

## 无症状性脑梗死认知障碍与 Hcy 和 hs-CRP 的关系

蔡亚梅<sup>1)</sup>, 沈跃玲<sup>1)</sup>, 谢德辉<sup>2)</sup>, 孙晓阅<sup>1)</sup>, 李跃林<sup>1)</sup>

(1) 玉溪市中医医院心脑病科, 云南 玉溪 653100; 2) 玉溪市矿业医院, 云南 玉溪 653100)

**[摘要]** **目的** 探讨无症状性脑梗死患者认知功能障碍与 hs-CRP 和 Hcy 的关系. **方法** 对玉溪市中医医院心脑病科门诊和住院患者 150 例, 行头颅 CT 和 (或) MRI 扫描, 根据 MMSE 及 CDT 评分分为认知障碍 SCI 组、无认知障碍 SCI 组及正常对照组. 利用 Olympus AU2700 全自动生化分析仪对 3 组患者分别测定 Hcy 和 hs-CRP, 运用 SPSS 对数据进行统计分析. **结果** 无症状性脑梗死患者认知功能障碍发病率较高, 认知障碍 SCI 组的 Hcy 浓度明显高于非认知障碍 SCI 组和正常对照组, 且非认知障碍 SCI 组的 Hcy 浓度明显高于正常对照组 ( $P < 0.01$ ); 认知障碍 SCI 组患者 hs-CRP 水平明显高于非认知障碍 SCI 组和正常对照组 ( $P < 0.01$ ), 且非认知障碍 SCI 组 hs-CRP 水平高于正常对照组 ( $P < 0.05$ ). **结论** 无症状性脑梗死患者认知功能障碍的发生与 Hcy 升高关系密切, 高同型半胱氨酸血症可能是其危险因素之一, 超敏 C 反应蛋白与 SCI 认知障碍和脑梗死密切相关.

**[关键词]** 无症状性脑梗死; 同型半胱氨酸; 超敏 C-反应蛋白

**[中图分类号]** R743.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 12-0122-04

## Cognitive Deficits of Silent Cerebral Infarction is Associated with Hcy and hs-CRP

CAI Ya-me<sup>1)</sup>, SHEN Yue-ling<sup>1)</sup>, XIE De-hui<sup>2)</sup>, SUN Xiao-yue<sup>1)</sup>, LI Yue-lin<sup>1)</sup>,

(1) Dept. of Cerebrology, Yuxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yuxi Yunnan 653100; 2) Yuxi Mining Hospital, Yuxi Yunnan 653100, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the relationship between cognitive deficits of Silent cerebral infarction with hs-CRP and Hcy. **Methods** 150 outpatients and inpatients with cardiovascular diseases in Yuxi City Hospital of traditional Chinese medicine, were divided into cognitive deficits in SCI group, non cognitive deficits in SCI group and normal control group, according to MMSE and CDT score by brain CT and (or) MRI scan. Hcy and hs-CRP of three groups of patients were determined by using Olympus AU2700 automatic biochemical analyzer, and statistically analyzed by using SPSS17.0. **Results** The incidence of cognitive deficits was higher in patients with silent cerebral infarction. The concentration of Hcy cognitive deficits in SCI group was significantly higher than that of non cognitive deficits in SCI group and normal control group, non cognitive deficits in SCI group was significantly higher than that of normal control group ( $P < 0.01$ ). Cognitive deficits in patients with SCI group, hs-CRP levels were significantly higher than that of non cognitive deficits in SCI group and normal control group ( $P < 0.01$ ), and non cognitive deficits in SCI hs-CRP level was higher than that of normal control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Silent cerebral infarction cognitive deficits is closely related to the increase of Hcy, hyperhomocysteinemia may be one of the risk factors, high sensitive C reactive protein is closely related to SCI cognitive deficits and cerebral infarction.

