

卒中后抑郁患者的认知功能与血浆同型半胱氨酸水平的关系*

刘 丹¹ 赖学章² 韩永凯¹ 费鹏鸽¹ 张朝辉¹ 穆俊林¹ 李文强¹ 宋景贵^{1,3}

摘要

目的:了解卒中后抑郁患者(PSD)认知功能障碍的发生比例,了解卒中后抑郁患者的认知功能与血浆同型半胱氨酸(Hcy)的关系。

方法:选取卒中后抑郁患者 152 例,脑梗死患者 150 例和正常对照组 140 例作为研究对象,分别抽取空腹静脉血 3ml,离心后分离血浆,用高效液相色谱法(HPLC)测量 Hcy 值,用简易精神状态检查(MMSE)评定各组患者的认知功能,分析认知功能障碍在卒中后抑郁患者中间的发生比例,分析 PSD 患者的认知功能与 Hcy 的关系。

结果:用 MMSE 评定 PSD 组认知功能障碍 89 例(58.55%),脑梗死组认知功能障碍 78 例(52.00%),正常组认知功能障碍 36 例(25.71%),三组 MMSE 总分分别为(17.42 ± 5.20)分、(21.31 ± 2.32)分和(23.37 ± 10.29)分,差异具有显著性($P < 0.05$)。其中在记忆力和注意力计算力方面 PSD 组明显低于脑梗死组和正常对照组。PSD 组 Hcy 水平(23.68 ± 10.29) μmol/L 明显高于脑梗死组(16.31 ± 6.40) μmol/L 和正常组(12.41 ± 4.63) μmol/L,差异具有显著性($P < 0.01$)。Hcy 水平与 PSD 组 MMSE 总分、性别、记忆力和注意力计算力呈负相关,相关系数分别为-1.236、-0.709、-0.680 和-2.064。

结论:卒中后抑郁患者存在认知功能障碍且发生比例较高,Hcy 水平升高可能是 PSD 认知功能障碍的危险因素,其中对 PSD 患者的记忆力和注意力计算力有着较大的影响。

关键词 卒中后抑郁;认知功能;同型半胱氨酸;简易精神状态检查

中图分类号:R749.4 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2013)-01-0047-04

The relationship research between cognitive performance and plasma levels of homocysteine in patients with post-stroke depression/LIU Dan, LAI Xuezhang, HAN Yongkai, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2013, 28(1): 47—50

Abstract

Objective: To understand the incidence rate of cognitive dysfunction in patients with post-stroke depression(PSDI), and the relationship between cognitive function and plasma homocysteine(Hcy) in patients with PSD.

Method: In this study, 152 cases with PSD, 150 cases with cerebral infarction and 140 cases as normal control were observed. In all the subjects plasma homocysteine(Hcy) were measured and the cognitive function of patients were evaluated with MMSE, the incidence rate of cognitive dysfunction in patients with PSD, and the relationship between PSD patients cognitive dysfunction and Hcy were analysed.

Result: MMSE assessment showed in PSD group 89 cases(58.55%) performed cognitive dysfunction, in cerebral infarction group 78 cases (52.00%) revealed cognitive dysfunctions, in normal group 36 cases (25.71%) performed cognitive dysfunction. MMSE total scores of three groups were (17.42 ± 5.20) points, (21.31 ± 2.32) points and (23.25 ± 3.68) points, respectively, difference was significant ($P < 0.05$). The abilities of memory, attention and calculation were significantly lower in PSD group than in cerebral infarction group and normal group.

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.01.011

*基金项目:河南省医学科技攻关项目(200803083, 201003073);新乡医学院 2011 年研究生科研创新支持计划资助项目(YJSCX201121Y)

1 新乡医学院第二附属医院神经内科,河南省新乡市建设中路 388 号,453002; 2 驻马店市中心人民医院神经内科; 3 通讯作者

作者简介:刘丹,女,主治医师;收稿日期:2012-06-26

lation in PSD group were significantly lower than those in cerebral infarction group and normal control group. In PSD group Hcy levels (23.68 ± 10.29) $\mu\text{mol/L}$, were significantly higher than that in cerebral infarction group (16.31 ± 6.40) $\mu\text{mol/L}$ and normal group (12.41 ± 4.63) $\mu\text{mol/L}$, the difference was significant ($P < 0.01$). Hcy level and PSD group MMSE total score, sex, abilities of memory, calculation and attention were negatively correlated and the correlation coefficients were $-1.236, -0.709, -0.680, -2.064$ respectively.

Conclusion: In PSD patients had a higher proportion of cognitive dysfunction. Hcy increasing may be a risk factor for PSD cognitive dysfunction, especially in abilities of memory, calculation and attention.

