

节,IL-18在抑郁患者外周血浆中呈异常表达,与抑郁症状 MADRS-S 评分具有较强相关性,其可能在抑郁的免疫炎症调节过程中起促进作用。此外,有研究发现,IL-18在早发性精神病患者中呈过表达,其可能通过激活炎症反应,进而在抑郁发生发展中发挥重要作用^[12]。本研究中 PPD 组产妇产后血清 IL-18 表达水平明显上调,与 Bhandage 等^[11]研究趋势一致,提示 IL-18 可能参与并影响 PPD 发展进程,究其可能原因,IL-18 水平升高可促进肿瘤坏死因子- α 、IL-1 β 等炎性细胞因子释放,激活 NF- κ B,增加诱导一氧化氮合酶合成,进而使一氧化氮(NO)浓度升高,一方面通过激活 HPA 轴,增加糖皮质激素水平,从而引起脑组织损伤,另一方面 NO 本身可发生自由基效应,并可产生新自由基,进而形成体内链式反应,损害神经元细胞,加重脑损伤,使神经信号传导发生异常,影响抑郁患者认知功能。

另外本研究结果还显示,PPD 患者血清 ApoB、IL-18 水平与 EPDS 评分均呈正相关,血清 ApoB、IL-18 水平、EPDS 评分与 TC、HDL-C 含量均呈负相关,提示血清 ApoB、IL-18 与 TC、HDL-C 可能相互作用,并与产妇抑郁症状共同影响 PPD 发病过程,从而协同 PPD 发生与发展。此外,本研究显示 TC、HDL-C 水平高是影响 PPD 发生的保护因素,ApoB、IL-18 水平高是影响 PPD 发生的危险因素,提示血清 TC、HDL-C 水平降低,血清 ApoB、IL-18 水平升高,PPD 患病风险均可能会增加,及时监控血清 HDL-C、ApoB、IL-18 水平有利于早期评估、治疗 PPD。

综上所述,ApoB、IL-18 在 PPD 患者血清中均呈高表达,两者与抑郁症状具有一定相关性,可能与产后抑郁症状相互作用,进而影响 PPD 病理过程。但本研究样本较少,可能会引发实验结果出现一定偏差,后续研究将扩大样本量进行深入探究。

【参考文献】

[1] O'HARA MW, Engeldinger J. Treatment of postpartum depression: recommendations for the clinician[J]. Clin Obstet

Gynecol, 2018, 61(3):604~614.

- [2] Ghaedrahmati M, Kazemi A, Kheirabadi G, et al. Postpartum depression risk factors: a narrative review [J]. Educ Health Promot, 2017, 6(8):60~68.
- [3] 周文慧,吴辉,谷桂珍,等.火车司机抑郁症状评分与载脂蛋白 A1 和 B 的关系[J].工业卫生与职业病,2018,44(1):3~8.
- [4] 赵指亮,谢飞,范大庆,等.高龄抑郁症患者血清 BDNF、SP、IL-18 表达水平分析[J].国际精神病学杂志,2019,46(1):63~65.
- [5] 世界卫生组织.ICD-10 精神与行为障碍分类[M].北京:人民卫生出版,1995.79~80.
- [6] Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression: development of the 10-item edinburgh postnatal depression scale.[J]. Br Psychiatry, 1987, 150(6):782~786.
- [7] Onat A, Kaya A, Ademoglu E. Modified risk associations of lipoproteins and apolipoproteins by chronic low-grade inflammation[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2017, 16(1):39~48.
- [8] Steffen BT, Guan W, Remaley AT, et al. Apolipoprotein B is associated with carotid atherosclerosis progression independent of individual cholesterol measures in a 9-year prospective study of Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis participants[J].Clin Lipidol, 2017, 11(5):1181~1191.
- [9] 陈杰,王圆圆,叶海霞.帕金森病及帕金森综合征病人血脂水平的临床分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(9):1119~1121.
- [10] Hui L, Han M, Du XD, et al. Serum ApoB levels in depressive patients: associated with cognitive deficits[J]. Sci Rep, 2017, 7(39):992~998.
- [11] Bhandage AK, Cunningham JL, Jin Z, et al. Depression, GABA, and age correlate with plasma Levels of inflammatory markers[J]. Int Mol Sci, 2019, 20(24):6172~6182.
- [12] Wedervang RK, Friis S, Lonning V, et al. Increased interleukin 18 activity in adolescents with early-onset psychosis is associated with cortisol and depressive symptoms [J]. Psychoneuroendocrinology, 2020, 112(2):4513~4517.

