

社区脑卒中高危人群同型半胱氨酸水平与认知功能调查

马红妮 颜飞 李再利 邓美英 屈秋民

代表中国阿尔茨海默病及相关疾病协作组

【摘要】 目的 分析脑卒中高危患者血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平与认知功能状态及与认知功能障碍的关系。**方法** 在2012年8—12月西安市雁塔区参加“卫生部脑卒中筛查与防治项目”中发现的脑卒中高危人群测定血浆Hcy浓度。血浆Hcy浓度 $>15\ \mu\text{mol/L}$ 为高Hcy血症,其中 $16\sim 30\ \mu\text{mol/L}$ 为轻度Hcy增高, $\geq 31\ \mu\text{mol/L}$ 为中重度Hcy增高。应用简易精神状态量表(MMSE)评价认知功能,以MMSE得分低于正常分界值作为认知功能障碍的标准。**结果** 共纳入脑卒中高危患者393例,其中男性173例(44.0%),女性220例(56.0%)。血浆Hcy增高220例(56.0%),存在认知功能障碍70例(17.8%)。Hcy增高组与Hcy正常组认知功能障碍发生率的差异无统计学意义(16.8% vs. 19.1%, $P>0.05$)。Hcy轻度增高组与中重度增高组认知功能障碍发生率的差异无统计学意义(17.0% vs. 16.3%, $P>0.05$)。轻度认知功能障碍组与中重度认知功能障碍组血浆Hcy水平的差异无统计学意义[(20.54 ± 16.44) $\mu\text{mol/L}$ vs. (17.71 ± 6.37) $\mu\text{mol/L}$, $P>0.05$]。Spearman秩相关分析显示,MMSE评分与血浆Hcy浓度无相关性($r_s=-0.01$, $P=0.85$)。单因素分析显示,认知功能障碍发生率吸烟组高于非吸烟组(21.3% vs. 7.8%, $P<0.01$),高血压组高于非高血压组(21.7% vs. 8.0%, $P<0.01$),有脑卒中史组高于无脑卒中史组(25.3% vs. 15.4%, $P<0.05$)。逐步非条件logistic回归分析显示,与认知功能障碍相关的因素包括受教育程度($OR=0.90$, 95% $CI: 0.81\sim 0.98$, $P=0.02$)、高血压($OR=1.02$, 95% $CI: 1.01\sim 1.04$, $P=0.01$)和脑卒中史($OR=1.86$, 95% $CI: 1.04\sim 3.33$, $P=0.04$),而血浆Hcy水平未进入回归方程($OR=0.90$, 95% $CI: 0.51\sim 1.58$, $P=0.71$)。**结论** 血浆Hcy水平可能不是认知功能障碍的独立危险因素。

【关键词】 脑卒中筛查; 高同型半胱氨酸血症; 认知功能障碍; 危险因素

Investigation on plasma homocysteine level and cognition in population at high risk for stroke in Xi'an Ma Hongni, Yan Fei, Li Zaili, Deng Meiyang, Qu Qiumin, for China Alzheimer's Disease and Related Diseases Study (CARDS). Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Corresponding author: Qu Qiumin, Email: quqiumin@medmail.com.cn

This work was supported by grants from the Screening and Prevention Program of Stroke Organized by Ministry of Public Health; National Science and Technology Major Project (No. 2012ZX09303-005-002).

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between plasma homocysteine (Hcy) and cognitive impairment so as to provide basis for dementia prevention. **Methods** Subjects at high risk for stroke were selected from the Screening and Prevention Program of Stroke (organized by the Ministry of Health, from August to December, 2012) in Yanta area, Xi'an. Fasting blood was taken from cubital vein to measure Hcy. When $\text{Hcy}>15\ \mu\text{mol/L}$ was defined as hyperhomocysteinemia, Hcy in the range of $16\sim 30\ \mu\text{mol/L}$ was considered mild, $\geq 31\ \mu\text{mol/L}$ as moderate-severe hyperhomocysteinemia. The cognitive function was evaluated by the Mini Mental State Examination (MMSE). MMSE grades under normal value were defined as cognitive impairment. **Results** 393 subjects were randomly recruited, including 173 men (44.0%) and 220 women (56.0%). Number of cases with cognitive impairment was 70 (17.8% of the total subjects), with hyperhomocysteinemia was 220 (56.0% of the total subjects). The prevalence of cognitive impairment did not show significant

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.07.003

基金项目: 卫生部脑卒中筛查与防治项目; 国家科技重大专项(2012ZX09303-005-002)

