DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.04.044
第24卷第4期 第三军医大学学报 Vol. 24, No. 4
2002年4月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Apr. 2002

文章编号:1000-5404(2002)04-0473-03

论著

血管性痴呆患者脑脊液神经肽含量变化及临床意义

高 唱,王景周,王 琳,周红杰,高 东,姚国恩,张莉莉 (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所神经内科,重庆 400042)

提 要:目的 探讨血管性痴呆(VD)患者脑病理改变与认知功能、脑脊液(CSF)中神经肽含量变化之间的关系。方法 采用放射免疫分析法检测48例VD患者CSF中神经肽Y(NPY)、生长抑素(SS)、降钙素基因相关肽(CGRP)和β-内啡肽(β-EP)含量变化;观察简易精神状态量表(MMSE)、长谷川痴呆量表(HDS)评分和2次以上的颅脑影像改变。同时观察51例急性脑梗死(ACI)患者和36例无神经系统器质性疾病的老年人(Control)相应指标的变化。结果 与Control组和ACI组相比较,VD患者脑梗死容积增加、脑萎缩发展速度较快,白质疏松(LA)分级较高。ACI组和VD组NPY含量显著升高($P<0.01$, $P<0.05$),ACI组CGRP显著降低($P<0.05$),但CGRP和NPY与认知功能改变无显著相关($P>0.05$)。VD和ACI组中β-EP和SS含量显著下降($P<0.05$, $P<0.01$),并与HDS评分呈显著正相关($r=0.52$, $P<0.05$; $r=0.59$, $P<0.01$)。VD患者病灶容积变化与认知功能和β-EP、SS含量无显著相关($P>0.05$)。LA分级与β-EP、SS含量以及HDS评分呈显著负相关($P<0.01$)。结论 VD患者存在神经肽分泌异常,其中SS、β-EP可能参与了VD的病生过程。动态检测LA分级和CSF中SS、β-EP含量变化可能作为VD病情严重程度的重要指标。

关键词:血管性痴呆;神经肽;认知功能;白质疏松
中图法分类号:R446.14;R74.16 文献标识码:A

Changes and clinical significance of cerebrospinal fluid neuropeptides in patients with vascular dementia

GAO Chang, WANG Jing-zhou, WANG Lin, ZHOU Hong-jie, GAO Dong, YAO Guo-en, ZHANG Li-li (Department of Neurology, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship of the cranial imaging features with the cognitive function and the cerebrospinal fluid (CSF) neuropeptides levels in the patients with vascular dementia(VD). **Methods** The CSF levels of neuropeptide Y (NPY), somatostatin (SS), calcitonin gene-related peptide (CGRP) and β-endorphin (β-EP) were measured with radioimmunoassay in the controls of 36 cases (the elders without any nervous disease), 51 patients with acute cerebral infarction (ACI) and 48 patients with VD. The scores of MMSE and Hasegawa's Dementia Scale (HDS) and cranial imaging features were observed and compared. **Results** As compared with the control subjects and ACI group, the volume of cerebral infarction in VD group was progressive increased, brain atrophy developed rapidly. Grades of leukoaraiosis (LA) were in VD group higher than ACI group. The CSF level of NPY was markedly increased in ACI and VD group ($P<0.01$, 0.05), and CGRP was significantly decreased in ACI group($P<0.05$). There was no association of the levels of NPY, CGRP and changes of cognitive impairment ($P>0.05$). The levels of β-EP and SS in VD and ACI group were significantly lower than that in control group ($P<0.05$, 0.01). Additionally, the levels of β-EP and SS were positively correlated with the HDS score ($\gamma=0.52$, $P<0.05$; $\gamma=0.59$, $P<0.01$). The changes of infarction area and cognitive impairment were not correlated with the levels of β-EP and SS ($P>0.05$). The grade of LA was negatively correlated with the levels of β-EP and SS, HDS scores ($P<0.01$). **Conclusion** Neuropeptides secretion is found to be abnormal in VD. Our data suggest that β-EP and SS may be involved in pathophysiological process of VD and be regard as objective indexes in the severity of VD by observing the changes of LA grades and CSF levels of SS and β-EP.

