

血浆 HCY、hs-CRP 水平与男性酒精依赖患者认知功能的关系

杨俊, 周旭辉, 郭育君, 罗琼

湖南省脑科医院酒瘾网瘾精神科, 湖南 长沙 410007

摘要: **目的** 研究血浆同型半胱氨酸(HCY)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平与男性酒精依赖患者认知功能的关系。**方法** 选择 2015 年 6 月-2017 年 1 月在湖南省脑科医院诊治的酒精依赖性患者 106 例纳入本次研究,记为观察组。另选同期在医院实施体检的健康志愿者 100 例记为对照组,检测并对比两组临床指标、认知功能,比较不同 HCY 和 hs-CRP 水平的观察组患者临床指标,分析观察组患者血浆 HCY 和 hs-CRP 水平,及红细胞参数与其认知功能的相关性。**结果** 观察组的内皮依赖型舒张功能(FMD)和红细胞计数水平均低于对照组,HCY、hs-CRP 及平均红细胞体积均高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。观察组的即刻记忆和视觉空间,及语言功能和注意,以及延迟记忆和重复性成套型神经心理状态检测量表(RBANS)总分均明显低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。酒精依赖性患者中高 HCY 组的红细胞计数及认知功能各项评分均明显低于正常 HCY 组,平均红细胞体积则明显高于正常 HCY 组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。高 hs-CRP 组的红细胞计数及认知功能各项评分均明显低于正常 hs-CRP 组,平均红细胞体积则明显高于正常 hs-CRP 组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。观察组患者的血浆 HCY 和 hs-CRP 水平均与其认知功能各项评分呈负相关,患者的红细胞计数与其认知功能中的延迟记忆呈正相关,而平均红细胞体积则与其语言功能和延迟记忆,以及 RBANS 总分均呈负相关。**结论** 血浆 HCY、hs-CRP 水平与男性的酒精依赖患者的认知功能联系紧密,且红细胞相关参数及血管内皮的病变均可能参与到认知功能的损害过程中,值得给予监测关注。

关键词: 血浆 HCY; hs-CRP; 男性酒精依赖; 认知功能; 关系

中图分类号: R749.6⁺2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2018)04-0394-05 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2018.04.003

Relationship between plasma HCY, hs-CRP levels and cognitive function in male patients with alcohol dependence

YANG Jun, ZHOU Xu-hui, GUO Yu-jun, LUO Qiong

Department of Winebowl, Internet Addiction and Psychiatry, Brain Hospital of Hunan Province, Changsha, Hunan 410007, China

Abstract: **Objective** To study the relationship between plasma homocysteine (HCY), high sensitive C reactive protein (hs-CRP) and cognitive function in male patients with alcohol dependence. **Methods** One hundred and six alcohol dependence patients hospitalized in Brain Hospital of Hunan Province from June, 2015 to January, 2017 were selected as the observation group, and 100 healthy volunteers who underwent physical examination in the hospital in the same period served as the control group. The clinical indicators and cognitive function of the two groups were detected and compared. The clinical indicators of

基金项目: 湖南省自然科学基金(2015JJ3095)

作者简介: 杨俊(1983-),男,本科学历,主治医师,研究方向:精神病学与心理卫生。

- [1] 周乐,刘兴会,胡晓吟.成都市健康孕妇妊娠期贫血的调查与干预[J].中华妇幼临床医学杂志:电子版,2010,6(2):93-95.
- [2] 徐杨. 167 例孕期贫血妇女的膳食摄入情况调查分析[J].中国食物与营养,2016,22(1):79-82.
- [3] Schwerin HS, Stanton JL, Smith JL, et al. Food, eating habits, and health: a further examination of the relationship between food eating patterns and nutritional health[J]. Am J Clin Nutr, 1982, 35(5): 1319-1325.
- [4] 乐杰,谢幸,林仲秋. 妇产科学[M]. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:94-152.
- [5] 陈海娟. 妊娠期贫血状况分析及其对妊娠结局的影响[J]. 中国

- 优生与遗传杂志,2011,19(1):65-69.
- [6] 孙长颢,凌文华,黄国伟. 营养与食品学[M]. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社,2012:220-223.
- [7] 代璇,何平,章溢峰. 上海市社区中老年妇女膳食模式研究[J]. 卫生研究,2010,39(4):472-477.
- [8] 周方家,夏庆华. 上海市长宁区居民食物频率法膳食调查[J]. 现代预防医学,2015,42(22):4071-4073.
- [9] 李艳平,何宇纳,翟凤英,等. 称重法、回顾法和食物频率法评估人群食物摄入量的比较[J]. 中华预防医学杂志,2006,40(4):273-280.