**[Key words]** Silent cerebral infarction; Homocysteine; High sensitivity C- reactive protein

---

**[作者简介]** 蔡亚梅 (1982~), 女, 云南昆明市人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事脑病科临床工作.

**[通讯作者]** 谢德辉. E-mail: caiyamei1104@163.com

无症状性脑梗死 (silent cerebral infarction, SCI) 又称静止性脑梗死, 是指临床上缺乏相应的神经系统症状和体征, 经头颅 CT、磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 或尸体解剖发现有脑梗死灶<sup>[1]</sup>。众多研究发现, SCI 患者有明显的认知功能障碍。SCI 可演变为症状性卒中, 或发展至血管性痴呆 (VD), 故防治 SCI 有重要临床意义。同型半胱氨酸 (Hcy) 和超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP) 是心脑血管疾病危险因素, 它们对心脑血管事件的发生及预后具有预报作用<sup>[2]</sup>。而国内外有关对 Hcy 浓度升高的程度与血管性认知功能障碍关系的报道屈指可数, 且其研究对象均为 VD 患者, 而对 SCI 患者轻度认知功能障碍的研究不多。国内尚未见 hs-CRP 水平高低情况与 SCI 患者认知功能障碍相关性的研究。笔者通过对无症状性脑梗死患者的 hs-CRP 和 Hcy 浓度进行检测, 结合简易精神状态检查表和画钟试验进行详细分析评估, 初步探讨无症状性脑梗死患者认知功能障碍与 hs-CRP 和 Hcy 的关系, 为症状性脑梗死及脑功能损害的预防提供临床参考, 同时提醒人们重视 SCI, 增加保健意识, 及时发现异常情况, 早期就诊, 早期治疗, 提高生活质量。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

来源于 2011 年 11 月至 2013 年 3 月在玉溪市中医医院心脑病科门诊和住院患者 150 例。根据 MMSE 及 CDT 评分分为认知障碍 SCI 组、无认知障碍 SCI 组及正常对照组。其中认知障碍 SCI 组因资料不全剔除 1 例, 无认知障碍 SCI 组剔除 3 例 (自动退出 2 例, 资料不全 2 例)。146 例患者年龄在 50~96 岁, 其中男性 69 例, 女性 77 例。SCI 诊断标准, 参照全国第四届脑血管病学术会议制定的无症状性脑梗死诊断要点: 为无任何脑及视网膜症状的血管疾病, 仅为影像学证实, 临床医生按具体情况决定是否作为临床诊断。经头颅 CT/MRI 证实存在有腔隙性梗塞灶, 神经系统查体无神经系统缺损症状和定位体征; NIHSS 评分为 0 分; 临床生命体征平稳; 年龄  $\geq 50$ ; 患者或家属对研究人员的观察和评价具有良好的依从性, 知情同意接受本试验。

### 1.2 实施方法

所有患者在诊断明确后第 2 天由受过训练的医师进行 MMSE 量表和 CDT 评分。首先使用 MMSE 量表进行初筛, 然后进行 CDT 评分, 综合评估患者认知功能, 量表评分越高, 患者认知功能越好。

### 1.3 Hcy 和 hs-CRP 检测

所有患者经过夜禁食 12 h 以上, 入院第 2 天空腹采集肘静脉血 4 mL, 用于测定空腹肝、肾功、血糖、血脂、Hcy 和 hs-CRP 均于 1h 内以送检。利用 Olympus AU2700 全自动生化分析仪测定以上指标。采用循环酶法检测 Hcy, 试剂盒由浙江康特生物有限公司提供, Hcy 临界参考范围 3~15  $\mu\text{mol/L}$ ; 采用免疫比浊法检测 hs-CRP, 试剂盒由芬兰 Orion Diagnostica Oy 公司提供, hs-CRP 临界参考范围 0~3 mg/L。2 种试剂盒采用同一批次及规格由检验科专人负责对 Hcy 和 hs-CRP 进行检测。

### 1.4 数据管理与统计分析

数据录入后, 计量资料用均数  $\pm$  标准差描述, 计数资料用率数和百分数描述。采用 SPSS 统计软件进行统计分析。计量资料采用 *t* 检验, 计数资料采用卡方检验。所有检验采用双侧检验, *P* 值小于 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料比较

