

VitB12 及叶酸对伴高同型半胱氨酸血症的 AD 患者血清神经递质、细胞因子水平及认知功能的影响

陈晶菁 张利林 张玉林 周敏

【摘要】 目的 探讨 VitB12 及叶酸对伴高同型半胱氨酸血症的阿尔茨海默病(AD)患者血清神经递质、细胞因子水平及认知功能的影响。**方法** 选取 2018 年 2 月 - 2019 年 2 月在本院收治的伴高同型半胱氨酸血症的 AD 患者 90 例为研究对象,并将其随机分为 2 组,即对照组和研究组,各 45 例;对照组采用盐酸多奈哌齐 + 盐酸美金刚进行治疗,研究组采用 VitB12 + 叶酸 + 盐酸多奈哌齐 + 盐酸美金刚治疗;比较 2 组患者治疗后的血清神经递质、细胞因子水平以及认知功能。**结果** 2 组治疗前血清 IFN- γ 、IL-6、VEGF、BDNF 水平比较无明显差异($P>0.05$);2 组治疗后血清 IL-6、IFN- γ 、Hcy 水平与治疗前比较明显降低($P<0.05$),且组间比较有明显差异($P<0.05$);研究组治疗 6 个月后 Hcy 水平较治疗前明显降低($P<0.05$),而对照组则治疗前后无明显变化($P>0.05$),2 组治疗 6 个月后 Hcy 水平比较,有明显差异($P<0.05$)。2 组治疗后血清 BDNF 和 VEGF 水平与治疗前比较明显升高($P<0.05$),且组间比较也有明显差异($P<0.05$)。2 组治疗前血清 5-HT、 β -EP、DA 水平比较无明显差异($P>0.05$);2 组治疗后血清 5-HT、 β -EP、DA 水平与治疗前比较明显升高($P<0.05$),且组间比较有明显差异($P<0.05$)。治疗 6 个月后研究组的认知功能评分明显高于对照组($P<0.05$)。**结论** 采用 VitB12 结合叶酸可以降低伴高同型半胱氨酸血症的 AD 患者的同型半胱氨酸水平,并且还可有效改善患者血清神经递质、细胞因子水平以及认知功能。

【关键词】 维生素 B12 叶酸 同型半胱氨酸 阿尔茨海默病 神经递质 细胞因子 认知功能

【中图分类号】 R742 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2020)03-0362-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.03.018

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)属于一种中枢神经系统退行性疾病,常发生在老年以及老年前期,该疾病主要是以渐进性认知功能障碍为主要临床特征,患者通常会出现记忆衰退、失语、失认、失用、视空间能力受损、计算能力以及抽象思维受损、人格与行为的改变等症状^[1]。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)它属于一种甲硫氨酸中间代谢产物,在人的机体中因甲硫氨酸转换成甲基之后形成,通常有两种途径,一种是通过与巯基氧化相结合,从而形成同型半胱氨酸;另一种是在胱硫醚酶与胱硫醚缩合酶(CBS)的催化下形成同型半胱氨酸,且需 VitB6 的参与,以上两种途径均会增加 AD 发生的风险^[2]。然而,近年来有研究表明叶酸与 VitB12 的缺乏使得 Hcy 代谢受阻和积累与 AD 病程中神经功能的改变有着紧密的联系^[3]。故本研究旨在探讨 VB12 及叶酸对伴高同型半胱氨酸血症的阿尔茨海默病(AD)患者血清神经递质、细胞因子水

