

血清脂联素水平与轻度认知功能障碍的相关性研究

刘 波,罗文静,张 翼,韦春英,杨 彭,陶 然,刘 军,韩 敏

(广西壮族自治区人民医院神经内科干部病区,广西 南宁 530021)

摘 要:目的 探讨血清脂联素水平与轻度认知功能障碍的相关性及其临床意义。方法 选取 2015 年 7 月~2017 年 7 月在我院神经内科干部病区收治的轻度认知功能障碍患者 45 例作为病例组,体检中心随机选取年龄相匹配的 45 例健康体检者作为对照组,对患者血清脂联素水平进行检测,分析其与轻度认知功能障碍的相关性;并将可能影响认知功能的危险因素如血清脂联素水平、超敏 C 反应蛋白、年龄、吸烟史、糖尿病、高血压、血脂等引入非条件 Logistic 回归分析,判断血清脂联素是否为轻度认知功能障碍的危险因素。结果 轻度认知功能障碍患者血清脂联素水平,低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。经 Logistic 回归分析显示:血清脂联素水平与轻度认知功能障碍呈负相关($r=-0.612, P<0.05$),低血清脂联素水平是轻度认知功能障碍的危险因素;此外超敏 C 反应蛋白升高是轻度认知功能障碍的危险因素。结论 MCI 患者的血清脂联素水平显著减低,hsCRP 水平升高,APN 和 hsCRP 升高可能是轻度认知功能障碍的危险因素。

关键词:脂联素;轻度认知功能障碍;痴呆

中图分类号:R446.1;R749.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.10.003

文章编号:1006-1959(2018)10-0007-04

Correlation between Serum Adiponectin Level and Mild Cognitive Impairment

LIU Bo,LUO Wen-jing,ZHANG Yi,WEI Chun-ying,YANG Peng,TAO Ran,LIU Jun,HAN Min

(Department of Neurology,Cadre's Sick Area,Guangxi Zhuang Autonomous Region People's Hospital,Nanning 530021,Guangxi,China)

Abstract:Objective To investigate the correlation between serum adiponectin level and mild cognitive impairment and its clinical significance.Methods We selected 45 patients with mild cognitive impairment from July 2015 to July 2017 in our department of neurology as the case group.The physical examination center randomly selected age-matched 45 healthy checkers as the control group.The serum adiponectin level of the patient was examined to analyze its correlation with mild cognitive impairment;and the risk factors that may affect cognitive function such as serum adiponectin level,high-sensitivity C-reactive protein,age,smoking history,diabetes,hypertension,and blood lipids were introduced into non-conditional Logistic regression analysis to determine whether serum adiponectin is a risk factor for mild cognitive impairment.Results The serum adiponectin level in patients with mild cognitive impairment was lower than that in healthy controls,the difference was statistically significant ($P<0.01$).Logistic regression analysis showed that there was a negative correlation between serum adiponectin level and mild cognitive impairment ($r=-0.612, P<0.05$),low serum adiponectin level is a risk factor for mild cognitive impairment,and high sensitivity C-reactive protein is a risk factor for mild cognitive impairment.Conclusion Serum adiponectin levels in patients with MCI are significantly reduced,hsCRP levels are elevated, and elevated APN and hsCRP levels may be a risk factor for mild cognitive impairment.

Key words:Adiponectin;Mild cognitive impairment;Dementia

轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)是指患者有记忆或认知损害,但日常生活能力未受明显影响,介于正常老化与早期老年性痴呆之间的一种过渡阶段,部分轻度认知功能障碍患者会发展为痴呆^[1]。现已被认为是“痴呆的前期状态”,也是进行药物干预治疗的最佳阶段。因此,早期发现 MCI 患者,查找可靠的生物学预测指标,对于早期干预 MCI 和延迟或阻止痴呆的发生或发展具有重要意义。但 MCI 的发病机制极为复杂,与多种因素相关。现在这方面的研究已经扩展到 MCI 相关危险

因素,如糖代谢、脂代谢、炎症及高血压等。近年来,有学者在对糖脂代谢异常与认知功能障碍关系的研究中发现脂联素代谢异常是一个重要的因素,并推测脂联素可能是认知功能障碍的保护因子^[2]。目前血清脂联素(APN)与 MCI 之间的关系仍存在争议,且国内关于脂联素水平与轻度认知功能障碍的相关性研究仍较少,结果尚不确切。因此,本研究旨在通过探讨血清 APN 水平与 MCI 的相关性,为预防和干预 MCI 的发生发展提供新的思路,对 MCI 患者的诊治具有重要的理论和临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 7 月~2017 年 7 月在广西壮族自治区人民医院神经内科干部病区收治的轻度认知功能障碍患者 45 例,本次研究经过医院伦理