收稿日期:2017-05-15

patients with different levels of hs-CRP and HCY in the observation group were compared, and then the correlation between cognitive function and plasma HCY, hs-CRP levels, erythrocyte parameters in patients of the observation group was analyzed. **Results** The endothelium dependent diastolic function (FMD) and red cell counts were both lower in the observation group than in the control group, while plasma HCY, hs-CRP levels and mean corpuscular volume (MCV) were all higher in the observation group than in the control group, showing statistically significant differences (all $P < 0.05$). The immediate memory and visual space, language function and attention, delayed memory and the total score of Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) were all significantly lower in the observation group than in the control group, and the differences showed statistically significant (all $P < 0.05$). Among the patients with alcohol dependence, red blood cell count and score of each dimension of cognitive function in the high HCY group were all significantly lower than those of the normal HCY group, but MCV was significantly higher than that of the normal HCY group, with statistically significant differences (all $P < 0.05$). Red blood cell count and score of each dimension of cognitive function in the high hs-CRP group were all significantly lower than those of the normal hs-CRP group, while MCV was significantly higher than that of the normal HCY group, showing statistically significant differences (all $P < 0.05$). Plasma HCY and hs-CRP levels were both negatively correlated with score of each dimension of cognitive function in patients of the observation group. There was a positive correlation between red blood cell count and delayed memory of cognitive function in patients of the observation group, but a negative correlation between MCV and language function, delayed memory, the total score of RBANS. **Conclusions** Plasma HCY and hs-CRP levels are closely related to cognitive function of male patients with alcohol dependence; moreover, red blood cell parameters and vascular endothelial lesions may be both involved in the process of impairment of cognitive function, which are worthy of being monitored and concerned.

Key words: plasma HCY; hs-CRP; male alcohol dependence; cognitive function; relationship

酒精依赖是指当饮酒时间以及量达到某种程度时,饮酒者会出现无法控制自身的行为,并发生躯体化以及戒断等症状。由于过度饮酒会对饮酒者躯体甚至神经造成严重损伤,并可能会由此而造成严重恶性社会后果,因此,目前酒精依赖已经成为社会各界十分关注的一项公共卫生问题。已经证实的是酒精依赖对躯体造成的损伤包括内脏系统以及神经系统等,其中神经系统方面比较常见的症状为认知功能受损,患者受损表现通常展现于即刻记忆、延迟记忆以及视觉空间和语言功能等方面^[1]。同时,多项报道显示,酒精依赖患者机体内血浆同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)、超敏 C 反应蛋白(high sensitive C reactive protein, hs-CRP)水平均呈现异常上升趋势,并且由于 HCY 以及 hs-CRP 水平上升可作为心脑血管疾病发病的一项独立性危险因素,而有关血浆 HCY、hs-CRP 水平是否会影响男性酒精依赖患者认知功能方面的报道,目前仍然较少^[2-4]。本文通过研究分析血浆 HCY、hs-CRP 水平与男性酒精依赖患者认知功能的关系,目的在于更好地服务于临床诊断及治疗过程,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2015 年 6 月-2017 年 1 月在湖南省脑科医院诊治的酒精依赖性患者 106 例纳入本次研究,记为观察组。患者年龄为 31~67 岁,平均(48.32±2.11)岁。肱动脉的基础内径为 0.39~

0.46 mm,平均(0.42±0.02)mm。入选标准:(1)患者均满足 ICD-10 关于酒精依赖的相关诊断标准^[5];(2)患者均是男性;(3)年龄≥30 岁;(4)患者对于本次研究均已知情同意,并且签署了同意书。排除标准:(1)有糖尿病和高血压,以及冠心病等慢性疾病者;(2)存在高脂血症者;(3)其他心血管疾病者;(4)有血液疾病者;(5)有恶性肿瘤者。另选同期在医院实施体检的健康志愿者 100 例记为对照组,均为男性,年龄为 32~68 岁,平均(48.41±2.06)岁。肱动脉的基础内径为 0.38~0.45 mm,平均(0.41±0.04)mm。对比两组的性别和年龄,以及肱动脉的基础内径等资料数据,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。对于本次研究,医院的伦理委员会已经作出了审核批准。

