

· 论 著 ·

高同型半胱氨酸血症与老年痴呆发病的相关性分析

刘远兴

(广东省梅州市人民医院检验科, 广东梅州 514031)

摘要:目的 分析高同型半胱氨酸血症(HHcy)与老年痴呆(AD)发病的相关性。方法 选取 2010 年 4 月至 2013 年 5 月该院收治的痴呆老年患者 100 例,并据患者病情分为老年痴呆(AD)组和血管性痴呆(VD)组,另选取健康老年人 50 例为对照组,检测治疗前后 3 组同型半胱氨酸(Hcy)水平,分析 Hcy 水平与 AD 发病的相关性。结果 AD、VD 组患者 Hcy 水平均高于对照组,治疗后 Hcy 水平均下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗后 AD、VD 组患者简易精神状态量表(MMSE)评分均升高,且 AD 组患者日常生活能力量表(ADL)评分降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);重度 AD 患者 Hcy 水平高于轻度 AD 患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);AD 的优势比(OR)值为 4.7,95%置信区间(CI)为 1.76~7.09;AD 患者 Hcy 水平与 MMSE 评分呈明显负相关(轻、中、重度 AD 相关系数 r 分别为 -0.32、-0.40、-0.27, $P < 0.05$)。结论 HHcy 是导致 AD 患者发病的独立危险因素,应加强对高 Hcy 水平的关注,以防治老年痴呆。

关键词:高同型半胱氨酸血症; 老年痴呆; 血管性痴呆; 同型半胱氨酸; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.23.015

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)23-3400-03

Analysis on the correlation between hyperhomocystinemia and the incidence of senile dementia

Liu Yuanxing

(Department of Clinical Laboratory, Meizhou People's Hospital, Meizhou, Guangdong 514031, China)

Abstract: Objective To analyze the relationship between hyperhomocystinemia(HHcy) and occurrence of Alzheimer disease (AD). **Methods** A total of 100 cases of elderly patients with dementia were collected, from April 2010 to May 2013, and divided into AD group and vascular dementia (VD) group according to patients' condition. Other 50 cases of healthy elderly individuals were collected in the control group. Levels of homocysteine(Hcy) were detected, and the relationship between level of Hcy and occurrence of AD was analysed. **Results** Levels of Hcy in the AD group and VD group were higher than that in the control group, and were decreased after treatment, there were statistically significant differences($P < 0.05$). After treatment, the scores of mini-mental state examination(MMSE) in the AD group and VD group both were increased, and the score of activity of daily living scale(ADL) was decreased in the AD group, there were statistically significant differences($P < 0.05$). The level of Hcy in mild AD patients was lower than that in severe AD patients, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The AD odds ratio(OR) was 4.7, and 95% confidence interval(CI) was 1.76 - 7.09. The level of Hcy in patients with AD was significantly negatively correlated with score of MMSE, the coefficient value(r) was -0.32, -0.40 and -0.27 in mild, moderate and severe AD($P < 0.05$). **Conclusion** HHcy is an independent risk factor for the onset of AD, so attention should be paid on high Hcy level, in order to prevent AD.

Key words: hyperhomocystinemia; senile dementia; vascular dementia; homocysteine; relevance

