

# 脑小血管病的轻度认知障碍与血浆同型半胱氨酸的关系研究

李霞绯, 陈登容, 吴娟<sup>△</sup>(重庆市第三人民医院老年科 400014)

**【摘要】** 目的 探讨脑小血管病(SVD)所致轻度认知功能障碍(VMCI)患者的血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平与认知功能的关系。方法 测定 SVD 所致 MCI 患者 84 例及 60 例健康体检者的血浆 Hcy 水平及叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 水平,入选者均完善神经心理筛查项目,观察两组患者 Hcy 水平及与蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分总分及各亚项分的相关性。结果 VMCI 患者血浆 Hcy 水平显著高于健康对照组( $P < 0.01$ ),叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 水平、MoCA 总分及立方体构图、画钟试验、目标数字识别、延迟回忆亚项评分低于对照组( $P < 0.01$ );VMCI 组中 Hcy 水平与叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 水平及 MoCA 总分呈负相关( $P < 0.05$ )。结论 血浆 Hcy 水平升高与 SVD 患者的认知损害密切相关,VMCI 患者在抽象空间构图和注意力等方面较早出现减退。

**【关键词】** 脑小血管病; 血管性轻度认知损害; 同型半胱氨酸; 蒙特利尔认知评估量表

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.17.036 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)17-2283-03

## Relationship between plasma homocysteine and mild cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease

LI Xia-fei, CHEN Deng-rong, WU Juan (Department of Geriatrics, the Third People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400014, China)

**【Abstract】 Objective** To explore the relationship between plasma homocysteine (Hcy) and vascular mild cognitive impairment (VMCI) in patients with cerebral small vessel disease (SVD). **Methods** Plasma Hcy, folic acid and VitB<sub>12</sub> were determined in 82 cases of VMCI patients with cerebral SVD (VMCI group) and 60 healthy subjects (control group), who were scored with Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Correlation between plasma Hcy level and MoCA scores was analyzed. **Results** Plasma Hcy level in VMCI group was significantly higher than that in control group ( $P < 0.01$ ), but plasma levels of folic acid and VitB<sub>12</sub>, MoCA total score and MoCA subscore with regard to composition of the cube, clock drawing test, recognition of target digit and delayed recall were lower than control group ( $P < 0.01$ ). Plasma Hcy level was negatively correlated with plasma level of folic acid and VitB<sub>12</sub> and MoCA total score in VMCI group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Increased plasma level of Hcy could be closely related to cognitive impairment in patients with cerebral SVD, and cognitive of abstract space configuration and attention might be decreased earlier in patients with VMCI.

**【Key words】** cerebral small vessel disease; vascular mild cognitive impairment; homocysteine; Montreal Cognitive Assessment

血管性轻度认知损害(VMCI)是血管性认知损害(VCI)的早期阶段,46%的患者5年内可发展为血管性痴呆(VAD)<sup>[1]</sup>,因此早期筛查并干预治疗意义重大。脑小血管病(SVD)起病隐匿,发病率高,其导致的认知功能障碍进展缓慢,影像学特点相对一致,多损害执行功能、注意力、记忆力、日常生活能力等,其中以执行功能损害最突出,是VCI的重要亚型<sup>[2]</sup>。大量研究已证实高同型半胱氨酸血症(HHcy)是SVD的独立危险因素,本文旨在探讨血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平与SVD所致VMCI患者认知领域损害的关系。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 参照我国《血管性认知障碍诊治指南》及Graa推荐的标准<sup>[3-4]</sup>,选择2011年3月至2012年9月本院老年科就诊的SVD所致的VMCI患者84例,其中男47例,女37例。所有入选病例均征得患者本人或者家属同意并签署知情同意书。入选者均完成头颅MRI(T1WI, T2WI, FLAIR),证实皮质下白质、基底节区多发腔隙性脑梗死和/或广泛白质病变,均完成日常生活能力量表(ADL)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、临床痴呆量表(CDR)、Hamilton抑郁量表。(1)入选标准:①年龄大于或等于55岁,中学以上文化程度;②主诉或知情者报告有认知损害;③MoCA总分小于26分,(根据文化程度偏倚进行校正,受教育年限小于或等于12年则加1

