

血清总同型半胱氨酸 叶酸 维生素 B₁₂ 水平与认知功能障碍的相关性

滕 凯(江苏省镇江市第四人民医院 212001)

【摘要】 目的 研究分析血清总同型半胱氨酸(tHcy)、叶酸(FA)、维生素 B₁₂(VitB₁₂)水平与认知功能障碍的相关性。**方法** 选择阿尔茨海默病患者 48 例、轻度认知功能障碍患者 57 例、健康对照者 60 例,以比色法测定血清 tHcy 水平;化学发光法测定 FA、VitB₁₂ 水平。**结果** 阿尔茨海默病和轻度认知功能障碍患者 tHcy 水平显著高于健康对照者,差异有统计学意义($P < 0.01$),FA、VitB₁₂ 水平与健康对照者相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 阿尔茨海默病和轻度认知功能障碍患者血清 tHcy 水平显著增高,tHcy、FA、VitB₁₂ 可能与认知功能障碍的发病机制有关。

【关键词】 总同型半胱氨酸; 叶酸; 维生素 B₁₂; 认知功能障碍

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.22.009 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)22-2707-02

The relationship between serum total homocysteine, folate, vitamin B₁₂ levels and cognitive impairment TENG Kai
(The Fourth People's Hospital of Zhenjiang City, Jiangsu 212001, China)

【Abstract】 Objective To study the relationship between serum total homocysteine(tHcy), folic acid(FA), vitamin B₁₂(VitB₁₂) level and cognitive impairment. **Methods** The serum tHcy level was determined by colorimetry and the serum FA, Vit B₁₂ levels were determined by chemiluminescence in 48 cases of Alzheimer's disease(AD), 57 cases of mild cognitive impairment and 60 cases of health controls. **Results** The tHcy levels were significantly higher than those of the health controls($P < 0.01$) in the AD or MCI; As for FA, VitB₁₂ levels, there was significant difference($P < 0.05$) between the AD or MCI and the health controls. **Conclusion** The serum tHcy level was significantly high in the AD or MCI, the tHcy, FA, VitB₁₂ may be related with cognitive impairment.

【Key words】 total homocysteine; folic acid; vitamin B₁₂; cognitive impairment

同型半胱氨酸(Hcy)是人体内的一种含硫氨基酸,与其代谢相关的叶酸(FA)、维生素 B₁₂(VitB₁₂)水平在与认知功能障碍(MCI)相关疾病的发生、发展过程中起着重要作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 1 月至 2010 年 4 月在本院精神科就诊的阿尔茨海默病(AD)患者 48 例,其中男 25 例,女 23 例,年龄 58~80 岁,平均(62.4±9.2)岁。选择同期在本院老年病科就诊的 MCI 患者 57 例,其中男 32 例,女 25 例,年龄 56~81 岁,平均(59.7±8.8)岁。选择同期健康体检者 60 例,其中男 30 例,女 30 例,年龄 55~82 岁,平均(60.6±8.3)岁。入选的 MCI 患者及健康对照者对测试均知情同意。

1.2 诊断标准 依据《国际疾病分类》第 10 版和《美国疾病诊断和统计手册》修订第 4 版,以及美国神经病学、语言障碍和卒中-老年痴呆和相关疾病学会标准,严格遵循中老年起病、明显进行性痴呆、神经心理学查证有认知和记忆障碍,神经系统检查无局灶性症状和体征,无内科功能性精神障碍,脑部影像学查证无局灶性病变,Hachinski 评分小于 4 分,简易智能量表(MMSE)评分小于 24 分为筛选指标诊断 AD;依据 Petersen 等提出的在正常衰老和 AD 之间有明显记忆障碍,记忆以外认知功能正常,对日常生活无影响,未达到痴呆诊断标准,MMSE 评分 24~28 分,诊断 MCI;健康对照者 MMSE 评分大于 28 分。MCI 和健康对照者均排除下列因素:(1)痴呆、抑郁症、精神分裂症以及其他可致认知功能障碍的精神疾病;(2)内科系统疾病影响中枢神经系统功能,如严重心、肝、肺、肾等器质性病变,严重贫血、严重营养不良,甲状腺疾病以及 VitB 和 FA

缺乏等;(3)近 1 个月内服用影响血清 Hcy 水平的药物,如避孕药、抗癫痫药物、多巴胺类药物和服用 FA、VitB₁₂ 类药物;(4)有帕金森病、癫痫病、脑卒中病史及严重头颅创伤史;(5)因高龄、低文化或失明、聋哑等其他因素不能配合认知功能检查者。所有病例及健康对照者的筛选和评分均由具有执业资格的专科医生进行。

