

文章编号:1003-2754(2020)02-0138-04

阿尔茨海默病患者认知损害与尿酸同型半胱氨酸的相关性研究

潘 亭, 汤其强

摘要: 目的 研究阿尔茨海默病(AD)认知功能损害与血清尿酸(UA)、同型半胱氨酸(Hcy)浓度的相关性。方法 收集2018年9月-2019年6月在安徽省立医院神经内科住院的诊断为很可能AD病例39例,以及年龄、性别及文化程度无显著差异的正常对照22例,两组均测定UA和Hcy浓度,同时应用简易精神状态量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)进行神经心理学测试。结果 病例组MMSE评分(17.54 ± 4.71)、MoCA评分(11.41 ± 4.48)较对照组MMSE评分(27.82 ± 1.84)、MoCA评分(23.27 ± 3.23)分值偏低,两组评分差异具有统计学意义($P < 0.05$)。病例组UA水平(325.16 ± 80.19)、Hcy水平(14.37 ± 7.37)较对照组UA水平(258.47 ± 71.06)、Hcy水平(8.91 ± 2.61)高,两组差异具有统计学意义($P < 0.05$)。通过Pearson相关性分析得出,Hcy水平与MMSE、MoCA得分成负相关($R = -0.490, P < 0.05; R = -0.433, P < 0.05$),UA值与MMSE、MoCA得分成正相关($R = 0.573, P < 0.05; R = 0.624, P < 0.05$)。结论 结果表明,高同型半胱氨酸血症是认知功能损害的危险因素;而UA水平与患者认知功能成正相关,尤其与视空间及执行能力的关系更为密切,因此我们认为尿酸可能是认知功能的保护性因素。

关键词: 阿尔茨海默病; 认知功能; 同型半胱氨酸; 尿酸

中图分类号: R749.1

文献标识码: A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Correlation between cognitive impairment in Alzheimer's disease and uric acid and homocysteine PAN Ting, TANG Qiqiang. (Department of Neurology, Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between cognitive impairment of Alzheimer's disease and serum Uric acid (UA) and Homocysteine (Hcy) concentrations in the patients. **Method** We collected 39 cases of geriatric cognitive impairment hospitalized in the department of neurology of anhui provincial hospital from September 2018 to May 2019, and 22 normal control cases with no significant differences in age, gender and education level, the levels of serum uric acid and homocysteine were measured in both groups, and neuropsychological tests including MMSE and MoCA were conducted. **Results** The MMSE score (17.54 ± 4.71) and MoCA score (11.41 ± 4.48) of the case group were lower than that of the control group MMSE score (27.82 ± 1.84) and MoCA score (23.27 ± 3.23), the difference between the two groups was statistically significant ($t = 9.801, P < 0.05, t = 10.895, P < 0.05$) in the case group, UA was 325.16 ± 80.19 , Hcy was 14.37 ± 7.37 , in the control group, UA was 258.47 ± 71.06 , and Hcy was 8.91 ± 2.61 . The differences between the two groups were statistically significant ($t = -3.246, P < 0.05, Z = 4.316, P < 0.05$); Hcy level was negatively correlated with MMSE and MoCA ($R = -0.490, P < 0.05$). The UA value in the case group was positively correlated with MMSE and MoCA ($R = 0.573, P < 0.05, R = 0.624, P < 0.05$). **Conclusion** Hyperhomocysteine is a risk factor for cognitive impairment, which is positively correlated with cognitive function. UA is positively correlated with patients cognitive function, especially with visual space and executive ability, and uric acid level may be related to the disease process of cognitive impairment.

Key words: Alzheimer's disease; Cognitive function; Homocysteine; Uric acid

我国目前处于老龄化社会,伴随而来的老年性认知功能损害亦日渐增多,阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是最常见的原发性神经退行性病,严重影响患者及家庭的生活质量,增加社会负担^[1],其早期往往因为认知损害较轻,被人们忽略,从而错过早期干预的最佳时期,因此,早期发现并干预其危险因素尤为重要。有文献总结,氧化应激及血管损伤可能参与认知损伤过程^[2]。高尿酸血症

在流行病学研究中被认为是一个独立的心脑血管危险因素^[3]。然而,尿酸(Uric acid, UA)也可以发挥

收稿日期:2019-10-23;修订日期:2020-01-30

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 81573807)

