

同型半胱氨酸和 C-反应蛋白对阿尔茨海默病与血管性痴呆的鉴别诊断价值

刘旭 韦晓波 廖金池 陈丹 陈兆煜 王青

【摘要】 **目的** 探讨阿尔茨海默病与血管性痴呆患者血浆同型半胱氨酸、血清尿酸和 C-反应蛋白水平的差异。**方法** 分别采用直接化学发光法和酶法检测 56 例阿尔茨海默病和 122 例血管性痴呆患者血浆同型半胱氨酸、血清尿酸和 C-反应蛋白表达水平, 统计分析其表达差异。**结果** 阿尔茨海默病组 [13.41(9.98, 17.77) $\mu\text{mol/L}$] 和血管性痴呆组 [13.00(10.87, 17.13) $\mu\text{mol/L}$] 患者血浆同型半胱氨酸水平高于正常对照组 [9.92(8.26, 12.09) $\mu\text{mol/L}$, 均 $P=0.000$], 阿尔茨海默病患者血清 C-反应蛋白水平 [1.37(0.38, 4.60) mg/L] 低于正常对照组 [4.55(1.55, 8.40) mg/L , $P=0.002$] 和血管性痴呆组 [3.30(1.20, 12.25) mg/L , $P=0.006$]。**结论** 血浆同型半胱氨酸可能是阿尔茨海默病和血管性痴呆的共同危险因素, 改善高同型半胱氨酸血症将有助于延缓痴呆进程; 检测血清 C-反应蛋白水平对二者鉴别诊断亦具有一定临床价值。

【关键词】 阿尔茨海默病; 痴呆, 血管性; 半胱氨酸; 尿酸; C 反应蛋白质

Comparison of plasma homocysteine and serum C-reactive protein in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia

LIU Xu, WEI Xiao-bo, LIAO Jin-chi, CHEN Dan, CHEN Zhao-yu, WANG Qing

Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, Guangdong, China

Corresponding author: WANG Qing (Email: denniswq@yahoo.com)

【Abstract】 **Objective** To study the differences between Alzheimer's disease (AD) and vascular dementia (VaD) in the levels of plasma homocysteine (Hcy), serum uric acid (UA) and serum C-reactive protein (CRP). **Methods** A total of 56 AD patients, 122 VaD patients and 100 healthy controls were enrolled in this study. The levels of plasma Hcy, serum UA and CRP were detected by direct chemiluminescence assay and enzymatic method, and analyzed among 3 groups. **Results** The plasma Hcy levels in AD group [13.41 (9.98, 17.77) $\mu\text{mol/L}$] and VaD group [13.00 (10.87, 17.13) $\mu\text{mol/L}$] were significantly higher than that in control group [9.92 (8.26, 12.09) $\mu\text{mol/L}$; $P=0.000$, for all]. The serum CRP levels in AD group [1.37 (0.38, 4.60) mg/L] were significantly lower than that in control group [4.55 (1.55, 8.40) mg/L , $P=0.002$] and VaD group [3.30 (1.20, 12.25) mg/L , $P=0.006$]. **Conclusions** Plasma homocysteine might be the common risk factor for both AD and VaD, and hyperhomocysteinemia may accelerate the progression of dementia. Detection of C-reactive protein may help to differentiate AD and VaD in clinical practice.

【Key words】 Alzheimer disease; Dementia, vascular; Cysteine; Uric acid; C-reactive protein

This study was supported by National Major Basic Research Development Program of China (973 Project, No. 2011CB51000), National Natural Science Foundation of China (No. 81471291, 81271427) and Scientific Research Foundation of Guangzhou, Guangdong Province (No. 2014J4100210).

