

· 短篇论著 ·

高同型半胱氨酸血症患者认知功能状况及其血清神经元特异性烯醇化酶水平变化的临床研究

卢万俊 仇圣刚

【摘要】目的 探讨高同型半胱氨酸血症(HHe)患者认知功能状况及其血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平变化和其对认知功能损害的预测价值。**方法** 严格选择122例住院脑动脉硬化症患者,应用彩超检查颈动脉粥样斑块及颈总动脉内膜-中膜厚度(IMT),检测血清NSE、血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平,简易精神状态检查(MMSE)评估其认知功能。根据Hcy水平分为两组:正常水平组和高Hcy组。**结果** (1)与正常Hcy组比较,高Hcy患者IMT明显增厚,差异有统计学意义($P < 0.05$);颈动脉粥样斑块形成显著,差异有统计学意义($P < 0.05$);(2)与正常Hcy组比较,高Hcy患者血清NSE水平明显升高[(16.93 ± 5.33) μg/L],差异有统计学意义($P < 0.05$);(3)与正常Hcy组比较,高Hcy患者即刻记忆功能和延迟回忆的差异均有统计学意义($P < 0.01$);(4)血浆Hcy与左侧IMT、颈动脉粥样斑块呈正相关($r = 0.671, P = 0.009; r = 0.632, P = 0.025$);血清NSE与血浆Hcy和左侧IMT呈正相关($r = 0.602, P = 0.032; r = 0.621, P = 0.028$);血清NSE与即刻记忆功能、延迟回忆呈负相关($r = -0.589, P = 0.021; r = -0.563, P = 0.015$);(5)ROC曲线分析显示血清NSE的最佳诊断界点为15.21 μg/L,敏感性88.23%,特异性85.70%。**结论** 高Hcy可能通过引起动脉粥样硬化及神经细胞毒性作用参与神经元损害,从而引起认知损害。血清NSE对预测其认知功能损害,可能有一定帮助。

【关键词】 颈动脉; 磷酸丙酮酸水合酶; 同型半胱氨酸; 内膜-中膜厚度; 认知功能

已经证实高同型半胱氨酸血症(hyper homocysteine, HHe)可通过多种途径损伤血管内皮细胞,刺激平滑肌细胞生长,与动脉粥样硬化的发生发展密切相关,是其独立的危险因素之一^[1]。目前同型半胱氨酸(Hcy)与认知功能损害越来越受到关注^[2-3]。神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)是一种细胞内蛋白质,可特异性地反映神经元受损的状况^[4]。本研究探讨HHe患者认知功能状况及其血清NSE水平变化和其对认知功能损害的预测价值。

一、对象与方法

1. 对象:2011年11月至2012年4月在我院神经内科住院的122例脑动脉硬化症患者。根据Hcy水平分为两组:(1)正常组62例(Hcy ≤ 15.0 μmol/L),其中男34例,女28例,年龄55~78岁,平均(65.55 ± 5.48)岁;平均受教育程度(8.27 ± 2.01)年;(2)HHe组60例(Hcy > 15.0 μmol/L),其中男36例,女24例,年龄56~78岁,平均(68.05 ± 6.23)岁;平均受教育程度(8.30 ± 1.99)年。

排除标准:(1)意识障碍,视力、听力障碍等,不能配合完成神经心理学测评量表者;(2)出血性脑血管病、中枢神经系统感染、变性疾病;(3)急性脑梗死;(4)颅内占位性病变;(5)精神疾病(抑郁、焦虑等),痴呆及痴呆家族史、临床痴呆量表(clinical dementia rating, CDR) ≥ 0.5分;(6)其他影响认知功能与认知功能评估的全身性严重疾病(心肺肾功能不全,血液系统疾病,甲状腺功能,神经内分泌肿瘤等);(7)酒精/药物依赖史,正在应用叶酸、维生素B12及服用改善认知和抗抑郁等精神疾病的药