Author's address Dept. of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Xinxiang, 453002

Key word post-stroke depression; cognitive function; homocysteine; mini-mental state examination

卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是脑卒中患者的常见并发症,它的主要症状为情绪低落、兴趣下降和睡眠障碍,在很大程度上影响患者的认知功能以及原发疾病的康复和转归^[1]。国外调查显示将近30%—50%的脑卒中患者发生抑郁^[2]。卒中后抑郁不但影响了患者的神经功能康复和生存质量,而且增加了家庭负担、社会负担和患者的死亡率^[3]。有研究报道血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)升高是认知功能障碍的独立危险因素^[4],而PSD患者的认知功能与Hcy的关系国内外文献还未见报道,本研究就上述两者的关系进行研究,以期探索PSD及PSD认知功能障碍的又一发病机制,为临床治疗提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2008年5月—2011年12月在新乡医学院第二附属医院住院及门诊病例PSD患者152例,其中男78例,女74例,平均年龄(63.8 ± 5.4)岁,平均病程(34.6 ± 6.7)d;脑梗死组150例,男79例,女71例,平均年龄(66.8 ± 7.6)岁,平均病程(39.9 ± 6.3)d;正常对照组140例,男70例,女70例。平均(61.8 ± 9.2)岁。3组对象在性别、年龄、文化程度及病程标准方面比较,差异均无显著性意义($P > 0.05$),受试者之间无血缘关系。所有入组者均知情同意且符合以下诊断、入组及排除标准。

诊断及入组标准: PSD组和脑梗死组均符合1995年中华医学会第四届全国脑血管病学术会议修订的脑血管病诊断标准中脑梗死诊断,并经过1—2次头颅CT或MRI检查确诊。PSD组诊断还需符合国际疾病分类标准(ICD-10)器质性抑郁障碍诊断标

准,并且经汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24)评分 ≥ 21 分者纳入。入组患者均神志清醒,无严重的智能障碍及言语障碍且能配合量表检查者。

排除标准: PSD患者及脑梗死患者入院前曾用抗抑郁药物及其他影响抑郁量表评分的药物,如抗癫痫药、镇静催眠药、抗胆碱药、服用维生素B₁、B₆、B₁₂、叶酸及接受干扰素治疗者;因聋、哑、失语以及意识障碍而无法配合量表检查者;出血性脑卒中的患者;严重肝肾功能损害、内分泌功能失调、甲状腺疾病等重大疾病者;各类精神疾病。正常对照组入组者为健康体检者,且经临床体检及头颅CT或MRI排除脑卒中。需排除:经临床体检及头颅CT或MRI检查有腔隙性脑梗死者;精神障碍、情感障碍病史及家族史者;汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24)评分 > 8 分者。

1.2 方法

1.2.1 血液标本采集及血浆Hcy检测: 分别采取3组患者静脉血3ml,离心后分离血浆,用HPLC检测血浆Hcy值。

1.2.2 认知功能测定: 入组患者均用简易精神状态检测(mini-mental state examination, MMSE)评价其认知功能。国内标准:因受教育程度不同文盲组(未受学校教育)为17分,小学组(教育年限 ≤ 6)为20分,中学或以上组(教育年限 > 6 年)为24分,低于分界值为认知功能受损。

1.3 统计学分析

统计学分析采用SPSS16.0软件包进行数据处理。计量数据采用均数 $\pm$ 标准差表示,符合正态分布且方差齐的数据两两比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。相关性分析采用一般线性回归的方法,计量资料比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 3组MMSE评分结果比较

PSD组认知功能损伤89例,脑梗死组认知功能损伤78例,认知功能障碍发生比例分别为58.55%和52.00%。两组认知功能损伤发生比例比较差异有显著性意义($P<0.05$)。正常对照组认知功能损伤36例,认知功能损伤发生比例为25.71%。3组认知功能损伤发生比例比较差异具有显著性意义, $P<0.005$ (表1)。

2.2 3组MMSE总分结果比较

表1 3组认知功能损伤情况					
组别	例数	认知功能(例)		损伤率 (%)	χ^2 P
		有损伤	无损伤		
PSD组	152	89	63	58.55	34.565 <0.005
脑梗死组	150	78	72	52.00	
正常组	140	36	104	25.71	

表2 3组MMSE评分结果比较

($\bar{x}\pm s$)

组别	MMSE总分	定向力	注意计算力	语言能力	记忆力
PSD组	17.42 $\pm$ 5.20 ^①	6.85 $\pm$ 0.96 ^②	1.90 $\pm$ 1.70 ^{①②}	6.81 $\pm$ 2.31 ^②	1.86 $\pm$ 0.96 ^{①②}
脑梗死组	21.31 $\pm$ 2.32 ^②	6.99 $\pm$ 1.53 ^②	3.21 $\pm$ 0.34 ^②	7.63 $\pm$ 1.23 ^②	2.39 $\pm$ 0.70 ^②
正常组	23.25 $\pm$ 3.68	7.87 $\pm$ 1.26	4.78 $\pm$ 0.98	7.89 $\pm$ 1.23	2.89 $\pm$ 0.86
F	4.986	1.598	107.483	0.571	18.346
P	0.026	0.204	0.000	0.451	0.000