146 例患者年龄在 50~96 岁, 认知障碍 SCI 组 ( $66.67 \pm 10.84$ ), 非认知障碍 SCI 组平均 ( $65.93 \pm 8.08$ ), 正常对照组平均 ( $63.52 \pm 9.55$ )。经统计学处理, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 说明 3 组年龄分布有可比性。146 例患者中, 男性 69 例, 女性 77 例, 经统计学处理,  $P > 0.05$ , 差异无统计学意义, 说明 3 组性别分布有可比性, 见表 1。

表 1 3 组年龄和性别分布比较

Tab. 1 Comparison of age and sex distribution between three groups

分 组	<i>n</i>	年龄 (岁)	性别	
			男	女
认知障碍 SCI 组	49	$66.67 \pm 10.84$	22	27
非认知障碍 SCI 组	47	$65.93 \pm 8.08$	22	25
正常对照组	50	$63.52 \pm 9.55$	25	25

### 2.2 3 组 Hcy 及 hs-CRP 情况比较

认知障碍 SCI 组的 Hcy 浓度明显高于非认知障碍 SCI 组和正常对照组, 且非认知障碍 SCI 组的 Hcy 浓度明显高于正常对照组, 均有显著性差异, 均有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。认知障碍 SCI 组的 hs-CRP 浓度明显高于非认知障碍 SCI 组和正常对照组 ( $P < 0.01$ ), 差异具有统计学意义。另外, 非

认知障碍 SCI 组的 hs-CRP 浓度高于正常对照组, ( $P < 0.05$ ), 差异有统计学意义. 见表 2~4.

表 2 认知障碍 SCI 组和非认知障碍 SCI 组 Hcy 及 hs-CRP 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of Hcy and hs-CRP between cognitive deficits in SCI group and non cognitive deficits in SCI group ( $\bar{x} \pm s$ )

分 组	n	Hcy ( $\mu\text{mol/L}$ )	hs-CRP (mg/L)
认知障碍 SCI 组	49	18.92 $\pm$ 6.24	6.83 $\pm$ 5.10
非认知障碍 SCI 组	47	14.19 $\pm$ 5.01**	3.58 $\pm$ 2.96**

与认知障碍 SCI 组比较, \*\* $P < 0.01$ .

表 3 认知障碍 SCI 组和正常对照组 Hcy 及 hs-CRP 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of Hcy and hs-CRP between cognitive deficits in SCI group and normal control group ( $\bar{x} \pm s$ )

分 组	n	Hcy ( $\mu\text{mol/L}$ )	hs-CRP (mg/L)
认知障碍 SCI 组	49	18.92 $\pm$ 6.24**	6.83 $\pm$ 5.10**
正常对照组	50	10.73 $\pm$ 3.35	2.40 $\pm$ 1.68

与正常对照组比较, \*\* $P < 0.01$ .

表 4 非认知障碍 SCI 组和正常对照组 Hcy 及 hs-CRP 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 4 Comparison of Hcy and hs-CRP between non cognitive deficits in SCI group and normal control group ( $\bar{x} \pm s$ )

分 组	n	Hcy ( $\mu\text{mol/L}$ )	hs-CRP (mg/L)
非认知障碍 SCI 组	47	14.19 $\pm$ 5.01*	3.58 $\pm$ 2.96**
正常对照组	50	10.73 $\pm$ 3.35	2.40 $\pm$ 1.68

与正常对照组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ .

### 3 讨论

SCI 又称静止性脑梗死, 是指没有脑卒中病史而通过神经影像学发现的脑梗死, 或指头颅 CT 或 MRI 等检查发现与已知的卒中症状体征无解剖学关系的脑梗死<sup>[1,3]</sup>. SCI 患者梗死病灶较小且多位于脑功能哑区, 未累及相应的感觉或运动传导束, 故不产生明显的神经功能缺损; 另外, SCI 所引起的脑功能受损发展较慢, 可能在症状出现前机体就发生了侧支代偿, 故无临床表现或仅有轻微头痛、头晕、一过性肢体麻木等短暂的非特异性症状, 很可能被患者遗忘或忽视, 所以, SCI 患者在临床上缺乏与影像学发现有解剖关系的病灶相对应症状和体征.

