

2型糖尿病患者认知功能受损与血清脑源性神经营养因子的相关性

周东浩¹ 房辉^{1,2,6} 秦静³ 姚会军² 王江东¹ 周明爱⁴ 张向阳⁵

摘要

目的:研究2型糖尿病患者认知功能变化和血清脑源性神经营养因子(BDNF)水平的关系。

方法:2型糖尿病组144例,正常对照120例,调查所有受试的人口学资料和临床资料,并进行重复性成套神经心理状态测验(RBANS),ELISA检测血清脑源性神经营养因子水平。

结果:2型糖尿病组和正常对照组相比,在认知标准化总分、言语功能、即刻记忆、延时记忆和注意功能方面明显下降($P<0.01$)。2型糖尿病患者血清BDNF水平低于正常($P<0.01$)。这种BDNF的变化与2型糖尿病患者的认知标准化总分、即刻记忆、视觉广度、延时记忆和注意功能下降相关,调整年龄、性别、文化程度等影响因素后,血清BDNF水平与认知标准化总分、延时记忆和注意功能的关联依然显著(校正后 $P_{总}=0.039$; $P_{延时}=0.025$; $P_{注意}=0.013$)。

结论:2型糖尿病患者存在认知功能损伤,这种认知损伤,尤其是注意和延时记忆功能下降与血清BDNF降低有关。

关键词 脑源性神经营养因子;糖尿病;认知障碍;重复性成套神经心理状态测验

中图分类号:R493, R587.1 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2010)-04-0315-04

The association between serum brain-derived neurotrophic factor level and cognitive decline in patients with type 2 diabetes/ZHOU Donghao, FANG Hui, YAO Huijun, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2010, 25(4):315—318

Abstract

Objective:To explore the association between serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) level and cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM).

Method: The 144 patients with known T2DM were compared with 120 age-sex and education matched, non-diabetic controls. Cognitive function was assessed by using the repeatable battery for the assessment of neuropsychological status(RBANS)test. Serum BDNF level was tested by ELISA.

Result: In the RBANS test, patients differed significantly from healthy controls on the total index scores and four subscales for attention, speech, immediate and delayed memory($P<0.01$). Also, a significant decline in serum level of BDNF in T2DM group was observed comparing with the controls($P<0.01$). Performances in RBANS test on attention, visuospatial, immediate memory, delayed memory domains and total index scores in T2DM patients were positively correlated with the level of serum BDNF. Multiple regression analysis showed that the differences between two groups on RBANS attention, delayed memory and total score remained significantly even after controlling the factors of age, gender, and education.

Conclusion: Persons with T2DM expressed poorer cognitive performance than healthy controls. Serum BDNF level decreased and associated with cognitive decline in patients with T2DM, especially on the domains of attention and delayed memory.

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2010.04.005

1 河北医科大学,050017; 2 河北医科大学唐山工人医院; 3 济南军区青岛第二疗养院全军神经疾病诊疗康复中心; 4 山东省临沂市中医医院; 5 北京回龙观医院; 6 通讯作者

作者简介:周东浩,男,副主任医师,在读博士; 收稿日期:2009-12-04

Author's address Hebei Medical University, Shi-Jiazhuang, 050017

Key words brain-derived neurotrophic factor; diabetes; cognitive dysfunction; repeatable battery for the assessment of neuropsychological status

已有研究表明,2型糖尿病可以伴发认知功能损伤^[1],这给患者的治疗和康复带来了巨大的困难。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是神经营养素家族的主要成员之一,在神经元的生长、分化、突触可塑性、神经元的存活和修复过程中起着重要作用^[2],而且, BDNF还与学习、记忆等认知过程密切相关^[3]。在以认知功能损伤为特征的阿尔茨海默病的研究中,已经发现其血清BDNF下降^[4]。最近国外研究还发现,2型糖尿病患者也存在循环脑源性神经营养因子水平降低,提示BDNF也可能参与了糖尿病的病理生理过程^[5]。不过,2型糖尿病患者血清脑源性神经营养因子水平的变化是否与其伴发的认知功能损伤有关,目前尚未见到相关报道。本研究拟采用病例对照方法,考察2型糖尿病认知功能变化和血清脑源性营养因子水平的相关性,为2型糖尿病认知功能的预防和康复提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 对象