作者单位:(安徽医科大学附属省立医院神经内科,安徽 合肥 230001)

通讯作者:汤其强, E-mail: tqql995@126.com

有益的功能,因为它的抗氧化性能,这可能与神经退行性疾病相关^[4]。有研究表明 UA 水平升高与更好的认知能力和降低痴呆风险有关^[5];亦有数据表明高尿酸血症可能在认知障碍程度的分层中发挥作用^[6]。目前,关于 UA 在影响患者认知功能系统之间的相互作用仍存在争议,研究结果也存在部分矛盾^[4]。同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)被指出与多种心脑血管疾病均存在关系,包括认知功能下降^[7]。本研究旨在探讨血清 UA 和 Hcy 浓度与老年性认知功能损害的关系,以发现 AD 疾病发生发展的影响因素,为其防治提供临床依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2018 年 9 月 - 2019 年 5 月在安徽省立医院神经内科住院的很可能的 AD 患者 39 例,男性 21 例,女性 18 例,平均年龄(64.87 ± 9.17)岁。(1)入组标准:年龄 50 ~ 80 岁,主诉有认知功能下降,并由其家属或陪同者等知情人证实;符合美国神经病学、言语障碍和卒中老年性痴呆和相关疾病学会诊断标准(NINCDS-ADRDA)中的很可能 AD 诊断标准。(2)排除标准:排除血管性认知障碍;其他病因导致的认知障碍(如中枢神经系统创伤、头颅外伤、癫痫、意识障碍、肿瘤、感染、代谢性疾病等);精神心理疾病病史如抑郁、焦虑、精神疾病等;严重听力障碍、视力障碍、配合程度差;严重的偏侧忽视,阅读障碍;肢体运动障碍不能完成神经心理测评。

对照组收集同期我院住院对比年龄、性别及文化程度无明显差异受试者,排除相关疾病及认知评估正常者 22 例,男性 7 例,女性 15 例,平均年龄(65.45 ± 11.61)岁。所有受试者均知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 基线资料采集 收集所有参与患者详细的病史资料,其中包括性别、年龄、受教育程度、高血压病史、糖尿病史及血脂、吸烟饮酒史、神经及精神疾病史、其他各系统疾病病史、服药情况、以及常规、生化等指标,头部 CT 及磁共振等检查结果排除相关疾病。

1.2.2 神经心理学背景测试 完善简易精神状态量表(Mini-mental state examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)、焦虑自评量表(排除焦虑、抑郁患者)等评估(其中 MoCA 表评分:受试者受教育不足 12 y,总得分加一分以校正受教育程度的偏倚),并进行执行功能、命名、计算及注意力、记忆力、语言、定向力等分析。

1.2.3 血清 UA 及 Hcy 测定 所有受试者均与清晨空腹红色普通采血管采集静脉血,室温静置

30 min, 2000 g, 10 min(水平转子离心),取上清;使用德国 Siemens 生化分析仪检测 UA、Hcy、血脂等生化指标。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件对所得数据进行统计学分析,符合正态分布的计量资料比较采用独立样本 *t* 检验,用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布的计量资料用 Mann-Whitney U 非参数检验,定性资料用卡方检验,相关分析用 Pearson 分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 两组对比年龄、性别、文化程度、高血压及糖尿病史差异均无统计学意义;两组血脂(总胆固醇、甘油三脂、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白)比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 1)。

2.2 两组血清 UA 及 Hcy 水平比较 病例组 UA 及 Hcy 水平均明显高于对照组,两组差异具有统计学意义($P < 0.05$)(见表 1)。

2.3 血清 UA 及 Hcy 水平与 MMSE 得分相关分析 病例组 MMSE 评分较对照组 MMSE 分值明显偏低,两组评分差异具有统计学意义($P < 0.05$),通过 Pearson 相关性分析得出,病例组 Hcy 水平与 MMSE 得分成负相关($R = -0.490, P < 0.05$), UA 水平与 MMSE 得分成正相关($R = 0.573, P < 0.05$)(见表 1)。