由于 SCI 患者有发生痴呆的可能, 目前 SCI 患者认知功能的研究逐渐增多. 反复多发的 SCI 与认知功能减退、日常自理生活活动能力和自我健康状态的减退可能存在着相关性<sup>[4]</sup>. 目前很多研究发现,

认知功能减退对于日常生活活动能力的影响有时甚至超过了肢体活动功能障碍的影响, 脑梗死后认知缺损一般为隐匿起病, 轻度认知功能障碍往往被患者及其家属忽视<sup>[5]</sup>. 如何有效治疗脑梗死后认知功能损害还需要进一步的研究与实践, 因此对脑梗死后认知功能减退危险因素的研究具有重要的意义. 故本课题的研究显示了其重要性.

血管性认知功能损害系脑内血管病变引起的从轻度认知损害到痴呆的一类综合征, 脑梗死所导致的认知功能减退的临床起病较隐匿, 且多经轻度认知损害逐渐进展至痴呆, 而 Hcy 被认为是脑血管病的独立危险因素<sup>[6]</sup>, 同时也有研究提示也是认知下降、卒中、血管性痴呆、阿尔茨海默病等脑老化性疾病的可能危险因素<sup>[7]</sup>. 研究发现升高的 Hcy 与脑萎缩、脑白质病变及敏感的神经心理学认知功能测试低评分有关.

本研究发现, 认知障碍 SCI 组的 Hcy 浓度明显高于非认知障碍 SCI 组和正常对照组, 且非认知障碍 SCI 组的 Hcy 浓度明显高于正常对照组. 而在一项基于人群的前瞻性筛查研究中, 对 Hcy 浓度与 SCI 和脑白质病变的横断面的关系进行分析后得出结论: 无症状脑梗死的风险随 Hcy 浓度增高而增高, 且 Hcy 浓度与侧脑室周围脑白质病变的受损程度和皮质下脑白质病变的范围具有密切相关性, 提示高 Hcy 血症可能间接影响认知功能<sup>[8]</sup>, 这与我们研究目标相一致. Hcy 引起认知功能损害的发生机制可能是: (1) 高 Hcy 产生自由基导致机体过氧化损伤, 直接损害血管内皮功能, 可能与低密度脂蛋白结合形成复合物, 促进动脉硬化斑块的形成; (2) Hcy 及其衍生物通过影响血小板聚集和凝血因子 V 的活性, 抑制抗凝血因素, 导致动脉硬化斑块形成和血栓栓塞; (3) 高 Hcy 还可能通过改变内皮细胞的基因表达, 减少依赖性内皮血管舒张因子产生, 从而使血管舒张功能受损; 第四, Hcy 还可能对神经元细胞产生的毒性作用, 通过激活 N-甲基-D-天门冬氨酸受体, 引发钙超载和自由基的产生, 导致海马神经元死亡<sup>[9]</sup>. 因此, Hcy 可能通过直接或间接的作用导致血管内皮功能和凝血机制的损害, 以及神经毒性作用, 从而导致血管性认知功能损害. 因此, 高 Hcy 是发生脑萎缩、脑小血管病变、脑卒中的危险因素之一, 要早期重视、早期预防、早期治疗高 Hcy, 避免其对脑组织的不可逆损害.

C-反应蛋白是人体血浆中一种正常蛋白成分, 含量小, 是第一个被发现的急性期反应蛋白, 是一个特异性炎症因子, 经 10 多年大型的前瞻性研究,

表明 CRP 是冠心病、缺血性脑卒中的独立危险因素之一。Schmidt<sup>[10]</sup>等报道了炎症标记物不仅反映外周疾病, 而且还可能参与有关痴呆的脑血管病机制。研究证明痴呆风险随血清 CRP 浓度增高而增高, 认为炎症机制可能与脑血管病患者认知功能减退密切相关<sup>[11]</sup>。

