

老年痴呆与血浆同型半胱氨酸水平关系的临床研究

耿琳 张云明 李 晔 张国欣 王新华 韩 辉[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院干部三病房 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的 探讨血浆同型半胱氨酸(homocysteine Hcy)水平与老年痴呆的相关性。方法 应用全自动生化分析仪以循环酶法检测 90 例老年痴呆患者的血浆 Hcy 浓度,并与 30 例非痴呆患者作为同龄对照组血浆 Hcy 浓度进行比较。根据 Hachinski 缺血指数量表评分将老年痴呆分为阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、混合性痴呆(mixed dementia, MD)、血管性痴呆(vascular dementia, VD)。根据简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分划分痴呆患者严重程度,分为轻度、中度、重度。结果 AD、MD、VD 组血浆 Hcy 水平均显著高于对照组($P<0.01$)。不同程度痴呆患者血浆 Hcy 水平有显著性差异($P<0.05$)。血浆 Hcy 浓度越高,认知功能损害的程度越重。结论 高 Hcy 血症可能是老年期痴呆发病的一个重要危险因素,且认知功能减退的程度与血浆同型半胱氨酸浓度呈正相关。

关键词 老年痴呆;同型半胱氨酸;认知障碍

中图分类号:R743.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)09-1683-03

The Clinical Research of Plasma Homocysteine Levels in Senile Dementia

GENG Lin, ZHANG Yun-ming, LI Ye, ZHANG Guo-xin, WANG Xin-hua, HAN Hui[△]

(The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang, Harbin, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between plasma homocysteine (Hcy) level and dementia. **Methods:** The plasma Hcy levels in 90 cases of senile dementia and 30 non-demented controls were determined by automatic biochemical analyzer with enzymatic cycle detection. According to Hachinski ischemic score patients were divided into Alzheimer's disease (Alzheimer's disease, AD), mixed dementia (mixed dementia, MD), vascular dementia (vascular dementia, VD). The severity of dementia patients were classified by MMSE's scores: mild, moderate and severe. **Results:** Mean total plasma Hcy concentrations were significantly higher in AD, MD, VD patients than that in the patients with non-demented patients ($P<0.01$). Plasma Hcy was different significantly in dementia patients with different severities of cognitive disorder ($P<0.05$). The higher the plasma Hcy concentration, the more severe of degree of cognitive dysfunction. **Conclusion:** Hyperhomocysteinemia (Hhcy) may be an important risk factor of senile dementia. Hcy level is positively correlated with the severity of cognitive disorder in patients with dementia.

Key words: Senile dementia; Homocysteine; Cognitive disorder

Chinese Library Classification: R743.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)09-1683-03

前言

随着全球人口老龄化,在人群中的老年人比重越来越大,老年痴呆是危害老年人健康的常见病,该病不仅给患者带来巨大的精神痛苦,也增加了家庭和社会的经济负担,对老年期痴呆患者而言,有效保障他们的生存质量是极为重要的^[1]。老年痴呆症包含 Alzheimer 病以及血管性痴呆。依据相关研究显示:就中国目前的现实状况来看,60 岁以上(包含 60 岁)的人群里患有痴呆症的人口比例在 0.6%-9%之间^[2]。以现今实际情况来看,致老年痴呆症的因素有很多,且尚不明确,现在研究者所关注的焦点逐渐转移到血浆同型半胱氨酸水平与痴呆之间的联系^[3]。本研究观察了不同类型老年痴呆患者和同龄非痴呆患者血浆 Hcy 水平,以及不同程度痴呆患者血浆 Hcy 水平,进一步探讨高 Hcy 血症与老年痴呆的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

收集 2009 年 8 月至 2011 年 8 月入住干部病房的各类老年痴呆患者的资料,并将其纳进标准:(1)通过简易智能精神状态检查量表^[4]实行初步筛选。其主要标准是:文盲 ≤ 17 分;小学 ≤ 20 分;中学以上(包含中学) ≤ 24 分。将患者病例作为主要参考依据,在此基础上对患者进行体格检查以及辅助检查,遵循 ICD-10 痴呆诊断标准,由临床确诊是否患有痴呆症;(2)通过 Hachinski 缺血指数量表进行评分。当总分小于 4 分,视为阿尔茨海默病患者;当总分在 4 分-7 分之间,视为混合性痴呆;当总分大于 7 分(包含 7 分),视为血管性痴呆^[5]。(3)在进组之前没有使用抗精神病药物,或者是抗胆碱酯酶药物。除此之外,不包括合并严重心、肝、肾以及其他精神方面的疾病患者。符合上述标准病例共 90 例,其中男 56 例,女 34 例,年龄 65-91 岁,平均年龄 72.6 ± 6.5 岁,其中 AD 31 例,MD 26 例,VD 33 例。同时根据 MMSE 量表划分痴呆患者严重程度,分为轻度组(20-24 分)30 例,中度组(10-19 分)30 例,重度组(10 分以下)30 例。另选取同期收治的非痴呆老年患者 30 例作为同龄对照组,

