

# 阿尔茨海默病早期认知功能障碍与代谢指标及炎症因子的相关性研究

徐珊珊, 金雪红, 吕圣龙, 王永伟, 赵伟伟

**摘要** 目的:探讨阿尔茨海默病(AD)早期认知功能障碍与代谢指标及炎症因子的相关性。方法:AD患者60例纳入观察组,健康人群60例纳入对照组,分析2组代谢指标及炎症因子水平。结果:观察组超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、血糖(FBG)、白细胞(WBC)、24 h尿蛋白(24h Up-ro)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、同型半胱氨酸(Hcy)均高于对照组;a-脂蛋白(LP(a))、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血清白蛋白(ALB)、血浆总蛋白(TP)、维生素B<sub>12</sub>(VitB<sub>12</sub>)、叶酸(FA)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分低于对照组( $P<0.05$ )。Pearson相关分析显示,MoCA评分与HOMA-IR、低密度脂蛋白(LDL-C)、FBG呈负相关( $r=-0.73, -0.58, -0.49$ ),与HDL-C呈正相关( $r=0.39$ )。多因素Logistic回归分析显示,hs-CRP、LDL-C、LP(a)、FBG及Hcy是认知功能障碍的独立危险因素,HDL-C、FA、VitB<sub>12</sub>是认知功能障碍的保护因素。结论:AD患者存在代谢性指标及炎症因子异常,hs-CRP、LDL-C、LP(a)、FBG及Hcy是AD早期认知功能障碍的独立危险因素,HDL-C、FA、VitB<sub>12</sub>是认知功能障碍的保护因素。

**关键词** 阿尔茨海默病;高脂血症;认知功能障碍;炎症因子;血糖;同型半胱氨酸

中图分类号 R741;R741.02;R742 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.12.016

徐珊珊, 金雪红, 吕圣龙, 等. 阿尔茨海默病早期认知功能障碍与代谢指标及炎症因子的相关性研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(12): 647-649.

作者单位

江苏省南京市高淳  
人民医院神经内科  
南京 211300

收稿日期

2019-05-21

通讯作者

金雪红

jinxh2005@126.com

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年性痴呆最常的一种,以认知和行为功能障碍为主要表现。AD分为家族性AD和散发性AD,其中约90%为散发性<sup>[1]</sup>。炎症因子在AD的发生、发展中发挥重要作用<sup>[2]</sup>,如超敏C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)在体内的变化情况可有效反映炎症程度<sup>[3]</sup>;a-脂蛋白(lipoprotein a, LP(a))是评价炎症所致内皮损伤的重要指标<sup>[4]</sup>。AD也与代谢因素有关,如AD患者常伴随胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),提示胰岛素信号通路可能与AD的发病过程密切相关<sup>[5]</sup>;血浆高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)对AD也有一定的致病作用<sup>[6,7]</sup>。本研究即探讨AD早期认知功能障碍与代谢及炎症因子异常的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2016年3月至2019年3月于我院就诊的AD患者60例为观察组,男29例,女31例;年龄65~81岁,平均(72.8±5.7)岁;均符合美国国立神经病、语言交流障碍和卒中研究所-老年性痴呆及相关疾病学会(NINCDS-ADRDA)制定的AD诊断标准,简易精神状态量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分<24分。排除标准:其他病因导致的痴呆状态、严重心脑血管疾病、肝肾功能异常、精神病、恶性肿瘤、脑外伤、药物或乙醇重度及服用其他影响认知功能的药物。另选取同期于我院接受常规体检的健康人60例为对照组,

男31例,女29例;年龄65~74岁,平均(71.5±5.6)岁。对照组尿常规、血常规、血脂、血糖及肾功能正常,排除急性应激状态、自身免疫性疾病。

### 1.2 方法

所有入选者于清晨抽取空腹静脉血5 mL,分别对hs-CRP、LP(a)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、血糖(fasting blood glucose, FBG)、胰岛素(fasting serum insulin, FINS)、血清白蛋白(albumin, ALB)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、全血白细胞计数(white blood cells, WBC)、24 h尿蛋白(24h Up-ro)、Hcy、维生素B<sub>12</sub>(Vitamin B<sub>12</sub>, VitB<sub>12</sub>)、叶酸(folic acid, FA)及血浆总蛋白(total protein, TP)进行检测。HOMA法计算胰岛素抵抗指数(HOMA-insulin resistance, HOMA-IR)=FBG×FINS/22.5。上述指标均由我院检验科专业人员完成检测。采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评估受检者认知功能障碍,内容包含语言、记忆、执行功能等11个项目,分数为0~30分,>26分为认知功能正常。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0软件处理数据,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,t检验;计数资料以率表示, $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2组单因素分析