1.2 研究方法

1.2.1 血浆 HCY 和 hs-CRP 水平及红细胞参数的检测 对两组受试者在晨间抽取其空腹静脉血 6 ml,其中 3 ml 经二胺四乙酸行抗凝处理,而后离心出血浆标本,通过产自日本贝克曼公司的 AU5800 型全自动生化仪和仪器自配试剂对血浆 HCY 和 hs-CRP 实施检测,严格遵照说明书所描述的步骤依次进行操作。其中 HCY≥15 μmol/L 为高 HCY 患者,HCY<15 μmol/L 为正常 HCY 患者。hs-CRP≥3.0 mg/L 为高 hs-CRP 患者,hs-CRP<3.0 mg/L 为正常 hs-CRP 患者。另 3 ml 静脉血用于检测红细胞参数(通过日本西森美康公司生产的 XE-2011L 型血细胞计数仪检测),包括红细胞计数和平均红细胞的体积,以及血红蛋白的水平。

1.2.2 内皮舒张功能的检测 选择产自飞利浦公司的 IE33 型彩超诊断仪对两组受试者的内皮舒张功能实施检测,此仪器的探头是高频探头 L9-3,为受试者连接好同步肢导联性心电图,并取其仰卧位,待其休息约 10 min 后,放置探头在其肘关节上约 2~5 cm 位置,观察肱动脉的长轴切面,在舒张末期检测肱动脉的基础内径(D0),而后将血压计的袖带为受试者缚在其前臂肘关节的 2~3 cm 位置,再充气加压到 300 mmHg,保持约 5 min 后突然放气,在放气后的 60~90 s 内,在受试者的舒张末期检测肱动脉的反应型充血后内径(D1)。对所有检测值均需连续测量 3 个心动周期,再取平均值。其中内皮依赖型舒张功能(endothelium dependent diastolic function, FMD)为 $(D1 - D0)/D0 \times 100\%$ 。

1.2.3 认知功能的评定 对两组受试者应用重复性成套型神经心理状态检测量表(Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, RBANS)实施认知功能的评定^[6]。量表信度为 0.562,效度为 0.497。此量表含有 12 个分测试,主要包含 5 个维度:(1)即刻记忆(含词汇学习以及故事复述);(2)视觉空间(含图形描绘以及线条定位);(3)语言功能(含图片命名以及语义流畅性);(4)注意(含数字广度以及

符号数字);(5)延迟记忆(含词汇回忆和词汇再认,以及故事回忆及图形回忆)。每个维度 100 分,分值越低表示患者的认知功能越差。RBANS 总分为各维度的分值之和/维度数。

1.3 观察指标 对比两组临床指标(①FMD;②HCY;③hs-CRP;④红细胞计数;⑤平均红细胞体积;⑥血红蛋白),询问并记录患者的饮酒年限及日饮酒量,算出平均值,比较两组认知功能,比较不同 HCY 和 hs-CRP 水平的观察组患者临床指标,分析观察组患者血浆 HCY 和 hs-CRP 水平,及红细胞参数与其认知功能的相关性。

1.4 统计学方法 数据均应用 SPSS 21.0 统计软件实施处理分析,其中计数数据的比较行 χ^2 检验,而计量数据经 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 *t* 检验。相关性分析的处理使用 Spearman 法进行评定, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床指标的对比 观察组的 FMD 和红细胞计数水平均分别低于对照组,HCY、hs-CRP 及平均红细胞体积均分别高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组临床指标的对比($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FMD(%)	HCY(μmol/L)	hs-CRP(mg/L)	红细胞计数($\times 10^{12}/L$)	平均红细胞体积(fL)	血红蛋白(g/L)
观察组	106	8.63±3.51	17.04±7.52	7.24±2.68	4.19±0.62	99.13±7.41	134.21±20.58
对照组	100	12.41±1.76	9.19±2.13	2.12±1.33	4.57±0.53	87.74±2.46	137.98±15.75
<i>t</i> 值		9.681	10.064	17.208	4.715	14.628	1.470
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.143