1.3 研究方法

1.3.1 仪器 用 HITACHI7180 全自动生化分析仪以比色法测定血清总 Hcy(tHcy)水平,用 Beckman COULTER UniCel DxI800 Access Immunoassay system 以化学发光法测定血清 FA、VitB₁₂ 水平。

1.3.2 试剂 (1)tHcy 检验试剂盒:产品标准号为 YZB/国(台)0072-2005,注册号为国食药监械(许)字 2006 第 3400016 号。(2)FA 检验试剂盒:产品标准号为 YZB/USA0781-2006,注册号为 SFDA(I)20063401661。(3)VitB₁₂ 检验试剂盒:产品标准号为 YZB/USA1248-2009,注册号为 SFDA(I)2009 2401983。

1.4 统计学方法 采用 SPSS10.0 软件包行方差分析、*t* 检验和相关性分析。

2 结果

2.1 各组 tHcy、FA、VitB₁₂ 水平的测定结果 见表 1。AD 组和 MCI 组 tHcy 水平高于健康对照组,FA、VitB₁₂ 水平均低于健康对照组。

2.2 各组 tHcy、FA、VitB₁₂ 水平的测定结果比较 见表 2。AD 组和 MCI 组 tHcy 水平显著增高,且与健康对照组相比差异有

统计学意义($P < 0.01$);FA、VitB₁₂ 水平低于健康对照组,且与健康对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$);AD 组与 MCI 组的

tHcy、FA、VitB₁₂ 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 各组总 Hcy、FA、VitB₁₂ 水平及 MMSE 评分结果

组别	n	tHcy(μmol/L)	FA(ng/mL)	VitB ₁₂ (pg/mL)	MMSE 评分(分)
AD 组	48	27.14±2.56	2.91±0.53	218.16±121.65	17.57±1.89
MCI 组	57	25.04±3.93	3.03±0.38	221.20±120.39	26.40±2.09
健康对照组	60	11.50±2.98	4.76±0.38	554.53±191.12	33.65±2.63

表 2 各组总 Hcy、FA、VitB₁₂ 水平的测定结果比较

组别	n	两两比较	tHcy	FA	VitB ₁₂
AD 组(1)	48	(1)与(3)	$q=3.534, P < 0.01$	$q=2.871, P < 0.01$	$q=3.061, P < 0.01$
MCI 组(2)	57	(2)与(3)	$q=3.627, P < 0.01$	$q=3.101, P < 0.05$	$q=3.135, P < 0.05$
健康对照组(3)	60	(1)与(2)	$q=7.954, P > 0.05$	$q=7.547, P > 0.05$	$q=7.968, P > 0.05$

3 讨论

Hcy 于 1932 年由 DeVigneaud 发现,其结构式为 HSCH₂(NH₂)CO₂H,是一种含硫氨基酸,是体内蛋氨酸循环脱甲基后的衍生物,参与体内的能量代谢和多种甲基化反应。蛋氨酸经蛋氨酸腺苷转移酶催化与三磷酸腺苷(ATP)作用生成 S-腺苷蛋氨酸(SAM),在甲基转移酶作用下,SAM 去甲基后生成 S-腺苷同型半胱氨酸,再经脱腺苷生成 Hcy^[1]。Hcy 在细胞内代谢主要有 3 条途径:(1)甲基化途径。Hcy 经蛋氨酸合成酶催化,VitB₁₂ 辅助作用,与 5-甲基四氢叶酸合成蛋氨酸和四氢叶酸。(2)转硫化途径。Hcy 经胱硫醚-β-合成酶催化,在 VitB₆ 参与下与丝氨酸缩合生成胱硫醚,胱硫醚进一步断裂成胱氨酸和 α-酮丁酸。(3)在有高浓度蛋氨酸时,Hcy 直接释放到细胞外液中。

Hcy 的致病机制现代研究认为,血清中高水平的 Hcy 易被氧化成 Hcy 化合物,并生成过氧化氢和超氧离子自由基,而后者可导致血管内皮细胞损伤和血管平滑肌细胞增殖^[2]。目前较多研究关于其血管毒性以及胚胎的致畸作用,少数研究其神经毒性的报道认为,S-腺苷 Hcy 的累积可激活 N-甲基-D-天门冬氨酸受体,产生神经毒性物质,从而导致神经元死亡^[3];Hcy 可被转化成同型胱氨酸,而后者对神经元具有兴奋毒性作用。

