

各型痴呆患者血浆同型半胱氨酸水平对比分析[▲]

王鲁妮 彭艳 刘泽 邹海强

(广州军区广州总医院干部病房五科,广州市 510010, E-mail:1659357149@qq.com)

【摘要】 目的 探讨各型老年期痴呆患者血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平变化特点。**方法** 采用放射免疫比浊法测定阿尔茨海默病(AD)42例、血管性痴呆(VD)40例、帕金森痴呆(PDD)33例及对照组50例,空腹血浆Hcy及血管紧张素转化酶水平。**结果** PDD组血浆Hcy水平低于VD组、AD组、对照组($P < 0.05$),而血管紧张素转化酶水平高于VD组、AD组、对照组($P < 0.05$);VD组、AD组、对照组的Hcy水平及血管紧张素转化酶水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 可能血浆Hcy水平与稳定期老年性痴呆无关联。

【关键词】 老年期痴呆;阿尔茨海默病;血管性痴呆;同型半胱氨酸

【中图分类号】 R 749.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2013)11-1439-04

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2013.11.04

A Comparison of Plasma Homocysteine Levels among Patients with Various Types of Dementia

WANG Lu-ni, PENG Yan, LIU Ze, ZOU Hai-qiang

(The Fifth Department, Cadre Ward, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou 510010, China)

【Abstract】 Objective To investigate the changes of plasma homocysteine(Hcy) levels among patients with various types of dementia. **Methods** Fasting plasma Hcy and angiotensin converting enzyme levels were respectively measured in 42 patients with Alzheimer's disease(AD), 40 patients with vascular dementia(VD), 33 patients with Parkinson's dementia(PDD) and 50 cases of the control with immunoturbidimetry. **Results** The levels of plasma Hcy in PDD group were significantly lower than those in VD group, AD group and the control($P < 0.05$), while the levels of angiotensin converting enzyme in PDD group were significantly higher than those in VD group, AD group and the control($P < 0.05$). There was no significant difference in the Hcy and angiotensin converting enzyme levels among AD group, VD group and the control($P > 0.05$). **Conclusion** The levels of plasma Hcy might not be associated with senile dementia during the stable period.

【Key words】 Senile dementia; Alzheimer's disease; Vascular dementia; Homocysteine

随着我国人口的老龄化,老年期痴呆的患病率逐渐增高。流行病学调查表明,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)占全部痴呆的60%~70%,其次为血管性痴呆(vascular dementia, VD)占15%~20%,帕金森痴呆(Parkinson's disease with dementia, PDD)占5%~8%,其他痴呆类型有感染、外伤、亨廷顿病等少见,占10%~15%^[1]。既往研究表明,血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平增高是VD的独立危险因素;近期观点已明确血浆Hcy水平与高血压患病率相关,血浆Hcy增高是AD强烈、独立的危险因子^[2]。其是否全程参与血管病变,在VD、AD、PDD晚期患者的含量如何,国内外报告尚少。本文检测重度AD、VD、

PDD患者血浆Hcy及血管紧张素转化酶水平变化,探讨其与各型痴呆患者的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料 各型痴呆患者115例,均为2010年1月至2012年1月在我院住院患者;入组标准及排除标准:(1)行头颅CT或MRI检查,排除甲状腺功能异常、患有影响认知功能的肝、肾严重躯体疾病;(2)半年内未服用过B族维生素、叶酸;(3)常规服用降糖、降脂、降压、抗血小板聚集药。(4)中重度痴呆患者。(5)排除感染、肿瘤、免疫等其他疾病所致的痴呆。115例患者中,AD组42例,男41例,女1例;