平及认知功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 2 月 - 2019 年 2 月在本院收治的伴高同型半胱氨酸血症的阿尔茨海默病(AD)患者 90 例为研究对象,并将其随机分为 2 组,即对照组和研究组;对照组 45 例,其中男 15 例,女 30 例,年龄 60~80 岁,平均年龄(71.62 ± 3.46)岁;症状持续时间 12~35 个月,平均(18.32 ± 2.19)月;18 例合并高血压病,14 例合并糖尿病,13 例有阿尔茨海默家族史;研究组 45 例,其中男 18 例,女 27 例,年龄 60~85 岁,平均年龄(71.87 ± 3.95)岁;症状持续时间 10~36 个月,平均(18.41 ± 2.69)月;20 例合并高血压病,15 例合并糖尿病,10 例有阿尔茨海默家族史。2 组患者的性别、年龄以及症状持续时间等基本资料比较无明显差异($P>0.05$),具有可比性。本研究已通过医院伦理委员会的审核批准。此外,本研究所选的受试对象均知情同意,同时自愿签署

了相关同意书。纳入标准:(1)所有患者均满足美国国立老化研究所制定的诊断标准^[4],并被确诊为 AD 患者;(2)所有患者均是首次诊断,并且无遗传疾病者;(3)Hcy>15 ummol/L。排除标准:(1)伴有脑肿瘤、癫痫等疾病者;(2)伴有脑梗死、脑出血等病史者;(3)伴有内分泌疾病、恶性肿瘤以及传染性疾病者;(4)合并自身免疫性疾病。

1.2 治疗

1.2.1 对照组 给予对照组患者盐酸多奈哌齐+盐酸美金刚片(易倍申)进行治疗,盐酸多奈哌齐首次给予 5 mg/d 口服,1 个月后改为 10 mg/d 口服。盐酸美金刚片第 1 周给予 5 mg/d 口服,第 2~3 周予以 2 次/d,5 mg/次口服,第 4 周予以 2 次/d,10 mg/次口服。3 个月为 1 个疗程,需持续使用 2 个疗程。

1.2.2 研究组 研究组在对照组的基础上给予叶酸及 VitB12 辅助治疗,叶酸口服,5 mg/次,1 次/d; VitB12 口服,500 ug/次,3 次/d,3 个月为 1 个疗程,需持续使用 2 个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 血清神经递质及细胞因子水平检测 于治疗前、治疗 6 个月后抽取患者 5 mL 的清晨空腹肘静脉血,待静置后分离,取其血清进行检测。(1)细胞因子:主要包括脑源性神经营养因子(BDNF)、白细胞介素-6(IL-6)、血管内皮生长因子(VEGF)以及干扰素 γ (IFN- γ)、同型半胱氨酸(Hcy);(2)神经递质:主要包括血清 5-羟色胺(5-HT)、 β -内啡肽(β -EP)、多巴胺(DA)水平,测定使用上海西唐公司所生产的酶联免疫吸附试剂盒,详细操作严格按照试剂盒说明书执行。

1.3.2 认知功能和日常生活能力检测 2 组于治疗前、治疗 6 个月后使用简易智力状态检查量表(MMSE)^[5]、神经精神科问卷(NPI)^[6]以及日常生活能力量表(ADL)^[7]对 2 组患者进行评估。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 25.0,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者的血清细胞因子水平比较

2 组治疗前血清 IFN-r、IL-6、VEGF、BDNF、

Hcy 水平比较无明显差异($P>0.05$);2 组治疗 6 个月后血清 IL-6、IFN-r 与治疗前比较明显降低($P<0.05$),且组间比较有明显差异($P<0.05$);研究组治疗 6 个月后 Hcy 水平与治疗前比较明显降低($P<0.05$),而对照组治疗 6 个月后 Hcy 水平与治疗前比较无明显差异($P>0.05$),但 2 组治疗 6 个月后 Hcy 水平比较有明显差异($P<0.05$)。2 组治疗 6 个月后血清 BDNF 和 VEGF 水平与治疗前比较明显升高($P<0.05$),且组间比较有明显差异($P<0.05$)(表 1)。

