

• 临床研究 •

阿尔茨海默病和血管性痴呆患者血浆同型半胱氨酸和胆碱酯酶水平及其临床意义探讨*

蒋安杰¹, 方芳¹, 晏勇², 魏祥松³, 吴瑾¹, 李梁蜜¹, 唐多荣¹, 李承¹, 颜因¹

(重庆市第九人民医院:1. 神经内科, 3. 检验科 400070; 2. 重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016)

摘要:目的 检测阿尔茨海默病(AD)和血管性痴呆(VaD)患者血浆中同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B₁₂ 和胆碱酯酶水平, 探讨其临床意义。方法 选取 AD 30 例、VaD 32 例和正常对照 31 例, 用化学免疫发光法测定受试对象血浆中同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B₁₂ 水平, 用酶学法测定胆碱酯酶水平。结果 与对照组比较, AD 组和 VaD 组患者血浆中同型半胱氨酸明显升高 ($P < 0.01$), 叶酸和维生素 B₁₂ 水平明显下降 ($P < 0.01$); AD 组患者血浆中胆碱酯酶明显降低 ($P < 0.01$)。结论 测定血浆中同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B₁₂ 和胆碱酯酶水平, 对诊断 AD 和 VaD 提供帮助; 补充叶酸和维生素 B₁₂ 有望改善痴呆患者的临床症状。

关键词: 同型半胱氨酸; 胆碱酯酶; 阿尔茨海默病; 血管性痴呆**中图分类号:** R749.16; R446.112**文献标识码:** A**文章编号:** 1671-8348(2010)12-1530-03

Homocysteine and cholinesterase levels of the AD & VaD patients and their clinical meanings investigation*

JIANG An-Jie¹, FANG Fang¹, YAN Yong², et al.

(1. Department of Neurology; 3. Department of Medical Lab, Ninth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400070, China; 2. Department of Neurology, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: **Objective** To detect the homocysteine, folic acid, vitamin B₁₂, and cholinesterase levels of the AD and VaD patients, and to investigate their clinical meanings. **Methods** 30 AD, 32 VaD, and 31 normal patients have been chosen respectively, and by the means of chemoluminescence and enzymology, the Hcy, FOL, VitB₁₂, ChE levels of each patient have been detected. **Results** Compared with the normal group, the Hcy levels of AD and VaD patients increased markedly ($P < 0.01$), on the contrary, the FOL, VitB₁₂ levels decreased significantly ($P < 0.01$); Furthermore, the ChE level of the AD patients decreased obviously ($P < 0.01$). **Conclusion** It is very helpful for the diagnosis of AD and VaD by detecting the Hcy, FOL, VitB₁₂, ChE of the patients; the clinical symptom of the dementia patients can be improved by adding the FOL and VitB₁₂ levels.

Key words: homocysteine; cholinesterase; Alzheimer's Disease; Vascular Dementia

痴呆是老年人中较常见的一种疾病, 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 和血管性痴呆 (vascular dementia, VaD) 是其中最常见的类型。有资料报道, AD 占痴呆患者总数的 50%~60%, VaD 占 15%~20%^[1]。尽管痴呆发病率如此之高, 但是仅 2% 的患者能够得到正确及时的诊断和治疗, 使其认知功能损害在一定程度上得到抑制和改善。鉴于同型半胱氨酸 (homocysteine acid, Hcy) 是心脑血管疾病的危险因素, 叶酸 (folic acid, FOL) 和维生素 B₁₂ 与脑功能障碍, 尤其与老年人认知功能有关, 而胆碱酯酶 (cholinesterase, ChE) 活性降低是 AD 患者的特征表现。本文通过测定血浆中 Hcy、叶酸、维生素 B₁₂ 和 ChE 水平, 评价了这些指标在诊断 AD 和 VaD 中的作用, 对临床工作有重要的指导意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 对 2007 年 1 月至 2009 年 6 月本院门诊和住院部收治的患者采用简易智能状态量表 (mini-mental state examination, MMSE) 进行痴呆筛选, MMSE 在相应教育程度分值以下为痴呆 (文盲 ≤ 17 分, 小学文化 ≤ 20 分, 初中以上文化 ≤ 24 分)。然后根据以下相关标准将受检者分为 3 组 (AD 组、VaD 组和对照组)。AD 组 30 例, 其中男 13 例, 女 17 例, 平均年龄 (75.15 $\pm$ 5.07) 岁, 均符合美国神经病学、语言障碍和卒中