作者单位: 710061 西安交通大学医学院第一附属医院神经内科

通信作者: 屈秋民, Email: quqiumin@medmail.com.cn

difference with hyperhomocysteinemia or normal Hcy group (16.8% vs. 19.1%, $P>0.05$), neither with mild and moderate-severe hyperhomocysteinemia group (17.0% vs. 16.3%, $P>0.05$). Results from Spearman correlation analysis indicated that there was no correlation between MMSE grades and Hcy ($r_s=-0.01$, $P=0.85$). Prevalence of cognitive impairment in the smoking group was higher than that in the non-smoking group (21.3% vs. 7.8%, $P<0.01$), but higher in hypertension group than that in the normal blood pressure group (21.7% vs. 8.0%, $P<0.01$). In the stroke group, prevalence of cognitive impairment was seen higher than that in the non-stroke group (25.3% vs. 15.4%, $P<0.05$). Based on the results from Binary logistic regression, cognitive impairment appeared to be associated with the levels of education ($OR=0.90$, 95% CI : 0.81–0.98, $P=0.02$), histories of hypertension ($OR=1.02$, 95% CI : 1.01–1.04, $P=0.01$) and stroke ($OR=1.86$, 95% CI : 1.04–3.33, $P=0.04$), but there was no correlation seen between Hcy and cognitive impairment ($OR=0.90$, 95% CI : 0.51–1.58, $P=0.71$).

Conclusion Plasma homocysteine did not seem a risk factor for cognitive impairment.

【Key words】 Stroke screening; Hyperhomocysteinemia; Cognitive impairment; Risk factors

高同型半胱氨酸(Hcy)血症作为心脑血管病的危险因素已受到普遍关注^[1],但高Hcy血症与认知功能障碍的关系仍存在争论^[2]。为此,本研究调查西安市脑卒中高危患者血浆Hcy水平与认知功能状况,探讨血浆Hcy水平与认知功能障碍的关系。

对象与方法

1. 研究对象:采用2012年8—12月西安市雁塔区4个社区“卫生部脑卒中筛查与防治项目”中发现的脑卒中高危患者,诊断按卫生部制订的“脑卒中高危人群标准”^[3],即具有3项及以上脑血管病主要危险因素或既往有脑卒中/短暂性脑缺血发作(TIA)病史,年龄 ≥ 40 岁,选取能配合认知功能测查,并自愿参加本研究者。

2. 研究方法:全部研究对象由西安交通大学医学院第一附属医院神经内科经过统一培训的研究生进行面对面问卷调查,登记一般信息(年龄、性别、婚姻状况、文化程度、职业、收入水平)、生活方式(膳食习惯、烟酒嗜好、体育锻炼)、既往疾病史(脑卒中、TIA、高血压病、冠心病、糖尿病、血脂异常)、脑卒中家族史等,进行全身体格检查和神经系统检查,同时进行简易智能状态量表(MMSE)测查以评估认知功能,以MMSE得分低于分界值,即MMSE分值为文盲 ≤ 17 分,小学文化程度 ≤ 20 分,中学及以上文化程度 ≤ 24 分^[4],作为认知功能障碍的标准。

全部研究对象晨空腹采集肘静脉血,由西安交通大学医学院第一附属医院检验科采用循环酶法测定血浆Hcy浓度,正常值范围为5~15 $\mu\text{mol/L}$, $> 15 \mu\text{mol/L}$ 为高Hcy血症。高Hcy血症分级参照美国心脏病协会制定的标准^[5],即16~30 $\mu\text{mol/L}$ 为轻度Hcy增高, $\geq 31 \mu\text{mol/L}$ 为中、重度Hcy增高。

3. 统计学分析:所有资料经检查、核对无误后采用双录入法使用EpiData 3.1软件建立数据库,使用

SPSS 19.0统计软件进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验,多因素分析采用非条件logistic回归,MMSE评分与血浆Hcy浓度的相关分析采用Spearman秩相关分析。所有检验水准取 $P<0.05$ 。

结 果

1. 一般特征:共入选脑卒中高危患者393例,其中男性173例(44.0%),女性220例(56.0%);年龄42~85岁,平均(63.7 \pm 8.2)岁;文化程度分别为文盲17例(4.3%)、小学64例(16.3%)、初中173例(44.0%)、高中或中专94例(23.9%)、大学或大专及以上45例(11.5%);有吸烟史和饮酒史分别为291例(74.0%)和77例(19.6%);肥胖159例(40.5%),缺乏锻炼30例(7.6%);患高血压病281例(71.5%)、糖尿病101例(25.7%)、冠心病120例(30.5%)、血脂异常152例(38.7%)、颈动脉粥样硬化248例(63.1%);有脑卒中病史95例(24.2%)、TIA史50例(12.7%);有脑卒中家族史123例(31.3%)。