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.08.008

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(项目编号: 2011CB51000); 国家自然科学基金资助项目(项目编号: 81471291); 国家自然科学基金资助项目(项目编号: 81271427); 广东省广州市科技计划专项项目(项目编号: 2014J4100210)

作者单位: 510630 广州, 中山大学附属第三医院神经内科

通讯作者: 王青(Email: denniswq@yahoo.com)

痴呆是一种获得性进行性认知功能障碍综合征,根据病因可以分为神经变性病性痴呆[如阿尔茨海默病(AD)]和非神经变性病性痴呆[如血管性痴呆(VaD)]。目前认为,阿尔茨海默病由神经退行性变引起,血管性痴呆则与脑血管病有关,二者病因不同。近年也有研究显示,阿尔茨海默病与血管性痴呆在危险因素方面具有共同之处^[1-3]。鉴于此,我们对两种痴呆类型患者血浆同型半胱氨酸(Hcy)、血清尿酸(UA)和C-反应蛋白(CRP)表达水平进行测定并比较,以期为临床有效控制痴呆危险因素提供参考。

对象与方法

一、研究对象

1. 病例选择 (1)阿尔茨海默病的诊断符合国际疾病分类法-10(ICD-10)中的痴呆标准^[4],以及美国国立神经病学、语言障碍和卒中研究所-阿尔茨海默病及相关疾病协会(NINCDS-ADRDA)中的“很可能(probable)”和“可能(possible)”阿尔茨海默病标准^[5];Hachinski 缺血评分(HIS) < 4分。(2)血管性痴呆的诊断符合 ICD-10 痴呆标准^[6],以及美国国立神经病学与卒中研究所-瑞士神经科学研究国际协会(NINDS-AIREN)标准^[7];既往脑卒中病史且脑卒中前无认知功能障碍;HIS 评分 > 7分。(3)简易智能状态检查量表(MMSE)评分为文盲 ≤ 17分、小学 ≤ 20分,中学 ≤ 22分,大专及以上 ≤ 23分。(4)排除既往曾有严重心、脑、肝、肾或其他系统疾病患者。(5)本研究经中山大学附属第三医院道德伦理委员会审核批准,所有受试者均知情同意并签署知情同意书。

2. 一般资料 选择 2010 年 10 月-2014 年 10 月

在中山大学附属第三医院神经内科住院治疗且符合入组标准的痴呆患者共 178 例,分为阿尔茨海默病组(AD 组)和血管性痴呆组(VaD 组)。(1)AD 组:56 例患者,男性 28 例,女性 28 例;年龄 48~91 岁,平均(68.57 ± 10.84)岁;病程 3~17 年,中位值 6 年;受教育程度 0~16 年,中位值 7 年。(2)VaD 组:122 例患者,男性 68 例,女性 54 例;年龄 45~87 岁,平均(71.43 ± 8.93)岁;病程 1~19 年,中位值 6 年;受教育程度 0~15 年,中位值 7 年。(3)正常对照组:选择同期在我院进行体格检查的健康志愿者 100 例,男性 55 例,女性 45 例;年龄 48~93 岁,平均(71.18 ± 10.77)岁;受教育程度 0~16 年,中位值 8.50 年。各组受试者性别、年龄和受教育程度差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),AD 组与 VaD 组患者病程差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(表 1)。

二、研究方法

1. 实验室检查 所有受试者入组后均空腹采集静脉血 3 ml,于 2515 × *g* 离心 10 min,取上清液,分别采用酶法于 7180-ISE 全自动生化分析仪(日本 Hitachi 公司)检测血清 UA 和 CRP 表达水平,以及直接化学发光法于 ADVIA Centaur CP 全自动化学发光免疫分析系统(德国 Siemens 公司)检测血浆 Hcy 表达水平。

2. 统计分析方法 采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以率(%)或相对数构成比(%)表示,采用 χ^2 检验。呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行单因素方差分析;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,采用 Kruskal-Wallis 秩和检验(H 值),两两比较行 Mann-Whitney U 检验(Z 值)。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

表 1 各组受试者一般资料的比较

Table 1. Comparison of general data among 3 groups

Group	N	Sex [case (%)]		Age ($\bar{x} \pm s$, year)	Duration [$M(P_{25}, P_{75})$, year]	Education [$M(P_{25}, P_{75})$, year]
		Male	Female			
Control	100	55 (55.00)	45 (45.00)	71.18 ± 10.77	—	8.50 (5.00, 12.00)
AD	56	28 (50.00)	28 (50.00)	68.57 ± 10.84	6.00 (5.00, 8.00)	7.00 (5.00, 11.00)
VaD	122	68 (55.74)	54 (44.26)	71.43 ± 8.93	6.00 (4.00, 8.00)	7.00 (4.00, 10.00)
Statistical value		0.539		1.695	-0.921	3.117
<i>P</i> value		0.764		0.186	0.357	0.210