Key words: vascular dementia; neuropeptide; cognitive function; leukoaraiosis

血管性痴呆(Vascular dementia. VD)是由于各种脑血管疾病引起的脑功能障碍而产生的获得性智能损害综合征。其确切发病机制至今尚不明确。近年研究表明脑内神经肽与认知功能有密切关系,但有关神经肽在VD发病中的地位及意义了解尚少。为此,我们对48例VD患者脑脊液(CSF)中神经肽Y(NPY)、降钙素基因相关肽(CGRP)、β-内啡肽(β-EP)和生长抑素(SS)的含量及其与神经影像学、认知功能变化的关系作了较系统观察,现将结果报告如下。

基金项目:重庆市科委资助项目(1999-2000)
作者简介:高 唱(1965-),男,重庆市人,博士研究生,主治医师,讲师,主要从事脑血管病研究,发表论文10篇。电话:(023)68757363
收稿日期:2001-10-10;修回日期:2001-12-25

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

1.1.1 VD组 48例,收集1999年1月至2001年7月的VD住院患者,其中男性29例,女性19例,平均年龄66.4岁(52.2~81.6岁);文化程度:大学6例,高中8例,初中16例,小学18例。所有患者均无意识障碍及失语等。VD诊断标准根据NINDS/AIREN临床很可能标准[1],神经心理学检查采用简易精神状态量表(MMSE)和长谷川痴呆量表(HDS)。MMSE痴呆判断标准为:中学及以上组<25分,小学组<21分,文盲组<18分。HDS评分共11个题目,部分32.5分,31.0~32.5为正常范围,23.0~30.5为边缘状态,10.5~22.5分为痴呆前期,10~0分为痴呆。

1.1.2 急性脑梗死组(ACI组) 51例,既往无脑梗死发作

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

史,急性发病,有偏瘫、轻偏瘫等神经定位症状和体征,且持续 24 h 以上。诊断符合全国第四次脑血管会议诊断要点,并经 CT、MRI 等影像学资料确诊。其中男性 31 例,女性 20 例,平均年龄 68.5 岁(51.4~79.6 岁)。根据 HDS 评分分为 ACI 认知功能正常组和 ACI 认知功能下降组。

1.1.2.1 ACI 认知功能正常组 38 例,HDS 评分≥23.0 分者。

1.1.2.2 ACI 认知功能下降组 13 例,HDS 评分介于 10.5~22.5 分者。

1.1.3 对照组(Control) 36 例,选择年龄大于 50 岁,临床仅有头痛、头昏等症状,颅脑 CT、MRI 检查正常,确诊无神经系统器质性疾病的患者,MMSE 及 HDS 评分正常。其中男性 14 例,女性 22 例,平均年龄 60.3 岁(50.2~68.4 岁)。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 患者入院后 24~48 h 内于早晨 9:00~10:00 作腰穿采集 CSF 标本。立即放入-20 ℃冰箱中保存待测(无反复冻融现象)。

1.2.2 指标测定 SS 测定采用中国医学科学院核医学技术中心的 SS 放射免疫分析试剂盒进行;β-EP、NPY、CGRP 采用第二军医大学神经生物学教研室提供的药盒,利用放射免疫法(RIA)测定。操作严格按药盒说明书进行。

1.2.3 神经影像学检查 所有患者均进行头颅 CT 或 MRI 检查,机器型号、扫描层次均相同。脑梗死及白质病变判断根据 Pullicino[2] 方法进行,脑梗死容积改变>10 ml 为重度改变,<10 ml 为轻度改变;脑萎缩测量方法采用吴恩惠[3] 所用方法。并根据 Abaron-Peretz[4] 标准将白质疏松(LA)分为 4 级,影像学检测由专人进行。

1.2.4 统计学分析 采用 SPSS 10.0 专用统计程序,以 t 检验和单因素方差分析进行计量资料分析,χ^2 检验进行定性资料分析。

2 结果

2.1 VD 组与 ACI 组、对照组神经影像学改变

48 例 VD 患者中有 41 例曾作了 2 次以上 CT/MRI 检查,平均检查间隔时间为 12.2 月。51 例 ACI 患者有 48 例作了 2 次以上 CT/MRI 检查,平均检查间隔时间为 11.6 月。VD 组梗死容积改变的例数较 ACI 组多($P<0.01$),以轻度改变为主。ACI 组与 VD 组白质改变例数无明显差异($P>0.05$),但 LA 分级提示 VD 组 LA3 和 LA4 例数较 ACI 组多($P<0.01$)。VD 组脑萎缩改变更明显,见表 1~3。

表 1 VD 组、ACI 组和对照组患者影像学检查的变化(例)