老年痴呆临床中也被称为阿尔茨海默症(AD),是一种多发生在老年人群的进行性神经变性疾病,主要以大脑 β 样典型病变和神经元缠结等为主要表现,是导致老年患者出现智能障碍的恶性疾病,也是一种典型的获得性与持续性智能障碍综合征^[1]。目前随着人类寿命的延长,AD在老年人中的患病率也逐年上升,由于其发病机制和相关的特异性生物学指标还尚未明确,因此临床诊疗工作难度较大。但是,随着研究的持续深入,有报道显示高同型半胱氨酸血症(HHcy)与AD的发病存在密切关系,是导致其患病的独立危险因素。同型半胱氨酸(Hcy)是氨氮代谢的中间产物,与临床多种心脑血管疾病的发生有密切关系,HHcy也是一种会引发多种疾病的恶性因素,加强对二者之间相关性的研究,探讨AD发病和HHcy之间的相关性,有助于为AD患者的临床早期诊断和预防干预提供依据^[2]。为分析HHcy与AD发病的相关性,本次研究选取本院收治的100例AD患者为研究对象进行分析。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般材料 2010年4月至2013年5月本院收治的痴呆患者100例,纳入的所有患者均经过临床确诊,均符合《中国精神障碍分类与诊断标准》(第3版)规定的临床诊断标准,均经过临床病史询问、神经系统检查、脑部CT检查、精神状态量表(MMSE)评分、实验室检查等确认为AD^[3];排除继发性痴呆、精神疾病、高血压、糖尿病、自身免疫性疾病、肿瘤、药物滥用等患者。根据患者病情进行临床分型,其中AD患者60例,血管性痴呆(VD)患者40例,分别设为AD组与VD组,临床资料如下:AD组男35例、女25例,年龄60~78岁,平均(63.2±4.1)岁,MMSE评分大于25分,轻、中、重度AD分别为21、19、20例;VD组男26例、女14例,年龄60~78岁,平均(63.5±3.9)岁,MMSE评分大于25分。另选取同期在本院进行健康体检的老年人50例为对照组,男30例,女20例,年龄62~75岁,平均(63.4±4.1)岁。3组患者临床基本资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 Hcy 检测方法 所有患者均于清晨空腹采血约 3 mL 置于试管中,标本采集后立即送检,严格避免溶血、脂血。由于室温放置 1 h 后,Hcy 浓度将升高 10%,5 h 后血清或血浆中 Hcy 浓度将升高 50%,因此收集标本后在 30 min 内处理并检测。检测试剂采用北京利德曼生化股份有限公司生产的试剂盒,检测方法为循环酶法,检验原理:氧化型 Hcy 经三-乙-羧乙基磷还原成游离型 Hcy,与底物发生反应使循环放大,通过检测反应中还原型辅酶 I (NADH) 转化为氧化型辅酶 I (NAD⁺)吸光度降低的速率,计算出待测物 Hcy 水平。健康人血浆 Hcy 水平平均小于或等于 15 μmol/L,以 Hcy>15 μmol/L 为 HHcy^[4]。

1.2.2 认知及日常生活能力评估 采用 MMSE 对纳入的所有患者进行认知评估,相应教育程度者 MMSE 评分低于临界值为痴呆:文盲小于或等于 17 分,小学文化小于或等于 20 分,初中以上文化小于或等于 24 分。采用日常生活能力量表 (ADL)进行日常生活能力评估,分数范围为 16~64 分,得分越高生活能力越差。

1.2.3 治疗方法 AD 组和 VD 组患者进行针对性治疗,两组患者均每日口服 3 次维生素 B₁₂,AD 组每次 50 μg;VD 组每

次 10 mg,比较治疗前及治疗半年后两组患者的 Hcy 水平。

1.3 观察指标 治疗前后 Hcy 水平、MMSE 和 ADL 评分。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理与统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,采用回归相关进行相关性分析,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗前患者 MMSE 评分分布 AD 组:文盲 27 例,得分 13~17 分,平均(14.6±0.8)分;小学文化 22 例,得分 17~20 分,平均(18.3±0.6)分;初中以上文化 11 例,得分 20~24 分,平均(22.1±0.4)分。VD 组:文盲 17 例,得分 11~17 分,平均(14.2±0.6)分;小学文化 15 例,得分 17~20 分,平均(18.1±0.5)分;初中以上文化 8 例,得分 20~24 分,平均(22.3±0.4)分。