χ^2 test for comparison of sex, ANOVA for comparison of age, and Kruskal-Wallis test for comparison of others. AD, Alzheimer's disease, 阿尔茨海默病; VaD, vascular dementia, 血管性痴呆

表 2 各组受试者血浆同型半胱氨酸、血清尿酸和 C-反应蛋白表达水平的比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

Table 2. Comparison of Hcy, UA and CRP levels among 3 groups [$M(P_{25}, P_{75})$]

Group	N	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	UA ($\mu\text{mol/L}$)	CRP (mg/L)
Control (1)	100	9.92 (8.26, 12.09)	346.50 (288.00, 418.50)	4.55 (1.55, 8.40)
AD (2)	56	13.41 (9.98, 17.77)	298.00 (248.30, 399.10)	1.37 (0.38, 4.60)
VaD (3)	122	13.00 (10.87, 17.13)	332.00 (267.00, 402.30)	3.30 (1.20, 12.25)
<i>H</i> value		54.657	3.750	10.087
<i>P</i> value		0.000	0.153	0.006

AD, Alzheimer's disease, 阿尔茨海默病; VaD, vascular dementia, 血管性痴呆; Hcy, homocysteine, 同型半胱氨酸; UA, uric acid, 尿酸; CRP, C-reactive protein, C-反应蛋白

表 3 各组受试者血浆同型半胱氨酸和血清 C-反应蛋白表达水平的两两比较

Table 3. Paired comparison of the levels of Hcy and CRP among 3 groups

Paired comparison	Hcy		CRP	
	<i>Z</i> value	<i>P</i> value	<i>Z</i> value	<i>P</i> value
(1) : (2)	1304.000	0.000	1617.000	0.002
(1) : (3)	2617.500	0.000	5236.000	0.705
(2) : (3)	3063.000	0.987	1831.500	0.006

Hcy, homocysteine, 同型半胱氨酸; CRP, C-reactive protein, C-反应蛋白

结 果

AD 组和 VaD 组患者血浆 Hcy 水平高于正常对照组 (均 $P = 0.000$); 而 AD 组与 VaD 组之间差异无统计学意义 ($P = 0.987$; 表 2, 3)。3 组患者血清 UA 水平比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.153$, 表 2)。血清 CRP 水平比较, AD 组低于正常对照组和 VaD 组 ($P = 0.002, 0.006$); 而正常对照组与 VaD 组之间差异无统计学意义 ($P = 0.705$; 表 2, 3)。

讨 论

一般认为, 阿尔茨海默病和血管性痴呆是病因不同的两种痴呆类型, 故二者临床特征也不尽一致。前者主要是由神经退行性变引起, 表现为持续性进行性记忆、言语、视空间能力障碍和人格改变; 后者则与脑血管病有关, 表现呈“阶梯”样进展的执行功能和认知功能障碍, 影响日常生活活动能力。近年研究显示, 某些心脑血管病危险因素同时也是阿尔茨海默病危险因素, 疾病早期同样具有内皮功能障碍和内皮细胞损伤的发病机制^[8-12]。

同型半胱氨酸是甲硫氨酸去甲基后形成的含硫氨基酸, 与脑血管病的发病密切相关^[13-15], 并与阿尔茨海默病存在关联性^[16-21], 有学者认为, 可能与同型半胱氨酸致 DNA 损伤造成细胞凋亡和对兴奋性毒性敏感性较高有关^[21]。本研究结果显示, 无论是阿尔茨海默病或血管性痴呆患者, 其血浆同型半胱氨酸水平均高于正常对照者。一方面, 证实高同型半胱氨酸血症是二者的共同危险因素, 提示这两种痴呆类型在某些发病机制方面可能具有共同性; 另一方面, 为临床治疗和预防痴呆提供新的思路, 从降低血浆同型半胱氨酸水平着手, 可能有助于延缓阿尔茨海默病和血管性痴呆病情进展。

