

# 血浆同型半胱氨酸水平与血管性认知损害及海马体积的相关性研究\*

庄爱霞,曾庆宏,张毅,金刚,温江涛,姜建东

(连云港市第二人民医院神经内科 222006)

**[摘要]** **目的** 探讨高同型半胱氨酸(Hcy)血症与海马体积及血管性认知功能损害的相关性。**方法** 采用病例对照研究,纳入脑梗死患者 194 例,所入选患者均测定血浆 Hcy 浓度,用磁共振三维测量方法测量海马体积,采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)进行认知测定,根据血浆 Hcy 水平分为正常 Hcy 组(血浆 Hcy<15 μmol/L,49 例);Hcy 轻度升高组(血浆 Hcy 16~30 μmol/L,78 例);Hcy 中重度升高组(血浆 Hcy 31~100 μmol/L,52 例);Hcy 重度升高组(Hcy>100 μmol/L,15 例)。**结果** 血浆 Hcy 不同水平组间认知功能 MoCA 总分差异有统计学意义( $P<0.05$ ),血浆 Hcy 不同水平组间左、右侧海马体积差异有统计学意义( $P<0.05$ ),血浆 Hcy 水平与认知功能 MoCA 总分呈负相关( $r=-0.504, P<0.05$ ),血浆 Hcy 水平与左、右侧海马体积均呈负相关( $r=-0.472, P<0.05; r=-0.647, P<0.05$ )。左、右侧海马体积均与认知功能 MoCA 总分呈正相关( $r=0.569, P<0.05; r=0.671, P<0.05$ )。**结论** 高 Hcy 血症可能与脑梗死患者的海马体积缩小及认知损害相关。

**[关键词]** 同型半胱氨酸;海马体积;血管性认知损害

**[中图分类号]** R743

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2016)14-1924-03

## Study on correlation between plasma homocysteine level with vascular cognitive impairment and volume of hippocampus\*

Zhuang Aixia, Zeng Qinghong, Zhang Yi, Jin Gang, Wen Jiangtao, Jiang Jiandong

(Department of Neurology, Lianyungang Municipal Second People's Hospital, Lianyungang, Jiangsu 222006, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation between hyperhomocysteinemia with hippocampus volume and vascular cognitive impairment. **Methods** A total of 194 cerebral infarction patients were enrolled by using the case-control study method and detected plasma homocysteine(Hcy) level and hippocampus volume by using magnetic resonance imaging (MRI). The cognitive function was assessed by the Montreal Cognitive Assessment(MoCA). According to the plasma Hcy level the cases were divided into the normal Hcy group:(Hcy<15 μmol/L,49 cases),Hcy light increase group( Hcy 16-30 μmol/L,78 cases),Hcy middle to high increase group(Hcy 31-100 μmol/L,52 cases) and Hcy severe increase group(Hcy>100 μmol/L,15 cases). **Results** There was statistically significant difference in the cognitive function among various groups with different Hcy levels ( $P<0.05$ ),and also the left and right hippocampus volume had statistical difference among various groups with different Hcy levels ( $P<0.05$ );plasma Hcy level was negatively correlated with the cognitive function MoCA total score( $r=-0.504, P<0.05$ ),and negatively correlated with left and right hippocampus volume( $r=-0.472, P<0.05; r=-0.647, P<0.05$ ),and the left and right hippocampus volumes were positively correlated with the cognitive function MoCA total score ( $r=0.569, P<0.05; r=0.671, P<0.05$ ). **Conclusion** Hyperhomocysteinemia may be associated with the hippocampus volume and cognitive impairment in the patients with cerebral infarction.