分),ADL正常或轻度损害(14~22分),CDR 0.5分,Hamilton抑郁量表小于7分;④头颅MRI证实皮质下白质、基底节区多发腔隙性脑梗死和/或广泛白质病变。(2)排除标准:①有明确病因如炎症、肿瘤、中毒所致白质病变;②皮质或皮质/皮质下混合病灶、皮质下非腔隙性梗死病灶、出血性病灶;③有明确的其他病因所致认知损害如阿尔茨海默病(AD)、帕金森病、正常颅压脑积液;④乙醇或药物依赖者,并发严重心、肝、肾、造血系统及甲状腺疾病患者;⑤服用改善认知及抗抑郁和抗精神病药物,2周内使用过叶酸、维生素B<sub>6</sub>、维生素B<sub>12</sub>的患者;⑥有明显影响认知测试的视力、听力障碍者。同期选择60例无临床脑血管病史、无认知功能障碍的健康体检者作对照组,与VMCI组患者在年龄、性别组成、文化程度等方面相匹配,差异无统计学意义,经临床及神经心理评估,无严重躯体、精神疾病及乙醇、药物依赖,MoCA总分大于或等于26分,ADL正常,CDR=0分。

### 1.2 方法

**1.2.1 一般资料的采集和临床评估** 详细询问病例组和对照组入选者的病史,记录年龄、文化程度、吸烟、饮酒史,进行血液生化的常规检查。神经心理学测评采用ADL、MoCA、CDR、Hamilton抑郁量表。

**1.2.2 血样采集和实验室检测** 研究对象经知情同意后,空

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: WJ423@126.com。

腹采集外周静脉血 6 mL, 2 mL 经肝素抗凝后, 取血浆, 使用 Hcy 循环酶法试剂盒, 含有质检品和校准盒, 全自动生化分析仪检测血浆 Hcy 水平。其余 4 mL 取血清采用化学发光免疫分析法检测叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 水平。

**1.3 统计学方法** 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析。一般基线资料的计量资料采用 *t* 检验, 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验。两组患者 MoCA 总分和各因子分比较采用非参数独立样本秩和检验。相关性分析采用 Spearman 相关分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 两组一般情况及基础生化指标、神经心理评估比较** 病例组与对照组在平均年龄、性别组成、受教育年限、吸烟、饮酒比例等方面差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); VMCI 组 Hcy 水平显著高于对照组, 叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 水平及 MoCA 总分显著低于对照组, 差异具统计学意义 ( $P < 0.01$ ) (见表 1)。

表 1 VMCI 组及对照组的基线资料 ( $\bar{x} \pm s$ )

一般资料	VMCI 组 (n=84)	对照组 (n=60)	P
年龄(岁)(范围)	66.05±4.33(58~76)	65.82±4.60(57~76)	0.470
性别(女/男)	37/47	26/34	0.782
教育时间(年)(范围)	9.62±1.40(8~12)	9.55±1.42(8~12)	0.410
吸烟[n(%)]	19(22.62)	14(23.33)	0.685
饮酒[n(%)]	17(20.23)	12(20.00)	0.881
Hcy( $\mu$ mol/L)	26.30±2.44	11.37±2.32	0.000
叶酸(nmol/L)	14.12±2.15	20.35±3.16	0.000
维生素 B <sub>12</sub> (pmol/L)	275.56±85.90	421.21±97.31	0.000
MoCA(分)	21.98±1.77	27.15±1.68	0.000

注: 数据用  $\bar{x} \pm s$  表示。年龄、教育时间、Hcy、叶酸、维生素 B<sub>12</sub>、MoCA 总分用独立样本 *t* 检验, 性别、吸烟、饮酒用  $\chi^2$  检验。  $P < 0.05$  有统计学差异。