2.2 患者治疗前后及与对照组各观察指标比较 治疗前,AD、VD 组患者 Hcy 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),患者均伴有 HHcy;与治疗前比较,AD、VD 组患者 Hcy 水平均降低、MMSE 评分均增高,且 AD 组 ADL 评分降低,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 3 组治疗前后各观察指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hcy(μmol/L)		MMSE(分)		ADL(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
AD 组	60	21.23±1.68*	19.17±1.53*#	18.76±3.41	19.26±2.99#	40.53±6.38	38.71±7.72#
VD 组	40	20.46±1.99*	19.12±1.59*#	18.55±3.34	19.17±2.63#	—	—
对照组	50	14.26±1.63	13.29±1.64	—	—	—	—

*: *P*<0.05,与对照组比较;#: *P*<0.05,与治疗前比较;—:无数据。

2.3 不同程度 AD 患者 Hcy 水平比较 轻度 AD 患者 Hcy 水平低于重度 AD 患者,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 AD 组痴呆程度不同患者 Hcy 水平比较($\bar{x} \pm s$)

疾病程度	n	Hcy(μmol/L)
轻度	21	20.13±1.58
中度	19	20.69±1.63
重度	20	21.64±1.78*

*: *P*<0.05,与重度患者比较。

2.4 相关性分析结果 AD 患者均伴有 HHcy,患者 Hcy 水平均大于或等于 15 μmol/L,AD 的优势比(OR)值为 4.7,95% 置信区间(CI)为 1.76~7.09;相关性分析结果显示,AD 组患者 Hcy 水平与 MMSE 评分呈明显负相关(轻、中、重度 AD 相关系数 *r* 分别为 -0.32、-0.40、-0.27,*P*<0.05),表明 HHcy 水平与 AD 密切相关。

3 讨 论

血清 Hcy 的致病机制目前尚未完全明确,存在一定争议,但已有大量研究表明,Hcy 产生的过氧化物和超氧化物会严重损伤内皮血管细胞,增加血栓形成概率,改变凝血因子功能,从而引发动脉栓塞等症状;Hcy 参与血管平滑肌细胞的增殖可加剧粥样硬化的发生风险,导致血小板聚集,并且与人体血液内载脂蛋白 B 作用形成复合物,被血管壁细胞吞噬从而堆积在

血管壁上引发堵塞。人体内有种重要的抗氧化剂谷胱甘肽可防止细胞损伤和成分氧化等,具有保护血管的重要作用,但是 Hcy 水平的升高会严重抑制谷胱甘肽的合成与作用,造成损害加剧,它对人体内多样物质如儿茶酚胺、核酸、蛋白质、胆碱等的转甲基化反应可严重影响细胞的正常发育和分化作用,从而导致多种疾病的发生。此外,Hcy 作为人体蛋氨酸循环中水解酶反应的重要产物,可直接或间接地损伤内皮细胞,影响人体内低密度脂蛋白的氧化,促使血管平滑肌细胞增殖,增强血小板作用导致血栓的形成^[5]。临床研究显示,AD 患者 Hcy 水平升高十分典型^[6],本次研究中 AD 和 VD 患者 Hcy 水平均异常升高,伴有 HHcy,与上述临床研究结果相符。近期一项重要研究在调整了导致 AD 的其他危险因素后,发现血浆 Hcy>15 μmol/L 者患病率增加两倍,且 HHcy 是 AD 发病的阶梯性危险因素,Hcy 水平每升高 5 μmol/L,发病概率就增加 40%。相关研究还表明,患者 Hcy 水平的升高不是由于 AD 病情或并发症所引起,伴有 HHcy 的患者其神经细胞萎缩速度明显高于低 Hcy 水平患者,证实了高 Hcy 参与了 AD 病情的进展。有研究表明,导致 AD 发生的危险因素其相对危险度值从高到低依次为痴呆家族史、丧偶、饮酒、吸烟^[7],但仍然没有从痴呆的发病机制进行分析。

