

·临床研究·

脑小血管病患者认知功能障碍与血尿酸、同型半胱氨酸水平相关性研究

王学颖,王洪权,赵伟丽

作者单位
赤峰学院附属医院神
经内科
内蒙古 赤峰 024000
基金课题
国家自然科学基金
(No.81260196);
内蒙古自治区高等学
校青年科技英才支持
计划(No. NJYT-17-
B23);
内蒙古自然科学基金
(No.2015BS0812)
收稿日期
2018-07-17
通讯作者
赵伟丽
gfangdiv@163.com

摘要 **目的:**探讨脑小血管病患者认知功能障碍与血尿酸(UA)、血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平的相关性。**方法:**脑小血管病患者 100 例,采用蒙特利尔评估量表(MoCA)将其分为认知功能正常组(46 例)、轻度认知功能障碍组(54 例),并选择 50 例年龄、性别与之相匹配的健康体检者为正常对照组,检测各组血清 UA、Hcy 水平,分析血清 UA、Hcy 与脑小血管病认知功能障碍的相关性。**结果:**与正常对照组相比,认知功能正常组、轻度认知功能障碍组的血清 UA、Hcy 水平明显升高,MoCA 评分明显降低($P<0.05$)。血清 UA、Hcy 与 MoCA 总分呈负相关($r=-0.319,-0.437,P<0.05$),血清 UA 与视空间与执行能力、命名、记忆、语言均呈负相关($P<0.05$),与注意力、抽象能力、定向力无关($P>0.05$),血清 Hcy 与视空间与执行能力、注意力、抽象能力均呈负相关($P<0.05$),与命名、记忆、语言、定向力无关($P>0.05$)。**结论:**脑小血管病患者 UA、Hcy 水平明显升高,与认知功能障碍可能相关。**关键词** 脑小血管病;认知功能障碍;尿酸;同型半胱氨酸
中图分类号 R741;R741.02;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.07.010
王学颖,王洪权,赵伟丽.脑小血管病患者认知功能障碍与血尿酸、同型半胱氨酸水平相关性研究[J].神经损伤与功能重建,2019,14(7):360-361,373.

脑小血管病是引起轻度认知障碍的主要原因,轻度认知障碍是正常认知与痴呆的过渡阶段,也是防治痴呆的关键时期^[1]。因此寻找对预测脑小血管病有意义的指标很有必要。尿酸(uric acid,UA)是一种抗氧化剂和自由基清除剂,是大动脉粥样硬化发生的危险因素,严重影响老年人心脑血管健康^[2]。同型半胱氨酸(homocysteine,Hcy)水平与血管性疾病相关,Hcy 升高是动脉粥样硬化的独立危险因素^[3]。本研究对我院 100 例脑小血管疾病患者分别检测外周血清 UA 和 Hcy 水平,分析其相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2015 年 10 月至 2017 年 11 月脑小血管病患者 100 例,男 59 例,女 41 例;平均年龄(66.82 ± 5.61)岁;体质指数(Body Mass Index,BMI)(24.24 ± 2.01) kg/m^2 。纳入标准:均符合 2015 版中国脑小血管病诊治共识^[4],经头部 MRI 证实为多发皮质下腔隙性梗死、微出血或血管周围间隙广泛脑白质病变;蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment,MoCA)评分 <26 分为认知功能轻度障碍,MoCA 评分 ≥ 26 分为认知功能正常^[6]。排除标准:皮质下混合型病灶,出血性病灶,非腔隙性梗死;老年痴呆;严重肝肾功能障碍;血液系统疾病;免疫系统疾病;恶性肿瘤;既往服用维生素制剂/促智药物史;交流障碍。全部患者依据 MoCA 评分分为 2 组:①认知功能正常组 46 例,男 29 例,女 17 例;平均年龄(66.76 ± 5.58)岁;BMI(24.18 ± 2.03) kg/m^2 ;②轻度认知功能障碍组 54 例,男 30 例,女 14 例;平均年

龄(66.85 ± 5.62)岁;BMI(24.26 ± 1.98) kg/m^2 。另选择同期门诊体检健康者 50 例为正常对照组,男 28 例,女 22 例;平均年龄(65.02 ± 6.93)岁;BMI(24.5 ± 1.85) kg/m^2 。3 组一般资料对比差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究已得到我院伦理委员会批准和患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 血清 UA、Hcy 检测方法 所有受试者均在入院时抽取空腹静脉血 5 mL 分别注入 EDTA 抗凝试管和干燥试管,抗凝试管标本采用 Bayer ADVIA120 全自动血细胞分析仪检测血红蛋白(hemoglobin,Hb)。干燥试管标本静置 30 min 后,取血清于离心管,TGI-16 型高速离心机(上海医用分析仪器厂)3 000 r/min 离心 15 min,取上层液,保存于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 低温冰箱待检。ADVIA1800 全自动生化分析仪检测血清 UA、Hcy。