1.1.1 糖尿病组:所有受试者均为来自河北医科大学附属唐山工人医院内分泌科门诊及住院的汉族2型糖尿病患者,入组时间为2008年10月—2009年8月,共入组144例,其中男性82例,女性62例,年龄27—74岁,平均年龄(52.54±11.03)岁。糖尿病病程(7.52±5.80)年,糖化血红蛋白(HbA1C)(9.67%±2.41)%,小学文化28例,初中文化40例,高中文化50例,大学文化26例,平均教育年限(9.68±3.69)年。

入组标准:检测血糖两次以上符合WHO1999年2型糖尿病诊断标准或既往明确2型糖尿病史;对本次研究知情同意并自愿参加本研究。

排除标准:无脑血管病史(包括出血性和缺血性脑血管病)及局灶性中枢神经障碍的体征(如偏瘫、偏身感觉障碍、失语等);无引起认知功能改变的其他中枢神经损伤的疾病及病史,如肿瘤、感染、严重肝肾功能障碍、血液系统疾病、颅脑外伤、先天性痴呆

或精神发育迟缓、一氧化碳中毒、酒精依赖及精神药物滥用、重型精神病、严重低血糖、中枢神经系统脱髓鞘疾病与变性疾病及其他内分泌疾病;无影响认知功能测试的严重视力、听力障碍及肢体活动障碍。

1.1.2 正常对照组:均来自唐山工人医院体检中心的汉族健康体检者,无糖尿病史和糖尿病家族史,化验血糖在正常范围,对本次研究知情同意并自愿参加本研究。共入组120例,其中男71例,女49例,年龄30—73岁,平均年龄(51.57±9.91)岁。其中小学文化22例,初中文化45例,高中文化39例,大学文化14例,平均教育年限(9.22±2.07)年。两组年龄、性别、受教育程度等因素相比无显著性差异,具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 自编的一般情况调查表,收集2型糖尿病患者年龄、性别、文化程度等人口学资料和疾病相关资料,以及正常对照的一般人口学资料。

1.2.2 重复性成套心理状态测验(repeatable battery for the assessment of neuropsychological status, RBANS):RBANS是一个简明的、由单人操作的认知测验,由12个分测验组成,可从5个维度评定认知状况:即刻记忆(记忆学习、故事复述)、视觉广度(图形临摹、线条定位)、言语功能(图形命名、语义流畅)、注意(数字广度、编码测验)、延时记忆(词汇记忆、词汇再识、故事回忆、图形回忆)。完成整个测验一般需时20—30min,全部测试由经过系统培训的本文第一作者完成,测定结果按规定给出原始分数后,根据不同年龄查表转化为量表分,再统一转化为标准分。

1.2.3 血清BDNF水平测定:于入组次日8:00AM抽取受试者空腹肘静脉血5ml,置于不抗凝试管中,4℃离心10min后取血清,-80℃深低温保存待测。采用酶联免疫吸附(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)方法测定血清BDNF浓度, BDNF的ELISA试剂盒购自美国R&D公司,批内变异系数<5%,批间变异系数<7%。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 15.0 软件进行统计学分析。糖尿病组和正常对照组量表分和血清 BDNF 水平对比用 *t* 检验,血清 BDNF 水平与认知量表各评分之间的关系用相关分析及多元回归分析。

2 结果

糖尿病组和对照组间各项认知功能及血清 BDNF 水平检测指标比较见表 1。糖尿病组血清 BDNF 水平与各项认知功能得分的相关性分析见表 2。经年龄、性别、受教育程度等因素调整后,多元回归模型显示糖尿病组血清 BDNF 水平仍与量表标准化总分、延迟记忆及注意功能相关,校正后 *P* 值分别是 0.039、0.025 和 0.013,而与即刻记忆、视觉广度的关联消失。