基金项目:广西壮族自治区卫生厅自筹经费课题(编号:Z2016622)

作者简介:刘波(1985.7-),男,广西南宁人,硕士,主治医师,研究方向:神经变性疾病及脑血管疾病

通讯作者:韩敏(1959.10-),男,广西南宁人,本科,主任医师,研究方向:神经系统疾病诊治

委员会批准。纳入标准:①所有患者符合 MCI 诊断标准 3:患者有主观记忆损害的客观证据,但日常生活能力保持正常;临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)0.5 分。②所有患者自愿参加本次研究,并签署知情同意书。排除标准:①排除有精神病史或合并焦虑、抑郁患者;②排除患有严重心肺肝肾功能障碍、重度内分泌疾病者以及中毒性脑病患者;③排除可引起脑功能障碍的神经系统疾病(如脑血管意外、帕金森病、脑肿瘤、脑外伤等)。共收集 45 例作为病例组,其中男性 27 例,女性 18 例,年龄 60~80 岁,平均年龄(70.21±5.12)岁,病程 1~5 年,平均病程(2.73±0.23)年。同期从我院体检中心随机选取 45 例健康体检者作为对照组,其中男性 25 例,女 20 例,年龄 60~80 岁,平均年龄(69.41±5.30)岁,两组患者一般资料对比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 所有观察对象均进行详细病史收集、临床体格检查、MMSE 量表检查和神经心理测验;对 MMSE 分值低于划界分(文盲≤17 分,小学≤20 分,初中以上文化程度≤24 分)的研究对象进行整体衰退量表等成套的诊断性检查,并由 2 名神经科医生最后做出诊断。

1.2.2 标本采集及检测 所有研究对象空腹抽取肘静脉血 5 ml(EDTA 抗凝),采血后静置 30 min,低温离心(3000 r/min)15 min 取上层血清,置于 -80 °C 冰箱

保存,用于总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等血清指标检测;超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及 APN 测定采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)进行检测,试剂盒由美国 AssayPro 公司提供,批间差异<4.5%、批次差异<6.5%。

1.3 统计学分析 应用 SPSS17.0 统计软件,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料以绝对值或构成比表示,如果计量资料呈正态分布,而且方差齐采用 t 检验,如果计量资料不符合正态分布则采用秩和检验,计数资料以[n(%)]表示,比较采用 χ^2 检验。多因素分析采用非条件 Logistic 回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 两组间人群基本临床资料比较显示:年龄、吸烟、高血压、糖尿病等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),MCI 组患者 MMSE 评分低于正常对照,差异有统计学意义($P<0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组一般资料及血生化指标比较[n(%), $\bar{x}\pm s$]

组别	n	年龄(岁)	吸烟	高血压	糖尿病	MMSE(分)
MCI 组	45	70.21±5.10	23(51.11)	33(73.33)	29(64.44)	21.04±2.85
对照组	45	69.41±5.31	18(40.00)	24(53.33)	20(44.44)	27.35±3.24
统计值		$t=1.37$	$\chi^2=3.88$	$\chi^2=1.12$	$\chi^2=3.63$	$t=5.07$
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

表 2 两组血生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	APN(mg/L)	TC (mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	hs-CRP(mg/L)
MCI 组	45	15.58±1.31	4.97±0.58	1.65±0.63	1.53±0.18	3.03±0.19	12.65±3.71
对照组	45	19.61±1.63	4.83±0.56	1.63±0.79	1.57±0.12	2.43±0.19	9.85±3.88
t		12.91	-1.13	-1.335	1.255	-14.49	-3.50
P		<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

2.2 血生化指标比较 MCI 组患者 LDL-C、APN 水平低于正常对照,差别有统计学意义($P<0.05$)MCI 组患者 hsCRP 水平高于正常对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),两组的血清 TC、TG、HDL-C 水平相差不具有统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 危险因素分析 以是否认知障碍为因变量,将可能影响认知功能的危险因数如血清脂联素及超敏 C 反应蛋白、年龄、吸烟史、糖尿病、高血压、血脂作为自变量,引入 Logistic 回归模型进行非条件 Logistic 分析,最后进入模型的变量为 APN 和 Hs-CRP,结果显示血清 APN 和 hs-CRP 是 MCI 的危险因数($P<$