【文章编号】1006-6233(2020)12-1956-06

脑小血管病患者 Hcy 水平与认知功能障碍病程进展的相关性分析

张 芾, 孙贵祥, 高跃强

(江苏省如皋市人民医院神经内科, 江苏 如皋 226000)

【摘要】目的:探究脑小血管病(CSVD)患者同型半胱氨酸(Hcy)水平与认知功能障碍、病程进展的相关性。方法:回顾性选取2016年12月至2018年12月本院诊治的CSVD患者78例为研究对象,根

【基金项目】江苏省自然科学基金项目,(编号:BK20170820)

【通讯作者】高跃强

据蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评分将其分为认知正常组 (32 例) 及认知障碍组 (46 例), 另选取同期健康体检者 52 例为健康对照组。比较三组患者临床资料、Hcy 水平之间的差异, 并分析 Hcy 水平与认知功能障碍、病程进展的相关性。结果: Hcy 水平对照组为 (10.12 ± 3.45) umol/L、认知正常组为 (18.18 ± 3.86) umol/L、认知障碍组为 (23.35 ± 4.42) umol/L, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。认知正常组 MoCA 评分高于认知障碍组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。Pearson 相关性显示, Hcy 水平与 MoCA 总评分、视空间执行功能、记忆与注意、抽象思维及定向力呈负相关 ($r = -0.438, -0.264, -0.239, -0.333, P < 0.05$), 而与命名、语言、延迟回忆不具有相关性 ($r = -0.005, -0.001, -0.083, P > 0.05$)。随访一年后, CSVD 进展组占 62.82% (49/78), 无进展组占 37.18% (29/78), 且 Pearson 相关性显示, Hcy 水平与 CSVD 患者影像学结果评分呈显著负相关 ($r = -0.351, P < 0.01$)。ROC 曲线分析显示, Hcy 预测 CSVD 病程进展的 AUC 为 0.938, 敏感度、特异度: 87.8%、93.1%, 准确性较高。结论: Hcy 水平升高可能参与 CSVD 认知功能损害, 且与 CSVD 病程进展呈显著负相关。

【关键词】 脑小血管病; 同型半胱氨酸; 认知功能障碍

【文献标识码】 A 【doi】10.3969/j.issn.1006-6233.2020.12.05

Correlation Analysis of Hcy Level with Cognitive Dysfunction and Disease Progression in Patients with CSVD

ZHANG Fu, SUN Guixiang, GAO Yueqiang

(Rugao People's Hospital, Jiangsu Rugao 226000, China)

【Abstract】Objective: To explore the correlation between homocysteine (Hcy) level and cognitive dysfunction and disease progression in patients with small cerebral vascular disease (CSVD). Methods: A total of 78 cases of CSVD patients diagnosed and treated in our hospital from December 2016 to December 2018 were retrospectively selected as the study objects. With the Montreal cognitive assessment scale (MoCA) score, they were divided into the cognitively normal group (32 cases) and the cognitively impaired group (46 cases), and another 52 cases of healthy physical examination patients were selected as the healthy control group. The differences in clinical data and Hcy level among the three groups were compared, and the correlation between Hcy level and cognitive dysfunction and disease progression was analyzed. Results: The control group of Hcy level was (10.12 ± 3.45) umol/L, the cognitive normal group was (18.18 ± 3.86) umol/L, and the cognitive impairment group was (23.35 ± 4.42) umol/L, with statistically significant differences ($P < 0.05$). MoCA score of cognitive normal group was higher than that of cognitive impairment group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation showed that Hcy level was negatively correlated with MoCA total score, visual spatial executive function, memory and attention, abstract thinking, and directional force ($r = -0.438, -0.264, -0.239, -0.333, P < 0.05$), but not with naming, language, and delayed recall ($r = -0.005, -0.001, -0.083, P > 0.05$). After a one-year follow-up, 62.82% (49/78) in the CSVD progression group and 37.18% (29/78) in the non-progression group, and Pearson correlation showed that Hcy level was significantly negatively correlated with imaging outcome scores of CSVD patients ($r = -0.351, P < 0.01$). According to ROC curve analysis, the AUC of Hcy in predicting the course of CSVD was 0.938, the sensitivity and specificity were 87.8% and 93.1%, respectively, showing high accuracy. Conclusion: The increased level of Hcy can be involved in the cognitive impairment of CSVD, and is negatively correlated with the progression of CSVD.