一老年性痴呆和相关疾病学会 (NINCDS-ADRDA) 临床诊断标准。VaD 组 32 例, 其中男 14 例, 女 18 例, 平均年龄 (76.04 $\pm$ 8.29) 岁, 均符合 NINDS/AIREN 血管性痴呆诊断标准。对照组 31 例, 其中男 15 例, 女 16 例, 平均年龄为 (74.38 $\pm$ 3.73) 岁, 年龄与 AD 组和 VaD 组相匹配, 并排除脑血管疾病、认知功能障碍等。

1.2 实验方法 抽取清晨空腹静脉血三管, 每管 3 mL, 置于肝素抗凝管中摇匀, 于 4℃ 冰箱冷藏, 1 h 内离心提取血浆。采用 AXSYM 化学发光仪测定 FOL 和 VitB₁₂ 水平, 主要运用光辐射原理, 根据 FOL 和 VitB₁₂ 在化学发光反应中某一时刻的发光总量来确定其在反应中相应的组分含量, 试剂盒由美国雅培公司提供。采用 OLYMPUS 全自动生化仪测定 ChE 和 Hcy 水平, 主要运用分光光度法原理测量其在反应中的含量, 试剂盒分别由东瓯津码和四川迈克公司提供。

1.3 统计学方法 全部数据均表示为 $\bar{x} \pm s$, 用 SPSS11.0 统计软件包完成。组间比较采用 t 检验, 相关性分析采用 Bivariate 分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MMSE 得分 各组研究对象的 MMSE 得分如表 1 所示。由表 1 可以看出, 对照组 MMSE 得分正常, 无认知功能损

* 基金项目: 重庆市卫生局课题资助项目 (06-2-186)。

害;AD 组和 VaD 组患者 MMSE 评分显示两者认知功能均有明显损害 ($P<0.01$),但两者之间差异无统计学意义 ($P>0.05$),符合纳入试验标准。

表 1 研究对象的 MMSE 得分情况

项目	对照组	AD 组	VaD 组
MMSE 得分	28.23±1.10	14.7±3.83*	13.45±3.89*

与对照组比较,* : $P<0.01$ 。

2.2 血浆 Hcy、FOL、VitB₁₂、ChE 测定 各组血浆的 Hcy、

表 2 血浆 Hcy、FOL、VitB₁₂、ChE 测定结果

组别	Hcy(μmol/L)	FOL(ng/mL)	VitB ₁₂ (pg/mL)	ChE(U/L)
对照组	6.88±4.27	24.45±6.03	889.52±278.01	8 682.38±2 001.80
AD 组	16.10±5.26*	10.65±5.39*	393.80±159.50*	7 246.50±907.37*
VaD 组	16.86±7.39*	11.02±6.86*	298.64±79.79*#	8 461.54±2 193.41#

与对照组比较,* : $P<0.01$;与 AD 组比较,# : $P<0.05$ 。

2.3 血浆 Hcy 水平与患者认知功能的关系 患者 MMSE 得分越低,表明患者认知功能损害程度越重。通过患者血浆 Hcy 水平与 MMSE 得分的相关性分析发现,Hcy 水平同 AD 患者 MMSE 得分呈负相关($r=-0.732$, $P<0.01$),差异有统计学意义。Hcy 水平同 VaD 患者 MMSE 得分也呈负相关($r=-0.744$, $P<0.01$),差异有统计学意义。

3 讨 论

Hcy 是一种含硫氨基酸,它是人体内必需氨基酸——甲硫氨酸代谢过程中的一个重要中间产物。研究表明,Hcy 具有直接引起血管内皮损害,促进氧化低密度脂蛋白形成、血小板聚集等作用而促进动脉粥样硬化的发生,是引起心脑血管疾病的独立危险因素^[2-3]。Quadri 等^[4]发现 AD 和 VaD 与 Hcy 浓度升高、FOL 浓度降低有明显相关性,高 Hcy 血症患者发生 AD 或其他痴呆的危险性是正常者的 3 倍以上,并且认为血浆中 Hcy 的浓度同 MMSE 得分呈负相关,是早期认知功能减退的危险因素。蔡志友等^[5]认为高浓度 Hcy 参与了 VaD 的发生,其水平升高不仅是脑梗死发病的危险因素,也是 VaD 的直接因素。本研究所得结果与上述文献资料报道结果一致,AD 和 VaD 患者血浆中 Hcy 水平明显升高;且 Hcy 水平的升高程度与患者的 MMSE 得分呈负相关,即痴呆患者认知功能损害程度越重,其血浆中 Hcy 水平越高。表明测定血浆中 Hcy 水平有助于临床诊断 AD 和 VaD。AD 和 VaD 患者之间 Hcy 水平无显著性差异,说明高 Hcy 血症是痴呆发病的一个重要危险因素,但并不是区分痴呆类型的特异性指标。