年龄 75 ~ 97 (86.19 ± 5.78) 岁;符合美国精神医学学会《精神障碍诊断统计手册》第 4 版修订本 (DSM-IV-R) 诊断标准^[3];病程早期未出现过局灶性神经系统定位体征;头颅 CT 或 MRI 检查结果提示为皮质下动脉硬化性脑病,无肿瘤、外伤等其他脑器质性病变;简易智能量表 (MMSE) 评分^[4]为 (2.69 ± 2.85) 分 (文盲组 ≤ 17 分,小学组 ≤ 20 分,中学及以上组 ≤ 24 分);哈金斯基 (Hachinski) 缺血指数量表评分^[5] < 4 分;汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 评分^[6] < 17 分。VD 组 40 例,其中男 39 例,女 1 例;年龄 77 ~ 91 (84.69 ± 4.50) 岁;符合美国神经病学、语言障碍和卒中 - 国际神经科学学会 (NINDA-AIREN) 诊断标准^[7];头颅 CT 或 MRI 检查结果为局灶脑梗死或脑出血病灶 (卒中 > 6 个月);MMSE 评分为 (2.73 ± 2.81) 分;Hachinski 缺血指数量表评分 ≥ 7 分;HAMD 评分 < 17 分。PDD 组 33 例,均为男性;年龄 75 ~ 98 (84.23 ± 5.56) 岁;符合国际运动障碍学会 (MDS) 2007 年制定的诊断标准^[8];头颅 CT 或 MRI 检查结果为脑萎缩,排除其他脑器质性病变;MMSE 评分为 (3.95 ± 3.81) 分;Hachinski 缺血指数量表评分 < 4 分;HAMD 评分 > 17 分。选择同期在我院住院的非痴呆患者 50 例为对照组,男 48 例,女 2 例;年龄 75 ~ 96 (82.94 ± 4.40) 岁;头颅 CT 或 MRI 检查结果为动脉硬化性脑病;排除其他器质性病变;MMSE 评分均大于划界分 (文盲组 > 19 分,小学组 > 22 分,中学及以上组 > 26 分),日常生活能力量表 (ADL) ≤ 20 分,无痴呆家族史,无中枢神经系统疾病史。AD 组、VD 组、PDD 组与对照组间性别、年龄、受教育年限差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。具有可比性。

1.2 方法 空腹采集各组观察对象静脉血 3 ml,分离取血浆 1 ml 待检。采用日立 7600-020 全自动生化分析仪检测 Hcy 水平及血管紧张素转化酶水平。采用放射免疫比浊法测定。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据处理,计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

PDD 组血浆 Hcy 水平低于 VD 组、AD 组、对照组 ($P < 0.05$),而血管紧张素转化酶水平高于 VD 组、AD 组、对照组 ($P < 0.05$);VD 组、AD 组、对照组的 Hcy 水平及血管紧张素转化酶水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 4 组 Hcy、血管紧张素转化酶水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hcy (μmol/L)	紧张素 (U/L)
对照组	50	12.54 ± 0.49	65.88 ± 4.46
VD 组	40	11.53 ± 0.79	60.22 ± 4.97
PDD 组	33	10.91 ± 0.79*	73.06 ± 4.90 [△]
AD 组	42	12.89 ± 0.81	65.82 ± 5.85
F 值		5.464	4.962
P 值		0.03	0.04

注:与对照组比较:* $P < 0.05$;与 VD 组比较: $\Delta P < 0.05$

3 讨论

老年期痴呆是指老年期发生的慢性获得性进行性精神、智能衰退性疾病,表现为记忆、语言、视空间功能障碍,常伴有精神、行为、人格异常,晚期生活不能自理,给家庭和社会带来沉重的精神及经济负担。1933 年美国首次报告 1 例 8 岁儿童由于高 Hcy 血症继发颈动脉粥样硬化,最后因脑梗死而死亡^[9]。1969 年,McCully^[10] 报告 1 例少见先天性异常病例,患儿表现为严重动脉硬化征象,并发现高 Hcy 血症可能与动脉硬化发生有关联。至此,人们发现了高 Hcy 血症与血管病变的关系。导致 Hcy 升高的原因很多,Hcy 合成与代谢途径及其相关的酶系统缺陷或营养缺乏都可引起 Hcy 升高。临床常见有两种类型:一种是年轻人 Hcy 升高,通常由胱硫醚-13 合成酶缺乏所致;另一种为老年人 Hcy 升高,与叶酸、维生素 B12 代谢障碍有关。