【Key words】 Cerebrovascular disease; Homocysteine; Cognitive dysfunction

脑小血管病 (cerebral small vessel disease, CSVD) 是指可影响脑部小动脉、微动脉、小静脉及微静脉功能的一组疾病, 影像学上常表现为脑白质变性、血管周围间隙扩大、腔隙性梗死及脑微出血等, 认知功能下降、情感障碍等为 CSVD 主要临床表现, 其可严重影响患

者生活质量^[1]。据文献报道, CSVD 临床及影像学表现可随时间的推进而不断进展, 但其原因及机制尚无明确定论^[2]。近年来, 有研究指出, 内皮功能障碍与 CSVD 密切相关^[3]。而同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 为内皮功能障碍相关因子, 其为蛋氨酸与半胱氨酸代谢的中间产物, 本身不参与蛋白质的合成。且已

有研究证实,Hey水平升高可参与CSVD认知功能损害,但其与CSVD病程进展之间的相关性尚不清楚。基于此,本研究探讨CSVD患者Hey水平与认知功能障碍、病程进展的相关性,旨在为CSVD患者早期行及时有效防治提供价值性参考。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:回顾性选取2016年12月至2018年12月本院诊治的CSVD患者78例为研究对象,根据MoCA评分将其分为认知正常组(32例)及认知障碍组(46例),另选取同期健康体检者52例为健康对照组。认知正常组中,男、女各为18、14例;年龄为60~80岁,平均(67.25±3.90)岁;体质指数(body mass index, BMI)18~28 kg/m²,平均(22.18±2.24) kg/m²。认知障碍组,男、女各为28、18例;年龄为61~79岁,平均(66.52±4.18)岁;BMI 18~27 kg/m²,平均(22.35±2.15) kg/m²。健康组中,男、女各为30、22例;年龄为59~78岁,平均(65.52±3.95)岁;BMI 17~27 kg/m²,平均(22.62±2.01) kg/m²。本研究征得院医学伦理委员会批准。纳入标准:①入选CSVD患者均符合《脑小血管病诊治专家共识》诊断标准,且经头部影像学证实为脑微出血、腔隙性梗死等病变者;②患者临床资料完整者。排除标准:①严重心、肝、肾功能障碍者;②恶性肿瘤者;③血液系统疾病者;④智力或精神障碍不能配合研究者。

1.2 检测方法:收集患者入院时的资料,详细记录其他病史情况。第二日抽取受试者空腹肘静脉血5mL,抗凝,3000r/min,离心10min,并将血清进行分离,取上层-20℃保存备测。Hey水平采用ELISA进行测定(试剂盒均供自上海恒远生物技术发展有限公司)。上述操作均遵循试剂说明严格进行。

1.3 随访及评判指标:①通过门诊方式对患者进行为期一年的随访,随访截止时间为2019年12月31日。

门诊期间对患者头颅进行MRI影像学检查,观察患者病程进展情况,并检测患者Hey水平。Hey参考范围:5~15umol/L。②认知功能障碍:随访期间采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)进行评估,该量表涉及的内容:视空间执行功能(5分)、命名(3分)、记忆与注意(6分)、语言(2分)、抽象(2分)、延迟回忆(5分)、定向力(6分),总分为30分,分数≥26分视为认知正常。③病程进展评判:对患者行MRI检查,观察患者血管周围间隙是否增大及脑白质病变大小等级。脑白质病变大小:①轻度:单个脑白质直径≤9mm或多个脑白质直径和≤20mm;②中度:单个脑白质直径为10~20mm或多个脑白质直径和≥20mm;③重度:单个脑白质直径为≥20mm。其中CSVD患者血管周围间隙增大计1分,脑白质病变每提高1级计1分,以此为评判标准,则无进展者为0分,进展组为1~4分。

1.4 统计学处理:采用统计软件SPSS22.0处理数据,计数资料用n(%)表示,行χ²检验;符合正态分布的计量资料用(x̄±s)表示,两组间行独立样本t检验,三组间比较行单因素方差分析,两两对比采用LSD-t检验;Hey水平与患者认知功能障碍的相关性、Hey水平与CSVD患者影像学结果评分的相关性均采用Pearson相关分析;预测价值采用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC曲线)评估,曲线下面积(area under curve, AUC)0.7~0.9时有一定准确性,>0.9准确性较高。绘图分析使用Graphpad Prism软件。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较:临床资料结果显示,三组性别、年龄、TC、TG、HDL、LDL、UA、Cr及合并症等差异均无统计学意义(P>0.05),而Hey水平对照组<认知正常组<认知障碍组,差异具有统计学意义(P<0.05),见表1。