**2.2 VMCI 组和对照组 MoCA 总分和各因子分比较** VMCI 组和对照组 MoCA 总分和各因子分比较见表 2, 两组采用独立样本比较的秩和检验。立方体构图、画钟试验、目标数字识别、延迟记忆亚项和 MoCA 总分两组间比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 显示 VMCI 患者在抽象空间构图和注意力反方面通过 MoCA 检测较对照组有所减退。交替连线、命名功能、数字顺背、数字倒背、计算能力、句子复述、词汇流畅性和词语抽象概括等各亚项在两组间比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 显示这些方面的能力与对照组差异无统计学意义。

表 2 VMCI 组和对照组 MoCA 总分和各因子分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

MoCA 项目	VMCI 组 (n=84)	对照组 (n=60)	P
交替连线	0.44±0.507	0.59±0.507	0.351
立方体构图	0.44±0.507	0.88±0.697	0.028
画钟试验	2.29±0.506	2.82±0.862	0.021
命名功能	2.92±0.400	2.88±0.485	0.781
数字顺背	0.92±0.277	1.00±0.000	0.238
数字倒背	0.80±0.408	1.00±0.000	0.052
目标数字识别	0.72±0.458	1.00±0.000	0.018
计算能力	2.12±1.092	2.59±0.795	0.199
句子复述	1.28±0.678	1.53±0.624	0.150
词汇流畅性	0.88±0.332	1.00±0.000	0.143
词语抽象概括	0.88±0.666	1.29±0.849	0.101
延迟记忆	1.00±1.443	2.00±1.871	0.000
定向能力	5.64±0.700	5.65±0.786	0.789
总分	21.98±1.770	27.15±1.680	0.000

注: 数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用独立样本秩和检验,  $P < 0.05$  有统计学差异。

**2.3 血浆 Hcy 水平与叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 及 MoCA 评分的相关**

性分析 经 Spearman 相关分析显示, VMCI 组中 Hcy 水平与叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 及 MoCA 评分均呈负相关 ( $P < 0.05$ )。

**3 讨 论**

VAD 随着卒中发病的上升, 已成为仅次于 AD 的第 2 大痴呆病因。许多学者提出 VAD 是目前唯一可以防治的痴呆, VMCI 被认为是 VAD 的前期阶段, 在 VMCI 阶段给予早诊断及干预治疗意义重大<sup>[5-6]</sup>。在 VCI 的发病机制中, SVD 所致认知损害是最重要、最常见的亚型, 其所致 VCI 起病相对缓慢, 临床及影像学特点相对一致。SVD 的危险因素包括高龄、高血压、糖尿病、高同型半胱氨酸 HHcy 血症等, 其中对 HHcy 的作用近年有了深入的研究。Hcy 是体内蛋氨酸循环脱甲基后产生的一种含硫基的氨基酸, 参与体内的能量代谢和多种甲基化反应, 大量临床流行病学和实验室研究表明 HHcy 是脑血管病的独立危险因素, 也是认知功能障碍的危险因素。Pavlovic 等对血浆 Hcy 水平与脑白质疏松 (LA) 的相关性研究证明 HHcy 是白质损害的危险因素, 与白质病变程度相关<sup>[7]</sup>; Hooshmand 等<sup>[8]</sup>通过对 274 例非痴呆老年患者 Hcy、叶酸、钴胺转运蛋白 (维生素 B<sub>12</sub> 的生物活性片段) 及认知功能的 7 年随访发现, Hcy、叶酸、钴胺转运蛋白与认知功能相关, 其中升高的 Hcy 与非痴呆受试者的情景记忆、执行能力及口头表达有关, 提示 HHcy 是早期认知损害的标志。HHcy 对认知功能影响的机制尚不完全清楚, 目前认为其对认知功能的影响分为血管作用和神经毒性两大类, 引起或促进认知功能障碍的发生、发展。内皮功能损伤对 HHcy 相关的血管病理学起主要作用, 其过程将涉及氧化应激、内质网应激、炎症、端粒酶失活及细胞凋亡等机制, 最终引起动脉粥样硬化从而导致缺血性脑血管疾病<sup>[9]</sup>。本研究结果提示血浆 Hcy 水平与 SVD 患者认知功能损害程度密切相关, 也反映了 Hcy 的升高可通过血管作用影响认知功能。同时 Hcy 可引起钙内流而提高神经元对兴奋性毒物的敏感性以及促进神经元的凋亡而发挥神经细胞不良反应<sup>[10]</sup>。多种因素影响血浆 Hcy 浓度, 除了遗传因素、增龄外, 叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 是 Hcy 代谢的辅酶, 其摄入不足会导致 Hcy 水平升高。本研究中 VMCI 组 Hcy 水平显著高于对照组, 叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 水平显著低于对照组, VMCI 组中 Hcy 水平与叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 呈负相关性, 均提示 Hcy 水平与叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 的代谢密切相关。多项研究证实补充叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 可显著降低 Hcy 水平, HHcy 是脑血管病危险因素中, 可以通过营养素的补充进行有效干预的一个, 因此早期筛查 HHcy 并有效干预在卒中的防治中可能有深远意义<sup>[11-12]</sup>。