Hcy 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。Hcy 在细胞内有 3 条代谢途径^[11]: (1) 转硫途径:需维生素 B6 参与,在胱硫醚-B-合成酶 (CBS) 催化下与丝氨酸聚合成胱硫醚; (2) 再甲基化途径:经蛋氨酸合成酶催化,由甲基四氢叶酸提供甲基,维生素 B12 作为辅助因子,代谢生成蛋氨酸; (3) 高浓度蛋氨酸去甲基后形成含硫氨基酸即 Hcy。正常成人血浆 Hcy 浓度为 5 ~ 15 μmol/L,70% ~ 80% 与血浆清蛋白结合,仅 1% 以游离型存在。20% ~ 30% 以同型半胱氨酸混合二硫化物存在。体内 99% 的 Hcy 通过肾脏清除,当肾功能不全时,引起 Hcy 蓄积。当 Hcy 缺乏时亦造成机体代谢障碍。因此保持 Hcy 生成和代谢之间的动态平衡尤为重要。当维生素 B6、维生素 B12、叶酸缺乏或慢性肾功能不全时,可造成 Hcy 在体内蓄积,引起高 Hcy 血症,导致多种疾病,如动脉粥样硬化、脑卒中、痴呆等。血浆 Hcy 水平受遗传与环境因素共同影响,对 Hcy 水平影响较大的为胱硫醚合成酶、甲基

转移酶、5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶以及叶酸、维生素 B6、维生素 B12 等辅助因子。

高 Hcy 血症引起血管性痴呆及阿尔茨海默性痴呆可能机制^[12]:(1)促使氧自由基和过氧化氢生成,消耗细胞内腺苷,加速低密度脂蛋白氧化,增加泡沫细胞形成,动脉平滑肌细胞增生,血管内皮损伤;Hcy 自发形成巯基内酯化合物,形成血栓素,与反式视磺酸共同引起血小板的聚集;激活蛋白 C 和凝血因子 XII、V,血小板内前列腺素合成增加,导致原有粥样斑块内出血、斑块破裂及局部血栓形成最终导致缺血,从而引起梗死性疾病即急性心、脑血管事件^[13]。小血管慢性病变,则继发脑室周围白质脱髓鞘,参与痴呆形成。(2)Hcy 代谢产物激活 N-甲基 D-天门冬氨酸(NMDA)受体产生神经兴奋毒性作用、DNA 损伤和氧化损伤等诱导神经元凋亡,最终导致神经细胞死亡。国外学者发现培养大鼠海马神经元暴露于高 Hcy 后,显著提高海马神经元对兴奋毒性和氧化损伤的易感性,出现 DNA 键断裂,可能为神经变性病的发病机制^[14]。(3)高 Hcy 血症通过抑制 S-腺苷高半胱氨酸(S-adenosylhomocysteine,SAH)分解,进一步提升 Hcy 水平。SAH 为较强特性的甲基转移酶抑制剂,使脑组织甲基化过程逐渐变缓,神经元损害及凋亡更具敏感。(4)高 Hcy 血症使有效利用蛋白磷酸酶减少,tau 蛋白过度磷酸化现象的发生^[15],增强 β 淀粉样蛋白(β -amyloid,A β)的神经毒性。(5)高 Hcy 浓度减少甲基供体,使尿嘧啶错配,抑制 DNA 对 A β 氧化损伤的修复,严重影响认知功能^[13]。