作者简介:耿琳(1982-),女,硕士研究生,住院医师,主要研究方向:老年病学,电话:0451-85555036, E-mail: genglin87@sohu.com
[△]通讯作者:韩辉, E-mail: genglin87@sohu.com
(收稿日期:2011-11-16 接受日期:2011-12-11)

其中男 20 例,女 10 例,年龄 67-88 岁,平均年龄 73.4± 5.4 岁。各组之间男女比例、平均年龄、文化程度及相关危险因素(高血压、高血脂、糖尿病、吸烟史)均无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 方法

血浆总 Hcy 水平测定:所有患者清晨空腹取静脉血 2-3mL 注入抗凝管,充分混匀,在 30 min 内送化验室,全自动生化分析仪用循环酶法检测血浆 Hcy 的含量。计量资料采用均数± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,痴呆组、对照组血浆 Hcy 浓度比较采用方差分

析, $P<0.05$ 认为有统计学意义。应用 SPSS17.0 统计软件进行数据统计。

2 结果

2.1 AD 组、MD 组、VD 组与正常老年人的空腹血浆 Hcy 浓度比较

AD 组、MD 组、VD 组的空腹 Hcy 水平均高于对照组,差异具有显著性($P<0.01$),见表 1。

表 1 4 组血浆 Hcy 浓度比较($\bar{x} \pm s$ μmol/L)
Table 1 Comparison of four groups plasma Hcy concentrations

Groups	The number of cases	Plasma Hcy concentrations(μmol/L)
Control Group	30	14.55± 6.97
AD Group	31	25.70± 7.56
MD Group	26	24.73± 5.97
VD Group	33	26.34± 5.45

2.2 不同程度的痴呆组患者空腹血浆 Hcy 浓度水平比较
正常组、轻度痴呆组、中度痴呆组、重度痴呆组间方差分析

显示三组之间 Hcy 水平有显著性差异($P<0.05$),见表 2。

表 2 不同痴呆程度患者血浆 Hcy 浓度比较($\bar{x} \pm s$ μmol/L)
Table 2 Comparison of plasma Hcy concentrations in patients with different degree of dementia

The degree of dementia	The number of cases	Plasma Hcy concentrations(μmol/L)
Control Group	30	14.55± 6.97
Mild Group	30	21.98± 4.97
Moderate Group	30	25.52± 5.16
Severe Group	30	31.47± 4.35

3 讨论

Hcy 不能在体内进行合成,它是蛋氨酸在不断循环过程中的代谢产物,它是蛋氨酸去甲基后产生的含硫氨基酸的物质,在正常情况下体内微量存在。在正常机体,始终保持着 Hcy 生成和清除的动态平衡^[6]。之所以会产生高 Hcy 血症,主要跟遗传基因呈现的多态性特点以及 B 族维生素营养极度缺失有很大关联。遗传基因的转变产生高 Hcy 血症在青少年人群中极为普遍;而由于 B 族维生素营养缺失而产生的高 Hcy 血症在老年人中较为显著。越来越多的临床及流行病学资料证实这种特殊的“高氨基酸血症”是血管病危险因素,同样有研究发现认知功能障碍可能与高 Hcy 血症相关^[7]。

本临床研究中检测老年痴呆患者血浆中 Hcy 的浓度,其检测结果显示:不管是 AD 组血浆 Hcy 水平,还是 MD 组血浆 Hcy 水平,抑或是 VD 组血浆 Hcy 水平,都显著高于对照组($P<0.01$)。不同程度痴呆患者血浆 Hcy 水平有显著性差异($P<0.01$),均高于正常对照组。发现血 Hcy 浓度越高,认知功能损害的程度越重。英国 Seshadri 对此进行 8 年研究,它挑选的是平均年龄为 76 岁的老年人,他们都未患有老年痴呆。其研究结果显示:在所选的 1092 位老年人中出现痴呆症状的有 111 人。而在这之中由 AD 引起痴呆症状的有 83 人^[8]。通过回归分析表明,当基线 Hcy 水平增加 5μmol/L 时,那么痴呆症状的发病率

