

# 阿尔茨海默病精神行为症状与血浆同型半胱氨酸水平关系的研究

于相芬 孙振晓 孙波 王晓

**【摘要】目的** 探讨阿尔茨海默病(AD)精神行为症状(BPSD)与血浆同型半胱氨酸(HCY)水平的关系。**方法** 对符合《精神障碍诊断和统计手册(第4版)》(DSM-IV)诊断标准的102例AD患者及80例对照老年人进行血浆HCY测定,采用神经精神问卷(NPI)对AD患者进行测评,分为伴有BPSD组与不伴BPSD组,分析BPSD与血浆HCY水平的关系。**结果** AD患者血浆HCY水平为(17.47±1.83)μmol/L,高于对照组(13.08±1.90)μmol/L,差异有统计学意义( $t=14.663, P<0.001$ ),伴BPSD组血浆HCY水平(17.48±1.85)μmol/L与不伴BPSD组(17.63±1.60)μmol/L比较,差异无统计学意义( $t=0.299, P>0.05$ )。**结论** 高同型半胱氨酸血症可能参与AD发病机制,而与BPSD的发生无关。

**【关键词】** 阿尔茨海默病;精神行为症状;同型半胱氨酸

中图分类号:R749

文献标识码:A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2015.03.004

## Association between behavioral and psychological symptoms and plasma homocysteine level in patients with Alzheimer's disease

YU Xiang-fen, SUN Zhen-xiao, SUN Bo, WANG Xiao

Linyi Municipal Mental Health Center, Linyi 276005, China

**【Abstract】Objective** To explore the association between Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia(BPSD) of Alzheimer's disease(AD) and plasma homocysteine(HCY) level. **Methods** Plasma homocysteine levels were measured in 102 patients with AD and 80 healthy controls. BPSD of AD was assessed by Neuropsychiatric Inventory(NPI), plasma HCY level was compared between BPSD group and non-BPSD group. **Results** Plasma HCY levels were significantly higher in AD group(17.47±1.83)μmol/L than that in control group(13.08±1.90)μmol/L( $t=14.663, P<0.001$ ). HCY levels had no difference between BPSD group(17.46±1.85)μmol/L and non-BPSD group(17.63±1.60)μmol/L( $t=0.299, P>0.05$ ). **Conclusion** Hyperhomocysteine may take part in the pathogenesis of AD. HCY levels are not correlated to BPSD.

**【Key words】** Alzheimer's disease; Behavioral and psychological symptoms; Homocysteine

同型半胱氨酸(Homocysteine,HCY)是人体内一种含硫氨基酸,HCY代谢依赖的酶缺陷和(或)叶酸及B族维生素缺乏时,可引起高同型半胱氨酸血症(Hyperhomocysteinemia,HHCY),许多研究证实血浆HCY水平升高是动脉粥样硬化性血管病、动、静脉血栓栓塞以及周围血管性疾病的一个重要的独立危险因素<sup>[1]</sup>。近年来,HCY与认知功能障碍及阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)关系的研究日益增多,而有关血浆HCY与AD患者精神行为症状(Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia,BPSD)的关系报道较少。为此,本研究对AD患者BPSD与血浆HCY水平的关系进行了临床对照研究。

### 1 对象与方法

1.1 对象 研究组为2011年1月-2014年6月在临沂市精神卫生中心住院的AD患者。入组标准:①符合美国精神病学会《精神障碍诊断和统计手册(第4版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,Fourth Edition,DSM-IV)AD诊断标准<sup>[2]</sup>。Hachinski缺血指数量表(Hachinski Ischemic Score,HIS)评分≤4分<sup>[3]</sup>;②患者在最近4周内均未使用胆碱酯酶抑制剂、美金刚胺及其他促智药物以及精神药物;③所有患者均进行头颅MRI或CT检查及血常规、血糖、肝及甲状腺功能等实验室检查。排除标准:①路易体痴呆、帕金森病痴呆、额颞叶痴呆及中枢神经系统其他疾患如脑肿瘤、脑炎、癫痫、多发性硬化、正常颅压脑积水等所致痴呆;②代谢及营养

作者单位:276005 山东省临沂市精神卫生中心

通信作者:孙振晓 E-mail:szx.ywk@163.com

缺乏疾病,如甲状腺功能异常、持续性低血糖、维生素 B<sub>12</sub> 缺乏、叶酸缺乏等所致痴呆;③酗酒、药物滥用及其他疾病所致痴呆;④有严重的肢体活动障碍、失语、视听力障碍及其他原因等无法合作者。符合入组排除标准共 102 例。其中男性 49 例(48.04%)、女性 53 例(51.96%);平均年龄(69.72 ± 7.72)岁;平均病程(4.12 ± 3.31)年;发病年龄(65.54 ± 7.68)岁;平均受教育年限(6.21 ± 5.12)年;简易精神状态评定量表(Mini Mental State Examination, MMSE)<sup>[4]</sup>评分(18.89 ± 3.31)分。本研究获得临沂市精神卫生中心医学伦理委员会批准,取得患者监护人的书面知情同意。