**[Key words]** homocysteine;hippocampus volume;vascular cognitive impairment

血管性认知损害(vascular cognitive impairment, VCI)是指各种脑血管疾病导致的认知功能下降综合征, VCI 必须有认知功能损害和血管疾病因素,常见危险因素:高血压、糖尿病、高脂血症等。国内研究表明高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)血症是脑血管病独立危险因素<sup>[1]</sup>;国内高 Hcy 血症与血管性认知损害关系有相关综述,但临床研究较少,边缘叶系统特别是海马与记忆有关。本研究目的在于对脑梗死患者进行血浆 Hcy 浓度测定和认知功能评定及大海马体积测量,探讨血浆 Hcy 水平与海马体积及血管性认知损害三者之间关系,探讨高 Hcy 血症是否能引起海马体积改变而引起认知功能损害,为血管性认知损害早期预防提供理论依据。近年来,国际上推出的蒙特利尔认知评估量表(MoCA)敏感性高<sup>[2-3]</sup>,所以本研究采用 MoCA 量表对受试者进行认知测定。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 研究对象为 2012 年 1 月至 2013 年 6 月入本院神经内科的脑梗死患者 194 例,其中正常 Hcy 组:血清 Hcy<15 μmol/L,49 例,男 26 例,女 23 例,平均年龄(62.25±7.25)岁;Hcy 轻度升高组:血清 Hcy 16~30 μmol/L,78 例,男 37 例,女 41 例,平均年龄(64.12±8.34)岁;Hcy 中度升高组:血清 Hcy 31~100 μmol/L,52 例,男 25 例,女 27 例,平均年龄(63.79±5.67)岁;Hcy 重度升高组:Hcy>100 μmol/L,15 例,男 9 例,女 6 例,平均年龄(65.58±8.56)岁。各組间年龄、性别、吸烟、受教育程度比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。纳入标准:(1)所有患者均经头颅 MRI 检查证实为急性期脑梗死患者,发病 1 周之内,脑梗死诊断均符合第四届全国脑血管病会议修订的诊断标准。(2)所有患者均

\* 基金项目:蚌埠医学院科研项目(BY1508)。 作者简介:庄爱霞(1965—),主任医师,本科,主要从事脑血管病研究。

进行血压、血糖、血脂、吸烟等脑卒中危险因素进行登记及生化指标检查。排除标准：(1)头颅 MRI 检查发现关键部位脑梗死(角回、丘脑)、脑叶大面积脑梗死(直径大于或等于 14 cm)及脑白质病变大于脑白质体积 25% 患者，以排除因关键部位梗死及脑白质广泛病变对认知功能的影响；(2)抑郁症，肝肾、功能不全、血液系统疾病、酗酒及恶性肿瘤、多发性硬化症、脑外伤患者。(3)近 3 个月服用叶酸、维生素 B<sub>6</sub>、维生素 B<sub>12</sub> 及抗癫痫等药物患者；(4)排除因视力、听力障碍，严重失语或肢体障碍影响检查者。

1.2 方法

1.2.1 血清学测定 所有患者于入院第 2 日早晨空腹抽取肘静脉血 2~3 mL(用 EDTA 抗凝试管)，半小时之内送检，检测患者空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。Hcy 测定采用北京九强公司提供的同型半胱氨酸试剂盒，采用循环酶法，用 BEK-MAN COUIT-ER CX9PRO 全自动生化分析仪当日测定。

1.2.2 海马体积测量 所有患者双侧海马均进行测量，用西门子 1.5T 磁共振摄片测量海马体积，采用 Pruessner 等<sup>[4]</sup>报道的脑磁共振三维测量方法，首先用西门子 1.5 T 磁共振机对所有对象行 MRI 检查，层厚 1.0 mm，分别行 T1、T2 和质子加权的矢状、水平和冠状位扫描，然后以 T1 加权的冠状位扫描切面作为主要的测量切面，其他种类的扫描切面用于辅助辨认靶结构边界，在动态三维图像上勾画出海马、杏仁核轮廓图，将所得到的图像进行重建，数据存入图像处理工作站(西门子：Syngo MRI workplace VC 20B)，最后用三维体积分析软件(西门子：Volume 应用软件包 VC20-05-P12 版本)对海马结构进行半自动分割分析，自动测算出海马体积(cm<sup>3</sup>)。海马体积的校正采用 Lehericy 等<sup>[5]</sup>使用的方法对海马的体积做了标准化处理，减少了个体差异对测量的影响，本研究中海马体积均采用校正值。