1.2.2 神经心理学测试 采用 MoCA 量表于 15 min 内完成评估,总分 30 分,教育年限 ≤ 12 年加 1 分,MoCA 总分 <26 分为有认知功能障碍。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示, t 检验;计数资料以率(%)表示, χ^2 检验; Spearman 秩相关参数进行相关性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 UA、Hcy、MoCA 评分的差异

认知功能正常组、轻度认知功能障碍组的 UA、Hcy 水平均高于正常对照组,差异有统计学意义

($P<0.05$);轻度认知功能障碍组的UA、Hcy水平高于认知功能正常组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。认知功能正常组、轻度认知功能障碍组的MoCA评分低于正常对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);轻度认知功能障碍组MoCA评分低于认知功能正常组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 血清UA、Hcy、MoCA评分的组间差异($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	UA/($\mu\text{mol/L}$)
正常对照组	50	241.25 $\pm$ 40.82
认知功能正常组	46	317.51 $\pm$ 69.62 ^①
轻度认知功能障碍组	54	362.62 $\pm$ 53.51 ^{①②}
F值		16.024
P值		0.000

组别	Hcy/($\mu\text{mol/L}$)	MoCA 评分/分
正常对照组	10.01 $\pm$ 6.97	28.57 $\pm$ 1.25
认知功能正常组	17.52 $\pm$ 2.73 ^①	26.35 $\pm$ 1.75 ^①
轻度认知功能障碍组	22.85 $\pm$ 4.95 ^{①②}	22.05 $\pm$ 1.53 ^{①②}
F值	15.351	6.951
P值	0.000	0.000

注:与正常对照组比较,^① $P<0.05$;与认知功能正常组比较,^② $P<0.05$

2.2 血清UA、Hcy与脑小血管病轻度认知功能障碍的相关性

血清UA与MoCA总分呈负相关($r=-0.319, P<0.05$),与视空间与执行能力、命名、记忆、语言均呈负相关($r=-0.435、-0.406、-0.367, P<0.05$),与注意力、抽象能力、定向力无关($r=-0.012、-0.085、-0.042, P>0.05$)。血清Hcy与MoCA总分呈负相关($r=-0.437, P<0.05$),与视空间与执行能力、注意力、抽象能力均呈负相关($r=-0.357、-0.398、-0.267, P<0.05$),与命名、记忆、语言、定向力无关($r=-0.038、-0.095、-0.112, P>0.05$),见表2。

表2 血清UA、Hcy与脑小血管病轻度认知功能障碍的相关性

指标	UA		Hcy	
	r值	P值	r值	P值
MoCA 总分	-0.319	0.008	-0.437	0.000
视空间与执行能力	-0.435	0.005	-0.357	0.001
命名	-0.464	0.006	-0.038	0.068
记忆	-0.406	0.007	-0.095	0.267
注意力	-0.012	0.593	-0.398	0.004
语言	-0.367	0.027	-0.068	0.354
抽象能力	-0.085	0.325	-0.267	0.021
定向力	-0.042	0.415	-0.112	0.936

3 讨论

UA是嘌呤代谢产物,高UA水平可导致高血压、糖尿病、冠心病、脑卒中等^[7],但与脑血管病的关系仍存争议。UA增高会诱发脑血管内皮细胞炎症反应和氧化应激反应,影响血管内皮功能,进而导致白质损伤发生认知功能障碍^[8]。Schretlen等^[9]研

究显示血清UA水平与脑白质病变程度呈正相关。鹿特丹等^[10]研究发现,血清UA水平与脑萎缩、认知功能减退程度呈正相关。但个别研究显示,高UA水平具备一定的抗氧化能力,对急性缺血性卒中有保护作用^[11]。Euse等^[12]研究发现血清UA水平提示较好的认知演变,与认知障碍无关。本研究结果显示,与对照组相比,脑小血管病患者外周血清UA水平明显增高,且在发生轻度认知功能障碍患者中水平更高,提示UA可能参与脑小血管病患者轻度认知障碍的发生和发展,相关性分析显示UA水平与MoCA总分、视空间与执行能力、命名、记忆、语言呈负相关,提示高UA水平可能通过影响患者视空间与执行能力、命名、记忆、语言能力弱化认知功能。李衍芳等^[13]研究显示UA水平升高是脑小血管疾病发生轻度认知障碍的危险因素,影响患者视空间与执行能力、记忆和语言能力,与本研究结果基本一致。