2.2 两组认知功能的对比 观察组的即刻记忆和视觉空间,及语言功能和注意,以及延迟记忆和 RBANS 总分均分别明显低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组认知功能的对比(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	即刻记忆	视觉空间	语言功能	注意	延迟记忆	RBANS 总分
观察组	106	54.21±13.76	74.15±16.62	87.25±10.84	71.28±15.94	58.84±16.51	61.72±12.05
对照组	100	79.14±14.43	100.69±15.71	100.52±13.57	90.76±16.63	87.91±15.76	89.15±14.77
<i>t</i> 值		12.693	11.763	7.776	8.584	12.912	14.641
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 观察组中不同 HCY 水平患者临床指标的对比 106 例酒精依赖性患者中 HCY $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ 的 50 例,占 47.17%。50 例高 HCY 组患者的红细胞计数及认知功能各项评分均明显低于 56 例正常 HCY 组患者,平均红细胞体积则明显高于正常 HCY 组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。两组的 FMD 和饮酒年限,以及日饮酒量和血红蛋白相比,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 3。

表 3 不同 HCY 水平的酒精依赖性患者临床指标的对比($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FMD(%)	饮酒年限(年)	日饮酒量(g)	红细胞计数($\times 10^{12}/L$)	平均红细胞体积(fL)	血红蛋白(g/L)	认知功能评分(分)					
								即刻记忆	视觉空间	语言功能	注意	延迟记忆	RBANS 总分
正常 HCY 组	56	8.72±2.83	24.02±7.14	219.12±51.88	4.42±0.48	91.24±7.16	133.57±19.08	62.03±10.29	81.64±13.87	86.98±8.23	76.78±13.35	58.78±11.31	63.78±11.33
高 HCY 组	50	8.51±4.06	21.76±9.28	223.18±45.14	4.17±0.37	97.83±6.55	132.64±18.96	57.24±10.66	73.29±15.34	83.15±10.59	71.33±14.29	54.29±10.37	60.14±6.05
<i>t</i> 值		0.312	1.413	0.427	2.976	4.923	0.251	2.352	2.943	2.091	2.030	2.122	2.028
<i>P</i> 值		0.756	0.161	0.670	0.004	0.000	0.802	0.021	0.004	0.039	0.045	0.036	0.045

2.4 观察组中不同 hs-CRP 水平的患者临床指标的对比 106 例酒精依赖性患者中 hs-CRP ≥ 3.0 mg/L 的 54 例,占 50.94%。54 例高 hs-CRP 组患者的红细胞计数及认知功能各项评分均明显低于 52 例正常 hs

-CRP 组患者,平均红细胞体积则明显高于正常 hs-CRP 组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。两组的 FMD 和饮酒年限,以及日饮酒量和血红蛋白相比,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 4。

表 4 不同 hs-CRP 水平的酒精依赖性患者临床指标的对比($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FMD (%)	饮酒年限 (年)	日饮酒量 (g)	红细胞计数 ($\times 10^{12}/L$)	平均红细胞 体积(fL)	血红蛋白 (g/L)	认知功能评分(分)					
								即刻记忆	视觉空间	语言功能	注意	延迟记忆	RBANS 总分
正常 hs-CRP 组	52	8.68 \pm 2.55	24.18 \pm 6.19	220.26 \pm 52.41	4.44 \pm 0.43	91.33 \pm 6.54	132.81 \pm 18.73	62.11 \pm 9.87	81.56 \pm 11.93	86.97 \pm 8.12	77.20 \pm 12.36	58.89 \pm 10.18	63.83 \pm 11.25
高 hs-CRP 组	54	8.47 \pm 4.11	22.54 \pm 8.37	231.78 \pm 46.29	4.16 \pm 0.25	97.68 \pm 5.72	130.63 \pm 19.01	57.15 \pm 10.13	73.44 \pm 13.68	83.04 \pm 10.12	71.25 \pm 13.68	54.30 \pm 10.42	60.07 \pm 6.14
t 值		0.315	1.143	1.201	4.117	5.327	0.595	2.552	3.252	2.200	2.347	2.293	2.147
P 值		0.754	0.256	0.233	0.000	0.000	0.554	0.012	0.002	0.030	0.021	0.024	0.034