Hcy 在认知功能障碍中的作用包括以下几个方面:(1)在脑血管疾病发生中的作用。高水平 Hcy 是脑血管疾病的又一独立风险因子^[4],可引起脑血管病变,从而使脑卒中的危险性增加,而后者极易导致 AD。(2)在脑老化中的作用。高水平 Hcy 可导致内皮素功能异常,使一氧化氮活性减低,氧应激增加,加速脑老化。(3)在神经毒性中的作用。高水平 Hcy 可诱导海马神经元凋亡,增强 β 淀粉样蛋白变性,促进谷氨酸的神经细胞毒性作用。

本研究结果显示,AD 和 MCI 患者 tHcy 水平显著高于健康对照者,差异有统计学意义($P < 0.01$),AD 和 MCI 患者 tHcy 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。由此表明血清中高水平的 tHcy 参与了认知功能障碍的发生、发展,其具有的神经细胞毒性作用在 AD 和 MCI 患者中同样存在。本研究结果同时显示,AD 和 MCI 患者血清 tHcy 水平与 MMSE 评分呈显著负相关,由此表明血清 tHcy 水平升高可加剧认知功能障碍。

有影像学资料证实,血清 tHcy 水平与海马容积呈负相关,而海马容积变化是 AD 和 MCI 病情发展的影像学动态观察指标^[5],因此,血清 tHcy 水平与认知功能障碍严重程度呈正相关。

本研究结果还显示,AD 和 MCI 患者 FA、VitB₁₂ 水平与健康对照者相比差异有统计学意义($P < 0.05$),AD 和 MCI 患者 FA、VitB₁₂ 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。由此表明在中老年人群中,因 FA、VitB₁₂ 代谢障碍而引发高 Hcy 血症,其罹患 MCI 乃至 AD 的风险更大。众多中外学者认为,补充 FA、VitB₁₂ 可降低血清 tHcy 水平^[3,6-7],补充 FA、VitB₁₂ 和大剂量 VitB₆ 可提高记忆力^[8],由此推测 FA、VitB₁₂ 可能参与认知功能障碍的发病机制。值得高度注意的是,AD 和 MCI 病因复杂,系多因素共同作用的结果,高浓度 tHcy 不是 AD 或 MCI 的原发病因,但可促使 MCI 向 AD 发展,促使 AD 的各种病理生理损害加重。临床上对于路易体痴呆、额颞叶痴呆、脑创伤性痴呆与 AD 及 MCI 的鉴别也有一定的意义。

参考文献

- [1] Mineur YS, Belzung C, Crusio WE. Effects of unpredictable chronic mild stress on anxiety and depression-like behavior in mice[J]. Behav Brain Res, 2006, 175(1): 43-50.
- [2] Postea O, Krotz F, Henger A, et al. Stereospecific and redox-sensitive increase in monocyte adhesion to endothelial cells by homocysteine[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(3): 508-513.
- [3] Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, et al. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. JAMA, 2006, 296(22): 2720-2726.
- [4] 谢荣, 李金贤, 牛晓姝, 等. 血浆同型半胱氨酸与脑血管病相关性研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2008, 23(11): 1056-1058.
- [5] Den Heijer T, Vermeer SE, Clarke R, et al. Homocysteine and brain atrophy on MRI of non-demented elderly[J]. Brain, 2003, 126(1): 170-175.
- [6] Wolters M, Hickstein M, Flintermann (下转第 2710 页)

组;30~50 岁组与大于 50 岁组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),故合并为大于或等于 30 岁组。<30 岁组与大于 50 岁组比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.969, P < 0.05$),见表 2。

表 2 不同年龄组 Hp 感染率

年龄(岁)	总人数	阳性人数	阴性人数	阳性率(%)
<30	402	174	228	43.3
31~40	990	455	535	46.0
41~50	1 064	501	563	47.1
>50	384	204	180	53.1

2.4 Hp 感染与消化道疾病的相关性 调查受检者既往有无消化道疾病病史,是否经常有胃痛、恶心、呕吐、反酸、呃逆、早饱、嗝气等症状。有消化道症状者 Hp 感染率为 47.8%,无任何症状者 Hp 感染率为 46.6%,二者差异无统计学意义($\chi^2 = 0.962, P > 0.05$),见表 3。

表 3 Hp 感染与消化道疾病的相关性

组别	总人数	阳性人数	阴性人数	感染率(%)
有消化道症状	1 950	927	1 023	47.5
无消化道症状	790	368	422	46.6
合计	2 840	1 295	1 445	47.3