对照组为与研究组性别、年龄相匹配的健康体检者,既往均无心脑血管病、糖尿病、慢性肝病、支气管哮喘、慢性阻塞性肺气肿等病史。共 80 例,其中男性 37 例(46.25%)、女性 43 例(53.75%),平均年龄(69.24 ± 7.62)岁,性别构成、年龄与研究组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 1.2 方法

1.2.1 自制一般情况调查表 包括性别、年龄、职业、病程、发病年龄、婚姻状况、受教育年限等。

1.2.2 MMSE<sup>[4]</sup> 包括定向力、瞬时记忆、注意力、短时记忆、语言(命名、复述、听理解、阅读、书写)和视空间觉 6 个因子项,满分 30 分,得分越高表示认知功能越好。

1.2.3 神经精神问卷(Neuropsychiatric Inventory, NPI)<sup>[5]</sup> 由 Cummings 等于 1994 年编制,用于评价痴呆患者 12 个方面的精神行为症状(妄想、幻觉、激越、抑郁、焦虑、欣快、淡漠、脱抑制、易激惹、异常的运动行为、睡眠夜间行为和食欲进食障碍),由知情者根据患者最近 1 个月的表现进行评定,每个症状评分 ≥ 1 分被认为有该症状。

1.2.4 血浆 HCY 水平测定 清晨空腹取静脉血 2mL,用 EDTA 抗凝,充分混匀,在 30 分钟内送化验室,迅速冷却至 4℃,以 50r/min 离心 10 分钟,置于 -70℃ 冰箱冻存待检。使用日立 7180 全自动生化分析仪进行血浆 HCY 水平测定,HCY 检测试剂为宁波美康生物科技股份有限公司生产。

1.3 统计方法 采用 SPSS19.0 软件对数据进行统计分析,计数资料采用四格表  $\chi^2$  检验,计量资料采用成组  $t$  检验。以  $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 两组血浆 HCY 水平比较 102 例 AD 患者血

浆 HCY 为 14 ~ 24  $\mu\text{mol/L}$ ,平均(17.47 ± 1.83)  $\mu\text{mol/L}$ ,80 例正常对照组血浆 HCY 为 10 ~ 18  $\mu\text{mol/L}$ ,平均(13.08 ± 1.90)  $\mu\text{mol/L}$ ,两组比较差异有统计学意义( $t = 14.663$ ,  $P < 0.001$ )。

2.2 伴和不伴 BPSD 的 AD 患者血浆 HCY 水平比较 102 例 AD 患者中,伴 BPSD 者 94 例(92.16%),不伴 BPSD 者 8 例(7.84%)。伴 BPSD 者血浆 HCY 为 14 ~ 24  $\mu\text{mol/L}$ ,平均(17.46 ± 1.85)  $\mu\text{mol/L}$ ,不伴 BPSD 者血浆 HCY 为 15 ~ 20  $\mu\text{mol/L}$ ,平均(17.63 ± 1.60)  $\mu\text{mol/L}$ ,两组比较差异无统计学意义( $t = 0.299$ ,  $P > 0.05$ )。

## 3 讨 论

文献报道,血浆 HCY 是 AD 的独立危险因素<sup>[6]</sup>。国内已有多个研究探讨了 AD 与血浆 HCY 的关系。高平等<sup>[7]</sup>测定 38 例 AD 患者血浆 HCY 水平,并与 30 例对照组老年人进行比较,结果发现,AD 患者血浆 HCY 水平高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。廖伟娇等<sup>[8]</sup>对 66 例 AD 患者与 143 例对照组的研究发现,AD 患者血浆 HCY 水平为(14.72 ± 6.2)  $\mu\text{mol/L}$ ,对照组为(10.9 ± 2.4)  $\mu\text{mol/L}$ ,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。毕胜等<sup>[9]</sup>测定 42 例 AD 患者及 40 例正常老年人血浆 HCY 水平,结果发现,AD 组血浆 HCY 水平为(25.87 ± 5.49)  $\mu\text{mol/L}$ ,对照组为(9.71 ± 2.82)  $\mu\text{mol/L}$ ,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。本研究显示,102 例 AD 患者血浆 HCY 水平为 14 ~ 24  $\mu\text{mol/L}$ ,平均(17.47 ± 1.83)  $\mu\text{mol/L}$ ,80 例正常对照组血浆 HCY 水平为 10 ~ 18  $\mu\text{mol/L}$ ,平均(13.08 ± 1.90)  $\mu\text{mol/L}$ ,两组比较,差异有统计学意义( $t = 14.663$ ,  $P < 0.001$ )。提示,AD 患者血浆 HCY 水平较高,高 HCY 血症可能参与 AD 的发病机制。但高 HCY 血症导致 AD 的病理生理机制未明,可能与下列因素有关<sup>[8]</sup>:①血浆 HCY 通过激活 N-甲基-D-天门冬氨酸受体而具有神经细胞毒性,从而导致神经元死亡;②血浆 HCY 被转化成同型胱氨酸,从而对神经元产生兴奋毒性作用;③高 HCY 血症可促使氧自由基和过氧化氢的生成,引起血管内皮细胞损伤和毒性作用,使患者易患 AD,如海马部神经元对微血管病变或缺血症状最敏感,该部表现出 AD 的特征性病理变化,即老年斑和神经原纤维缠结的形成。