2.4 血清 UA 及 Hcy 水平与 MoCA 得分相关分析 病例组 MoCA 评分较对照组 MoCA 评分分值偏低,两组评分差异具有统计学意义($P < 0.05$);通过 Pearson 相关性分析得出,病例组 Hcy 水平与 MoCA 得分成负相关($R = -0.433, P < 0.05$), UA 水平与 MoCA 得分成正相关($R = 0.624, P < 0.05$)(见表 1)。

2.5 老年性认知损害特点分析 与对照组相比,患者整体认知水平下降,存在不同维度的认知损伤,通过两组间 MoCA 评分子项目的比较发现,在视空间与执行能力、命名、延迟记忆、计算力与注意力、语言、定向力方面得分均明显低于对照组,尤其是视空间与执行能力,差异均具有统计学意义(见图 1)。

2.6 血清 UA、Hcy 及 MoCA 子项目的相关性分析 综合以上,在病例组中 UA 与 MoCA 成正相关得分,并子项目中与视空间及执行能力、命名、延迟记忆、计算力、语言、定向力等均成正相关,尤其与视空间及执行能力相关程度高,与注意力无明显相关性;而 Hcy 水平与 MoCA 成负相关,并与子项目中视空间及执行能力、命名、注意力、定向力成负相关,并且与注意力相关程度高,与延迟记忆及计算力无明显相关(见表 2)。

表 1 两组间一般资料比较

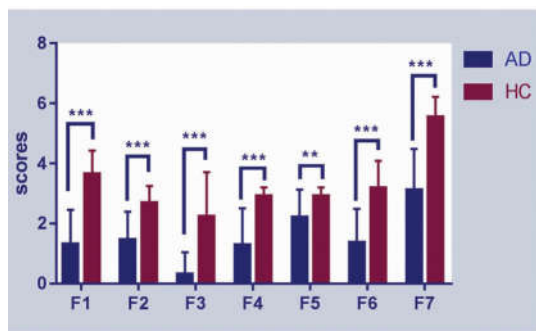
变量	病例组	对照组	t/χ^2 值	P 值
男/女(n)	21/18	7/15	2.748	0.097
年龄(岁)	64.87 ± 9.17	65.45 ± 11.61	0.216	0.83
TC(mmol/L)	4.73 ± 1.03	4.74 ± 1.02	0.039	0.969
TG(mmol/L)	1.56 ± 1.55	1.56 ± 1.55	-0.633	0.527
HDL(mmol/L)	1.12 ± 0.24	1.23 ± 0.30	1.523	0.134
LDL(mmol/L)	2.67 ± 0.83	2.69 ± 0.76	0.078	0.938
高血压(n)	21(53.8%)	11(50%)	0.083	0.773
糖尿病(n)	2(5.1%)	2(5.1%)	2.702	0.100
MMSE(分)	17.54 ± 4.71	27.82 ± 1.84	9.801	0.000***
MoCA(分)	11.41 ± 4.48	23.27 ± 3.23	10.895	0.000***
Hcy	8.91 ± 2.61	14.37 ± 7.37	-4.316	0.000***
UA	258.47 ± 71.06	325.16 ± 80.19	-3.246	0.002**

注: ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

表 2 血清 UA、Hcy 及 MoCA 子项目的相关性分析

组别	视空间及执行	注意	记忆	计算	命名	语言	定向
UA(R)	0.527	0.261	0.473	0.332	0.434	0.431	0.49
(P)	0.001**	0.123	0.002**	0.039*	0.006**	0.006**	0.002**
Hcy(R)	-0.301	-0.57	-0.205	-0.251	-0.345	-0.395	-0.4
(P)	0.028*	0.000***	0.142	0.07	0.012*	0.008**	0.003**

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$



注: F1: 视空间及执行功能; F2: 注意; F3: 记忆; F4: 计算; F5: 命名; F6: 语言; F7: 定向。 ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

图 1 两组间认知损害特点及 MoCA 子项目评分的比较

3 讨论

我们的研究发现, Hcy 水平与认知功能成负相关, 而其作为蛋氨酸代谢产物, 受遗传、饮食、年龄、性别、药物治疗等多种因素的影响, 最常见的代谢方式是维生素 B12 和叶酸促进的甲基化^[8]。既往研究表明, 高水平 Hcy 与认知障碍有关, Hcy 对神经元和血管壁具有毒性作用, 可导致 AD、PD 等神经退行性疾病以及缺血性卒中、冠状动脉疾病、VaD 等血管病^[9,10]。研究结果一致, AD 相比对照组的 Hcy 明显增高, 且与认知功能评分呈负相关, 不同点在于本研究针对认知功能的各领域与 Hcy 进行了相关分

