

### 【临床研究】

作者简介:何莉(1971-),女,黑龙江五常人,学士,副主任医师,主要从事神经内科诊治工作。

的升高与老年 PD 患者的认知障碍存在相关关系<sup>[2]</sup>。目前,国内关于老年 PD 患者血浆 Hcy 水平与认知障碍相关性分析的报道仍比较少,并且存在争议。为了解老年 PD 患者血浆 Hcy 水平与认知障碍的关系,作者回顾性分析了 100 例老年 PD 患者的临床资料,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机抽取 2009 年 10 月至 2012 年 10 月在牡丹江医学院第二附属医院神经内科就诊并确诊为 PD 的老年患者共 100 例,其中伴有认知障碍者 50 例(认知障碍组),男 29 例,女 21 例;认知正常者 50 例(认知正常组),男 30 例,女 20 例。另抽取同时期健康体检者 50 例作为对照(健康对照组),其中男 27 例,女 23 例。3 组入选对象性别比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 检测方法 所有入选对象于清晨空腹抽取周围静脉血 5 mL,离心分离血浆后低温保存,血浆叶酸和维生素 B<sub>12</sub>水平的测定采用酶联免疫分析法,血浆 Hcy 水平的测定采用高效液相色谱法,质量监控以雅培公司提供的 Hcy 标准样品为参照,对其进行稳定性检验。

1.3 评价标准 所有 PD 患者的确诊均依据英国 PD 协会脑库的诊断标准<sup>[3]</sup>:有运动迟缓表现,具备肌强直、姿势不稳和静止性震颤 3 大症状之一;排除帕金森叠加综合征和继发性帕金森综合征,既往无脑炎、脑血管病、脑积水、脑部创伤、中毒和服用抗精神病药史。认知功能评估依据简易智能状况检查(mini-mental state examination, MMSE)<sup>[4]</sup>:包括定向力、注意计算、语言理解、即刻记忆、短程记忆、物体命名、言语复述、阅读理解、语言表达及图形描画等共 11 项,总分 30,评分越低,表示认知功能越差。分界值为 20 分,分界值以下即认为存在认知障碍,以上为正常。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 15.0 统计软件进行统计处理,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验,用  $Z$  检验判定 3 组入选对象基本病历资料及血浆 Hcy 水平等指标之间存在的差异,用 Pearson 相关分析和 Logistic 回归分析对 MMSE 评分与血浆 Hcy 水平等因素相关性进行分析, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 认知障碍组和认知正常组患者基本病历资料比较 结果见表 1。与认知正常组比较,认知障碍组患者的病程长,MMSE 评分低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );2 组患者年龄和受教育年限比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 1 认知障碍组和认知正常组患者基本病历资料比较  
Tab.1 Comparison of basic medical records between cognitive disorder group and normal cognition group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	年龄/岁	病程/年	受教育年限/年	MMSE 评分
认知正常组	50	65.7 ± 5.3	2.3 ± 0.8	7.5 ± 6.8	22.11 ± 3.36
认知障碍组	50	67.2 ± 5.1	6.8 ± 3.2	8.2 ± 6.0	16.08 ± 4.03
<i>t</i>		1.44	9.65	0.55	8.13
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.2 3 组入选对象血浆 Hcy、叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 水平比较 结果见表 2。与健康对照组相比,认知障碍组和认知正常组患者血浆 Hcy 水平升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );认知障碍组患者血浆 Hcy 水平高于认知正常组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。血浆叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 水平 3 组比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 2 3 组入选对象血浆 Hcy、叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 水平比较  
Tab.2 Comparison of plasma Hcy, folic acid and vitamin B<sub>12</sub> among the three groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	Hcy/ ( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	叶酸/ ( $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ )	维生素 B <sub>12</sub> / ( $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )
健康对照组	50	9.72 ± 2.10	8.23 ± 4.18	434.65 ± 337.71
认知正常组	50	19.28 ± 5.35 <sup>a</sup>	8.64 ± 4.51	353.29 ± 239.87
认知障碍组	50	28.74 ± 6.11 <sup>ab</sup>	7.36 ± 3.57	323.17 ± 215.64

注:与健康对照组比较<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与认知正常组比较<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

2.3 各影响因素与 MMSE 评分的关系 结果见表 3。所有入选对象的血浆 Hcy 水平与 MMSE 评分存在明显的负相关关系( $r = -0.693, P<0.05$ );年龄、受教育年限、血浆叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 水平等因素与 MMSE 评分未表现出显著的相关性( $P>0.05$ )。

表 3 各影响因素与 MMSE 评分的多元 Logistic 回归分析结果  
Tab.3 Results of multivariant Logistic analysis of each influential factor and MMSE scores

影响因素	$\beta$	SE	Wald	<i>P</i>	OR(95% CI)
年龄	0.679	0.334	14.203	>0.05	0.989(0.77, 1.66)
受教育年限	0.599	0.664	18.727	>0.05	0.329(0.15, 0.77)
Hcy	0.546	0.449	17.293	<0.05	1.787(1.54, 2.38)
叶酸	0.682	0.329	13.976	>0.05	0.937(0.74, 1.59)
维生素 B <sub>12</sub>	0.613	0.651	17.385	>0.05	0.446(0.32, 0.97)