文献报道,血浆中某些氨基酸水平异常与精神症状有关<sup>[10]</sup>,而有关 AD 患者 BPSD 与血浆 HCY 水平关系的研究较少。高平等<sup>[7]</sup>根据临床症状有无幻觉、

# Beers 标准评价住院阿尔茨海默病患者 潜在性不适当用药

王 晓 孙 波 孙振晓 于相芬

**【摘要】目的** 分析山东省临沂市精神卫生中心住院阿尔茨海默病(AD)患者潜在的不适当用药情况。方法 以 Beers 标准(2012 年版)为依据 对该院 102 例 AD 住院患者进行分析 评价潜在性不适当用药情况。结果 102 例 AD 住院患者中 应用于痴呆及认知功能受损老年患者需避免使用的苯二氮草类药物 34 例(33.33%)、抗胆碱能药物 29 例(28.43%)。应用于痴呆患者需慎用的抗精神病药物 75 例(73.53%)。结论 该院住院 AD 患者存在潜在性不适当用药情况 特别是苯二氮草类药物及抗胆碱能药物 应采取综合措施预防不合理用药。

**【关键词】** Beers 标准; 住院阿尔茨海默病患者; 潜在性不适当用药

中图分类号: R749

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.03.005

## Evaluation of potentially inappropriate medication among Alzheimer's disease inpatients by Beers Criteria

WANG Xiao, SUN Bo, SUN Zhen-xiao, YU Xiang-fen

Linyi Municipal Mental Health Center Linyi 276005, China

**【Abstract】Objective** To evaluation Potentially Inappropriate Medication(PIM) among Alzheimer's disease (AD) inpatients of Linyi Municipal Mental Health Center. **Methods** 102 inpatients with AD in our hospital were studied. Potentially inappropriate medication was defined on the basis of Beers Criteria (2012 edition). **Results** Avoiding use in dementia and impaired cognitive function of elderly patients benzodiazepine, 34 cases (33.33%), anticholinergic agents 29 cases (28.43%), cautious use in dementia patients, antipsychotics 75 cases (73.53%). **Conclusion** PIM, especially benzodiazepine and anticholinergic agents, used in AD inpatients in our hospital was present, synthesized measures should be taken to prevent irrational drug use.

**【Key words】** Beers criteria; Alzheimer's disease inpatients; Potentially Inappropriate Medication

妄想将 38 例 AD 患者分为有精神症状组(14 例)和无精神症状组(24 例),测定两组血浆 HCY 水平,结果发现两组血浆 HCY 水平分别为(15.04 ± 3.84) μmol/L 和(15.13 ± 2.93) μmol/L,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究应用 NPI 测评 102 例 AD 患者,发现伴 BPSD 者 94 例,不伴 BPSD 者 8 例。伴有 BPSD 者血浆 HCY 水平为 14 ~ 24 μmol/L,平均(17.46 ± 1.85) μmol/L,不伴 BPSD 者血浆 HCY 水平为 15 ~ 20 μmol/L,平均(17.63 ± 1.60) μmol/L,两组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),与文献报道相一致。说明精神症状的发生与血浆 HCY 无关。但本研究样本量偏小,不伴 BPSD 者仅 8 例,有待扩大样本量进一步研究。

### 参 考 文 献

- [1] McCully KS. Homocysteine and vascular disease [J]. Nat Med, 1996, 2(4): 386-389.
- [2] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [M]. 4<sup>th</sup> edition. Washington DC: American

- Psychiatric Press, 1994: 147-154.
- [3] 樊彬, 张明园, 王征宇, 等. 哈金斯基缺血指数在老年性痴呆和血管性痴呆鉴别中的应用[J]. 上海精神医学, 1989, 7(3): 131-135.
- [4] 张明园, Elena Yu, 何燕玲. 痴呆的流行病学调查工具及其应用[J]. 上海精神医学, 1995, 7(A01): 3-5.
- [5] 许贤豪. 神经心理学量表检测指南[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2007: 70-75.
- [6] Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease [J]. N Engl J Med, 2002, 346(7): 476-483.
- [7] 高平, 秦绍森, 肖路延, 等. 高同型半胱氨酸血症与 Alzheimer 病的关系[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2005, 12(3): 125-127.
- [8] 廖伟娇, 黄韶宽, 陈盛强, 等. 同型半胱氨酸和 MTHFR 基因多态性与 Alzheimer 病的关系[J]. 中国优生与遗传杂志, 2004, 12(3): 13-15.
- [9] 毕胜, 潘尚哈, 张昱, 等. 叶酸、VitB12 及血浆同型半胱氨酸水平对 Alzheimer 病的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2004, 19(1): 40-42.
- [10] Wang HX, Wahlin A, Basun H, et al. Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease [J]. Neurology, 2001, 56(9): 1188-1194.

(收稿日期: 2015-02-27)