析, 发现高 Hcy 血症与视空间及执行能力、命名、注意力、定向力存在相关性, 尤其与注意力关系更为明显, 故我们认为高 Hcy 血症是 AD 认知损害的危险因素, 其通过对神经元及血管壁的毒性发挥作用。

而 UA 作为一种常见的抗氧化剂, 是过氧自由基、羟基自由基和单线态氧的清除剂, 能抑制过氧亚硝酸盐^[11]分解产生的自由基, 可以螯合铁和铜等金属铁, 并将其转化为反应性较差的形式^[12]。目前的研究表明, 高尿酸可能对 VaD 产生负面影响, 而尿酸可能在 AD 和 PDD 中发挥神经保护作用, 低尿酸血症是加速疾病进展的危险因素。这与我们的研究结果一致: UA 水平与患者认知功能成正相关, 并于项目中与视空间及执行能力、命名、延迟记忆、计算力、语言、定向力等均成正相关, 尤其与视空间及执行能力相关程度高, 故我们认为尿酸在 AD 中起保护作用, 其可能通过抗氧化机制阻止认知功能下降, 而低尿酸血症可能是加速 AD 患者的疾病进展的危险因素, 并且尿酸水平可能与认知障碍的疾病进程有关, 但尚无法确定尿酸水平是认知障碍的原因还是后果, 尿酸在不同类型痴呆中的生理病理作用及其临床预后意义有待进一步研究^[4]。亦有作者认为 UA 具有促氧化作用, UA 既可以减少天然 LDL 的氧化, 也可以增加已经氧化的 LDL 颗粒的氧化, 这取决于过渡金属的存在^[13]。

目前发现 UA 影响认知功能的可能机制为:(1)氧化应激在 AD 的发病机制中起着关键作用,随着 UA 和其他血清抗氧化剂的减少会增加氧化应激^[14]; (2)UA 与 A β 的交互作用:UA 的毒害神经的影响可能通过放大 β -amyloid 参与 AD,尿酸在调节淀粉样蛋白沉积和 AD 组织学方面的作用可能与 sUA 的时间依赖性神经保护作用有关,这种作用可以不同地影响这些受试者的认知风险损害^[2]; (3)炎症、内皮功能障碍和血管损伤:文献表明,UA 水平升高可能与氧化应激引起的炎症反应增加、内皮功能障碍、血管损伤和重构有关,这可以解释某些患者 VaD 风险增加的原因^[15]; (4)饮食、尿酸和痴呆;(5)遗传综合征和认知能力下降:sUA 与认知功能的密切关系也可能与嘌呤代谢的某些遗传异常与神经功能障碍的关系有关^[2]。

系列关于 AD 的研究证实了氧化应激与认知能力下降之间的联系^[6,16,17],2006 年一项对 50 ~ 74 岁社区居民的研究发现,高血清尿酸水平与降低认知障碍的风险有关,UA 可能在与衰老相关的肌肉力量和认知功能下降中发挥保护作用,高循环水平的尿酸有望改善老年人的肌力和认知能力^[18]。我国 2015 年一项研究表明,血清尿酸水平低与多系统萎缩的认知能力较差有关^[19]。

综上,本研究初步表明,在 AD 患者中血清 Hcy 较对照组高,与认知评分成负相关,尤其是与注意力相关性更高;而血清 UA 较对照组低,与认知评分呈正相关,尤其是视空间与执行功能。目前研究结果提示血清尿酸可能根据痴呆的病因以不同的方式调节认知功能,其异质性可能由于研究人群的特点和认知功能障碍评估方法的不同。未来或可通过调整血清 Hcy 及 UA 的含量来延缓认知损害的进程,但尿酸发挥保护作用的范围以及在不同认知障碍疾病进程的作用仍需后期更大的样本量及更全面的设计方案进一步研究,本研究发现血脂水平及高血压等与 AD 无明显相关性,可能与病例组患者服用他汀及调节认知功能等药物或样本量较小有关,并且多数患者具有不同的基础疾病,可能对结果造成偏倚,后期的研究需加以改进。