2. 脑卒中高危患者认知功能障碍发生率:393例中符合认知功能障碍诊断标准70例(17.8%),其中MMSE得分21~24分的轻度认知功能障碍46例(65.7%),MMSE评分 ≤ 20 分的中重度认知功能障碍24例(34.3%);男性和女性认知功能障碍发生率的差异无统计学意义($P>0.05$),不同年龄组认知功能障碍发生率的差异也无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 393例脑卒中高危患者认知障碍发生率的性别和年龄分布

分组	例数	认知功能障碍	χ^2 值	P 值
性别	男性	27(15.6)	1.03	0.31
	女性	43(19.5)		
年龄(岁)	<60	18(14.3)	2.05	0.15
	60~	35(20.7)		
	≥ 70	17(17.3)		

注:括号外数据为例数,括号内数据为发生率(%)

3. 认知功能障碍与血浆 Hcy 增高的关系:393 例中血浆 Hcy 增高 220 例(56.0%),其中认知功能障碍 37 例(16.8%);血浆 Hcy 增高组与正常组认知功能障碍发生率的差异无统计学意义,血浆 Hcy 轻度增高组与中重度增高组认知功能障碍发生率的差异也无统计学意义(表 2)。

表 2 393 例脑卒中高危患者血浆 Hcy 水平与认知功能障碍发生率的关系

Hcy 水平分组	例数	认知功能障碍	χ^2 值	P 值
正常组	173	33(19.1)	0.34	0.56
增高组	220	37(16.8)		
轻度增高组	171	29(17.0)	0.01	0.92
中重度增高组	49	8(16.3)		

注:同表 1

轻度认知功能障碍组血浆 Hcy 水平为(20.54 ± 16.44)μmol/L,中重度认知功能障碍组血浆 Hcy 为(17.71 ± 6.37)μmol/L,两组差异无统计学意义($Z = -0.51, P > 0.05$)。以 MMSE 评分与血浆 Hcy 浓度进行 Spearman 秩相关分析显示,MMSE 评分与血浆 Hcy 浓度无相关性($r_s = -0.01, P = 0.85$)。在高 Hcy 血症组,MMSE 评分与 Hcy 水平无相关性($r_s = 0.15, P = 0.23$);认知功能障碍组 MMSE 评分与 Hcy 水平也无相关性($r_s = -0.15, P = 0.23$)。

4. 影响认知功能障碍的因素:对可能影响认知功能的因素进行单因素分析发现,认知功能障碍发生率吸烟组高于非吸烟组,高血压组高于非高血压组,有脑卒中史组高于无脑卒中史组,而其他组间认知功能障碍发生率的差异无统计学意义(表 3)。

以是否存在认知功能障碍为自变量,单因素分析差异有统计学意义的因素(吸烟、高血压病、脑卒中史)以及公认的痴呆危险因素(受教育程度、年龄、性别)为因变量,采用向前逐步法进行非条件 logistic 回归分析,结果显示教育程度、高血压和脑卒中史是认知功能障碍的独立危险因素,而血浆 Hcy 水平不是认知功能障碍的独立危险因素(表 4)。

讨 论

高 Hcy 血症被认为是心脑血管病的独立危险因素^[1],而心脑血管病危险因素及脑卒中又是认知功能障碍的危险因素^[6]。因此,Hcy 水平与认知功能障碍的关系备受关注,但是目前关于高 Hcy 血症与认知功能障碍的关系尚不明确。有研究发现血浆 Hcy 水平增高显著增加痴呆及阿尔茨海默病的风险^[7-9],且血浆 Hcy 水平与 MMSE 评分呈负相关,高 Hcy 水平可以预测正常认知功能向痴呆的转化^[10,11]。国内