物等。

2. 研究方法:(1)标本采集和处理:入院次日清晨抽取空腹静脉血,送至我院检验中心行Hcy和NSE测定,按照试剂盒说明书进行放免法检测。

(2)认知功能检查:简易精神状态检查(mini mental state examination, MMSE)评估其认知功能,共19项。临床痴呆量表(clinical dementia rating, CDR)和汉密尔顿抑郁、焦虑量表,排除痴呆、焦虑和抑郁患者。由经过高年资神经内科医师完成,量表评定一致性检验Kappa = 0.85, $P < 0.05$ 。所有测试均在安静诊室内1次完成,历时25 min。

(3)颈动脉彩色超声多普勒检查:应用德国Siemens Acuson S2000彩色多普勒超声诊断仪,探头频率为10~12 MHz检查颈动脉情况。受试者取仰卧位,充分暴露颈部。沿着双侧颈总动脉(CCA)、颈内动脉分叉处(BIF)及颈内动脉颅外段(ICA)分别观察血管壁光滑度、有无粥样硬化斑块,记录其部位、数目、测量最大斑块长厚,并观察斑块的形态和回声特点,测定颈动脉内膜~中层厚度(intima-media thickness, IMT)。在CCA远端距分叉2.0 cm处分别测量左右颈总动脉后壁IMT,每侧重复测量3次,求其平均值。主要评价指标:(1)颈总动脉IMT;动脉内膜光滑、IMT < 1.0 mm为正常颈动脉,动脉内膜毛糙、IMT ≥ 1.0 mm为颈动脉粥样硬化;(2)斑块定义:IMT厚度 > 1.2 mm局限性回声突出管腔。

3. 统计学处理:采用SPSS 16.0统计软件包进行统计学分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用Spearman, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。血清NSE值采用ROC曲线下面积(AUC)及最理想诊断界点、灵敏度、特异度确定。

二、结果

与正常Hcy组比较,HHe组患者IMT明显增厚,差异有统计

表1 两组间IMT和颈动脉粥样斑块的比较结果

| 组别 | 例数 | 左侧IMT(mm, $\bar{x} \pm s$) | 右侧IMT(mm, $\bar{x} \pm s$) | 颈动脉粥样斑块形成[例,(%)] | 无颈动脉粥样斑块形成[例,(%)] |
|--------|----|-----------------------------|-----------------------------|------------------------|-------------------|
| HHe组 | 60 | 0.83 ± 0.27 ^a | 0.88 ± 0.35 ^b | 38(63.33) ^a | 22(36.67) |
| 正常Hcy组 | 62 | 0.74 ± 0.17 | 0.78 ± 0.18 | 17(27.42) | 45(72.58) |

注:与正常Hcy组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.001$

表2 两组间认知功能比较(分, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 定向力 | 即刻记忆力 | 注意和计算力 | 延迟回忆 | 语言和结构 |
|--------|----|-------------|--------------------------|-------------|--------------------------|-------------|
| HHe组 | 60 | 9.41 ± 1.35 | 1.25 ± 0.43 ^a | 3.27 ± 0.34 | 1.19 ± 0.59 ^a | 8.60 ± 1.73 |
| 正常Hcy组 | 62 | 9.43 ± 1.48 | 2.97 ± 0.59 | 3.26 ± 0.47 | 2.73 ± 0.61 | 8.58 ± 1.52 |

注:与正常Hcy组比较,^a $P < 0.01$

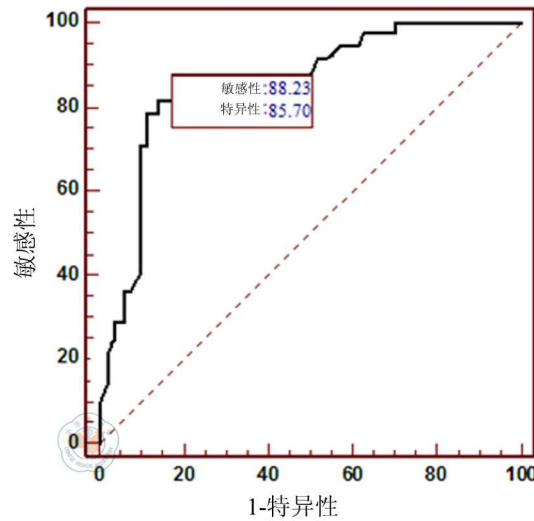


图1 血清NSE的ROC曲线

学意义($P < 0.05$);颈动脉粥样斑块形成显著,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