表 1 2 组患者的血清细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	时间	研究组 ($n=45$)	对照组 ($n=45$)
BDNF(ug/L)	治疗前	18.70 \pm 2.24	19.02 \pm 2.32
	治疗 6 个月后	32.92 \pm 4.51* Δ	24.50 \pm 3.35*
VEGF(ng/L)	治疗前	103.50 \pm 14.81	102.88 \pm 13.76
	治疗 6 个月后	189.44 \pm 22.34* Δ	141.31 \pm 15.67*
Hcy(ummol/L)	治疗前	24.78 \pm 7.23	25.13 \pm 6.36
	治疗 6 个月后	18.82 \pm 4.25* Δ	22.38 \pm 5.49*
IL-6(ng/L)	治疗前	39.43 \pm 5.28	40.11 \pm 4.97
	治疗 6 个月后	20.32 \pm 3.31* Δ	28.37 \pm 3.56*
IFN- γ (ng/L)	治疗前	69.37 \pm 7.94	69.10 \pm 7.73
	治疗 6 个月后	35.13 \pm 5.31* Δ	48.30 \pm 6.42*

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗 6 个月后比较, $\Delta P<0.05$

2.2 2 组患者血清神经递质水平比较

2 组治疗前血清 5-HT、 β -EP、Da 水平比较无明显差异($P>0.05$),2 组治疗 6 个月后血清 5-HT、 β -EP、DA 水平与治疗前比较明显升高($P<0.05$),且组间比较有明显差异($P<0.05$)(表 2)。

表 2 2 组患者血清神经递质水平比较 ($\bar{x} \pm s$, Pg/L)

指标	时间	研究组 ($n=45$)	对照组 ($n=45$)
5-HT(pg/L)	治疗前	58.68 \pm 6.35	59.74 \pm 6.40
	治疗 6 个月后	90.67 \pm 10.26* Δ	72.85 \pm 8.07*
β -EP	治疗前	10.23 \pm 1.47	10.17 \pm 1.53
	治疗 6 个月后	22.44 \pm 2.19* Δ	16.31 \pm 1.83*
DA(pg/L)	治疗前	93.64 \pm 13.23	94.11 \pm 13.35
	治疗 6 个月后	143.25 \pm 14.89* Δ	118.26 \pm 14.17*

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗 6 个月后比较, $\Delta P<0.05$

2.3 2 组患者的认知功能评分和日常生活能力比较

治疗 6 个月后研究组的认知功能评分和日常生活能力评分均明显高于对照组($P<0.05$)(表 3)。

表 3 2 组患者治疗 6 个月后的认知功能评分和日常生活能力比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	NPI	ADL	MMSE
对照组	45	15.63 ± 1.84	25.94 ± 3.45	17.65 ± 2.16
研究组	45	20.14 ± 3.22 [△]	31.29 ± 4.28 [△]	20.34 ± 2.49 [△]

注:与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

3 讨 论

临床上 AD 患者通常出现记忆力衰退、认知功能下降等症状,同时人格行为能力也会发生变化,因此该疾病会给患者的生活质量带来严重的影响^[8]。治疗 AD 患者通常以盐酸美金刚以及盐酸多奈哌齐为主,它们分别是 N-甲基-D-天冬氨酸(NM-DA)型谷氨酸与乙酰胆碱酯酶的受体,这两种药物可以最大程度地降低 AD 患者在病程过程中的神经功能损伤,可是整体治疗效果并不显著^[9]。同型半胱氨酸代谢异常是 AD 的发病机制之一,叶酸与 VitB12 属于一种辅助因子,可以促进同型半胱氨酸的代谢;当叶酸与 VitB12 水平较低时同型半胱氨酸的代谢就会受阻,同时累积在体内,从而导致高同型半胱氨酸血症的发生,并且诱发神经功能的损伤。根据相关临床研究指出,AD 患者的叶酸与 VitB12 水平下降,而同型半胱氨酸水平上升^[10]。因此,充分补充叶酸与维生素 B12 可以有效改善 AD 患者 Hcy 的代谢过程,但对患者认知功能方面的影响尚未明确。