表 3 影响认知功能障碍的单因素分析

变 量	例数	认知功能障碍	χ^2 值	P 值	
吸烟	有	291	62(21.3)	9.35	0.00
	无	102	8(7.8)		
饮酒	有	77	8(10.4)	3.60	0.06
	无	316	62(19.6)		
肥胖	有	159	22(13.8)	2.88	0.09
	无	234	48(20.5)		
缺乏锻炼	有	30	7(23.3)	0.68	0.41
	无	363	63(17.4)		
高血压病	有	281	61(21.7)	10.23	0.00
	无	112	9(8.0)		
糖尿病	有	101	20(19.8)	0.37	0.54
	无	292	50(17.1)		
冠心病	有	120	19(15.8)	0.46	0.50
	无	273	51(18.7)		
血脂异常	有	152	30(19.7)	0.63	0.43
	无	241	40(16.6)		
脑卒中史	有	95	24(25.3)	4.75	0.03
	无	298	46(15.4)		
TIA 史	有	50	12(24.0)	1.50	0.22
	无	343	58(16.9)		
脑卒中家族史	有	123	23(18.7)	0.10	0.76
	无	270	47(17.4)		
高血压家族史	有	244	46(18.9)	0.48	0.50
	无	149	24(16.1)		
糖尿病家族史	有	72	13(18.1)	0.00	0.95
	无	321	57(17.8)		
冠心病家族史	有	86	14(16.3)	0.18	0.67
	无	307	56(18.2)		
颈动脉粥样硬化	有	248	47(19.0)	0.60	0.44
	无	145	23(15.9)		

注:同表 1

表 4 影响认知功能障碍的 logistic 逐步回归分析

变量	β	s_e	Wald χ^2 值	OR 值(95%CI)	P 值
受教育程度	-0.12	0.05	5.40	0.90(0.81 ~ 0.98)	0.02
高血压病	0.02	0.01	7.48	1.02(1.01 ~ 1.04)	0.01
脑卒中史	0.72	0.33	4.68	1.86(1.04 ~ 3.33)	0.04
血浆 Hcy 水平	-0.18	0.31	0.34	0.90(0.51 ~ 1.58)	0.71
常量	-3.62	1.28	8.05	0.03	0.01

也有相同的研究报告^[12,13]。队列研究显示^[14],高 Hcy 血症要先于痴呆,并非痴呆后营养不良的结果。高 Hcy 血症引起认知功能障碍的机制可能涉及多个方面^[15],与 Hcy 的血管毒性或神经毒性作用有关,包括高 Hcy 血症可导致动脉粥样硬化,动脉粥样硬化可使认知功能下降;高 Hcy 血症可促进氧自由基和过氧化物生成,引起血管内皮细胞损伤和毒性作用,诱导海马神经元凋亡,促进 β 淀粉样变性及谷氨酸的神经细胞毒性作用;更高水平的 Hcy 可通过激活 N-甲基-D-天门冬氨酸受体而具有神经细胞毒性,从而导致海马神经元死亡,导致认知障碍发生。但是也有研究发现高 Hcy 与痴呆无关^[16]。一项对 1 249 例

老年人为期18个月的观察研究发现^[17],高Hcy血症与痴呆无关;对于正常人或认知功能障碍患者补充维生素B和叶酸也不能延缓认知功能的衰退^[18,19]。因此,关于高Hcy血症与认知功能障碍的关系仍存在争论^[20]。

本研究选择社区脑卒中筛查发现的高危患者为研究对象,其认知功能障碍患病率(16.8%)及高Hcy血症患病率(56.0%)均较高,容易发现高Hcy血症与认知功能障碍的关系。由于脑卒中高危患者常合并其他血管病危险因素(如高血压等),可能影响血浆Hcy水平与认知功能障碍的关系。为此研究中采用单因素分析和多因素逐步logistic回归分析,结果未发现血浆Hcy水平与MMSE评分相关,也未发现血浆Hcy水平是认知功能障碍的独立危险因素。

研究中还选择国内外最常用的综合评定认知功能的筛查工具量表MMSE^[21]。研究证明^[22],MMSE筛查痴呆具有较高的特异性和敏感性。关于MMSE筛查痴呆的分界值标准国内有多个版本,其中张明园^[4]提出的分值标准(文盲 ≤ 17 分,小学文化程度 ≤ 20 分,中学及以上文化程度 ≤ 24 分),被我国学者广泛接受,其筛查认知功能障碍具有较高的特异性和敏感性,适合社区人群痴呆筛查^[23]。因此,本研究选择该分界值作为判断认知功能障碍的标准,可以准确反映脑卒中高危患者的认知功能障碍状况。

本研究通过对社区脑卒中高危患者认知功能及血浆Hcy水平调查,未发现高Hcy血症是认知功能障碍的独立危险因素。但是由于高Hcy血症作为动脉粥样硬化的独立危险因素已经被大量研究证实,而动脉粥样硬化又与痴呆及阿尔茨海默病密切相关,因此有必要开展更大样本、多中心的临床研究,探讨Hcy与认知功能障碍的关系。