2.5 酒精依赖性患者血浆 HCY 和 hs-CRP 水平,及红细胞参数与其认知功能的相关性分析 根据 Spearman 法对相关性进行分析后发现,酒精依赖性患者的血浆 HCY 和 hs-CRP 水平均与其认知功能各项评分及 RBANS 总分呈负相关(HCY: $r=-0.625$ 、 -0.706 、 -0.611 、 -0.643 、 -0.597 、 -0.608 ;hs-CRP: $r=-0.714$ 、 -0.583 、 -0.638 、 -0.723 、 -0.631 、 -0.720 ,均 $P<0.01$)。酒精依赖性患者的红细胞计数与其认知功能中的延迟记忆呈正相关($r=0.712$, $P=0.000$)。平均红细胞体积则与其语言功能和延迟记忆,以及 RBANS 总分均呈负相关($r=-0.642$ 、 -0.713 、 -0.697 ,均 $P<0.01$)。

3 讨论

酒精为一种麻醉剂,单次大量饮酒会造成急性精神症状,而长期饮酒则会出现酒精依赖症状,比较普通的有酒精中毒性质神经障碍,严重者会引发不可逆型神经系统受损。酒精依赖症为临床高发疾病类型,患者以男性人群居多,其比较常见的临床症状为认知损伤。据统计,该症状临床发病率约为 50%~75%,进而成为临床研究的热点^[7-8]。认知损伤不但会对酒精依赖患者临床治疗工作能否正常进行造成严重不良影响,同时还会干扰患者康复效果以及日常生活质量等,特别需要注意的是,认知损伤甚至会造成患者于戒酒成功后复饮^[9]。因此,对于酒精依赖患者的临床治疗,早期实施认知损伤方面筛查工作十分必要。以往临床研究的较多的通常为酒精依赖患者因为酒精滥用而导致心脑血管受损,并且其血浆 HCY、hs-CRP 水平显著上升,而其和患者认知损伤之间是否存在一定相关性,临床能否将血浆 HCY 以及 hs-CRP 水平信息作为筛查患者认知损伤的相关依据,目前尚不明确^[10-11]。本研究通过探讨 HCY、hs-CRP 水平对预测男性酒精依赖类型患者在认知损伤方面的临床价值,

并加以总结,旨在为其他临床工作者提供可靠建议。 本文经过相应的研究后发现,观察组的 FMD 和红细胞计数水平均分别低于对照组,HCY、hs-CRP 及平均红细胞体积均分别高于对照组,这符合郑克等^[12-13]的报道结果,提示男性酒精依赖者的血浆 HCY 和 hs-CRP 水平较正常人明显升高,且其血管内皮的舒张功能及红细胞参数均出现了明显异常。原因主要可能是因为酒精的长期作用使得患者机体血管内病变较为严重,造成了内皮功能损伤及微炎症状态,从而影响了临床指标的水平^[14]。同时,本文发现,观察组的即刻记忆和视觉空间,及语言功能和注意,以及延迟记忆和 RBANS 总分均分别明显低于对照组(均 $P<0.05$),且高 HCY 组和高 hs-CRP 组的红细胞计数及认知功能各项评分均分别明显低于正常 HCY 组和正常 hs-CRP 组,平均红细胞体积则分别明显高于正常 HCY 组和正常 hs-CRP 组(均 $P<0.05$),这提示了男性的酒精依赖患者具有相对较差的认知功能,且 HCY 及 hs-CRP 与其红细胞参数及认知功能均具有一定关联。进一步分析可知,观察组患者的血浆 HCY 和 hs-CRP 水平均与其认知功能各项评分呈负相关,患者的红细胞计数与其认知功能中的延迟记忆呈正相关,而平均红细胞体积则与其语言功能和延迟记忆,以及 RBANS 总分均呈负相关。这表明了血浆 HCY 和 hs-CRP 水平能够影响患者的认知功能,且红细胞参数的异常变化可能参与到了认知功能损害过程中。原因主要与 HCY、hs-CRP 及红细胞的作用机制有关。具体而言,HCY 为一类氨基酸,主要通过蛋氨酸代谢作用产生。本研究发现 HCY 水平上升情况下,酒精依赖患者的认知能力下降。当 HCY 大量聚集于血管壁,则会引发动脉粥样硬化,使得患者认知能力受损。同时,HCY 会借助提升氧自由基生成量来促发氧化应激作用,导致大脑神经元受到损伤,甚至导致其凋亡。此外,HCY 水平过高,会引起周围神经毒性,造成海马神经(下转第 444 页)