本研究结果显示, 无症状脑梗死认知障碍 SCI 组的 hs-CRP 浓度明显高于非认知障碍 SCI 组和正常对照组。另外, 非认知障碍 SCI 组的 hs-CRP 浓度高于正常对照组, 提示无症状脑梗塞患者血 hs-CRP 浓度有所增高, 而脑梗死后认知障碍患者血 hs-CRP 浓度明显增高, 说明血 hs-CRP 浓度与血管性认知障碍及无症状脑梗塞关系密切。但尚不能明确是 hs-CRP 浓度升高导致了脑梗塞和认知障碍, 还是脑梗塞和认知障碍促使了 hs-CRP 浓度的升高, 而 hs-CRP 浓度升高是否与认知功能损害程度具有正相关性, 可在今后的研究中进一步论证。hs-CRP 影响脑梗死后认知障碍的具体机制尚不清楚, 可能的机制: 首先, CRP 可通过减少一氧化氮的产生、促进单核细胞聚集以及血管平滑肌细胞增生和移行、进而激活补体系统等造成血管内皮功能失调, 导致脑小血管破坏甚至改变额叶皮质下环路的完整性, 从而导致认知功能损害<sup>[12]</sup>。其次, 脑梗死后 CRP 水平升高还可能通过以上各途径抑制新生血管的形成, 从而对认知功能的恢复产生影响。第三, CRP 的促炎症反应还可能造成神经元的毒性作用, 加剧认知功能的损害。综上, CRP 作为一个炎症反应因子可能参与了脑小血管病的发病机制中, 但其具体机制还不明确, 还需要大样本、多中心研究进一步证实。

本研究以首次无症状脑梗死患者为研究对象的病例分析研究, 是对 Hcy 及 hs-CRP 水平和卒中后认知功能的关系的初步探索, 由于研究时间短, 样本量不够大, 其结论尚需对无症状脑梗死患者进行大样本的前瞻性研究来证实。因此, 早期重视和识别有认知功能障碍的无症状脑梗死患者, 认识和发现, 甚至纠正导致认知功能缺损的血管性危险因素, 将为如何有效治疗及预防血管性认知功能障碍带来新的希望。

#### [参考文献]

[1] KOBAYASHI S, OKADA K, KOIDE H, et al. Subcortical

silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke[J]. Stroke, 1997, 28:1 932 - 1 939.

- [2] LONGSTRETH WTJR, DULBERG C, MANOLIO T A, et al. Incidence, manifestations, and Predictors of brain infarcts defined by serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly. The Cardiovascular Health Study [J]. Stroke, 2002, 33:2 376 - 2 382.
- [3] YAO H, FUJISHIMA M. Cerebral blood and metabolism in silent brain infarction and related cerebrovascular disorders [J]. Ann Med, 2001, 33(2):98 - 102.
- [4] LONGSTRETH W T J R, DULBERG C, MANOLIO T A, et al. Incidence, manifestations, and Predictors of brain infarcts defined by serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly. The Cardiovascular Health Study. Stroke, 2002, 33:2 376 - 2 382.
- [5] MAESHIMA S, MORIWAKI H, OZAKI F, et al. Silent cerebral infarction and cognitive function in middle-aged neurologically healthy subjects [J]. Acta Neurol Scand, 2002, 105:179 - 184.
- [6] FINKELSTEIN J D. The metabolism of homocysteine: pathways and Regulation [J]. Eur J Pediatr, 1998, 157: 40 - 4.
- [7] GORTZ P, HOINKES A, FLEISCHER W, et al. Implications for hyperhomocysteinemia: not homocysteine but its oxidized forms strongly inhibit neuronal network activity [J]. J Neurol Sci, 2004, 218:109 - 11.
- [8] VERMEER S E, VAN DIJK E J, KOUDESTAAL P J, et al. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study [J]. Ann Neurol, 2002, 51(3): 285 - 289.
- [9] SHI Q, SAVAGE J E, HUF EISEN S J, et al. L 2 Homocysteine sulfinic acid and other acidic homocysteine derivatives are potent and selective meta 2 botropic glutamate receptor agonists [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2003, 305:131 - 142.
- [10] SEHMIDT R, SEHMIDT H, CURB J D, et al. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study [J]. Ann Neurol, 2002, 52: 168 - 174.
- [11] ENGELHART M J, GEERLINGS M I, MEIJER J, et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the rotterdam study [J]. Arch Neuro, 2004, 61(5):668 - 672.
- [12] KUO H K, YEN C J, CHANG C H, et al. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis [J]. Lancet Neuro, 2005, 4:371 - 380.

(2014 - 11 - 03 收稿)