鉴于本研究筛选人群为早期的血管性认知功能障碍患者, 本文选用了对 MCI 更敏感, 同时涵盖了执行功能、视空间功能测评项目的 MoCA 来作为入选人群的筛查量表并据此对 VMCI 认知损害的领域进行初步分析<sup>[13]</sup>。MoCA 对认知功能进行全面评估, 包括视空间执行能力、命名、短时记忆、注意、语言流畅、抽象思维、延迟记忆、定向力等 8 方面的认知评估。本次研究显示在 MoCA 的测试结果中, SVD 所致 VMCI 患者的视空间执行功能减退明显, 主要反映在立方体构图上和画钟试验。注意力受损主要表现在对目标数字的识别上, 在计算力上受损不明显, 延迟记忆较对照组下降明显, 反应语言功能的命名功能、数字广度、复述和词汇流畅试验等具体的语言项目上差异无统计学意义。对于这些功能在 VMCI 患者当中是否存在减退仍然需要做进一步的研究, 因为 MoCA 是一个简易的筛查量表, 针对于具体的认知领域, MoCA 并不能作为评价工具, 需要更加深入、细致的研究。

**参考文献**

[1] Wentzel C, Rockwood K, Macknight C, et al. Progression

of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia[J]. *Neurology*, 2001, 57(4): 714-716.

[2] Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, et al. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive Consequences; Rotterdam Scan study [J]. *Stroke*, 2008, 39(10): 2712-2719.

[3] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组写作组. 血管性认知障碍诊治指南[J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(2): 142-147.

[4] Grau-Olivares M, Arboix A. Mild cognitive impairment in stroke patients with ischemic cerebral small-vessel disease: a forerunner of vascular dementia[J]. *Expert Rev Neurother*, 2009, 9(8): 1201-1217.

[5] Perez L, Heim L, Sherzai A, et al. Nutrition and vascular dementia[J]. *J Nutr Health Aging*, 2012, 16(4): 319-324.

[6] Poggesi A, Salvadori E, Pantoni L, et al. Risk and determinants of dementia in patients with mild cognitive impairment and brain subcortical vascular changes: a study of clinical, neuroimaging, and biological Markers-The VMCI-Tuscany study: rationale, design, and methodology [J]. *Int J Alzheimers Dis*, 2012: 608013.

[7] Pavlovic AM, Pekmezovic T, Obrenovic R, et al. Increased total homocysteine level is associated with clinical status and severity of white matter changes in symptomatic patients with subcortical small vessel disease[J]. *Clin Neu-*

*rol Neurosurg*, 2011, 113(9): 711-715.

[8] Hooshmand B, Solomon A, K? reholt I, et al. Associations between serum homocysteine, holotranscobalamin, folate and cognition in the elderly: a longitudinal study [J]. *J Intern Med*, 2012, 271(2): 204-212.

[9] Zhang D, Xie X, Chen Y, et al. Homocysteine upregulates soluble epoxide hydrolase in vascular endothelium in vitro and in vivo[J]. *Circ Res*, 2012, 110(6): 808-817.