尿酸是嘌呤代谢之终末产物, 已有多项研究证实, 高尿酸血症与氧化应激、缺血性卒中具有关联性^[22-24], 其次亦可能与阿尔茨海默病相关。另有研究显示, 血清尿酸具有神经保护作用, 有助于改善认知功能^[25]。在本研究中, 3 组受试者血清尿酸水平差异无统计学意义, 提示尿酸可能因不同作用机制而对认知功能产生损害或保护作用, 故整体作用不甚明了; 此外, 可能与本研究病例数相对较小有关, 尚待进一步扩大样本量进行前瞻性研究以明确血清尿酸与痴呆间的相关性。

血清 C-反应蛋白是一项重要的炎症反应生物学标志物, 其表达升高提示机体存在炎症反应。研究显示, C-反应蛋白表达水平升高与动脉粥样硬化和脑血管病具有关联性^[26-27], 因此可能与血管性痴呆相关, 但也有研究显示, 二者无关联性^[28-29]。本研究结果显示, AD 组患者血清 C-反应蛋白水平低于 VaD 组, 与既往研究结果相一致; 而 AD 组患者血清 C-反应蛋白水平低于正常对照组的结论则缺乏既往研究的支持。究其原因, 一方面, 目前有关炎症反应在阿尔茨海默病发病过程中的作用机制尚未阐明; 另一方面, 尚不能完全排除患者同时罹患其他炎症 (如呼吸道感染等) 致 C-反应蛋白水平升高的可能, 故对研究结果产生干扰。

综上所述, 阿尔茨海默病和血管性痴呆可能具有某些相似的发病机制, 但总体上二者仍属于两种不同病因导致的痴呆, 因此, 在临床诊断与治疗中既有共性也存在差异。改善高同型半胱氨酸血症可能有助于改善痴呆患者病情和延缓病程, 检测血清 C-反应蛋白等炎症反应标志物对阿尔茨海默病和血管性痴呆的鉴别诊断可能具有一定参考意义。同时, 对各种痴呆危险因素的研究将有助