参 考 文 献

- [1] Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease[J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(17): 1149-1155.
- [2] Zhuo JM, Wang H, Praticò D. Is hyperhomocysteinemia an Alzheimer's disease (AD) risk factor, an AD marker, or neither?[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2011, 32(9): 562-571.
- [3] Wang LD. Screening of subjects at high risk for stroke[M]. Beijing: Screening and Prevention Program of Stroke Organized by Ministry of Public Health Press, 2012: 2-4. (in Chinese) 王陇德. 脑卒中高危人群的筛查[M]. 北京: 卫生部脑卒中筛查与防治工程委员会, 2012: 2-4.
- [4] Zhang MY. Psychiatric rating scale manual[M]. Changsha: Hunan Science and Technology Press, 1993: 165-185. (in Chinese) 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙: 湖南科技出版社, 1993: 165-185.
- [5] Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocysteine, diet, and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association [AHA Science Advisory][J]. *Circulation*, 1999, 99(1): 178-182.
- [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 association[J]. *Stroke*, 2011, 42(9): 2672-2713.
- [7] Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Homocysteine and cognitive function in healthy elderly community dwellers in Italy[J]. *Am J Clin Nutr*, 2003, 77(3): 668-673.
- [8] Tassinio M, Campos TF, Guerra RO. Homocysteine (Hcy) and cognitive performance in a population sample of elderly Brazilians[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2009, 48(2): 142-145.
- [9] Allam M, Fahmy E, Elatti SA, et al. Association between total plasma homocysteine level and cognitive functions in elderly Egyptian subjects[J]. *J Neurol Sci*, 2013, 332(1/2): 86-91.
- [10] Blasko I, Jellinger K, Kemmler G, et al. Conversion from cognitive health to mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: prediction by plasma amyloid beta 42, medial temporal lobe atrophy and homocysteine[J]. *Neurobiol Aging*, 2008, 29(1): 1-11.
- [11] 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): 476-483.
- [12] Yang HX, Yin LY, Cui ZJ. Correlation of high homocysteine and cognitive dysfunction in elderly patients[J]. *Clin Focus*, 2011, 26(12): 1026-1032. (in Chinese) 杨昊翔, 尹立勇, 崔志杰. 高同型半胱氨酸血症与老年人认知功能障碍相关性研究[J]. *临床荟萃*, 2011, 26(12): 1026-1032.
- [13] Kong HY, Cheng DM, Pang W, et al. Homocysteine levels and cognitive function scores measured with MMSE and BCAT of middle-aged and elderly subjects in Tianjin city[J]. *J Nutr Health Aging*, 2013, 17(6): 527-532.
- [14] Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM, et al. Circulating biomarkers of cognitive decline and dementia[J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 364(1/2): 91-112.
- [15] Borowczyk K, Shih DM, Jakubowski H. Metabolism and neurotoxicity of homocysteine thiolactone in mice: evidence for a protective role of paraoxonase 1[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 30(2): 225-231.
- [16] Arioğul S, Cankurtaran M, Dağlı N, et al. Vitamin B12, folate, homocysteine and dementia: are they really related?[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2005, 40(2): 139-146.
- [17] Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Elevated plasma homocysteine level is not primarily related to Alzheimer's disease[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2012, 34(2): 121-127.
- [18] Aisen PS, Schneider LS, Sano M, et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2008, 300(15): 1774-1783.
- [19] Balk EM, Raman G, Tatsioni A, et al. Vitamin B6, B12, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials[J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(1): 21-30.
- [20] Seshadri S. Elevated plasma homocysteine levels: risk factor or risk marker for the development of dementia and Alzheimer's disease?[J]. *J Alzheimers Dis*, 2006, 9(4): 393-398.
- [21] Folstein MF. "Mini-Mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. *J Psychiat Res*, 1975, 12(3): 189-198.
- [22] Kahle-Wroblewski K, Corrada MM, Li B, et al. Sensitivity and specificity of the mini-mental state examination for identifying dementia in the oldest-old; the 90+ study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2007, 55(2): 284-289.
- [23] Peng DT, Xu XH, Liu JH, et al. Discussion on application of MMSE for senile dementia patients[J]. *Chin J Neuroimmunol Neurol*, 2005, 12(4): 187-190. (in Chinese) 彭丹涛, 许贤豪, 刘江红, 等. 简易智能精神状态检查量表检测老年期痴呆患者的应用探讨[J]. *中国神经免疫学及神经病学杂志*, 2005, 12(4): 187-190.

(收稿日期: 2014-01-12)

(本文编辑: 张林东)