美国第 3 次全国健康和营养调查结果显示,在调整心血管疾病的危险因子后,Hcy 与高血压患病率呈正相关,无论男性还是女性,高血压患病风险随 Hcy 水平增加而增加^[17]。近年来,多数学者支持“内皮损伤反应学说”。粥样硬化病变的形成是动脉对内膜损伤作出的炎症纤维增生性反应的结果^[18]。许多研究已证实血浆 Hcy 是动脉粥样硬化的一个独立危险因素^[19]。

本文结果显示:AD 组、VD 组与对照组间 Hcy 水平差异无统计学意义,但 PDD 组 Hcy 水平明显低于对照组($P < 0.05$),提示 PDD 组可能存在原料不足代谢障碍。而 PDD 组血管紧张素转化酶水平明显高于 VD 组($P < 0.05$),这是否与 PDD 患者肌张力增高,机体处于相对紧张状态有关,有待进一步研究证实。

有文献报告 VD 患者 Hcy 水平与对照组比较差异有统计学意义^[12],这与本文结果不符,可能与本文

入选患者正处于发病稳定期或样本量偏小有关。本文观察的 AD、VD、PDD 患者均属后遗症稳定期病例,多数患者属重度痴呆,因此,一切参与学习、记忆、视空间定向、逻辑思维等神经元相关生化代谢活动微乎其微,代谢产物的减少可能为结果无统计学意义的原因。由此推断,既往报告 Hcy 水平增高,可能与机体应对突发事件有关。

Wald 等^[20]的研究表明给予叶酸治疗后血浆 Hcy 水平下降,并且降低缺血性心脏病、脑卒中的风险。倡议积极补充叶酸及合理饮食可避免叶酸丢失,从而更好的预防心脑血管疾病。目前仍缺少相关研究证明降低血浆 Hcy 水平以改善人体认知功能障碍^[21]。

参 考 文 献

- [1] 李立明. 流行病学进展[M]. 北京:北京医科大学出版社,2002:117,142.
- [2] Obeid R, Herrmann W. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia [J]. FEBS Lett, 2006, 580 (13): 2 994 - 3 005.
- [3] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed (DSM-IV) [M]. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994: 143.
- [4] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Min-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician [J]. J Psychiatr Res, 1975, 12 (3) 189 - 198.
- [5] Pantoni L, Inzitari D. Hachinski's ischemic score and the diagnosis of vascular dementia; a review [J]. Ital J Neurol Sci, 1993, 14 (7): 539 - 546.
- [6] HAMILTON M. A rating scale for depression [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1960, 23: 56 - 62.
- [7] Cummings JL. Alzheimer's disease [J]. N Engl J Med, 2004, 351 (1): 56 - 67.
- [8] 中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组. 帕金森病的诊断 [J]. 中华神经科杂志, 2006, 39 (6): 408 - 409.
- [9] Michelle MM, Zandi PP. Hematologic risk factors of vascular disease and their relation to dementia [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2006, 21 (5 - 6): 335 - 352.
- [10] McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia; implications for the pathogenesis of arteriosclerosis [J]. Am J Pathol, 1969, 56 (1): 111 - 128.
- [11] 王小蓉. 同型半胱氨酸血症与血管性痴呆的研究进展 [J]. 中国实用医学, 2007, 32 (2): 140 - 142.

检测上述 3 个标记物都不具有高特异性,而联合检测可以提高乳腺癌外周血微转移的特异性。本研究中,这 3 个基因在良性肿瘤患者外周血中均有一定程度的表达,可能是宿主对体内肿瘤的一种反应,也可能是脱落的良性肿瘤细胞或是坏死的乳腺上皮细胞被巨噬细胞吞噬,但乳腺上皮的抗原仍然存在,导致上述 3 个基因在良性肿瘤患者外周血中表达。本研究结果还发现,即便是 IV 期乳腺癌患者上述 3 种肿瘤标志物也不是 100% 表达,说明可能是肿瘤细胞呈间断性的成簇进入血液,一次采血不能代表全部结果,可通过多次采血提高检测准确率。另外,CK19 在乳腺纤维瘤中表达率比较高,可能与 CK19 是细胞角蛋白有关。细胞角蛋白广泛存在于上皮组织中,抽血时容易有上皮组织污染,而 PCR 反应灵敏,能够以百万倍的基因扩增,造成假阳性。因此,尽管 SBEM、hMAM、CK19 基因检测乳腺癌外周血微转移具有较高的敏感性,但缺乏特异性,联合检测可能提高特异性。