与正常Hcy组[(13.65 ± 3.923) μg/L]比较,HHe组患者血清NSE水平明显升高[(16.93 ± 5.33) μg/L],差异有统计学意义($P < 0.05$)。

与正常Hcy组比较,HHe组患者即刻记忆功能和延迟回忆差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表2。

相关性分析:Hcy与左侧IMT、颈动脉粥样斑块呈正相关($r = 0.671, P = 0.009; r = 0.632, P = 0.025$),血清NSE与Hcy和左侧IMT正相关($r = 0.602, P = 0.032; r = 0.621, P = 0.028$);血清NSE与即刻记忆功能、延迟回忆呈负相关($r = -0.589, P = 0.021; r = -0.563, P = 0.015$)。

血清NSE对认知功能损害的预测价值:以假阳性率为横坐标,真阳性率为纵坐标,分别作ROC曲线,计算AUC,获得最佳界点、灵敏度和特异度。以Youden指数最大者为最佳诊断界点,曲线下最大面积AUC = 1.0为最理想指标,<0.5无诊断价值。ROC曲线分析显示AUC为0.873(95% CI 0.749 ~ 0.950)时Youden指数为72.68,血清NSE的最佳诊断界点为15.21 μg/L,其敏感性88.23%(95% CI -98.5 ~ 62.8),特异性85.70%(95% CI -94.8 ~ 67.8),见图1。

三、讨论

Hcy代谢过程中任何一个因素的异常都会造成神经系统严

重的损伤。在很多研究中都证实阿尔茨海默病(AD)、轻度认知功能损害和血管性痴呆的患者血中Hcy水平明显高于正常老年人,Hcy同轻度认知功能损害及痴呆都有密切的关系^[5-6]。Tassinio等^[7]对平均年龄70岁以上的老年人进行神经心理检测,发现他们的MMSE得分与Hcy水平呈负相关。目前研究显示,HHe导致认知功能障碍,主要表现在视空间技能、记忆、非文字记忆以及信息处理速度等认知领域^[8]。本研究也发现,HHe患者的即刻记忆功能和延迟回忆均显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

HHe是动脉粥样硬化的独立危险因素之一^[9]。彩超检测IMT是反映全身动脉粥样硬化的一个可靠依据。本研究发现,HHe患者IMT明显增厚,颈动脉斑块形成率显著增高($P < 0.05$),Hcy与IMT、颈动脉粥样斑块呈正相关($r = 0.671, P = 0.009; r = 0.632, P = 0.025$)。HHe导致颈动脉粥样硬化的机制可能与以下几个方面有关:(1)自由基的形成,促进低密度脂蛋白胆固醇氧化,增加泡沫细胞的形成,致血管壁增厚血管平滑肌细胞的增殖;(2)促进血小板聚集和抑制蛋白C-血栓素素的抗凝活性,破坏机体凝血和纤溶之间的平衡;(3)脑血管内皮细胞毒性作用,引起血管内皮损伤和血管收缩舒张功能紊乱^[10]。因此,HHe通过引起动脉粥样硬化途径,导致脑血管灌注不足和栓子反复脱落造成脑内多发的微小腔隙性梗死灶和脑白质损害^[11-12],导致神经元的损害。目前研究也显示,HHe除了通过影

响脑血管途径,导致神经系统受损外,还可能通过下列机制直接影响神经元:(1) Hcy 是一种兴奋性氨基酸,通过离子型或代谢型谷氨酸受体引起大量钙离子内流,导致钙超载,损伤线粒体及激活蛋白酶、核酸酶、磷酸酯酶、NO 合成酶等,从而导致神经元代谢障碍,结构和功能受损^[13-14];(2) HHe 对氧化应激敏感的转录因子 NF- κ B 与 DNA 结合的活性明显增强,从而加速神经元的凋亡^[5]。