1.2.3 认知功能测试 采用中文版蒙特利尔认知评估量表

(MoCA)检测认知功能，包括视空间与执行功能、命名、注意、语言、抽象、延迟回忆和定向，满分 30 分，评分参照文化程度，受教育年限：≤12 年则得分加 1 分，≥26 分为正常，对所有入组患者认知功能测试均由 2 名神经心理测试的技术员完成。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计学软件进行数据处理，计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示，比较采用方差分析，相关性采用直线回归相关性分析，以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血浆 Hcy 不同水平脑梗死组间一般资料比较 显示性别、年龄、受教育程度、舒张压、FPG、HbA1c、TC、HDL-C、LDL-C、TG 及吸烟等组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )，而高血压病史组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )，见表 1。

2.2 血浆 Hcy 不同水平组间认知功能的比较及血浆 Hcy 水平与认知功能的相关性 MoCA 总分、视空间、注意、语言、延迟回忆及定向力均有差异有统计学意义( $P < 0.05$ )，而命名、抽象组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )见表 2。血浆 Hcy 水平与认知功能 MoCA 总分呈负相关( $r = -0.504, P < 0.05$ )。

2.3 血浆 Hcy 不同水平组间左、右侧海马体积比较 血浆 Hcy 不同水平组间左侧海马体积差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )，右侧海马体积组间差异有统计学意义( $P < 0.01$ )，见表 3。

2.4 血浆 Hcy 水平与海马体积及海马体积与认知功能评分的相关性分析 血浆 Hcy 水平与左侧及右侧海马体积均呈负相关( $r = -0.472, P < 0.05; r = -0.647, P < 0.05$ )。左侧海马体积与 MoCA 总分( $r = 0.569, P < 0.05$ )，及视空间、抽象、延迟回忆、定向力均呈正相关( $P < 0.05$ )，而与命名、注意力及语言无相关性( $P > 0.05$ )。右侧海马体积与 MoCA 总分( $r = 0.671, P < 0.05$ )及视空间、注意、抽象、延迟回忆、定向力均呈正相关性( $P < 0.05$ )，而与命名及语言无相关性( $P > 0.05$ )，见表 4。

表 1 血浆 Hcy 不同水平组间危险因素的比较

危险因素	正常 Hcy 组(n=49)	Hcy 轻度升高组(n=78)	Hcy 中度升高组(n=52)	Hcy 重度升高组(n=15)	F/ $\chi^2$	P
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	66.25 ± 7.25	64.12 ± 8.34	65.79 ± 5.67	63.58 ± 8.56	3.638	>0.05
受教育程度( $\bar{x} \pm s$ , 年)	9.83 ± 5.26	8.99 ± 5.56	9.45 ± 4.05	10.32 ± 4.10	2.283	>0.05
FPG( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	6.06 ± 3.85	6.78 ± 2.96	6.53 ± 3.78	6.96 ± 3.05	2.481	>0.05
HbA1c( $\bar{x} \pm s$ , %)	6.25 ± 1.79	6.58 ± 1.47	6.27 ± 1.89	6.09 ± 1.58	1.545	>0.05
TC( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	4.63 ± 1.06	4.75 ± 1.29	4.95 ± 1.19	4.63 ± 1.65	2.212	>0.05
TG( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.57 ± 1.62	1.85 ± 1.18	1.69 ± 0.95	1.76 ± 1.23	1.093	>0.05
HDL-C( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.08 ± 0.79	1.27 ± 0.69	1.15 ± 0.73	1.33 ± 0.82	1.891	>0.05
LDL-C( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	2.89 ± 0.85	2.91 ± 0.95	2.21 ± 0.84	2.75 ± 0.79	1.034	>0.05
男性[n(%)]	26(53.0)	37(47.4)	25(48.0)	9(60.0)	3.871	>0.05
吸烟[n(%)]	22(44.8)	32(41.0)	21(40.3)	6(46.6)	3.924	>0.05
既往脑卒中[n(%)]	11(22.4)	23(29.4)	19(36.5)	4(26.6)	3.053	>0.05
高血压[n(%)]	12(24.4)	34(38.6)	32(61.5)	11(73.3)	5.941	<0.05
糖尿病[n(%)]	15(30.6)	27(34.6)	19(36.5)	4(26.6)	1.285	>0.05
冠心病[n(%)]	7(14.2)	21(26.9)	15(28.8)	3(20.0)	2.194	>0.05