### 3 讨论

PD 是老年人多发的神经系统退行性疾病,其发病原因是由于黑质多巴胺神经元变性坏死,多巴胺神经递质合成减少,进而纹状体多巴胺和乙酰胆碱比例失调<sup>[5]</sup>。PD 除表现出显著的运动系统症状外,其伴发的认知障碍等非运动系统症状也严重影响着患者的预后和生活质量。近年来研究发现<sup>[6]</sup>,血浆 Hcy 水平的升高是 PD 患者发生认知障碍的高危因素。高 Hcy 可损伤血管内皮细胞<sup>[7]</sup>,通过对脑血管的损伤和直接的神经毒性作用损害患者认知功能。本研究就老年 PD 患者血浆 Hcy 水平与认知障碍相关性进行研究,发现血浆 Hcy 水平与 MMSE 评分之间存在明显的负相关关系。年龄、受教育年限、血浆叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 水平等因素与 MMSE 评分之间未表现出显著的相关性。出现阴性结果可能与以下因素有关:未纳入帕金森痴呆和临床症状较重的患者,认知功能评估方法单一,样本量小和未长期随访等。Hcy 是甲硫氨酸代谢过程中的重要代谢产物,受遗传、疾病及营养等因素的影响,甲硫氨酸代谢障碍导致血浆 Hcy 水平升高<sup>[6-9]</sup>。认知包括记忆、计算、执行功能、定向、语言理解和表达应用等多个方面,认知障碍既指早期单个认知方面的轻度受损,也包含后期多个方面的广泛损害。

血浆 Hcy 水平升高可以与动脉粥样硬化相互促进<sup>[10-11]</sup>,促使氧自由基和过氧化氢的生成,诱导神经细胞凋亡,从而影响神经传导的功能。PD 患者的认知障碍是由于 Hcy 损伤神经细胞,引起神经纤维排列交错甚至缠结,导致细胞内钙超载,加之氧自由基和过氧化氢对神经细胞的氧化损伤,内质网应激蛋白激活,从而使血浆 Hcy 水平升高的非血管性神经毒性作用更加显著,同时上述机制也是 Hcy 引起全脑认知功能障碍的神经病理生理基础。血浆 Hcy 水平升高是脑血管疾病的独立危险因素,通过血管损伤作用和直接的神经毒性作用损害神经元,进一步引起黑质多巴胺能神经元的损伤,促进纹状体多巴胺的消耗,导致前额叶多巴胺耗竭且 Hcy 及其衍生物影响了基底节-丘脑-皮质运动环路神经元活性,尾状核头和豆状核代谢亦明显降低,促使多巴胺和去甲肾上腺素水平低下,加剧了认知功能障碍。Hcy 还可以通过激活细胞外信号调节激酶、过度兴奋谷氨酸受体、参与氧化应激反应、损伤 DNA、

抑制钠钾 ATP 酶活性发挥神经毒性作用,浓度较高时,抑制甲基化作用,组织 DNA 损伤后修复,提高神经细胞对环境毒素和淀粉样蛋白毒性的敏感性,促进细胞凋亡。

综上所述,血浆 Hcy 水平与认知障碍存在显著的相关性,血浆 Hcy 水平升高是老年 PD 发生认知障碍的重要危险因素。通过检测和控制老年 PD 患者的血浆 Hcy 水平,可在一定程度上延缓 PD 的病程进展,预防认知障碍的发生,进而改善患者的预后和生存质量。

### 参考文献:

- [1] 段盼,罗华.高同型半胱氨酸与帕金森病认知功能障碍的关系及机制[J].实用心脑血管病杂志,2013,21(4):167-169.
- [2] 黄慧玲,徐春平,晏泽辉,等.高同型半胱氨酸血症在帕金森病中的临床意义[J].福建医科大学学报,2011,45(4):264-269.
- [3] 葛鑫.帕金森病患者脑脊液同型半胱氨酸水平与认知功能障碍相关性研究[J].重庆医科大学学报,2012,37(12):1072-1076.
- [4] 邵静松,王黎萍,吴承龙,等.血浆同型半胱氨酸水平与帕金森病关系探讨[J].浙江医学,2010,32(5):745-746.
- [5] 穆俊林,顾仁骏,李文强,等.帕金森病患者认知功能与血浆同型半胱氨酸水平的关系[J].中国健康心理学杂志,2013,21(5):676-678.
- [6] Rodriguez-Oroz M C, Lage P M, Sanchez-Mut J, et al. Homocysteine and cognitive impairment in Parkinson's disease: a biochemical, neuroimaging and genetic study [J]. *Movement Disorders*, 2009,24(10):1437-1444.
- [7] 张亚京,王鑫,陈华,等.母血与脐血中同型半胱氨酸、胎盘生长因子、叶酸及 Vit B<sub>12</sub> 与胎儿生长受限的关系[J].中华实用儿科临床杂志,2013,28(14):1086-1089.
- [8] Zoccolella S, Lamberti S V, Illiceto G, et al. Hyperhomocysteinemia in L-Dopa treated patients with Parkinson's disease: potential implications in cognitive dysfunction and dementia [J]. *Curr Med Chem*, 2010,17(28):3253-3261.
- [9] 甘蓉,张玉虎,王丽娟,等.帕金森病患者认知障碍与血浆同型半胱氨酸水平的相关性研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2012,14(3):231-232.
- [10] 李亚楠,布娃加·吾守尔,左热古力·艾拜都拉.原发性高血压患者血清同型半胱氨酸、脂蛋白(a)及尿酸水平与颈动脉粥样硬化的关系[J].新乡医学院学报,2014,31(2):134-136.
- [11] 马宇,刘意,郭娟,等.金纳多联合血栓通对视网膜静脉阻塞患者同型半胱氨酸水平的影响[J].眼科新进展,2013,33(9):858-860.

(本文编辑:孟月 英文编辑:孟月)