表1 临床资料比较

项目	认知正常组	认知障碍组	对照组	χ ² /F	P
性别(男/女)	18/14	28/18	30/22	0.187	0.665
年龄(岁)	67.25±3.90	66.52±4.18	65.52±3.95	1.940	0.148
BMI(kg/m ²)	22.18±2.24	22.35±2.15	22.62±2.01	0.462	0.631
TC(mmol/L)	4.51±1.20	4.69±1.36	4.78±1.28	0.435	0.648
TG(mmol/L)	1.76±0.40	1.82±0.42	1.85±0.46	0.432	0.650
HDL(mmol/L)	1.26±0.31	1.24±0.29	1.18±0.30	0.854	0.428
LDL(mmol/L)	3.01±0.56	2.98±0.59	2.96±0.49	0.084	0.920

UA(umol/L)	312.45±23.6	311.9±24.8	314.25±22.9	0.130	0.878
Cr(umol/L)	75.1±8.9	73.8±8.6	74.6±8.8	0.223	0.801
吸烟史	15(46.88)	20(43.48)	19(36.54)	0.982	0.322
饮酒史	12(37.50)	14(30.43)	13(25.00)	1.480	0.224
高血压	18(56.25)	25(54.35)	25(48.08)	0.649	0.420
糖尿病	11(34.38)	16(34.78)	17(32.69)	0.053	0.818
Hcy(mmol/L)	18.18±3.86	23.35±4.42 [#]	10.12±3.45 ^{**}	141.952	<0.001

TC:甘油三酯;TG:总胆固醇;HDL:高密度脂蛋白;LDL:低密度脂蛋白;UA:血清尿酸;Cr:肌酐;Hcy:同型半胱氨酸。与认知正常组比较, #P<0.05;与认知障碍组比较, * P<0.05。

2.2 CSVD 患者 MoCA 评分差异:结果显示,认知正常组 MoCA 评分高于认知障碍组,差异具有统计学意义(P<0.05),另两组 MoCA 评分两边相关项目(视空间

执行功能、命名、记忆与注意、语言、抽象、延迟回忆及定向力)评分均差异有统计学意义(P<0.05),见表 2。

表 2 CSVD 患者 MoCA 评分差异

MoCA 项目	认知正常组	认知障碍组	t	P
MoCA 总评分	26.45±0.62	21.12±0.54	40.34	<0.001
视空间执行功能	4.40±0.25	3.42±0.18	20.141	<0.001
命名	2.44±0.32	2.02±0.20	7.132	<0.001
记忆与注意	5.56±0.22	4.75±0.18	17.835	<0.001
语言	2.46±0.30	1.95±0.22	8.665	<0.001
抽象	1.72±0.14	1.26±0.12	15.547	<0.001
延迟回忆	4.20±0.41	3.42±0.21	11.012	<0.001
定向力	5.52±0.28	4.12±0.21	25.234	<0.001

2.3 CSVD 患者 Hcy 水平与 MoCA 评分的关系:Pearson 相关性结果显示,Hcy 水平与 MoCA 总评分、视空间执行功能、记忆与注意、抽象思维及定向力呈负相关

(P<0.05),而与命名、语言、延迟回忆不具有相关性(P>0.05)见表 3。

表 3 CSVD 患者 Hcy 水平与 MoCA 评分的关系

类别	MoCA 总评分	视空间执行功能	命名	记忆与注意	语言	抽象	延迟回忆	定向力
Hcy 水平	r	-0.438	-0.264	-0.005	-0.239	-0.001	-0.249	-0.083
	P	<0.001	0.019	0.963	0.035	0.993	0.028	0.472
								-0.333
								0.003

2.4 进展组与无进展组 Hcy 水平比较:CSVD 经为期一年的随访后,以患者影像学结果评分为判定标准,将 CSVD 患者划分为进展组及无进展组。其中进展组占 62.82%(49/78),无进展组占 37.18%(29/78),且进展