Hcy是蛋氨酸经肝脏和肾脏转甲基反应后产生的代谢产物,代谢途径为蛋氨酸循环与转硫基,任何一个代谢途径中辅助因子或酶缺乏均可导致Hcy水平升高。高水平Hcy损伤认知功能的机制尚不明确,现有研究认为可能有以下几点:①高水平Hcy损伤脑血管或致神经毒性^[14]。②高水平Hcy降低内皮依赖性血管舒张反应,抑制一氧化氮合成酶免疫活性,导致内皮功能损伤,内皮细胞脱落,驱使血小板集聚于血管壁破损处并形成血栓^[15]。③高水平Hcy加速血管平滑肌增长,血管内膜中层增厚,影响血管扩张能力。因此高Hcy可导致脑动脉硬化、缺血坏死、脑萎缩等,最终导致认知功能障碍发生^[16]。本研究显示,脑小血管病患者外周血清Hcy水平明显增高,且在发生轻度认知功能障碍患者中水平更高,提示Hcy也可能参与脑小血管病患者认知障碍的发生和发展,相关性分析显示Hcy水平与MoCA总分、视空间与执行能力、注意力、抽象能力呈负相关,提示高Hcy水平可能通过影响患者视空间与执行能力、注意力、抽象能力影响认知功能。于艳辉等^[17]研究显示Hcy升高与脑小血管疾病患者轻度认知障碍独立相关,与本研究结果基本一致。

综上,脑小血管病患者血清UA、Hcy可出现异常升高,且其水平与轻度认知障碍有关,临床应重视对早期脑小血管病患者血清UA、Hcy的检测,积极预防认知障碍的发生。

参考文献

[1] Benjamin P, Lawrence AJ, Lambert C, et al. Strategic lacunes and their relationship to cognitive impairment in cerebral small vessel disease[J/OL]. Neuroimage Clin, 2014, 4: 828-837.
[2] Cho SJ, Yu KH, Mi SO, et al. Post-stroke memory impairment among patients with vascular mild cognitive impairment[J]. BMC Neurology, 2014, 14: 1-6.
[3] Acevedo A, Benavides J, Chowdhury M, et al. Hyperuricemia and Cardiovascular Disease in Patients with Hypertension[J]. Conn Med, 2016, 80: 85-90.
[4] 余招平, 徐文安, 洪玉娥. 脑小血管病的轻度认知损害与同型半胱氨酸的相关性研究[J]. 山东医药, 2011, 51: 84-86.
[5] 中华医学会神经病学分会. 中国脑小血管病诊治共识[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48: 838-844.
[6] Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke

后迅速缓解,并且神经影像学上缺乏损伤的客观证据^[13],所以,很难区分患者脑功能受损的程度,更难预测其后遗症状。快速、准确地检测mTBI,将会提高mTBI的诊断和预测减少对军事和社会的影响^[14]。由于qEEG是一种新兴的mTBI检测技术,具有重要意义。然而,技术上的差距仍然存在,特别是在基于实地的环境中^[15]。本研究基于实地的环境,利用研究者在神经电生理室的便利,在3年间收集较大的样本量。本研究提示多数mTBI患者早期脑电波就存在慢化改变,且这种改变主要发生在 θ 、 δ 和 α 频段内。这种脑电图特征的改变与脑损伤后组织病理改变相符合,而且与部分既往研究相符合。本研究发现mTBI组发生头痛、失眠和焦虑等并发症的几率分别为79.3%、59.7%、61.8%,进一步表明qEEG对脑外伤后综合征可能也有客观的预测作用,这也将是我们今后需要研究的方向。

总之,qEEG有助于临床发现和诊断mTBI,且有助于发现mTBI超早期的脑功能改变情况。因此,分析mTBI患者的qEEG可及早评估发现危险人群脑功能状况,对及时阻断mTBI恶化和迁延有重要的临床意义。