①与脑梗死组比较 $P<0.05$;②与正常组比较 $P<0.05$

表3 3组Hcy结果比较

($\bar{x}\pm s$)

	PPSD组	脑梗死组	正常组	F	P
HHcy值 ($\mu\text{mol/L}$)	23.37 $\pm$ 10.29 ^{①②}	16.31 $\pm$ 6.40 ^②	12.41 $\pm$ 4.63	51.780	00.000

①与脑梗死组比较 $P<0.05$,②与正常组比较 $P<0.05$ 表4 PSD患者Hcy与认知功能及其他因素的相关分析 (r)

相关因素	β	S.E	T	P	95%CI
年龄	0.145	0.013	96.931	0.000	(1.471,2.908)
性别	-0.709	0.017	14.114	0.000	(1.125,1.185)
文化程度	0.172	0.154	-1.118	0.265	(-0.476,1.180)
记忆力	-0.680	0.963	7.897	0.000	(-1.319,0.265)
注意力	-2.064	1.700	4.345	0.000	(-3.241,0.758)
计算力					
语言能力	0.370	2.309	-0.051	-0.165	(-0.479,0.405)
定向力	0.170	0.962	-0.706	0.447	(0.010,0.670)
MMSE					
总分	-1.236	1.489	4.689	0.000	(-1.438,-0.967)
常量	29.183	3.235	9.020	0.000	(22.816,35.550)

3 讨论

有研究表明,PSD往往伴有不同程度的认知功能障碍,流行病学调查发现,PSD患者认知功能障碍

结果显示,PSD组明显低于脑梗死组和正常对照组, $P<0.05$,差异有显著性意义;注意力计算力和记忆力方面,PSD组和脑梗死组比较, $P<0.05$,与正常组比较, $P<0.01$,差异有显著性意义;定向力和语言能力PSD组和后两组比较, $P>0.05$,差异无显著性意义(表2)。

2.3 3组Hcy结果比较

见表3。3组血浆同型半胱氨酸结果比较,PSD组明显高于脑梗死组和正常对照组, $P<0.05$,脑梗死组高于正常对照组, $P<0.05$ 。

2.4 PSD组Hcy结果和认知功能的相关性分析

见表4。PSD患者血浆同型半胱氨酸值与性别、记忆力、注意力计算力、MMSE总分呈负相关,与文化程度、定向力、语言能力无相关性,与年龄呈正相关,表明年龄大者Hcy数值越高,女性患者、记忆力、注意力计算力差者、MMSE总分低者Hcy数值越高。

的发生比例为48%—61%^[5]不等,并且认知功能障碍与抑郁情绪相互影响,影响脑卒中的康复和转归。有研究认为PSD与认知障碍的发生和发展都具有相关性,PSD患者存在一定的认知功能障碍^[6]。但脑卒中后患者的抑郁情绪与认知障碍发生的先后顺序目前还未见有明确的报道,本研究发现脑梗死与PSD患者均存在一定程度的认知障碍,发生比例分别为52.00%和58.55%,因脑卒中认知障碍发生比例较高,由此推测可能是脑卒中患者的认知障碍导致了抑郁情绪的发生,这需要更进一步的研究证实。Nys GM等^[7]研究发现脑卒中急性期的认知障碍是PSD的重要危险因素,并可引起患者生存质量的下降,早期给予脑卒中患者情绪上的支持和防止认知障碍的发生可以预防抑郁的产生和提高患者的生存质量,有利于患者的康复。简易精神状态检测MMSE是目前国际上通用于患者认知功能的评定工具,是目前国际上最常用、最有影响力、最普及的认知筛查量表,内容简明,简便易行,具有良好的信度