[10] Wang J, Bai X, Chen Y, et al. Homocysteine induces apoptosis of rat hippocampal neurons by inhibiting 14-3-3 $\epsilon$  expression and activating calcineurin[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e48247.

[11] Harris E, Macpherson H, Vitetta L, et al. Effects of a multivitamin, mineral and herbal supplement on cognition and blood biomarkers in older men: a randomised, placebo-controlled trial [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2012, 27(4): 370-377.

[12] Enthally S, Homocysteine TD. B-vitamin supplementation and stroke prevention from observational to interventional trials[J]. *Lancet Neurol*, 2004, 3(8): 493-495.

[13] 周华, 高炳忠, 邱晨红, 等. 蒙特利尔认知评估量表在血管性认知功能障碍中的应用[J]. *临床神经病学杂志*, 2010, 23(3): 221-223.

(收稿日期: 2013-02-26 修回日期: 2013-04-18)

(上接第 2282 页)

T2DM 眼底病变组间比较发现: 有眼底病变组 mALB 增高例数 (15/45; 33. 33%) 明显高于无眼底病变组 (25/150; 16. 67%) ( $P < 0. 05$ ), 说明肾脏病变也是 T2DM 眼底病变的危险因素之一。糖尿病肾病可通过血压、纤维蛋白原和脂蛋白的升高加速糖尿病视网膜病变的进展。Klein<sup>[7]</sup> 的研究发现, 糖尿病患者无论存在单纯型或增殖型视网膜病变, 肾血流速度、肾脏排泄和肾小球滤过率均较眼底正常的糖尿病患者明显降低, 在出现明显蛋白尿之前, 肾小球基底膜厚度与糖尿病视网膜病变程度呈正相关, 与本文观察基本一致。提示糖尿病视网膜病变患者易于并发糖尿病肾病, 二者密切相关, 对有糖尿病肾病的患者均应列为视网膜病变的高危患者。

Logistic 逐步回归分析结果显示, 8 个主要危险因素中, 微量清蛋白水平、糖尿病病程、血清总胆固醇水平为最重要的危险因素, 危险因子 (OR 值) 排前三位; 其他危险因素 OR 值依次降低, 但差异均有统计学意义 ( $P < 0. 05$ ), 说明它们均为 T2DM 并发眼底病的危险因素。总之, 本文对于糖尿病相关危险因素的分析发现, 年龄、糖尿病病程、LDL-C、TC、TG、HbA1c、Cr、mALB 增高等可能是 2 型糖尿病易发视网膜病变的主要危险因素。因此, 对其进行动态监测, 可以减少 2 型糖尿病视网膜病变的发生率, 对及早发现并控制并发症的发生, 提高患者生命质量也是非常重要的。

参考文献

[1] 陈红娟, 陈建英, 李琳. 两种术式治疗糖尿病视网膜病变

合并白内障疗效比较[J]. *山东医药*, 2010, 50(5): 69-70.

[2] 沈设芬. 糖尿病急性并发症酮症酸中毒的抢救及护理 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2007, 16(11): 1562-1563.

[3] 许樟荣, 王爱红. 糖尿病与血脂异常[J]. *中华老年医学杂志*, 2006, 25(4): 311.

[4] 陈安, 朱文英, 许玉姣, 等. 老年人体质指数与高血压和 2 型糖尿病的关系 [J]. *中华老年医学杂志*, 2011, 30(9): 729-731.

[5] Duh EJ, Yang HS, Haller JA, et al. Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor: implications for ocular angiogenesis [J]. *Am J Ophthalmol*, 2004, 137(4): 668-674.

[6] Misra A, Kumar S, Kishore Vikram N, et al. The role of lipids in the development of diabetic microvascular complications: implications for therapy [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2003, 3(5): 325-338.

[7] Klein R, Zinman B, Gardiner R, et al. The relationship of diabetic retinopathy to preclinical diabetic glomerulopathy lesions in type 1 diabetic patients; the Renin-Angiotensin System Study [J]. *Diabetes*, 2005, 54(2): 527-533.

(收稿日期: 2013-01-26 修回日期: 2013-04-01)