注:2 840 例受检者中有 100 例没有参与此项调查。

3 讨 论

在世界人口中,发达国家健康人群 Hp 的感染率一般低于 30%,而在发展中国家人群中一般在 50%~70%左右,我国有 40%~70%的人感染 Hp^[2]。Hp 是一种专性微需氧的革兰阴性杆菌,生活于人体胃和十二指肠,具有传染性。它产生大量的尿素酶,在胃中生成氨,从而改变胃的生理条件,造成胃泌素和生长抑制的分泌紊乱,引发胃黏膜局部炎性反应,使胃酸分泌过多,破坏正常的胃黏膜屏障,从而诱发慢性胃炎、消化性溃疡、胃十二指肠溃疡、胃癌以及胃黏膜相关淋巴瘤等^[3]。目前 Hp 感染尚无理想疫苗可以预防,因此动态跟踪和掌握其流行病学资料对于把握消化道疾病的病因变化和改进防治策略具有重大意义。

本组资料显示,珠海市 2 840 例体检者 Hp 感染阳性率为 47.0%,与我国的感染率相符,而 Hp 的感染与社会经济状况、卫生习惯、饮食习惯有关,且有家庭聚集性。男性和女性的 Hp 感染率分别为 48.0%和 45.4%,二者差异无统计学意义($P > 0.05$)。Hp 在小于 30 岁组、30~40 岁组、41~50 岁组和大于 50 岁组的阳性率分别为 43.4%、46.0%、47.1%和 53.1%;<30 岁组与大于 50 岁组比较,差异有统计学意义

($\chi^2 = 7.969, P < 0.05$)。有消化道症状者 Hp 感染率为 47.8%,无任何症状者 Hp 感染率为 46.6%,二差异无统计学意义($P > 0.05$)。通过本次研究显示, Hp 在珠海市体检者中感染情况与年龄有关,与性别和有无消化道症状无关。在 50 岁以上体检者中, Hp 感染率升高,由此表明 50 岁以上人群更应重视 Hp 的检测,这样能更好做到疾病的早发现,早治疗,以减少癌症的发生。自 Hp 1983 年被首次分离培养成功以来,国内外学者对 Hp 感染筛查的意义做过卫生经济学的研究。Ferrecchio 等^[4]和 Fendrick 等用 Markov 模型队列法分析了美国 40~50 岁人群 Hp 感染筛查的远期效果和费用,认为筛查对预防胃癌是一种经济有效的方案,可减少胃癌的发生^[5]。

本实验的 Hp 抗体免疫胶体金法检查具有快速简便,易于操作,重复性好的优点,对于 Hp 感染筛查和早期诊断和治疗具有重要的意义^[6]。其适用于健康人群中 Hp 的检测,可及时了解健康体检人员的 Hp 感染状况,以便更好地控制 Hp 感染,可以减少慢性胃炎、消化性溃疡的发生,并能从根本上降低胃癌的发生率^[7]。因此,要控制 Hp 的感染,应加大流行病学调查的投入,扩大调查范围,加强宣传力度,特别是高危人群的宣传,提倡分餐制,提高卫生意识,促进大众健康。

参考文献

- [1] 杨万英,李学锋.幽门螺杆菌的流行病学研究综述[J].吉首大学学报,2005,26(4):100-101.
- [2] 胡伏莲.幽门螺杆菌感染治疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2006:12.
- [3] 吴友山,陶志强,潘丽娟,等.幽门螺旋杆菌致病机制及其相关疾病研究进展[J].内科,2007,2(4):619-621.
- [4] Ferrecchio C, Rolln A, Harris PR, et al. Gastric cancer is related to early Helicobacter pylori infection in a high-prevalence country [J]. Cancer Epidemiol Bionarkers Prev, 2007, 16(4):662-667.
- [5] Snchez Ceballos F, Taxonera Sams C. Prevalence of Helicobacter pylori in fection in the healthy population of Madrid Spain [J]. Rev Esp Enferm Dig, 2007, 99(9):497-501.
- [6] 徐杨,凌奇荷,林礼茂,等.血清 Hp-IgG 测定的临床意义[J].中国内镜杂志,2000,6(3):33-34.
- [7] 王平安,张艾莉,刘小娥,等.1 678 例中老年知识分子及领导干部患病情况调查[J].中华老年医学杂志,2002,21(5):369.

(收稿日期:2011-06-18)

(上接第 2708 页)

A, et al. Cognitive performance in relation to vitamin status in healthy elderly German women the effect of 6-month multivitamin supplementation [J]. Prev Med, 2005, 41(1):253-259.

[7] 郭联,孙莉莉.轻度认知功能障碍患者同型半胱氨酸水平及叶酸和维生素 B₁₂ 的干预治疗作用[J]. 神经病与精神

病学,2009,24(7):613-615.

[8] Bryan J, Calvaresi E, Hughes D. Short-term folate, vitamin B₁₂ or vitamin B₆ supplementation slightly affects memory performance but not mood in women of various ages[J]. J Nutr, 2002, 132(6):1345-1356.

(收稿日期:2011-06-23)