表 2 血浆 Hcy 不同水平组间认知功能的比较( $\bar{x}\pm s$ )

项目	正常 Hcy 组(n=49)	Hcy 轻度升高组(n=78)	Hcy 中度升高组(n=52)	Hcy 重度升高组(n=15)	F	P
MoCA 总分	24.12±1.45	21.23±1.23	19.23±3.56	14.20±2.26	3.732	<0.05
视空间与执行能力	3.77±0.64	3.15±0.68	2.73±0.61	1.80±0.59	2.714	<0.05
命名	2.13±0.27	2.25±0.34	2.16±0.32	2.03±0.45	1.081	>0.05
注意	3.54±0.63	3.07±0.55	2.48±0.69	2.14±0.57	2.757	<0.05
语言	2.18±0.53	1.84±0.59	1.46±0.67	1.02±0.62	3.910	<0.01
抽象	1.21±0.37	1.06±0.57	0.98±0.69	0.87±0.56	1.914	>0.05
延迟回忆	3.67±0.71	2.34±0.58	1.94±0.57	1.45±0.56	3.795	<0.05
定向	5.49±0.53	4.50±0.60	3.93±0.62	3.15±0.68	3.284	<0.05

表 3 血浆 Hcy 不同水平组间左、右侧海马体积比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	正常 Hcy 组(n=49)	Hcy 轻度升高组(n=78)	Hcy 中度升高组(n=52)	Hcy 重度升高组(n=15)	F	P
左侧海马体积(cm <sup>3</sup> )	4.43±0.49	3.95±0.53	3.18±0.23	2.95±0.34	3.853	<0.05
右侧海马体积(cm <sup>3</sup> )	4.98±0.26	4.09±0.37	2.92±0.42	2.02±0.55	5.123	<0.01

表 4 左、右侧海马体积与认知功能相关性分析

认知量表	左侧海马体积		右侧海马体积	
	r	P	r	P
MoCA 总分	0.569	<0.05	0.671	<0.05
视空间	0.473	<0.05	0.636	<0.05
命名	0.247	>0.05	0.195	>0.05
注意	0.206	>0.05	0.478	<0.05
语言	0.178	>0.05	0.196	>0.05
抽象	0.428	<0.05	0.440	<0.05
延迟回忆	0.395	<0.05	0.515	<0.05
定向	0.439	<0.05	0.759	<0.05

### 3 讨论

近年来, VCI 越来越引起人们的重视, 国外研究已证实高 Hcy 血症是脑血管病独立危险因素<sup>[6]</sup>, 1963 年 Carson 等报道, 同型半胱氨酸尿症可导致儿童智力发育迟滞。本研究显示血浆 Hcy 不同水平组间比较 MoCA 总分显示有显著差异, 除命名、抽象力下降不显著外, 在视空间、注意、语言、延迟回忆及定向能力方面下降显著, 血浆 Hcy 水平与认知功能呈负相关关系, 说明 Hcy 水平升高, 不仅与认知功能障碍的发生有关, 也与认知功能损害的程度有关, 而且损害领域广泛。国外 Haan 等<sup>[7]</sup>研究发现高 Hcy 血症与认知功能损害有关, 其损害的认知领域不仅包括记忆和非文字记忆, 而且包括视空间技能、信息处理速度 等多个领域, 尤其注意执行能力, 本研究结果与国内外研究结果基本一致。