高 Hcy 水平参与 AD 的发生主要通过以下几种作用:(1)微管相关蛋白 tau 过度磷酸化,该蛋白对稳定神经细胞中营养输送通道和保护细胞骨架有重要作用,其磷酸化会导致蛋白激酶与有机磷水解酶关系失衡,以纤维团形式在神经元内堆积,

形成神经元纤维缠结,这种作用已经由基因学支持与验证,证实是参与患者痴呆病情发生与进展的关键性因素。(2) β -淀粉样蛋白沉积会引起患者神经元坏死或凋亡, β -淀粉样蛋白水解产生神经毒性作用,加速细胞膜氧化,破坏细胞正常功能,增加通透性,从而激活多种酶(蛋白酶、激酶、酯酶等)参与细胞内自由基生成,进一步加剧细胞损伤,尤其是在叶酸和蛋氨酸缺乏的细胞环境中,这种损伤作用更为严重。(3)氧化应激作用是高 Hcy 参与 AD 的另一种作用机制,AD 患者超氧化物歧化酶活性增强,抑制谷氨酰胺活性,致使脂质过氧化物加速积累,从而增加氧化应激作用的发生概率和风险,致使自由基淤积导致细胞老化甚至死亡等,过氧化脂质产生的丙烯醛等醛类与蛋白、磷酸等结合在神经细胞内沉积导致智力障碍。(4)除此之外,高 Hcy 水平也会直接损伤大脑神经元,其对神经皮层的神经元有直接毒性作用,在参与心脑血管病变的过程中导致患者出现认知损伤,高 Hcy 水平带来的脑梗死还会进一步加剧患者痴呆程度。还有临床研究显示,HHcy 可导致患者海马沟回萎缩,从而破坏海马沟回的记忆功能,加重痴呆程度。高 Hcy 水平导致患者 AD 发病的机制与其加剧神经元氧化损伤、内皮细胞损伤等显著相关,尤其是 Hcy 的升高会导致血清中维生素 B₁₂ 与叶酸减少,二者共同作用将会损伤海马神经元 DNA 的修复功能,增加其对淀粉样 β -肽毒性的敏感性^[8-9]。伴有 HHcy 的患者将会通过激活 N-甲基-D-天门冬氨酸盐受体而使其具有神经细胞毒性,导致海马神经元死亡,对患者智力、记忆力造成负面影响,导致痴呆症状的发生^[10-11]。AD 患者病情严重程度也会直接显示在 Hcy 水平上,轻重患者 Hcy 水平有所差异^[12],可以说 HHcy 是导致 AD 患者发病概率增加的独立危险因素。因此,AD 患者的临床治疗要从 HHcy 入手,积极补充维生素 B₁₂ 和叶酸,抑制 Hcy 水平的异常升高,避免高 Hcy 水平对患者神经功能的损伤作用,并通过监测 Hcy 水平更好地指导临床治疗。