将会增加 40%,该项研究支持痴呆和 AD 的独立危险因素包括高 Hcy 血症。杨昊翔等通过对老年人认知功能障碍的发生情况调查,得出高 Hcy 血症是认知功能障碍的独立危险因素,且认知障碍程度与 Hcy 含量相关^[9]。刘娜等发现 AD 患者认知功能减退的程度与血同型半胱氨酸浓度呈正相关^[10]。本研究与以上其结果相似,且本研究得出认知障碍程度越重 Hcy 含量越高,在 AD、MD、VD 患者其变化趋势均具有明显规律性。

Hcy 含量在各种原因所致的老年痴呆的进展中起了很重要作用,分析其可能作用机制为^[11,12]:(1)促进动脉粥样硬化间接影响认知功能 Rotterdam 研究是一项前瞻性研究,对 1077 例年龄在 60 岁至 90 岁健康老人进行头部磁共振扫描及测 Hcy 浓度^[13],平均 Hcy 水平为(11.5± 4.1) μmol/L,随着 Hcy 水平的升高无症状脑梗死的风险也会相应提升。此次研究表明,不仅脑室旁白质损害程度与 Hcy 水平有关,与此同时,皮质下白质损害范围也跟 Hcy 水平有很大关联。加之白质损害跟痴呆症状的产生有着紧密联系,所以高 Hcy 在动脉粥样硬化的作用下将会严重影响到人们的认知功能。高 Hcy 血症将会致使人们的认知功能逐渐减弱,但是不能够改变 MRI 所示脑组织结构,这表明高 Hcy 能够通过动脉硬化的作用影响人们认知功能^[14]。Selly 等人通过左旋同型半胱氨酸在体外培养大鼠神经元颗粒细胞,经过 24 小时的观察之后,其结果显示 L-Hcy 能够抑制一氧化氮的产生,致使内皮功能出现严重损害现象,从而引起动脉粥

样硬化^[15]。除此之外,脑内炎性细胞随着浓度的升高逐渐增多,将会影响人们的认知功能。高 Hcy 血症能够促使细胞内腺苷的浓度降低,致使动脉粥样硬化的产生,亦会引发血管闭塞性疾病。(2)对神经系统的直接毒性 Hcy 可激活 N-甲基 D-天门冬氨酸受体具有神经细胞毒性,转化产物具有兴奋毒性作用,促进神经细胞死亡。不管是从神经递质方面而言,还是从磷脂、髓鞘而言,抑或是从 DNA、蛋白质而言,甲基化对这些物质的形成有着至关重要的作用。高 Hcy 血症能够有效抑制 S-腺苷高半胱氨酸(S-adenosyl homocysteine, SAH)进行分解,在此基础上提升 Hcy 水平。SAH 属于较强特性的甲基转移酶抑制剂,能够致使脑组织在甲基化的过程中逐渐缓慢,让神经元在损害以及凋亡方面更具敏感。Kennedy 等人研究显示,AD 患者的额叶皮质 SAH 水平明显比正常人要高,与此同时,AD 患者的脑组织匀浆与正常人相较,其对外源性甲基转移酶产生的抑制效用要高 15%。这表明 SAH 参与 AD 发病机制的可能性较大,SAH 能够会致使高 Hcy 血症的产生,阻碍 AD 进展,从而影响人们的认知功能^[16]。高 Hcy 血症能够有效利用蛋白磷酸酶减少 tau 蛋白过度磷酸化现象的发生^[17]。(3)使 β 淀粉样蛋白(β amyloid, A β)的神经毒性增强。在 AD 实验模型里,通过 Hcy 有效培养海马神经元,致使细胞凋亡,抑或是提升细胞对 A β 诱导细胞死亡的敏感度^[18,19]。其结果显示,高 Hcy 浓度将会减少甲基供体,损害尿嘧啶错配以及 DNA,在一定程度上抑制 DNA 对 A β 氧化损伤的修复效用,增加 A β 毒性,严重影响到人们的认知功能,从而患上痴呆症。

总而言之,血浆 Hcy 是致使老年痴呆症的重要因素,将会严重影响到人们的认知功能,阻碍人体机能正常机能^[20]。现今,还没有相关研究能够证明降低血浆 Hcy 水平可以有效改善人体认知功能障碍^[21]。因此,针对此类问题我们还必须通过大量实验进行研究分析,在此基础上有效改善老年痴呆症发生。

参考文献(References)