组 CSVD 影像得分及 Hcy 水平显著高于无进展组,差异具有统计学意义(P<0.05),见表 4。

2.5 Hcy 水平与 CSVD 影像学结果评分的相关性:Pearson 相关性显示,Hcy 水平与 CSVD 患者影像学结

果评分呈显著负相关($r=-0.351, P<0.05$), 见图 1。

表 4 进展组与无进展组 Hcy 水平比较

组别	n	CSVD 影像得分(分)	Hcy 水平(umol/L)
进展组	49	2.40±0.20	19.80±3.72
无进展组	29	0.00±0.00	12.68±3.42
t		64.449	8.413
P		<0.001	<0.001

2.6 Hcy 水平对 CSVD 病程进展的预测:ROC 曲线分析显示,Hcy 预测 CSVD 病程进展的 AUC 为 0.938, 准确性较高;以 ROC 曲线靠左上方约登指数的最大切点

作为最佳临界值,该点预测敏感度、特异度:87.8%、93.1%,预测价值较好,见表 5。

表 5 Hcy 水平对 CSVD 病程进展的预测价值

检验项目	AUC	标准误	渐近显著性水平	95%置信区间	最佳临界值	敏感度	特异度	约登指数
Hcy	0.938	0.026	<0.001	0.887~0.989	>16.235	0.878	0.931	0.809

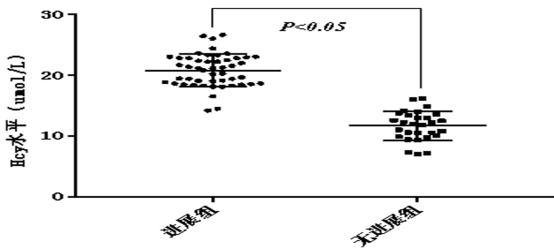


图 1 Hcy 水平与 CSVD 影像学结果评分

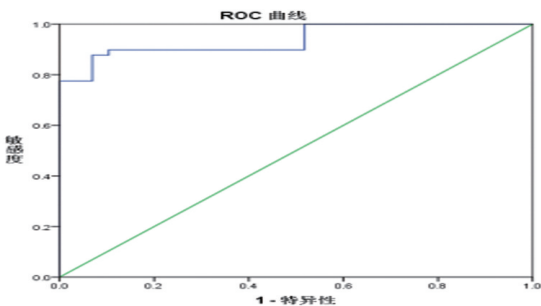


图 2 Hcy 水平对 CSVD 病程进展的 ROC 曲线

3 讨论

CSVD 多发于老年人群,其是造成老年患者血管认知障碍的主要原因。相关资料显示,CSVD 多伴脑部小动脉病变,可进一步影响深部脑白质及灰质核团功能,进而造成脑部出血性变化,引发认知功能障碍^[4]。现

临床上多采用头颅 MRI 对 CSVD 患者进行检查,且其影像学特征提示脑白质微结构完整性的破坏。目前,临床关于 CSVD 的发病机制尚无明确定论,但部分学者认为其可能与小血管结构的改变、缺血性损害、低灌注及代谢性脑病有关^[5]。且已有研究指出,内皮功能障碍可增加 CSVD 发病风险^[6]。而 Hcy 为内皮功能障碍相关因子,其水平升高与心血管疾病的发生密切相关,但其水平高低是否可影响 CSVD 认知功能及其病程发展须进一步研究。

Hcy 为含硫氨基酸,可在体内分解代谢,正常情况下水平较低,其水平升高可提示冠心病、外周血管疾病及脑血管疾病发生。本研究中,Hcy 水平健康对照组<认知正常组<认知障碍组,提示 Hcy 水平可能影响 CSVD 患者认知功能障碍,原因可能为:①Hcy 水平升高可致脑血管损害及神经毒性产生。②若 Hcy 较高,可造成人体内皮依赖性血管舒张反应降低,并抑制 CO 合成酶活性,致使患者内皮损伤,引发内皮功能障碍。同时有研究发现,当机体 Hcy 水平较高时,血管内皮细胞易脱落,促使血小板在血管损伤处聚集,引发血栓^[7]。③高水平 Hcy 可提高血管平滑肌生长速度,加厚血管内膜中层,进而影响血管扩张^[8]。由此可知,Hcy 水平较高影响小动脉硬化、脑萎缩及缺血性坏死等的发生,进而造成患者认知功能障碍。研究显示,认知功能障碍者常伴语言功能、注意力、回忆能力下降,且其信息处理速度显著降低^[9]。MoCA 量表为认知功