综上所述,HHcy 是导致 AD 患者发病的独立危险因素,

加强对高 Hcy 水平的关注有助于防治 AD。

参考文献

- [1] 陈薇,李小明,胡汉宁,等.老年性痴呆患者血浆同型半胱氨酸、镁离子水平变化及与年龄的相关性分析[J].微循环学杂志,2012,22(3):44-46.
- [2] 徐雅琴,张钧华,柯杨,等.牛磺酸对同型半胱氨酸致人血管内皮细胞损伤的拮抗作用[J].中华医学杂志,2000,80(2):70-71.
- [3] Kruman II, Kumaravel TS, Lohani A, et al. Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease[J]. J Neurosci, 2002, 22(5): 1752-1762.
- [4] 王文霞,臧卫周,冯艳,等.阿尔茨海默病的影响因素研究[J].医药论坛杂志,2005,26(17):42-43.
- [5] 李荣娟,闫福岭.高同型半胱氨酸血症在老年性痴呆发病中的作用[J].现代医学,2005,33(3):195-198.
- [6] 马启信,朱爱琴,于梅花.高同型半胱氨酸血症对高海拔地区阿尔茨海默病影响的观察[J].高原医学杂志,2009,19(2):24-27.
- [7] 张耀东,徐勇.中国人群老年性痴呆发病危险因素的荟萃分析[J].中国老年学杂志,2010,30(9):1173-1175.
- [8] 赵萃瑜,梁红霞.阿尔茨海默病的血管性危险因素分析[J].山东医药,2010,50(11):84-85.
- [9] 孙亚男,张本恕.阿尔茨海默病与血管性痴呆的共性研究进展[J].国外医学:老年医学分册,2007,28(5):207-211.
- [10] 张灏,张宝荣.同型半胱氨酸与阿尔茨海默病的相关研究进展[J].国外医学:老年医学分册,2007,28(6):261-264.
- [11] 杨丹,李怀苏,张蓓.老年性痴呆患者血清肿瘤坏死因子 α 和同型半胱氨酸的观察[J].四川医学,2012,33(6):1017-1018.
- [12] 柯晓燕,张颖冬,沈伟,等.老年性痴呆 52 例血浆同型半胱氨酸水平的研究[J].南京医科大学学报:自然科学版,2002,22(5):386-388.

(收稿日期:2015-09-02)

(上接第 3399 页)

综上所述,引起全血细胞减少症的病因复杂,大部分由造血系统疾病引起,但非造血系统疾病也不容忽视。针对全血细胞减少症患者,临床医生要有正确的临床判断和鉴别诊断思路,骨髓检查是确诊和明确病因的重要方法之一,它可观察骨髓内三系细胞的增生情况,有无病态造血及异常细胞,从而明确病因,同时要结合患者病史、症状、体征、辅助检查等临床资料综合分析,先考虑血液系统疾病,再考虑非血液系统疾病,从而减少误诊和漏诊,提高诊断的正确率,及时进行对症治疗。

参考文献

- [1] 曹隽.全血细胞减少症的病因分析[J].中国医药指南,2012,10(23):239-240.
- [2] 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准[M].3版.北京:科学出版社,2007:184-205.
- [3] 许文荣,王建中.临床血液学检验[M].5版.北京:人民卫生出版社,2012:63-84.
- [4] 刘丽,胡小平.全血细胞减少症 168 例骨髓象及病因分析[J].中国误诊学杂志,2011,11(34):8472.
- [5] 蒋锐,王龙,向永胜,等.全血细胞减少 130 例病因分析[J].临床荟萃,2014,29(5):565-566.

- [6] 王莉,董家蓄,高海燕,等.骨髓检查在全血细胞减少中的诊断价值(附 500 例病因分析)[J].哈尔滨医科大学学报,2011,45(1):83-85.
- [7] 聂玉玲,富玲,王晓敏.全血细胞减少症 300 例病因分析[J].血栓与止血学,2010,16(5):222-223.
- [8] 刘红,赵挺,周淑亚,等.全血细胞减少症 136 例病因分析[J].陕西医学杂志,2014,43(7):923-924.
- [9] 蔡颖,曹永跃,马亮,等.222 例临床全血细胞减少患者的回顾性分析[J].国际检验医学杂志,2015,36(3):319-321.
- [10] 李薇,肖佩玲,周明.141 例全血细胞减少症患者病因分析[J].中国当代医药,2010,17(15):19-20.
- [11] 刘彤华.194 例全血细胞减少症的病因诊断与鉴别诊断[J].吉林医学,2012,33(1):154-155.
- [12] 徐建丽,刘颖,江明.全血细胞减少 139 例病因分析[J].吉林医学,2011,32(21):4412-4413.
- [13] 王景昌.非造血系统疾病全血细胞减少 208 例临床分析[J].临床荟萃,2011,26(12):1071-1072.
- [14] 胡英华.骨髓检查在恶性肿瘤白细胞减少病因诊断中的重要意义[J].中国医师杂志,2013,15(11):1572-1574.

(收稿日期:2015-08-28)