- [1] 刘爽,张玉莲,周震.老年性痴呆流行病学研究现状[J].中国老年学杂志,2010,30(10):1455-1457
Liu Shuang, Zhang Yu-lian, Zhou Zhen, et al. Epidemiological studies of senile dementia [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2010, 30 (10): 1455-1457
- [2] 黄文湧,杨星,杨敬源,等.贵阳市城区老年痴呆患病率调查[J].中国公共卫生,2007,2(8):983-985
Huang Wen-yong, Yang Xing, Yang Jing-yuan, et al. Investigation on prevalence of dementia among elderly in urban communities of Guiyang city [J]. Chinese Journal of Public Health, 2007, 2(8): 983-985
- [3] Sachdev P. Homocysteine and neuropsychiatric disorders [J]. Rev Bras Psiquiatr, 2004, 26(1): 50-56
- [4] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, et al. "min-Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician [J]. J Psychiatr Res, 1975, 12(3): 189-198
- [5] Pantoni L, Inzitari D. Hachinski's ischemic score and the diagnosis of vascular dementia: a review [J]. Ital J Neurol Sci, 1993, 14(7):539-546
- [6] 顾炳权,王多宁.血浆同型半胱氨酸水平及临床诊断意义[J].中国血液流变学杂志,2004,14(4):630-638
Gu Bing-quan, Wang Duo-ning. The clinical diagnosis of plasma homocysteine levels. [J]. Chin J Hemorrh, 2004, 14(4): 630-638
- [7] Chacon IJ, Molero AE, Pino-Ramirez G, et al. Risk of dementia asso-

- ciated with elevated plasma homocysteine in a latin american population [J]. Int J Alzheimers Dis, 2009, 814(3): 670-677
- [8] Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease [J]. N Engl J Med, 2002, 346(7): 476-483
- [9] 杨昊翔,尹立勇,崔志杰.高同型半胱氨酸血症与老年人认知功能障碍相关性研究[J].临床荟萃,2011,26(12):1026-1032
Yang Hao-xiang, Yin Li-yong, Cui Zhi-jie, et al. Correlation of high homocysteine and cognitive dysfunction in elderly patients [J]. Clinical Focus, 2011, 26(12):1026-1032
- [10] 刘娜,杨志杰,樊东升.阿尔茨海默病患者认知功能减退程度与血浆同型半胱氨酸浓度的相关性[J].中国临床康复,2005,9(1):50-51
Liu Na, Yang Zhi-jie, Fan Dong-sheng. Correlation between the decline of cognitive function and the level of plasma homocysteine in patients with Alzheimer disease [J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2005, 9(1): 50-51
- [11] Minagawa H, Watanabe A, Akatsu H, et al. Homocysteine, another risk factor for Alzheimer disease, impairs apolipoprotein E3 function. [J]. J Biol chem. 2010, 285(49): 38382-38388
- [12] 李威,李昕华.高同型半胱氨酸血症与痴呆相关性研究[J].中国老年学杂志,2006,11(26):1473-1474
Li Wei, Li Xin-hua. The relevance between hyperhomocysteinemia and dementia [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2006, 11 (26): 1473-1474
- [13] Vermeer SE, van Dijk EJ, Koudstaal PJ, et al. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: the Rotterdam Scan Study [J]. Ann Neurol, 2002, 51(3): 285-289
- [14] Ellinson M, Thomas J, Patterson A. A critical evaluation of the relationship between serum vitamin B, folate and total homocysteine with cognitive impairment in the elderly [J]. J Hum Nutr Diet, 2004, 17(4): 371-383
- [15] Selly ML. Homocysteine increases the production of asymmetric dimethylarginine in cultured neurons [J]. J Neurosci Res, 2004, 77(1): 90-93
- [16] Kennedy BP, Bottiglieri T, Arning E, et al. Elevated S-adenosylhomocysteine in Alzheimer brain: influence on methyltransferases and cognitive function [J]. J Neural Transm, 2004, 111(4): 547-567
- [17] Vafai SB, Stock JB. Protein phosphatase 2A methylation: a link between elevated plasma homocysteine and Alzheimer's Disease [J]. FEBS Lett, 2002, 518(1-3): 1-4
- [18] Khodadadi S, Riaz GH, Ahmadian S, et al. Effect of N homocysteinylation on physicochemical and cytotoxic properties of amyloid β -peptide [J]. FEBS Lett, 2011. Epub ahead of print
- [19] 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
- [20] Alexopoulos P, Topalidis S, Irmisch G, et al. Homocysteine and cognitive function in geriatric depression [J]. Neuropsychobiology, 2010, 61(20): 97-104
- [21] 张惠实,刘敏,肖水源.痴呆与血浆同型半胱氨酸水平的关系及其干预研究[J].精神医学杂志,2010,23(3):201-203
Zhang Hui-shi, Zhao Min, Xiao Shui-yuan. The relationship of dementia with homocysteine and its intervention study [J]. Journal of Psychiatry, 2010, 23(3): 201-203