5-HT、 β -EP、DA 水平为反映神经递质常用指标,可客观评价神经功能。有研究显示,AD 患者血清和脑脊液 5-HT、 β -EP、DA 水平均呈异常低表达,且与疾病严重程度呈显著相关性^[11]。

本研究采用叶酸联合维生素 B12 对伴 Hcy 的 AD 患者进行辅助治疗,进一步探讨 VitB12 及叶酸对 AD 患者同型半胱氨酸代谢异常的改善以及对神经递质、血清细胞因子及认知功能的影响,结果显示 VitB12 及叶酸不仅可以改善患者 Hcy 的代谢,还可以有效改善其认知功能;与此同时还大大提高了患者的日常生活质量。本研究结果表明,研究组的认知功能评分和日常生活能力评分的明显高于对照组($P < 0.05$)。

根据流行病学调查可知,在我国 AD 的患病率为 7%左右,通常 65 岁以上的老年人患病率在发达国家为 3%~7%。阿尔茨海默病的影响因素主要包括膳食因素、低教育程度、吸烟、高血糖、血管病的危险因素、女性的雌激素水平降低、高同型半胱氨酸

以及高胆固醇等。在 AD 的病程中高同型半胱氨酸会对患者的神经功能造成损伤,可以将其分为两方面,一方面是同型半胱氨酸存在一定的促炎活性,可通过增加损伤性细胞因子的分泌,从而导致神经损伤;另一方面是通过大量的累积对神经元造成直接性破坏,降低诸多神经元保护因子的分泌,进而导致神经功能受损。因此,采用 VitB12 及叶酸对同型半胱氨酸代谢异常 AD 患者实施治疗,可以增多保护性细胞因子 BDNF 和 VEGF 的分泌,同时减少损伤性细胞因子 IL6 与 IFN- γ 的分泌。BDNF、VEGF 属于人体内极为关键的保护性细胞因子,BDNF 对神经元的再生、存活以及轴突生长均具有促进作用;VEGF 可以促进血管新生,同时加强神经功能的营养支持,而两种因子水平在 AD 患者体内皆有所下降^[12]。IL6、IFN- γ 均属于一种促炎活性损伤性细胞因子,它们可以促使炎性细胞被激活、迁移、浸润等,进而提高炎性因子的生成率,以此通过炎性因子来损伤患者的神经功能,两种因子水平在 AD 患者体内皆有所升高。故本研究使用 VitB12 及叶酸对同型半胱氨酸代谢异常的 AD 患者进行辅助治疗,不仅可以抑制损伤性炎性细胞因子的分泌,促进保护性细胞因子的生成,提高其生活水平,改善预后。本研究结果提示,治疗 6 个月后研究组 BDNF 与 VEGF 等血清因子水平均高于对照组($P < 0.05$),而 IL-6、IFN-r 等血清因子及 Hcy 水平均低于对照组($P < 0.05$)。

综上所述,采用 VitB12 结合叶酸可以对 AD 患者的同型半胱氨酸代谢异常进行有效改善,并且还可有效改善患者神经递质、血清细胞因子水平以及认知功能。

参 考 文 献

[1] Wang SS,Zhang Z,Zhu TB,et al. Myelin injury in the central nervous system and Alzheimer's disease[J]. Brain Res Bull, 2018,140(37):162-168.

[2] Crous-Bou M,Minguillon C,Gramunt N,et al. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention[J]. Alzheimers Res Ther,2017,9(1):71-74.

[3] 张东亚,杨改清,张晓艺,等. 血清胱抑素 C、同型半胱氨酸、叶酸、尿酸水平与帕金森病认知功能障碍的相关性[J]. 中国老年学杂志,2017,59(3):633-635.

[4] 霍俊婷,宋士萍,李薇,等. 叶酸和维生素 B₁₂辅助治疗对阿尔茨海默病患者认知功能及血清细胞因子、神经递质的影响[J]. 疑难病杂志,2019,18(2):123-126.