与效度。临床医生由于时间的关系,常常仅检查患者的定向力及计算能力,本研究发现MMSE亚分中记忆力及注意力亦具有代表性。

Hcy水平在正常人体内其生成和清除保持着动态平衡,高Hcy血症产生于任何原因导致的半胱氨酸和蛋氨酸代谢障碍。降低血浆同型半胱氨酸水平可改善老年患者的认知功能障碍^[8-10]。高Hcy血症可导致缺血性脑血管病,目前已证实它是缺血性脑血管病的独立危险因素^[11]。Hcy水平与认知有关^[12],Hcy的过度升高则可导致认知障碍和痴呆的发生。随着年龄的增高Hcy水平呈增高趋势^[13],而Hcy增高,MMSE评分又呈降低趋势,Hcy被认为是认知功能损害的危险因素^[14]。本研究表明Hcy水平与年龄呈正相关,和MMSE评分呈负相关,这和上述研究及Ravaglia G^[14]等的研究一致。高Hcy血症患者在心理学量表评估中视觉记忆力及回忆力的检测结果明显减低^[15],而且血浆同型半胱氨酸水平升高的患者空间记忆能力的评估明显降低^[16],这表明Hcy可能是血管性认知功能障碍的一个独立危险因素^[17],Hcy可能为某一特定认知功能相关的血管性生物学标志物^[18]。本研究结果印证了上述观点。基于Hcy在体内的代谢过程,推断高水平的Hcy能够损伤血管和神经,进一步对认知功能产生损伤,可能的机制如下: Hcy可引起血管内皮增殖,导致血管弹性下降,血流减少,引发中枢神经系统缺血,从而导致血管性疾病的发生;高水平的Hcy本身会增加氧化应激反应和细胞毒作用,过度的氧化应激和细胞毒作用在神经系统造成神经元的损伤,也能直接降低认知功能^[19];高浓度的Hcy过度激活N-甲基-D-天门冬氨酸受体,能引起海马神经递质传导紊乱导致神经元死亡,海马功能下降,而海马是参与认知功能的主要神经结构,由此也会引发患者的学习、记忆等功能损害。因此,Hcy被认为是血管性疾病的敏感的生化指标,其水平与认知障碍的严重程度目前还未见有报道,但已证明其确实是引起认知障碍的危险因素,在今后脑梗死和PSD的治疗和康复中,可以适当关注血Hcy的值。

参考文献

- [1] Bilge C, Kocer E, Kocer A, et al. Depression and functional outcome after stroke: the effect of antidepressant therapy on

- functional recovery[J]. Eur J Phys Rehabil Med, 2008, 44(1): 13—18.
- [2] Paolucci S. Epidemiology and treatment of post-stroke depression[J]. Neuropsych Dis and Treatment, 2008, 4(1):145—154.
- [3] Hackett ML, Carter G, Crimmins D, et al. Improving outcomes after stroke clinical pilot trial protocol[J]. Int J Stroke, 2010, 5(1):52—56.
- [4] Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ et al. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study[J]. Dement Geriatr Cogn Disord. 2006, 21(5-6):275—283.
- [5] 陈君编译. 脑卒中患者自主神经功能评价[J]. 国外医学·物理医学与康复分册, 2003, 23:30.
- [6] Nannetti L, Paci M, Pasquini J, et al. Motor and function recovery in patients with post-stroke depression[J]. Dysabil Rehabil, 2005, 27(4):170—175.
- [7] Nys GM, Zandvoort MJ, van der Worp HB, et al. Early cognitive impairment predicts long-term depressive symptoms and quality of life after stroke[J]. Journal of the Neurological Sciences, 2006, 247:149—156.
- [8] Smith AD, Smith SM, de Jager CA, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial [J]. PLoS ONE, 2010, 5(9):1—10.
- [9] Bernardo A, McCord M, Troen AM et al. Impaired spatial memory in app-overexpressing mice on a homocysteinemia-inducing diet[J]. Neurobiol Aging, 2007, 28:1195—1205.
- [10] Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the facit trial: a randomised, double blind, controlled trial[J]. Lancet, 2007, 369:208—216.
- [11] The Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke[J]. JAMA, 2002, 16: 2015—2022.
- [12] Nys GM, van Zandvoort MJ, van der Worp HB, et al. Early depressive symptoms after stroke: neuropsychological correlates and lesion characteristics[J]. J Neurol Sci, 2005, 228: 27—33.
- [13] Li L, Cao D, Desmond R, et al. Cognitive performance and plasma levels of homocysteine, vitamin B12, folate and lipids in patients with Alzheimer disease[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2008, 26:384—390.
- [14] 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.
- [15] Chin AV, Robinson DJ, O'Connell H, et al. Vascular biomarkers of cognitive performance in a community-based elderly population: the dublin healthy ageing study[J]. Age and Ageing, 2008, 37 (5) : 559—564.
- [16] Kwok T, Lee J, Law CB, et al. A randomized placebo controlled trial of homocysteine lowering to reduce cognitive decline in older demented people[J]. Clinical Nutrition, 2011, 30(3) : 297—302.
- [17] Wolters M, Hickstein M, Flintermann A, et al. Cognitive performance in relation to vitamin status in healthy elderly German women—the effect of 6-month multivitamin supplementation[J]. Prev Med, 2005, 41(1):253—259.
- [18] 丁斌荣, 涂秋云, 王铁群. 血管性认知功能障碍生物学标志物研究进展[J]. Chinese General Practice, 2011, 3(14):816—818.
- [19] De Jager CA, Oulhaj A, Jacoby R, et al. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2012, 27: 592—600.