本研究采用 Lehericy 等<sup>[5]</sup>使用的方法对海马的体积做了标准化处理, 减少了个体差异对测量的影响。国外学者结合 MRI 影像学表现及神经心理检测, 认为海马萎缩是诊断 AD 敏感指标, 海马萎缩程度与疾病严重程度有较好相关性。本研究显示血浆 Hcy 不同水平组间左、右侧海马体积差异均有统计学意义, 血浆 Hcy 水平与左、右侧海马体积呈负相关关系,

显示随着血浆 Hcy 水平增高, 大脑的海马体积有萎缩趋势, 尤其右侧海马萎缩更为显著。左右侧海马体积与 MoCA 总分、视空间、抽象、延迟回忆及定向力呈正相关关系, 海马萎缩的程度与认知损害程度有相关性。

通过本研究表明高 Hcy 血症可导致双侧海马萎缩, 引起认知功能损害, 且损害领域广泛, 尤其右侧海马体积改变与认知功能损害关系更密切, 而且血浆 Hcy 水平越高海马萎缩越明显, 认知功能损害越严重。Williams 等<sup>[8]</sup>研究高 Hcy 血症与大脑颞叶中央回研究表明, 在社区人群中海马回宽度与血浆 Hcy 浓度有关, 在排除年龄、性别、血压等其他身体状况指标后, 随着血 Hcy 浓度升高, 海马回宽度明显缩小。Sudha<sup>[9]</sup>研究 Hcy 血症主要通过对血管损伤引起脑血管病变和对神经细胞的直接损害两条途径引起认知功能下降, 研究者认为海马回萎缩是记忆缺损的最重要的原因, 而 Hcy 血症对海马回具有破坏作用, 主要通过 tau 蛋白过度磷酸化、淀粉样蛋白沉积、氧化应激作用、对大脑神经元的直接损伤。通过本研究亦表明合并高 Hcy 血症不仅可导致脑血管病变导致认知功能下降, 同时长期高 Hcy 血症可能引起的海马变性萎缩, 从而引起认知功能下降。

目前仍未有逆转海马萎缩的治疗办法, 但早期给予高 Hcy 血症患者予叶酸, 维生素 B<sub>6</sub> 及维生素 B<sub>12</sub> 可有效降低血浆 Hcy 水平, 可能降低高 Hcy 血症患者缺血性脑血管发生以及减缓海马萎缩, 有助于降低血管性认知损害的发病率或延缓病情进展, 为血管性认知损害的预防和治疗提供一种经济有效方法。

### 参考文献

- [1] 高国栋, 林凯, 黎映兰. 高同型半胱氨酸血症与缺血性脑卒中的关系及成因分析[J]. 南方医科大学学报, 2007, 27(11): 1769-1770.
- [2] Hoops S, Nazem S, Siderowf AD, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease[J]. Neurology, 2009, 73(21): 1738-1745.

能区的联系中断,认知功能信息传递受到影响,从而令记忆功能损害<sup>[11-13]</sup>。以往研究显示焦虑和抑郁等负性情绪可能会影响被试的认知功能<sup>[14]</sup>,故本次研究排除了试验时存在焦虑和抑郁情绪的高血压患者,选取患者是 3 年以上未检测血压变化,更有利于观察血压长期升高对患者记忆功能的影响。今后的研究可采用多种记忆研究方法,并研究记忆损伤程度与血压升高水平之间的相关性,为高血压患者损伤程度及临床干预效果的评定提供有意义的神心理学试验指标。