NSE 特异地存在于神经元和神经内分泌细胞的胞浆中。当缺血、缺氧等脑损伤时,神经元膜完整性和血脑屏障被破坏,NSE 从神经元内释放入脑脊液和血浆中。研究表明,在外周血可以检测到 NSE 水平,NSE 是神经元受损状况最灵敏的指标,其水平可作为一有价值的预警指标帮助早期诊断及评价神经系统损伤的程度^[15-16]。本研究发现,HHe 患者血清 NSE 水平明显增高($P < 0.05$),并且血清 NSE 与 Hcy 和左侧 IMT 呈正相关,可能通过上述直接和间接机制导致神经元损害,引起血清 NSE 升高。同时本研究显示,血清 NSE 高于 15.21 $\mu\text{g/L}$ 对预测认知功能障碍有较高的特异性和敏感性(分别为 85.70% 和 88.23%)。

虽然本研究是病例对照横断面研究,病例量少,但是我们得到一定启示:(1) 对于 HHe 患者,要积极给予早期干预,可能会减缓动脉粥样硬化的发展,减轻神经元损伤;(2) 血清 NSE 对监测神经元损伤程度可能有一定帮助。

参 考 文 献

- [1] Tayama J, Munakata M, Yoshinaga K, et al. Higher plasma homocysteine concentration is associated with more advanced systemic arterial stiffness and greater blood pressure response to stresses in hypertensive patients. *Hypertens Res*, 2006, 29:403-409.
- [2] Manders M, Vasse E, de Groot LC, et al. Homocysteine and cognitive function in institutionalised elderly A cross-sectional analysis. *Eur J Nutr*, 2006, 45:70-78.
- [3] Matté C, Scherer EB, Stefanello FM, et al. Concurrent folate treatment prevents Na^+ , K^+ -ATPase activity inhibition and memory impairments caused by chronic hyperhomocysteinemia during rat development. *Int J Devl Neuroscience*, 2007, 25:545-552.
- [4] Lima JE, Takayanagui OM, Garcia LV, et al. Neuron-specific enolase in patients with neurocysticercosis. *J Neurol Sci*, 2004, 217:31-35.
- [5] Guidi I, Galimberti D, Lonati S, et al. Oxidative imbalance in patients

with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 2006, 27:262-269.

- [6] Folin M, Baiquera S, Gallucci M, et al. Across-sectional study of homocysteine, NO-levels, and CT-findings in Alzheimer dementia, vascular dementia and controls. *Biogerontology*, 2005, 6:255-260.
- [7] Tassinio M, Campos TF, Guerra RO. Homocysteine (Hcy) and cognitive performance in a population sample of elderly Brazilian. *Arch Gerontol Geriatr*, 2009, 48:142-145.
- [8] Haan MN, Miller JW, Aiello AE, et al. Homocysteine, B vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: results from the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85:511-517.
- [9] Schafer JH, Glass TA, Bolla KI, et al. Homocysteine and cognitive function in a population-based study of older adults. *J AM Geriatr Soc*, 2005, 53:381-388.
- [10] Obeid R, Herrmann W. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia. *FEBS Letters*, 2006, 580:2994-3005.
- [11] Mohakhar S, Turk AS, Nieman DB, et al. Effects of carotid vertebral-basilar stent placement on cerebral perfusion and cognition. *Neuroradiol*, 2005, 26:1772-1780.
- [12] Purandare N, Bums A, Daly KJ, et al. Cerebral emboli a potential cause of Alzheimer's disease and vascular dementia: case-control study. *BMJ*, 2006, 332:1119-1124.
- [13] Zieminska E, Matyja E, Kozłowska H, et al. Excitotoxic neuronal injury in acute homocysteine neurotoxicity: Role of calcium and mitochondrial alterations. *Neurochemistry International*, 2006, 48:491-497.
- [14] Tarkowski E, Ringqvist A, Blennow K, et al. Intrathecal release of nitric oxide in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2000, 11:322-326.
- [15] van Munster BC, Korse CM, de Rooij SE, et al. Markers of cerebral damage during delirium in elderly patients with hip fracture. *BMC Neurol*, 2009, 9:21.
- [16] Woertgen C, Rotherl RD, Brawanski A. Neuron-specific enolase serum levels after controlled coronal impact injury in the rat. *Neurotrum*, 2001, 18:569-573.

(收稿日期:2012-07-03)

(本文编辑:戚红丹)

卢万俊,仇圣刚.高同型半胱氨酸血症患者认知功能状况及其血清神经元特异性烯醇化酶水平变化的临床研究[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2012,6(23):7841-7843.