参考文献

[1] DeKosky ST, Ikonomic MD, Gandy S. Traumatic brain injury-football, warfare and long-term effects[J]. N Engl J Med, 2010, 363: 1293-1296.
[2] Cassidy JD, Cancelliere C, Carroll LJ, et al. Systematic review of self-reported prognosis in adults after mild traumatic brain injury: results

of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis[J]. Arch Phys Med Rehab, 2014, 95: 132-151.
[3] Hoge CW, McGurk D, Thomas JL, et al. Mild traumatic brain injury in US soldiers returning from Iraq[J]. N Engl J Med, 2008, 358: 453-463.
[4] American Congress of Rehabilitation Medicine. Definition of mild traumatic brain injury[J]. Head Trauma Rehabil, 1993, 8: 86-87.
[5] Bigler ED, Maxwell WL. Neuroimaging and neuropathology of TBI[J]. Neurorehabilitation, 2011, 28: 63-74.
[6] Dubois B, Albert ML. Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? [J]. Lancet Neurol, 2004, 3: 246-248.
[7] Haneef Z, Levin HS, Frost JD Jr, et al. Electroencephalography and quantitative electroencephalography in mild traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma, 2013, 30: 653-656.
[8] Carron SF, Alwis DS, Rajan R. Traumatic Brain Injury and Neuronal Functionality Changes in Sensory Cortex. Frontiers in Systems[J]. Front Syst Neurosci, 2016, 10: 1-17.
[9] Haneef Z, Levin HS, Frost JD, et al. Electroencephalography and quantitative electroencephalography in mild traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma, 2013, 30: 653-656.
[10] Mah K, Hickling A, Reed N. Perceptions of mild traumatic brain injury in adults:a scoping review[J]. Disabil Rehabil, 2018, 40: 960-973.
[11] 田歌, 潘速跃, 吴永明, 等. 定量脑电图对大面积大脑中动脉供血区梗死患者预后的预测价值[J]. 国际脑血管病杂志, 2012, 3: 170-176.
[12] Hellstrom-Westas L. Midazolam and amplitude-integrated EEG[J]. Acta Paediatr, 2004, 93: 1153-1154
[13] 王静, 黎勇. 生物标志物诊断轻型脑外伤的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2017, 14: 2803-2806.
[14] Rigg JL, Mooney SR. Concussions and the military: issues specific to service members[J]. PMR, 2011, 3: 380-386.
[15] Rapp PE, Keyser DO, Albano A, et al. Traumatic brain injury detection using electrophysiological methods[J]. Front Hum Neurosci, 2015, 9: 1-32.

(本文编辑:王晶)

(上接第361页)

association[J]. Stroke, 2011, 42: 2672-2713.
[7] 刘庆新, 王君霞, 王媛, 等. 血尿酸水平与脑小血管病的关系[J]. 山东医药, 2012, 52: 38-39.
[8] Ryu ES, Kim MJ, Shin HS, et al. Uric acid-induced phenotypic transition of renal tubular cells as a novel mechanism of chronic kidney disease[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2013, 304: F471-480.
[9] Schretlen DJ, Inscore AB, Jinnah HA, et al. Serum uric acid and cognitive function in community-dwelling older adults[J]. Neuropsychology, 2007, 21: 136-140.
[10] Verhaaren BFJ, Vernooij MW, Dehghan A, et al. The Relation of Uric Acid to Brain Atrophy and Cognition: The Rotterdam Scan Study[J]. Neuroepidemiology, 2013, 41: 29-34.
[11] Carnethon MR, Fortmann SP, Naniappan L, et al. Risk factors for progression to incident hyperinsulinemia: the atherosclerosis risk in communities study, 1987-199[J]. Am J Epidemiology, 2003, 158:

1058-1067.
[12] Euser SM, Hofman A, Westendorp RGJ, et al. Serum uric acid and cognitive function and dementia[J]. Brain, 2009, 132: 377-382.
[13] 李衍芳, 高鸣, 张志超, 等. 血尿酸与脑小血管病患者血管性轻度认知障碍的相关性研究[J]. 中国卒中杂志, 2018, 13: 237-241.
[14] 王晓楠, 白小涓, 王春雷, 等. 老年2型糖尿病患者伴高同型半胱氨酸血症与轻度认知功能障碍的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 5: 485-487.
[15] 钟小兰, 张占英, 苗海军, 等. 新疆地区轻度认知障碍与血清高敏C反应蛋白、白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6的相关性[J]. 中华神经科杂志, 2013, 46: 763-768.
[16] 彭思思, 章军建. 血管性认知障碍的血液生物标志物研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12: 423-426.
[17] 于艳辉, 王彦超. 脑小血管疾病患者轻度认知障碍与血浆同型半胱氨酸水平相关性分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20: 65-67.

(本文编辑:王晶)