[参考文献]

- [1] 刘晓霞,陈林.尿酸对认知功能的影响[J].中風與神經疾病雜誌,2016,33(7):666-668.
- [2] Butterfield DA, Halliwell B. Oxidative dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease[J]. Nat Rev Neurosci,2019,20(3):148-160.
- [3] Chang CC, Wu CH, Liu LK, et al. Association between serum uric acid and cardiovascular risk in nonhypertensive and nondiabetic individuals;The Taiwan I-Lan Longitudinal Aging Study [J]. Scientific Reports,2018,8(1):5234-5239.
- [4] Tana C, Ticinesi A, Prati B, et al. Uric acid and cognitive function in older individuals[J]. Nutrients,2018,10(8):1-13.
- [5] Euser SM, Hofman A, Westendorp RGJ, et al. Serum uric acid and cognitive function and dementia[J]. Brain,2008,132(2):377-382.
- [6] Verhaaren BF, Vernooij MW, Dehghan A, et al. The relation of uric acid to brain atrophy and cognition: The Rotterdam Scan Study [J]. Neuroepidemiology,2013,41(1):29-34.
- [7] Ramin A, Ali M, Eric M, et al. Hyperhomocysteinemia and neurologic disorders: a Review [J]. Journal of Clinical Neurology,2014,10(4):281-288.
- [8] Bhatia P, Singh N. Homocysteine excess; delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression [J]. Fundamental & Clinical Pharmacology,2015,29(6):522-528.
- [9] Seshadri S, Shea T. Elevated plasma homocysteine levels: Risk factor or risk marker for the development of dementia and Alzheimer's disease [J]. Journal of Alzheimer's Disease,2006,9(4):393-398.
- [10] Xie Y, Feng H, Peng S, et al. Association of plasma homocysteine, vitamin B12 and folate levels with cognitive function in Parkinson's disease: A meta-analysis [J]. Neuroscience Letters,2017,636:190-195.
- [11] Squadrito GL, Cueto R, Splenser AE, et al. Reaction of uric acid with peroxynitrite and implications for the mechanism of neuroprotection by uric acid [J]. Archives of Biochemistry and Biophysics,2000,376(2):333-337.
- [12] Miura T, Muraoka S, Ogiso T. Inhibitory effect of urate on oxidative damage induced by adriamycin-Fe³⁺ in the presence of H₂O₂ [J]. Research Communications in Chemical Pathology & Pharmacology, 1993,79(79):75-85.
- [13] So A, Thorens B. Uric acid transport and disease [J]. Journal of Clinical Investigation,2010,120(6):1791-1799.
- [14] Mullan K, Cardwell CR, McGuinness B, et al. Plasma antioxidant status in patients with Alzheimer's disease and cognitively intact elderly: A meta-analysis of case-control studies [J]. Journal of Alzheimer's Disease,2018,62(1):305-317.
- [15] Tanaka A, Kawaguchi A, Tomiyama H, et al. Cross-sectional and longitudinal associations between serum uric acid and endothelial function in subjects with treated hypertension [J]. International Journal of Cardiology,2018,9(8):1371-1378.
- [16] Swomley AM, Butterfield DA. Oxidative stress in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: evidence from human data provided by redox proteomics [J]. Archives of Toxicology, 2015, 89(10):1669-1680.
- [17] Matsumura A, Emoto MC, Suzuki S, et al. Evaluation of oxidative stress in the brain of a transgenic mouse model of Alzheimer disease by in vivo electron paramagnetic resonance imaging [J]. Free Radical Biology and Medicine,2015,85:165-173.
- [18] Wu Y, Zhang D, Pang Z, et al. Association of serum uric acid level with muscle strength and cognitive function among Chinese aged 50-74 years [J]. Geriatrics & Gerontology International,2013,13(3):672-677.
- [19] Cao B, Wei QQ, Ou R, et al. Association of serum uric acid level with cognitive function among patients with multiple system atrophy [J]. Journal of the Neurological Sciences,2015,359(1~2):363-366.