于更深入理解痴呆的发病机制,也将更有助于痴呆的临床诊断与治疗。

参 考 文 献

- [1] Kalaria RN, Ballard C. Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 1999, 13 Suppl 3:115-123.
- [2] Malaguarnera M, Ferri R, Bella R, Alagona G, Carnemolla A, Pennisi G. Homocysteine, vitamin B12 and folate in vascular dementia and in Alzheimer disease. *Clin Chem Lab Med*, 2004, 42:1032-1035.
- [3] Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, Zanda E, Forloni G, Tettamanti M, Lucca U. Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia. *Am J Clin Nutr*, 2004, 80:114-122.
- [4] World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization, 1992: 50-51.
- [5] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS - ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 1984, 34:939-944.
- [6] Pohjasvaara T, Mäntylä R, Ylikoski R, Kaste M, Erkinjuntti T. Comparison of different clinical criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS - AIREN, DSM - IV) for the diagnosis of vascular dementia. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke - Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences. Stroke*, 2000, 31:2952-2957.
- [7] Erkinjuntti T. Clinical criteria for vascular dementia: the NINDS-AIREN criteria. *Dementia*, 1994, 5(3/4):189-192.
- [8] Snyder HM, Corriveau RA, Craft S, Faber JE, Greenberg SM, Knopman D, Lamb BT, Montine TJ, Nedergaard M, Schaffer CB, Schneider JA, Wellington C, Wilcock DM, Zipfel GJ, Zlokovic B, Bain LJ, Bosetti F, Galis ZS, Korshetz W, Carrillo MC. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2015, 11:710-717.
- [9] Hayashi S, Sato N, Yamamoto A, Ikegame Y, Nakashima S, Ogihara T, Morishita R. Alzheimer disease-associated peptide, amyloid beta40, inhibits vascular regeneration with induction of endothelial autophagy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29:1909-1915.
- [10] Canobbio I, Abubaker AA, Visconte C, Torti M, Pula G. Role of amyloid peptides in vascular dysfunction and platelet dysregulation in Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9:65.
- [11] Lyros E, Bakogiannis C, Liu Y, Fassbender K. Molecular links between endothelial dysfunction and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*, 2014, 11:18-26.
- [12] Salmina AB, Inzhutova AI, Malinovskaya NA, Petrova MM. Endothelial dysfunction and repair in Alzheimer - type neurodegeneration: neuronal and glial control. *J Alzheimers Dis*, 2010, 22:17-36.
- [13] Lim MH, Cho YI, Jeong SK. Homocysteine and pulsatility index of cerebral arteries. *Stroke*, 2009, 40:3216-3220.
- [14] Sen S, Reddy PL, Grewal RP, Busby M, Chang P, Hinderliter A. Hyperhomocysteinemia is associated with aortic atheroma progression in stroke/TIA patients. *Front Neurol*, 2010, 1:131.
- [15] Kelly PJ, Furie KL. Management and prevention of stroke associated with elevated homocysteine. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2002, 4:363-371.
- [16] Köseoglu E, Karaman Y. Relations between homocysteine, folate and vitamin B12 in vascular dementia and in Alzheimer disease. *Clin Biochem*, 2007, 40:859-863.
- [17] Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 1998, 55:1449-1455.
- [18] Shen L, Ji HF. Associations between homocysteine, folic acid, vitamin B12 and Alzheimer's disease: insights from Meta - analyses. *J Alzheimers Dis*, 2015.[Epub ahead of print]
- [19] Faux NG, Ellis KA, Porter L, Fowler CJ, Laws SM, Martins RN, Pertile KK, Rembach A, Rowe CC, Rumble RL, Szoek C, Taddei K, Taddei T, Trounson BO, Villemagne VL, Ward V, Ames D, Masters CL, Bush AI. Homocysteine, vitamin B12, and folic acid levels in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy elderly: baseline characteristics in subjects of the Australian Imaging Biomarker Lifestyle study. *J Alzheimers Dis*, 2011, 27:909-922.
- [20] Blasko I, Jellinger K, Kemmler G, Krampla W, Jungwirth S, Wichart I, Tragl KH, Fischer P. Conversion from cognitive health to mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: prediction by plasma amyloid beta 42, medial temporal lobe atrophy and homocysteine. *Neurobiol Aging*, 2008, 29:1-11.
- [21] Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2002, 346:476-483.
- [22] Amaro S, Urrea X, Gómez - Choco M, Obach V, Cervera A, Vargas M, Torres F, Rios J, Planas AM, Chamorro A. Uric acid levels are relevant in patients with stroke treated with thrombolysis. *Stroke*, 2011, 42(1 Suppl):28-32.
- [23] Chamorro A, Obach V, Cervera A, Revilla M, Deulofeu R, Aponte JH. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, 2002, 33:1048-1052.
- [24] Dawson J, Walters M. Uric acid and xanthine oxidase: future therapeutic targets in the prevention of cardiovascular disease? *Br J Clin Pharmacol*, 2006, 62:633-644.
- [25] Euser SM, Hofman A, Westendorp RG, Breteler MM. Serum uric acid and cognitive function and dementia. *Brain*, 2009, 132(Pt 2):377-382.
- [26] Rockwood K, Howard K, MacKnight C, Darvesh S. Spectrum of disease in vascular cognitive impairment. *Neuroepidemiology*, 1999, 18:248-254.
- [27] Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, Rifai N. Evaluation of nine automated high - sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem*, 2001, 47:418-425.
- [28] Dik MG, Jonker C, Hack CE, Smit JH, Comijs HC, Eikelenboom P. Serum inflammatory proteins and cognitive decline in older persons. *Neurology*, 2005, 64:1371-1377.
- [29] van Oijen M, Witteman JC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Fibrinogen is associated with an increased risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Stroke*, 2005, 36:2637-2641.

(收稿日期:2015-06-05)