表 1 两组间各项认知功能和血清 BDNF 水平检测指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

测试指标	糖尿病组 (n=144)	对照组 (n=120)	<i>t</i>	<i>P</i>
即刻记忆(分)	68.74±14.14	91.12±18.23	11.26	<0.01
视觉广度(分)	82.00±23.33	82.64±13.85	0.277	>0.05
言语功能(分)	82.53±13.94	98.42±11.94	10.17	<0.01
注意(分)	91.63±11.78	96.46±14.06	2.986	<0.01
延迟记忆(分)	84.04±14.09	92.40±14.25	4.774	<0.01
标准化测验总分(分)	77.76±16.86	88.03±13.30	5.414	<0.01
血清 BDNF(ng/ml)	5.02±2.93	12.10±7.33	8.001	<0.01

表 2 血清 BDNF 水平与认知功能评分的相关性分析

影响因素 统计指标	即刻记忆	视觉广度	言语功能	注意	延迟记忆	总分
年龄						
相关系数	0.628	0.730	0.510	0.719	0.665	0.760
<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
受教育程度						
相关系数	0.642	0.716	0.721	0.685	0.696	0.803
<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
血清 BDNF						
相关系数	0.187	0.25	0.137	0.324	0.278	0.275
<i>P</i> 值	<0.05	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨论

认知功能是人脑认识和反映客观事物的心理功能,包括感知觉、注意、学习、记忆、思维、语言等各种能力。传统认知评定工具有些过于复杂,耗时长,操作难度大,患者不易完成;有些虽然简捷,但敏感性不足。因此,临床上迫切需要更适合的认知评定工具^[6]。RBANS 由 Randolph C 于 1998 年创制,该测验具有快速、有效、敏感、易操作等优点,整个测验不超

过 30min,可重复使用,无明显的学习效应^[7]。其中译本 2007 年引入国内后,经在汉族人群中试用,结果证明具有良好的信度和效度,是认知功能评估的敏感工具^[8]。

本研究通过使用 RBANS 量表对比年龄、性别、受教育程度相类似的 2 型糖尿病组和正常对照组,结果显示:2 型糖尿病患者存在明显的认知功能减退,主要表现即刻记忆、延迟记忆、言语和注意功能较对照组明显下降,这和国外的结果相符。Okereke 等^[9]在两个大型的社区老年人群的队列研究中发现,糖尿病患者存在记忆等各种认知缺陷,而且病程越长,认知评分越低。Kodl 等综述了近几年糖尿病和认知关系的研究成果,认为 2 型糖尿病可以伴发精神性运动速度、前额叶执行功能、言语记忆、处理速度、即刻记忆、延迟记忆、视觉保持、注意功能等一种或多种认知域的损伤,分析原因可能与糖尿病患者的高血糖、发作性低血糖、并发血管病变以及胰岛素抵抗等因素有关,但这些因素是如何作用于大脑导致认知下降的,其具体作用途径和方式还有待于进一步研究^[1]。

BDNF 是一种分子量为 13kD 的成熟碱性蛋白,主要分布在中枢神经系统,尤其在海马部位表达最多。海马是记忆的中枢,近年来越来越多的证据表明 BDNF 与学习和记忆等认知过程密切相关^[3]。BDNF 可以调节突触可塑性,增强海马区的长时程增强效应(long-term potentiation,LTP),在 BDNF 突变体小鼠,LTP 明显受损,外源性给予 BDNF 后,这种损伤可以修复^[10]。突触可塑性是记忆痕迹的基础,LTP 是突触可塑性的重要表现形式,因而 BDNF 在记忆的形成、提取等多种认知过程中都发挥了重要作用^[11]。本研究发现,2 型糖尿病患者血清 BDNF 水平较对照组明显下降,这种血清 BDNF 水平的改变与糖尿病认知功能标准化总分、延迟记忆以及注意障碍有关,调整年龄、性别、受教育程度等影响因素后,这种关联依然存在,说明 BDNF 也参与了糖尿病认知障碍的发病过程。

值得注意的是,本研究观察的是糖尿病患者血清 BDNF 水平的变化,然而,血清 BDNF 水平是否能代表中枢神经系统 BDNF 水平的变化目前仍不确切。虽然 BDNF 绝大多数是在中枢神经系统中内产