观察组的hs-CRP、HOMA-IR、FBG、WBC、24 h Upro、TG、TC、Hcy均高于对照组,LP(a)、HDL-C、ALB、TP、VitB<sub>12</sub>、FA、MoCA评分低于对照组( $P<0.05$ ),LDL-C水平差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。

### 2.2 MoCA评分与胰岛素抵抗相关指标的Pearson相关性分析

MoCA评分与HOMA-IR、LDL-C、FBG呈负相关( $r=-0.73$ 、 $-0.58$ 、 $-0.49$ ),与HDL-C呈正相关( $r=0.39$ )。

### 2.3 多因素Logistic回归分析

以单因素分析差异有统计学意义的指标为自变量,以是否出现认知障碍为因变量,代入Logistic回归方程,结果显示,hs-CRP、LDL-C、LP(a)、FBG及Hcy是认知功能障碍的独立危险因素,HDL-C、FA、VitB<sub>12</sub>是认知功能障碍的保护因素,见表2。

## 3 讨论

AD的发生是多基因、多因素共同作用的结果<sup>[8]</sup>。早期表现主要是轻度认知功能障碍,是AD治疗的关键时期<sup>[9]</sup>。国人AD的发病率也呈现逐年增加的趋势<sup>[10]</sup>。研究表明,高脂血症人群中AD的发病率更高<sup>[11]</sup>,治疗高脂血症对预防和延迟AD的发生有重要意义。脑组织特别是神经元细胞膜和轴突的髓鞘中富含脂肪,脑内脂质大多由胶质细胞合成并经载脂蛋白运输至神经元<sup>[12]</sup>。AD的病理生理基础在于脑组织存在的载脂蛋白基因突变或表达异常以及Tau蛋白磷酸化亲和力差,使得Tau蛋白被过度磷酸化引起神经炎性斑以及神经元纤维在海马区、大脑皮质

储积,导致大脑皮质功能异常<sup>[13]</sup>。高脂血症影响认知功能主要通过改变颅内血管的生理功能导致<sup>[12]</sup>。本研究也发现,AD患者高脂血症发生率及血脂水平高于正常人群,提示高血脂对早期认知功能障碍有一定影响。Logistic回归分析显示,LDL-C是认知功能障碍的独立危险因素,HDL-C是认知功能障碍的保护因素。

AD病灶大多集中在前额叶皮质下环路,该区域与人类认知、行为功能关系紧密<sup>[14,15]</sup>。胰岛素信号通路作为胰岛素生理作用中的主要信号传导途径,在代谢、神经保护和调节认知功能障碍等方面发挥重要作用<sup>[16]</sup>。胰岛素抵抗是AD的主要病理起因之一<sup>[17]</sup>。本文通过Pearson相关分析,发现MoCA评分与HOMA-IR呈负相关,与前述观点相符。

作为慢性的低程度炎症性疾病之一,炎症因子在AD发展过程中充当媒介,炎症因子或LP(a)与AD认知功能障碍的相关性具有重要临床意义。Hs-CRP是一种炎症反应敏感标记物,在炎症刺激时,大量合成,致使免疫损伤<sup>[18]</sup>。hs-CRP能与脂蛋白结合,激活补体系统,造成血管内皮损伤。LP(a)能进入血液循环并沉积在血管壁上,促进动脉粥样硬化、微血管病变<sup>[19]</sup>。本观察组hs-CRP、HOMA-IR、FBG均显著高于对照组;LP(a)、HDL-C比对照组明显更低,提示AD患者hs-CRP、HOMA-IR、FBG水平较正常人群显著升高。

本研究发现Hcy与AD认知功能障碍正相关。大量研究证实,Hcy代谢异常是AD的独立危险因素<sup>[8,20]</sup>。血浆中Hcy浓度的升高可导致血管内皮损伤<sup>[9]</sup>,最终导致动脉粥样硬化<sup>[21]</sup>。本研

表1 2组单因素分析( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	hs-CRP/ (mg/L)	LDL-C/ (mmol/L)	HDL-C/ (mmol/L)	HOMA-IR	FBG/ (mmol/L)	LP(a)/ (mg/L)	ALB/ (g/L)	WBC/ ( $\times 10^9/L$ )
对照组	60	3.01±0.64	2.48±0.35	1.29±0.41	0.66±0.14	4.38±2.06	1.93±0.32	38.66±6.03	8.49±0.15
观察组	60	11.55±1.38	2.61±0.57	1.04±0.32	1.05±0.23	10.34±1.19	1.82±0.24	29.17±3.28	10.01±0.29
t值		45.983	1.505	3.723	11.219	9.405	3.130	8.959	30.171
P值		<0.001	0.134	0.014	<0.001	<0.001	0.025	<0.001	<0.001
组别	24 h Upro/g	TP/(g/L)	TG/(mmol/L)	TC/(mmol/L)	Hcy/( $\mu\text{mol/L}$ )	VitB <sub>12</sub> /(ng/L)	FA/( $\mu\text{g/L}$ )	MoCA评分/分	
对照组	0.66±0.34	70.04±8.13	1.34±0.35	3.38±1.05	12.27±4.08	335.33±98.53	9.62±2.35	27.4±1.1	
观察组	2.55±0.91	59.36±5.72	1.77±0.29	8.75±2.74	24.27±6.65	261.32±78.54	5.62±1.18	12.9±2.8	
t值	12.608	6.962	4.657	8.271	12.217	14.688	15.139	24.715	
P值	<0.001	<0.001	0.013	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