Tab 1 Changes of neuroimaging in control, VD and ACI groups

Group	VD(n=41)	ACI(n=48)	Control(n=36)
Changes of infarction volume	34 *	16	0
Lightly changed	28 *	13	0
Severely changed	6	3	0
Changes of white matter	18	14	5

*: $P<0.01$ *vs* control and ACI group

表 2 VD 组与 ACI 组患者 LA 分级改变(例)

Tab 2 Grade changes of leukoaraiosis (LA) in VD and ACI groups

	VD(n=48)	ACI(n=51)
LA_1	3	4
LA_2	4	6
LA_3	8 *	2
LA_4	7 *	2

*: $P<0.01$ *vs* ACI group

表 3 VD 与 ACI 组脑萎缩改变($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Changes of brain atrophy in VD and ACI group($\bar{x}\pm s$)

Group	n	Cerebral sulcus width (mm)	Third ventricle width (mm)	Huckman scale(cm)	Index of cerebral ventricle	Index of lateral ventricle
VD group						
First check	41	4.91±1.38	6.32±2.11	5.08±0.69	1.47±0.27	4.60±0.87
Second check	41	5.46±1.73 *	7.94±2.08 *	5.59±0.74 **	1.36±0.23 *	3.82±0.76 *
ACI group						
First check	48	3.38±0.78	4.71±1.02	4.37±0.49	1.93±0.56	4.93±0.99
Second check	48	3.41±0.84	5.07±1.23	4.48±0.60	1.78±0.51	4.80±0.87

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* first check

2.2 VD 和 ACI 患者 CSF 中神经肽含量改变

VD 组和 ACI 组 NPY 与对照组相比较有显著升高($P<0.01$),但 ACI 组内认知功能正常和下降组间比较无显著变化($P>0.05$),与 VD 组比较也无显著差异($P>0.05$)。CGRP 在 ACI 组与对照组和 VD 组比较有显著差异($P<0.05$),但 ACI 组内认知功能正常与下降组间比较无显著差异($P>0.05$)。提示 CGRP 下降可能与急性卒中事件有关。VD 和 ACI 组β-EP 和 SS 与对照组比较有显著降低($P<0.05$, $P<0.01$),ACI 组内认知功能正常和下降组间比较也有显著差异($P<0.05$=,提示 CSF 中β-EP 和 SS 含量改变可能与认知功能改变有关,见表 4。

表 4 CSF 中神经肽含量变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Levels of neuropeptides in CSF($\bar{x}\pm s$)

Group	n	NPY	CGRP	β-EP	SS
Normal control	36	28.37±17.66	112.10±53.70	428.75±278.54	24.37±3.42
ACI group	51	48.92±23.47 *	97.48±50.36△	371.73±151.34△	17.56±3.87 *
Normal of Cognitive function	38	48.44±25.38 *	93.51±43.10△	390.39±152.38△	18.60±3.22 *
Cognitive impairment	13	49.21±21.73 *	98.77±51.35△	357.11±138.26△	15.04±4.25 *
VD group	48	43.75±30.33 *	118.71±84.28	338.31±157.87△	12.27±6.34 *

*: $P<0.01$, △: $P<0.05$

2.3 β-EP 和 SS 含量与 HDS 评分的关系

48 例 VD 患者 HDS 与 CSF 中 SS 含量呈显著正相关($r=0.59$, $P<0.05$),β-EP 也呈显著正相关($r=0.52$, $P<0.05$)。NPY、CGRP 与 HDS 无显著相关性($r=0.14$, $P>0.05$; $r=0.05$, $P>0.05$)。

2.4 病灶容积与β-EP、SS、HDS 评分的关系

提示 VD 患者病灶容积改变与β-EP、SS 以及 HDS 无显著相关性($P>0.05$),见表 5。

表 5 病灶容积与β-EP、SS 和 HDS 的关系($\bar{x}\pm s$)

Tab 5 Relationship among infarction volume and levels of β-EP, SS and HDS($\bar{x}\pm s$)

Group	n	β-EP	SS	HDS
Infarction area	48			
Lightly changed	28	337.54±130.55	12.25±6.42	9.97±1.12
Severely changed	16	331.28±142.93	12.01±6.38	9.84±1.26

2.5 VD 组白质疏松(LA)分级与β-EP、SS、HDS 的关系

提示 LA 分级越高,HDS 评分逐级下降,β-EP 和 SS 含量也逐级降低。LA 分级与β-EP、SS、HDS 呈显著负相关($r=-0.58$, $P<0.01$; $r=-0.63$, $P<0.01$; $r=-0.61$, $P<0.01$)。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 6　LA 分级与β-EP、SS、HDS 的关系($\bar{x}\pm s$)