参 考 文 献

- [1] Miksicek RJ, Myal Y, Watson PH, et al. Identification of a novel breast- and salivary gland-specific, mucin-like gene strongly expressed in normal and tumor human mammary epithelium [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(10): 2 736 - 2 740.
- [2] Grunewald K, Haun M, Urbanek M, et al. Mammaglobin
- (上接第 1141 页)
- [12] 庄爱霞, 刘华, 葛中林. 高同型半胱氨酸血症与血管性痴呆相关性研究 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2008, 16(3): 200 - 202.
- [13] 金英玉, 庞丹, 辛晓敏. 高同型半胱氨酸血症患者血液流变学指标的变化与意义 [J]. *中国微循环*, 2008, 15(1): 38 - 39.
- [14] Connors JJ 3rd, Wojak JC. Percutaneous transluminal angioplasty for intracranial atherosclerotic lesions: evolution of technique and short-term results [J]. *J Neurosurg*, 1999, 91(3): 415 - 423.
- [15] Vafai SB, Stock JB. Protein phosphatase 2A methylation: a link between elevated plasma homocysteine and Alzheimer's Disease [J]. *FEBS Lett*, 2002, 518(1-3): 1 - 4.
- [16] Khodadadi S, Riazi GH, Ahmadian S, et al. Effect of N-homocysteinylolation on physicochemical and cytotoxic proper-

gene expression; a superior marker of breast cancer cells in peripheral blood in comparison to epidermal-growth-factor receptor and cytokeratin-19 [J]. *Lab Invest*, 2000, 80(7): 1 071 - 1 077.

- [3] Shen C, Hu L, Xia L, et al. The detection of circulating tumor cells of breast cancer patients by using multimarker (Survivin, hTERT and hMAM) quantitative real-time PCR [J]. *Clin Biochem*, 2009, 42(3): 194 - 200.
- [4] 郑弘宇, 陈 强, 叶韵斌, 等. 乳腺癌患者外周血癌胚抗原及细胞角蛋白 19 mRNA 表达的临床意义 [J]. *中华医学杂志*, 2008, 88(32): 2 267 - 2 270.
- [5] Coughlin SS, Ekwueme DU. Breast cancer as a global health concern [J]. *Cancer Epidemiol*, 2009, 33(5): 315 - 318.
- [6] Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(16): 1 233 - 1 241.
- [7] Tjensvoll K, Gilje B, Oltedal S, et al. A small subgroup of operable breast cancer patients with poor prognosis identified by quantitative real-time RT-PCR detection of mammaglobin A and trefoil factor 1 mRNA expression in bone marrow [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2009, 116(2): 329 - 338.

(收稿日期: 2013 - 04 - 10 修回日期: 2013 - 08 - 21)

ties of amyloid β -peptide [J]. *FEBS Lett*, 2011, 586(2): 127 - 131.

- [17] Lim U, Cassano PA. Homocysteine and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 - 1994 [J]. *Am J Epidemiol*, 2002, 156(12): 1 105 - 1 113.
- [18] 陆再英, 钟南山, 王 辰, 等. 内科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 159 - 160.
- [19] 成 勇, 李朝武, 涂明义, 等. 血浆同型半胱氨酸水平对判断颈动脉粥样硬化斑块易损性的意义 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2010, 5(1): 30 - 55.
- [20] Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease; evidence on causality from a meta-analysis [J]. *BMJ*, 2002, 325(7374): 1 202.

(收稿日期: 2013 - 05 - 18 修回日期: 2013 - 07 - 03)