表2 多因素Logistic回归分析

指标	回归系数	标准误	Wald	OR	95%CI	P值
hs-CRP	0.154	0.059	6.762	1.167	1.036~1.308	0.008
LDL-C	0.165	0.623	6.895	1.182	1.040~1.334	0.008
HDL-C	-0.291	0.072	15.763	0.741	0.642~0.860	0.064
LP(a)	0.035	0.016	4.345	1.038	1.001~1.074	0.036
FBG	1.835	0.902	4.126	6.273	1.064~36.889	0.041
Hcy	0.022	0.018	21.34	1.023	0.819~1.22	0.001
FA	-0.916	0.431	4.97	0.416	0.171~0.877	0.011
VitB <sub>12</sub>	-0.893	0.384	5.02	0.468	0.162~0.889	0.015

究 Logistic 回归分析结果显示, Hcy 为 AD 认知功能障碍的正相关独立危险因素之一。Hcy 的再甲基化所需甲基由 FA 衍生物甲基四氢叶酸所提供, VitB<sub>12</sub> 为此过程中必须辅基, 当体内 VitB<sub>12</sub>、FA 水平较低时, 甲基四氢叶酸的生成受到影响, 致使 Hcy 浓度升高<sup>[22,23]</sup>。

综上所述, AD 患者存在代谢性指标及炎症因子异常, hs-CRP、LDL-C、LP(a)、FBG 及 Hcy 是 AD 早期认知功能障碍的独立危险因素, HDL-C、FA、VitB<sub>12</sub> 是认知功能障碍的保护因素。

### 参考文献

- [1] 孔艳, 张金涛, 房振胜, 等. 脂质代谢异常与阿尔茨海默病的关系研究[J]. 泰山医学院学报, 2018, 39: 403-405.
- [2] 霍颖超. 高胆固醇对认知功能障碍及 A $\beta$  代谢的影响[D]. 第三军医大学, 2017: 1-60.
- [3] 刘梅, 陈永衡. 阿尔茨海默病患者血糖、血脂水平及冠心病发病的平行对比分析[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37: 2686-2687.
- [4] 杨坤芳, 谢晓燕, 杜昊音, 等. 有氧运动训练对 AD 患者胰岛素抵抗、血脂代谢及炎症反应的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23: 2044-2047.
- [5] 张俊士, 贺维亚. 阿尔茨海默病患者血脂代谢及胰岛素抵抗的临床观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3: 498-498, 499.
- [6] 侯燕, 陈民, 王金侠. 老年痴呆患者的血脂、C 反应蛋白水平及认知功能[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36: 2643-2644.
- [7] 许丽春. 阿尔茨海默病患者认知功能障碍的特征及相关危险因素研究[J]. 饮食保健, 2016, 3: 39-40.
- [8] 李俊毅, 王成凯. 老年痴呆患者血清 Hcy 代谢状况与促炎及趋化因子、氧化应激反应的相关性[J]. 海南医学院学报, 2018, 24: 472-474.
- [9] Kim YS, Lee KJ, Kim H. Serum tumour necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 levels in Alzheimer ' s disease and mild cognitive impairment [J]. Psychogeriatrics, 2017, 17: 224-230.
- [10] Gibbons L, Rollinson S, Thompson JC, et al. Plasma levels of progranulin and interleukin-6 in frontotemporal lobar degeneration[J]. Neurobiol Aging, 2015, 36: 1603.
- [11] Sü v P. Remote Control: Impacts of peripheral tumor necrosis factor-alpha on Alzheimer disease-related pathology[J]. J Neurosci, 2017, 37: 8045-8047.