生的,但是它也可以由血小板等几种外周组织内生成^[12]。不过,Pan等在一种小鼠模型中发现BDNF可以通过血脑屏障^[13],提示血液中的BDNF有可能来自中枢;最近Karege等也报道大鼠血清和中枢BDNF在成熟和衰老过程中经历了相似的变化,而且发现血清和大脑皮质BDNF水平呈正相关^[14],提示血清BDNF水平至少可以部分反映中枢BDNF水平的变化。不过,BDNF是否也可以通过人类的血脑屏障、人类血清BDNF是否可以代表中枢BDNF水平的变化目前还不清楚。因此,糖尿病患者血清BDNF是否来源于中枢神经系统,以及它们之间的相互关系仍然是一个有待于澄清的问题。

由于糖尿病自我监测和管理是治疗的重要内容之一,因而糖尿病患者伴发的认知损伤对其治疗和康复造成的影响不容忽视。Sinclair等研究发现,简易智力状态检查量表测试得分少于23分的糖尿病患者,其自理和日常生活执行能力都下降。他们往往需要更多的照顾和更长的住院时间^[15]。BDNF作为影响糖尿病认知功能的重要分子,是否有可能通过外源性增加BDNF或增强BDNF的作用改善糖尿病的认知功能,以及BDNF基因多态性对糖尿病认知有何影响,都将是下一步研究的课题。

参考文献

[1] Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus[J]. *Endocr Rev*,2008, 29:494—511.
[2] 侯莉娟,乔德才.脑源性神经营养因子的研究现状[J].*中国康复医学杂志*,2005,20(12):940—942.
[3] Bekinschtein P, Cammarota M, Izquierdo I, et al. BDNF and memory formation and storage[J]. *Neuroscientist*,2008, 14:147—156.

[4] Laske C, Stransky E, Leyhe T, et al. BDNF serum and CSF concentrations in Alzheimer's disease, normal pressure hydrocephalus and healthy controls[J]. *J Psychiatr Res*,2007,41:387—394.
[5] Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2007,50:431—438.
[6] 杨晓响,王君,罗跃嘉.认知功能障碍的评估和康复策略[J].*中国康复医学杂志*,2008,23(9):849—853.
[7] Randolph C, Tierney MC, Mohr E, et al. The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity [J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 1998,20:310—319.
[8] 张保华,谭云龙,张五芳,等.重复性成套性神经心理状态测验的信度、效度分析[J].*中国心理卫生杂志*,2008,22(11):787—791.
[9] Okereke OI, Kang JH, Cook NR, et al. Type 2 diabetes mellitus and cognitive decline in two large cohorts of community-dwelling older adults [J]. *J Am Geriatr Soc*,2008, 56:1028—1036.
[10] Patterson SL, Abel T, Deuel TA, et al. Recombinant BDNF rescues deficits in basal synaptic transmission and hippocampal LTP in BDNF knockout mice[J]. *Neuron*,1996, 16:1137—1145.
[11] Lu Y, Christian K, Lu B. BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory [J]. *Neurobiol Learn Mem*,2008,89:312—323.
[12] Radka SF, Holst PA, Fritsche M, et al. Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay[J]. *Brain Res*,1996,709:122—301.
[13] Pan W, Banks WA, Fasold MB, et al. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier[J]. *Neuropharmacology*,1998, 37:1553—1561.
[14] Karege F, Schwald M, Cisse M. Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets[J]. *Neurosci Lett*,2002, 328:261—264.
[15] Sinclair AJ, Girling AJ, Bayer AJ. Cognitive dysfunction in older subjects with diabetes mellitus: impact on diabetes self-management and use of care services. All Wales Research into Elderly (AWARE) Study [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2000,50:203—212.

首届全国康复教育学术大会暨康复医师论坛、第二届全国脊髓损伤治疗与康复学术研讨会、第五届实用康复医学论坛会议通知

本次联合大会由中国康复医学会康复教育专委会、中国医师协会康复医师分会、中国康复医学会脊柱脊髓损伤专委会主办,将于2010年7月23—25日在南京召开。大会主题是:顺应社会需求、促进康复发展、规范康复教育、强化学科合作。会议内容广泛,主题鲜明,高峰论坛,讨论深入,手段先进,形式新颖,规模宏大,服务周到。大会热忱邀请各位同仁参加会议。详细信息请登陆大会网站:www.cre2010.org