#### 参考文献

- [1] Montalescot G,Sechtem U,Achenbach S,et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease;the task force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology [J]. *Eur Heart J*,2013,34(38):2949-3003.
- [2] Gasecki D,Kwarciany M,Nyka W,et al. Hypertension, brain damage and cognitive decline[J]. *Curr Hypertens Rep*,2013,15(6):547-558.
- [3] 尹良爽,李泽爱,庞良俊,等.美沙酮维持治疗对男性患者工作记忆的影响[J]. *中华医学杂志*,2012,92(7):464-467.
- [4] 张作记.行为医学量表手册[M/CD].北京:中华医学电子音像出版社,2005:223-224.
- [5] Iadecola C. Hypertension and dementia[J]. *Hypertension*,2014,64(1):3-5.
- [6] 高欣,鲍利,于会艳,等.北京某社区老年高血压患者认知功能调查[J]. *中国心血管杂志*,2014,19(3):188-190.
- [7] Köhler S,Baars MA,Spauwen P,et al. Temporal evolu-

tion of cognitive changes in incident hypertension: prospective cohort study across the adult age span[J]. *Hypertension*,2014,63(2):245-251.

- [8] Taylor C,Tillin T,Chaturvedi N,et al. Midlife hypertensive status and cognitive function 20 years later: the Southall and Brent revisited study[J]. *J Am Geriatr Soc*,2013,61(9):1489-1498.
- [9] Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward[J]. *Nat Rev Neurosci*,2003,4(10):829-839.
- [10] Zhao Y,Wu G,Shi H,et al. Relationship between cognitive impairment and apparent diffusion coefficient values from magnetic resonance-diffusion weighted imaging in elderly hypertensive patients[J]. *Clin Interv Aging*,2014,9(9):1223-1231.
- [11] 司翠平,闫中瑞,王海明.高血压与认知功能障碍相关性研究进展[J]. *中华高血压杂志*,2014,22(2):132-135.
- [12] Efimova IY,Efimova NY,Triss SV,et al. Brain perfusion and cognitive function changes in hypertensive patients [J]. *Hypertens Res*,2008,31(4):673-678.
- [13] Semplicini A,Inverso G,Realdi A,et al. Blood pressure control has distinct effects on executive function, attention, memory and markers of cerebrovascular damage[J]. *J Hum Hypertens*,2011,25(2):80-87.
- [14] Paulus MP. Cognitive control in depression and anxiety: out of control? [J]. *Cur Opin in Behav Sci*,2015,1:113-120.

(收稿日期:2015-11-18 修回日期:2016-02-03)

(上接第 1926 页)

- [3] Luis CA,Keegan AP,Mullan M. Cross validation of the Montreal Cognitive Assessment in community dwelling older adults residing in the Southeastern US[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*,2009,24(2):197-201.
- [4] Pruessner JC,Li LM,Serles W,et al. Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories [J]. *Cerebral Cortex*,2000,10(4):433-442.
- [5] Lehéricy S,Baulac M,Chiras J,et al. Amygdalohippocampal Mr volume measurements in the early stages of Alzheimer disease[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*,1994,15(5):929-937.
- [6] Brattstrom LE,Hardebo JE,Hultberg BL. Moderate homocysteinemia—a possible risk factor for arteriosclerotic

cerebrovascular disease [J]. *Stroke*,1985,15(6):1012-1016.

- [7] Haan MN,Miller JW,Aiello AE,et al. Homocystein,B vitamins,and the incidence of dementia and cognitive impairment;results from the Sacramento Area Latino Study on Aging [J]. *Am J Clin Nutr*,2007,85:511-517.
- [8] Williams JH,Pereira EA,Budge MM,et al. Minimal hippocampal width relates to plasma homocysteine in community-dwelling older People[J]. *Age Ageing*,2002,31(6):440-444.
- [9] Sudha S. Elevated plasma homocysteine levels; risk factor or risk marker for the development of dementia and Alzheimer's disease ? [J]. *J Alzheimer Dis*,2006,9:393-398.

(收稿日期:2015-11-18 修回日期:2016-01-06)