0.05),结果见表 3。血清脂联素水平与轻度认知功能障碍呈负相关($r=-0.612$, $P<0.05$)。

3 讨论

MCI 是一种认知障碍综合征,其具有进展为痴呆的高度风险。聂晓璐等完成的一项中国轻度认知功能障碍患病率的 Meta 分析的结果显示中国 55 岁以上社区人群 MCI 的患病率为 14.54%。高中宝 5 等研究也发现轻度认知功能障碍的患者每年有 6%~25%转变为阿尔茨海默病(AD),而健康老年人转化为 AD 的比率每年仅 1%~2%^[6,7]。因而对于 MCI 这一特殊阶段的研究有助于辨别痴呆的高危人群,对

于延缓或阻止痴呆的发生、发展,从而提高患者生存质量具有很重要的意义。近年,糖尿病、高血压、高血脂症、颈动脉狭窄、甲状腺功能异常等都是 MCI 的危险因素,但因其发病机制复杂,到目前为止,MCI 的病因仍尚未明确。

脂联素是由脂肪组织特异性分泌的蛋白质,近来研究发现脂联素可能参与中枢神经信号通路控制能量平衡和较高的大脑功能^[9]。它可以通过降低巨噬细胞的吞噬活性和抑制生长因子引起的动脉平滑肌的增殖及转移,刺激血管内皮细胞释放一氧化氮;具有抗糖尿病、抗动脉粥样硬化和抗炎症等作用^[9]。近年来,国内外一些研究发现血清 APN 与 MCI 具有相关性,但结果尚不明确。目前研究发现,APN 可以显著地降低 AD 患者体内的促炎因子水平,也对预防 AD 患者的 β 淀粉样蛋白的神经毒性起重要作用^[10,11]。Kamogawa 等研究发现低脂联素水平与痴呆有关^[12]。Antonio L 和 Teixeira AL 的研究也都发现,轻度认知功能障碍患者的血清脂联素水平降低^[12,13]。此外,Kovacs 等发现在第 3 个月时服用多奈哌齐的 AD 患者的血清脂联素呈上升趋势,第 6 个月时明显升高,同样提示脂联素水平对认知功能障碍有保护作用^[14]。尽管如此,APN 与 MCI 之间的关系仍存在争议。Une 等的研究结果却认为 MCI 患者的血清 APN 水平较正常老年人增高^[15]。此外, Van-Hinbergen 等的研究则推测血清高脂联素水平是患者发生痴呆的危险因素^[16]。本研究结果显示,患者血清 APN 水平低于正常对照组,说明低 APN 与 MCI 的发生有关,Logistic 回归分析显示血清低 APN 水平可能是患者发生轻度认知功能障碍的危险因素,并在轻度认知功能障碍的发病过程中起着重要的作用,与国内外的研究结果基本一致^[12,13,17]。脂联素可能通过改善血脑屏障功能及脑部能量供应、减少 A β 的产生和堆积、细胞保护、抑制神经细胞凋亡等机制来改善认知功能障碍,可用于预测老年人认知功能下降。

hs-CRP 是较 CRP 反应更为敏感的炎性指标,也是机体主要的炎症因子。有研究发现 CRP 与老年斑及神经纤维缠结的形成关系密切,可能在认知功能障碍的发生与发展中起一定作用^[18]。吴霖浦等发现血清 hs-CRP 与 MCI 之间具有相关性^[19]。但 CPR 与 MCI 之间的关系仍存在争议。Schmidt 等研究发现认知功能也可能与 CRP 水平呈负相关^[20]。本研究结果显示,MCI 患者血清 hs-CRP 水平明显升高,Logistic 回归

分析显示血清 Hs-CRP 水平可能是患者发生轻度认知功能障碍的危险因素,这与国内外的相关研究结果一致^[19,21],提示在 MCI 患者血清中存在炎性反应。CRP 可能通过死亡因子信号转导,诱导细胞凋亡,造成缺血区神经元丧失,从而导致认知障碍^[18]。因此,检测 MCI 患者血清 hs-CRP 水平变化可以作为筛查 MCI 的辅助指标。

综上所述,血清 APN、hs-CRP 与 MCI 具有相关性,是 MCI 的危险因素,并在 MCI 的发生发展过程中起重要作用。检测血清 APN、hs-CRP 水平,及早发现 MCI 患者,以利于早期干预,从而改善和延缓轻度认知功能障碍的发生与发展。

参考文献:

- [1] Petersen R C, Negash S. Mild cognitive impairment: an overview[J]. *Cns Spectrums*, 2008, 13(1): 45-53.
- [2] Kamogawa K, Kohara K, Tabara Y, et al. Abdominal Fat, Adipose-Derived Hormones and Mild Cognitive Impairment: The J-SHIP Study [J]. *Dementia & Geriatric Cognitive Disorders*, 2010, 30(5): 432-439.
- [3] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组写作组, 中国阿尔茨海默病协会. 中国痴呆与认知障碍诊治指南: 轻度认知障碍的诊断和治疗 [J]. *中华医学杂志*, 2010, 90 (41): 2887-2893.
- [4] 聂晓璐, 吕晓珍, 卓琳, 等. 2001-2015 年中国轻度认知功能障碍患病率的 Meta 分析[J]. *中华精神科杂志*, 2016, 49(5): 298-306.
- [5] 高中宝, 王伟, 赵杏丽, 等. 老年轻度认知功能损害患者认知水平的随访研究[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(1): 37-39.
- [6] 毕莉珠, 何迎春, 张如富. 轻度认知功能障碍的研究进展[J]. *国际老年医学杂志*, 2010, 31(3): 113-117.
- [7] 王艳平, 翟静波, 朱芳, 等. 太原市社区老年人轻度认知功能障碍向阿尔茨海默病转归三年随访研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2011, 32(2): 105-109.
- [8] Avery P J, Patel S K, Ibrahim I M, et al. Common variation in the adiponectin gene has an effect on systolic blood pressure[J]. *Journal of Human Hypertension*, 2011, 25(12): 719-724.
- [9] 黄言瑾, 陈金水. 脂联素国内外研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2014, 12(2): 234-236.
- [10] Chan K H, Lam K S, Cheng O Y, et al. Adiponectin is protective against oxidative stress induced cytotoxicity in amyloid- β neurotoxicity[J]. *Plos One*, 2012, 7(12): e52354.
- [11] 李远, 章秋, 刘安诺, 等. 血清瘦素/脂联素比值与 2 型糖尿病患者轻度认知功能障碍相关性研究 [J]. *中国全科医学*, 2017, 20(8): 928-933.
- [12] Teixeira A L, Diniz B S, Campos A C, et al. Decreased Levels of Circulating Adiponectin in Mild Cognitive Impairment and

Alzheimer's Disease [J].*Neuromolecular Medicine*,2013,15 (1): 115.

[13]Teixeira A L,Diniz B S,Campos A C,et al.Decreased Levels of Circulating Adiponectin in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease[J].*Neuromolecular Medicine*,2013,15(1):115.

[14]Kovacs J,Pakaski M,Juhasz A,et al.Achetylcholinesterase (AChE)inhibition and serum lipokines in Alzheimer's disease: friend or foe[J].*Neuropsychopharmacol Hung*,2012,14(1):19-27.

[15]Une K,Takei Y A,Tomita N,et al.Adiponectin in plasma and cerebrospinal fluid in MCI and Alzheimer's disease[J]. *European Journal of Neurology*,2011,18(7):1006-1009.

[16]van Himbergen T M,Beiser A S,Ai M,et al.Biomarkers for insulin resistance and inflammation and the risk for all-cause dementia and alzheimer disease:results from the Framingham Heart Study[J].*Archives of Neurology*,2012,69(5):594.

[17]单培彦,孟媛媛,刘爱芬,等.老年代谢综合征患者血清炎症

因子及脂联素水平与轻度认知功能障碍的关系[J].*中华老年医学杂志*,2011,30(5):405-409.

[18]丁彬彬,邓飞飞,徐坚,等.阿尔茨海默病患者血清炎症因子与血凝指标的变化[J].*疑难病杂志*,2017,16(1):32-35.

[19]吴霖浦,陈林坤.腔隙性脑梗死患者同型半胱氨酸及 C 反应蛋白与认知功能障碍相关性研究[J].*内科*,2016,11(3):386-388.

[20]高欣,高超,段春波,等.遗忘型轻度认知功能障碍患者血清炎症因子与氧化还原水平研究[J].*中华老年医学杂志*,2014,33(5):451-453.

[21]钟小兰,张占英,苗海军,等.新疆地区轻度认知障碍与血清高敏 C 反应蛋白、白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6 的相关性[J].*中华神经科杂志*,2013,46(11):763-768.

收稿日期:2018-1-19;修回日期:2018-2-9

编辑/李桦