- [12] Ragy MM, Kamal NN. Linking senile dementia to type 2 diabetes: role of oxidative stress markers, C-reactive protein and tumor necrosis factor- $\alpha$ [J]. Neurol Res, 2017, 39: 587-595.
- [13] Domingues C, da Cruz E Silva OAB, Henriques AG. Impact of cytokines and chemokines on Alzheimer ' s disease neuropathological hallmarks[J]. Curr Alzheimer Res, 2017, 14: 870-882.
- [14] Lai KSP, Liu CS, Rau A, et al. Peripheral inflammatory markers in Alzheimer ' s disease: a systematic review and meta-analysis of 175 studies[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017, 88: 876-882.
- [15] Sprecher KE, Kosciak RL, Carlsson CM, et al. Poor sleep is associated with CSF biomarkers of amyloid pathology in cognitively normal adults [J]. Neurology, 2017, 89: 445-453.
- [16] Liu W, Zhao Y, Zhang X, et al. Simvastatin ameliorates cognitive impairments via inhibition of oxidative stress induced apoptosis of hippocampal cells through the ERK/AKT signaling pathway in a rat model of senile dementia[J]. Mol Med Rep, 2018, 17: 1885-1892.
- [17] Rajmohamed MA, Natarajan S, Palanisamy P, et al. Antioxidant and cholinesterase inhibitory activities of ethyl acetate extract of terminalia chebula: cell-free in vitro and in silico studies[J]. Pharmacogn Mag, 2017, 13: 437-445.
- [18] Song L, Li X, Bai XX, et al. Calycosin improves cognitive function in a transgenic mouse model of Alzheimer ' s disease by activating the protein kinase C pathway[J]. Neural Regen Res, 2017, 12: 1870-1876.
- [19] Patel PJ, Leeper KV Jr, Mc Gowan JE Jr, et al. Epidemiology and microbiology of hospital-acquired pneumonia[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2012, 23: 415-425.
- [20] Lee SC, Hua CC, Yu TJ, et al. Risk factors of mortality for nosocomial pneumonia: importance of initial anti-microbial therapy[J]. Int J Clin Pract, 2013, 59: 39-45.
- [21] Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 176: 532-555.
- [22] Hashimoto H, Tagaya M, Niki H, et al. Computer-assisted analysis of heterogeneity on B-mode imaging predicts instability of asymptomatic carotid plaque [J]. Cerebrovasc Dis, 2015, 28: 357-364.
- [23] Rizzo M, Corrado E, Coppola G, et al. Prediction of cerebrovascular and cardiovascular events in patients with subclinical carotid atherosclerosis: the role of C-reactive protein[J]. J Investig Med, 2015, 56: 32-40.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第 642 页)

### 参考文献

- [1] Sethi A, Bahekar A, Doshi H, et al. Tirofiban use with clopidogrel and aspirin decreases adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials[J]. Can J Cardiol, 2011, 27: 548-554.
- [2] Siebler M, Hennerici MG, Schneider D, et al. Safety of Tirofiban in acute Ischemic Stroke: the SaTIS trial[J]. Stroke, 2011, 42: 2388-2392.
- [3] Li W, Lin L, Zhang M, et al. Safety and Preliminary Efficacy of Early Tirofiban Treatment After Alteplase in Acute Ischemic Stroke Patients[J]. Stroke, 2016, 47: 2649-2651.
- [4] Wang Y, Zhao X, Liu L, et al. Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study[J]. Stroke, 2014, 45: 663-669.
- [5] Kellert L, Hametner C, Rohde S, et al. Endovascular stroke therapy: tirofiban is associated with risk of fatal intracerebral hemorrhage and poor outcome[J]. Stroke, 2013, 44: 1453-1455.
- [6] Zhao W, Che R, Shang S, et al. Low-Dose Tirofiban Improves Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke Patients Treated With Endovascular Thrombectomy[J]. Stroke, 2017, 48: 3289-3294.
- [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会神经血管介入

协作组. 急性缺血性脑卒中早期血管内介入治疗流程与规范专家共识 [J]. 中华神经科杂志, 2017, 50: 869-876.

- [8] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2018, 49: e46-e110.
- [9] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators[J]. Lancet, 1998, 351: 1245-1251.
- [10] Teng D, Pannell JS, Rennert RC, et al. Endothelial trauma from mechanical thrombectomy in acute stroke: in vitro live-cell platform with animal validation[J]. Stroke, 2015, 46: 1099-1106.
- [11] Abraham P, Scott Pannell J, Santiago-Dieppa DR, et al. Vessel wall signal enhancement on 3-T MRI in acute stroke patients after stent retriever thrombectomy[J]. Neurosurg Focus, 2017, 42: e20.
- [12] Marsh EB, Llinas RH, Schneider AL, et al. Predicting Hemorrhagic Transformation of Acute Ischemic Stroke: Prospective Validation of the HeRS Score[J]. Medicine, 2016, 2: e2430.
- [13] 陈艳超, 雷春艳, 刘鸣. 脑梗死后出血转化不同亚型与预后关系的系统评价[J]. 中国卒中杂志, 2015, 10: 827-834.

(本文编辑:唐颖馨)