.03	43.57±12.64
VD 组	43	15.53±6.19	13.41±4.92	46.13±11.92
t 值		2.617	1.835	0.971
P 值		0.011	0.069	0.334

2.2 两组血清中 SOD、HCy、CRP 水平比较 见表 2。

表 2 两组血清中 SOD、HCy、CRP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	SOD(mmol/L)	Hcy(μmol/L)	CRP(mg/L)
AD 组	44	194.53±41.72	19.42±5.04	27.51±14.95
VD 组	43	173.54±36.85	28.31±7.28	30.19±12.64
t 值		2.485	6.635	0.902
P 值		0.015	0.000	0.369

2.3 两组研究对象血清中 Hcy、SOD 与认知功能相关性分析 采用 Pearson 检验方法分析 AD、VD 组患者血清 Hcy、SOD 与 MMSE 评分相关性发现,AD 组患者血清中 Hcy 与 MMSE 评分呈现显著的负相关($r=-0.795, P<0.01$),VD 组患者血清中 Hcy 与 MMSE 评分也呈负相关($r=-0.758, P<0.01$)。两组研究对象血清中 SOD 与 MMSE 不存在明显的相关关系($r=0.211, P=0.152; r=0.185, P=0.241$)。

3 讨论

随着我国老龄化问题的加剧,居民饮食习惯的改变,AD 与 VD 患者的发病率呈现升高的趋势,严重威胁到我国老年人群的生命健康和生活质量^[6]。对于 AD 与 VD 的发病机制临床上尚未研究清楚,有研究表明,AD 患者脑组织大量 β 淀粉样蛋白积聚,纤维缠结导致神经元细胞发生退行性病变^[7],进一步引起海马体突触结构受损,进而造成患者认知水平下降^[8]。VD 的发病机制主要以脑血管低灌注改变为主,有研究发现,高胆固醇及高脂血症容易引起患者发生脑动脉硬化,增加血液黏稠程度,大量粥样斑块形成再加上血管顺应性降低,容易诱发患者罹患卒中及脑梗死等疾病,从而造成脑功能损伤,进一步引起患者认知受损^[9-10]。

本研究发现,AD 组患者 MMSE 评分明显高于 VD 组患者,两组研究对象在 MoCA、ADL 评分比较上,差异不具有统计学意义($P > 0.05$),说明从 MMSE 量表上判断,AD 与 VD 组患者在认知损害上存在一定的差异,AD 组患者认知功能下降的程度高于 VD 组,从 MoCA 量表判断,两组研究对象认知功能则不存在差异。有研究表明,当 MoCA 截点值为 22~23 分之间时,MoCA 在较短时间对轻度认知功能障碍患者的评价效能略高于 MMSE^[11]。我们研究中出现两种量表得出的截然相反的结果可能与 MoCA 量表的适用条件和所选对象中有部分发生严重认知损伤的患者产生偏移有关,综合考虑,我们认为 MMSE 评价的结果较为可信;对于 AD 与 VD 组患者自主生活能力比较上无明显差异,说明两组患者除了认知功能受损外还丧失部分生活能力,对患者日常生活影响较大,危害较为严重。

SOD 是人体内重要的抗氧化酶,主要作用是清除体内的自由基及对抗与阻断氧自由基对细胞造成的损害,修复自由基造成的对细胞伤害。有文献报道,AD 和 VD 造成认知损害的发病机制与体内的氧化应激与自由基毒性有关,经研究发现 AD 与 VD 患者血清中抗氧化物水平呈现下降的趋势。我们研究发现在 AD 组患者血清中 SOD 水平明显高于对照组,说明 AD 患者体内氧化应激反应及自由基的生成程度高于 VD 组,AD 组患者认知功能损伤程度较为严重。这可能是与抗氧化物的消耗与蛋白质氧化修饰机制增加是 AD 引起认知损伤的主要发病机制有关^[12]。

Hcy 是一种含巯基的氨基酸,可直接或间接导致血管内皮细胞损伤,促进血管平滑肌细胞增殖,影响低密度脂蛋白的氧化,增强血小板功能,促进血栓形成,导致动脉血栓和动脉硬化等心脑血管疾病的发生。有研究发现,Hcy 可引起认知障碍患者海马神经元细胞凋亡,加重体内氧化应激反应的发生^[13]。本组研究发现,AD 组患者血清中 Hcy 水平显著低于对照组,AD 组患者血清中 Hcy 与 MMSE 评分呈现显著的负相关,VD 组患者血清中 Hcy 与 MMSE 评分也呈负相关,说明 Hcy 升高是导致 AD、VD 患者认知障碍的重要临床参考指标,由于本文缺少空白对照,可能影响生化指标对实验结论的评判。

综上所述,血清中 SOD 及 Hcy 水平改变可能参与了 AD 和 VD 认知障碍相关发病机制,其中 Hcy 可作为预测 AD、VD 患者发生认知损伤参考指标,具有一定的临床价值。

参考文献

- [1] LUDERS S, SCHRADER J. Dementia and hypertension [J]. Dtsch Med Wochenschr, 2015, 140 (21): 1599-1603.
- [2] 雷建明,王文尚,方玲,等. 阿尔兹海默病与血管性痴呆的诊疗对比[J]. 中国医药导报, 2011, 8(20): 74-76.
- [3] PARK SY, YOON H, LEE N, et al. Analysis of cerebral blood flow with single photon emission computed tomography in mild subcortical ischemic vascular dementia [J]. Nucl Med Mol Imaging, 2014, 48(4): 272-277.
- [4] PRICE CC, TANNER JJ, SCHMALFUSS IM, et al. Dissociating statistically-determined alzheimer's disease/vascular dementia neuropsychological syndromes using white and gray neuroradiological parameters [J]. J Alzheimers Dis, 2015, 48(3): 833-847.
- [5] 邱晨红,彭誉,周华,等. 血浆 ox-Ldl 在阿尔茨海默病患者中的临床研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(1): 5-8.
- [6] 俞春江,刘伟,李峰,等. 不同类型认知功能障碍患者的脂蛋白结合磷脂酶 a_2 水平[J]. 中国脑血管病杂志, 2011, 8(5): 243-247.
- [7] 傅燧,肖世富,王涛,等. 阿尔兹海默病与血管性痴呆血浆和脑脊液 β 淀粉样蛋白肽比较研究[J]. 中华临床医师杂志:电子版, 2010, 4(8): 1193-1197.
- [8] SAUNDERS KT, LANGBAUM JB, HOLT CJ, et al. Arizona alzheimer's registry: strategy and outcomes of a state-wide research recruitment registry [J]. J Prev Alzheimers Dis, 2014, 1(2): 74-79.
- [9] 俞德彩,张艳艳,刘巧玲,等. 血管性痴呆与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中国临床保健杂志, 2005, 8(2): 118-119.
- [10] 陈蓉,陈志斌,王琰,等. 谷红注射液对血管性痴呆患者智能的影响[J]. 中国临床保健杂志, 2006, 9(5): 470-471.
- [11] 孙文闯,秦斌. moca 和 mmse 在轻度认知障碍中的应用比较[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2010, 17(2): 138-140.
- [12] XIONG GL, FILSHEIN T, BECKETT LA, et al. Antipsychotic use in a diverse population with dementia: a retrospective review of the national alzheimer's coordinating center database [J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2015, 27(4): 326-332.
- [13] CHEN H, LIU S, JI L, et al. Associations between Alzheimer's disease and blood homocysteine, vitamin B_{12} , and folate: a case-control study [J]. Curr Alzheimer Res, 2015, 12(1): 88-94.