Hcy 的代谢需要通过 FOL 和 VitB₁₂ 作为辅助因子和协同底物,完成甲基化后生成蛋氨酸,从而完成蛋氨酸循环。Seshadri 等^[6-7]研究发现血浆中 Hcy 水平在痴呆发病以前就已升高,升高到 2 倍以上就可认为是发展为 AD 的危险因素,Hcy 的升高与亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因的 T/T 基因型有关,同时还检测到 AD 患者血清中 FOL 水平下降。Malouf 等^[8]也认为体内 FOL、VitB₁₂ 不足可以引起血浆 Hcy 水平增高,从而促进认知障碍的发生。Clarke 等^[9]研究发现 AD 患者血浆 Hcy 浓度显著增高,而血浆 FOL 浓度明显低于对照组,且组织学确诊 AD 患者血清 VitB₁₂ 浓度显著降低。文献资料^[10-12]表明,AD 患者的 FOL 和 VitB₁₂ 水平较正常人群显著降

FOL、VitB₁₂、ChE 测定结果如表 2 所示。由表 2 可以看出,AD 组和 VaD 组血浆中 Hcy 水平较对照组均明显升高 ($P<0.01$),但 AD 组和 VaD 组之间无明显差异;AD 和 VaD 患者血浆中 FOL 和 VitB₁₂ 较对照组均明显下降 ($P<0.01$),并且 VaD 患者 VitB₁₂ 水平较 AD 患者下降更为明显 ($P<0.05$),但两者之间 FOL 下降水平无明显差异;AD 患者血浆中 ChE 较对照组明显下降 ($P<0.01$),与 VaD 比较亦显著下降 ($P<0.05$),而 VaD 患者与对照组比较却无明显差异 ($P>0.05$)。

低,提示 FOL 和 VitB₁₂ 的缺乏与 AD 相关。同时 FOL 和 VitB₁₂ 缺乏导致 Hcy 升高,引起血管内皮细胞氧化性损害,加速血管壁的损伤,从而增加缺血性脑卒中的危险性。Hcy 升高与脑梗死的发生、发展密切相关,高 Hcy 水平可以提示老年人再发脑梗死。本研究亦发现 AD 和 VaD 患者血浆中 FOL 和 VitB₁₂ 较正常对照明显下降,表明低水平 FOL 和 VitB₁₂ 参与了认知功能损害的发生发展过程。由于 FOL 和 VitB₁₂ 缺乏可导致 Hcy 代谢途径发生障碍,使得 Hcy 浓度升高,故可以通过补充 FOL 和 VitB₁₂ 降低血浆中 Hcy 浓度,改善痴呆患者的临床症状。

AD 患者早期出现胆碱能神经元减少,致使乙酰胆碱水平在大脑认知相关区域下降,造成记忆、学习等认知功能障碍^[13]。Bernhardi 等^[14]认为 ChE 可作为临床痴呆发生前,早期认知功能损害患者的鉴别诊断标志物。但目前对于 VaD 患者是否也具有与 AD 患者相似的胆碱能损伤和胆碱酯酶活性下降还存在争论。Roman^[15]认为 VaD 亦存在胆碱能异常,对 VaD 和 AD 患者运用胆碱酯酶抑制剂治疗后,可以提高其认知、行为和日常生活能力。VaD 患者胆碱能缺乏原因可能是前脑基底部胆碱能区域对高动脉压非常敏感的穿通动脉缺血引起,或者是胆碱能神经元投射区域的基底神经节或白质缺血损伤所致。肖雁等^[16]研究发现 VaD 患者血浆乙酰胆碱酯酶活性明显下降,而丁酰胆碱酯酶活性与对照组比较无显著差异。但也有相反报道,徐书雯等^[17]发现 AD 和 VaD 患者血浆胆碱酯酶浓度与正常对照比较无显著差异,他们认为血浆胆碱酯酶水平不能准确反映脑脊液的胆碱酯酶水平。本研究所得结果表明,AD 患者血浆中 ChE 明显下降,与对照组比较差异有显著性;而 VaD 血浆中 ChE 浓度也有所下降,但与对照组比较无显著差异。虽然 ChE 水平不能完全代表乙酰 ChE 水平,但无疑血浆中 ChE 水平下降或许能为临床诊断 AD 提供一定的支持依据。鉴于本研究样本量偏小,血浆 ChE 水平同 VaD 的关系以及测定血浆 ChE 水平对诊断 VaD 的作用尚需进一步研究。

参考文献:

[1] Leifer BP. Early diagnosis of Alzheimer's disease;clinical

- and economic benefits[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2003, 51(5): 281.
- [2] Koning AB, Werstuck GH, Zhou J, et al. Hyperhomocysteinemia and its role in the development of atherosclerosis[J]. *Clin Biochem*, 2003, 3(6): 431.
- [3] Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, et al. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction[J]. *Brain*, 2004, 127(Pt1): 212.
- [4] Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, et al. Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia[J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 80(1): 114.
- [5] 蔡志友, 晏勇, 晏宁, 等. 血管性痴呆高脂血症患者血清 Hcy 与 hs-CRP 临床研究[J]. *中国老年学杂志*, 2009, 29(10): 1231.
- [6] Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(7): 476.
- [7] Religa D, Styczynska M, Peplonska B, et al. Homocysteine, apolipoprotein E and methylenetetrahydrofolate reductase in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2003, 16(2): 64.
- [8] Malouf M, Grimley EJ, Areosa SA. Folic acid with or without vitamin B₁₂ for cognition and dementia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, 36(4): 4514.
- [9] Clarke R, Smith AD, Jobst KA, et al. Folate, Vitamin B₁₂, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer's disease[J]. *Arch Neurol*, 1998, 55(11): 1449.
- [10] 李广强, 王小洁, 元小冬, 等. 阿尔茨海默病患者血脂、维生素 B₁₂、叶酸和同型半胱氨酸检测的临床意义[J]. *山东医药*, 2008, 48(46): 62.
- [11] 丁国峰, 毛艳化, 石斗飞, 等. 老年高血压并缺血性脑卒中患者血浆同型半胱氨酸变化的临床意义[J]. *山东医药*, 2006, 46(1): 31.
- [12] 黄瑛, 周培毅, 张璧, 等. 老年正常人与脑梗死患者血浆同型半胱氨酸水平的比较[J]. *广东医学*, 2004, 25(9): 1084.
- [13] 赵瑾, 王延江, 张涛, 等. 安理申治疗阿尔茨海默病的临床研究[J]. *重庆医学*, 2008, 37(7): 716.
- [14] Bernhardt R, Alarcon R, Mezzano D, et al. Blood cells cholinesterase activity in early stage Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2005, 19(4): 204.
- [15] Roman GC. Cholinergic dysfunction in vascular dementia[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2005, 7(1): 18.
- [16] 肖雁, 张蓝江, 齐晓岚, 等. 血管性痴呆患者血中胆碱酯酶活性及神经型尼古丁受体 mRNA 表达水平变化[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2008, 25(4): 394.
- [17] 徐书雯, 饶丽芬, 叶瑞繁, 等. 老年性痴呆患者血浆胆碱酯酶及脂类的变化[J]. *中国实用内科杂志*, 2002, 22(9): 549.
- (收稿日期: 2009-08-03 修回日期: 2009-11-16)
-
- (上接第 1529 页)
- reactive status in pulmonary tuberculosis[J]. *Indian J Med Res*, 2000, 112: 86.
- [9] Bellamy R, Ruwende C, McAdam KP, et al. Mannose binding protein deficiency is not associated with malaria, hepatitis B carriage nor tuberculosis in Africans[J]. *QJM*, 1998, 91: 13.
- [10] Selvaraj P, Narayanan PR, Reetha AM. Association of functional mutant homozygotes of the mannose binding protein gene with susceptibility to pulmonary tuberculosis in Indian[J]. *Tuber Lung Dis*, 1999, 74: 221.
- [11] Soborg C, Madsen HO, Andersen AB, et al. Mannose-binding lectin polymorphisms in clinical tuberculosis[J]. *J Infect Dis*, 2003, 188: 777.
- [12] Liu W, Cao WC, Zhang CY, et al. VDR and NRAMP1 gene polymorphisms in susceptibility to pulmonary tuberculosis among the Chinese Han population; a case-control study[J]. *INT J Tuberc Lung Dis*, 2004, 8: 428.
- [13] 陈雪融, 冯玉麟, 马巧, 等. 维生素 D 受体基因多态性与中国藏族结核病的关联研究[J]. *四川大学学报*, 2006, 37(6): 847.
- [14] Rook GA, Steele J, Fraher L, et al. Vitamin D₃, gamma interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes[J]. *Immunology*, 1986, 57: 159.
- [15] Bornman L, Campbell SJ, Fielding K, et al. Vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in West Africa; a case-control and family study[J]. *Infect Dis*, 2004, 190: 1631.
- [16] Roth DE, Soto G, Arenas F, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and response to treatment of pulmonary tuberculosis[J]. *Infect Dis*, 2004, 190: 920.
- [17] Selvaraj P, Narayanan PR, Reetha AM. Association of vitamin D receptor genotypes with the susceptibility to pulmonary tuberculosis in female patients[J]. *Indian J Med Res*, 2000, 111: 172.
- [18] Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London; a case-control study[J]. *Lancet*, 2000, 355: 618.
- (收稿日期: 2009-09-03 修回日期: 2009-11-10)