Tab 6　Relationship of LA grades levels of β-EP, SS and HDS($\bar{x}\pm s$)

The grade of LA	n	β-EP	SS	HDS
LA_1	3	354.37±148.56	13.31±5.57	10.15±0.24
LA_2	4	337.72±151.63	12.10±5.22	9.98±1.12
LA_3	8	310.35±123.82	11.84±5.36	9.88±1.30
LA_4	7	291.28±98.34	10.96±3.18	9.16±0.84

3　讨论

脑萎缩和白质病变是 VD 重要病理改变。我们观察了 48 例 VD 患者梗死容积、白质病变和脑萎缩的演变过程。影像学结果提示 VD 组梗死容积增加人数较对照组有明显增多, 并以皮质下多发梗死灶的增加为主。皮质下结构的损害影响到皮质功能改变。Daria[5] 和 Meyer[6] 发现皮质下结构损害可导致认知功能减退。值得注意的是, VD 患者病灶面积变化与 HDS 评分并无显著相关, 可能提示 VD 发病除病灶大小影响因素外, 还可能与病灶部位、病灶周围结构代偿等因素有关。

Pantoni[7] 发现 27%～38%的 65 岁以上老年人在 MRI 上也可见白质病变。其病理改变包括白质密度下降, 水分增加, 炎性胶质增生, 完全或不完全的梗死, 小血管周围间隙扩大。白质病变的临床意义尚未明确, 它可能引起精神运动速度下降[8]。LA 是 Hachinski (1987)等首先提出的一种非特异性颅脑影像学改变, 见于多种神经系统疾病, 最常见于老年脑血管病, 如 Binswanger、VD 和腔隙性脑梗死。其病理学基础可能与脑室周围深部白质缺血性脱髓鞘改变有关。我们观察到 VD 与 ACI 比较, 白质病变人数改变无显著差异, 与 Schmidt 的结果一致[9]。但我们对 LA 分级发现 VD 患者 LA_3、LA_4 人数明显多于 ACI 组。提示 VD 患者侧脑室旁白质改变更严重。而侧脑室旁的白质纤维多由额叶投射纤维组成。其病变是否为额叶病变的延伸, 或是由于长期低灌流状态下白质本身病变引起, 尚须进一步观察。

CGRP 由 37 个氧基酸残基组成, 是至今已知的最强有力的血管扩张剂。NPY 是交感神经系统缩血管物质中最强的一种。我们的结果提示 CGRP 可能与急性卒中事件有关; 而 NPY 无论在 ACI 组还是 VD 组均有显著增多。其意义是否与 VD 患者长期颅内低灌流状态有关, 尚须进一步研究。β-EP 属内啡肽, 具多种生理功能, 主要存在于垂体中叶与下丘脑。SS 是含有 14 个氨基酸残基的环状多肽, 广泛分布于中枢神经系统。有资料表明 SS 作为一种神经递质参与学习和记忆过程, 脑室内注射 SS 可明显改善大鼠的主动回避行为, 使用半胱胺 CSH 耗竭脑嫩 SS, 则使大鼠记忆明显受损。在 VD 和 Alzheimer 病等疾病中 CSF 和血浆 SS 含量下降, 且痴呆程度越重, SS 含量越低[10]。我们的结果也证实这一现象。SS 调控学习和记忆的途径可能与直接兴奋 SS 能神经引起钙离子内流增加有关; 此外, 也可能由于 SS 能神经元和胆碱能神经元相距很近, SS 可促进乙酰胆碱释放从而影响学习和记忆功能。有关β-EP 在学习和记忆过程中的作用, 各家报道的结果不很一致。有资料表明, β-EP 可延长爬杆的主动回避行为, 同时易化被动回避行为的维持[10]。但也有人认为, 使用 β-EP 可引起退行性健忘症。β-EP 结果不一致, 可能与检测标本来源不同有关。因为血液中的肽与脑内的肽来源不同, 功能各异。β-EP 在脑内有镇痛和抑制呼吸作用, 在外周有免疫调节作用[11]。因此, 用血液中神经肽含量来反映 CNS 中该肽的功能强弱是不一致的, 从而导致结果各异。我们观察到 CSF 中β-EP 含量下降, 并与 HDS 评分有显著相关性。提示β-EP 下降可能与脑萎缩、广泛皮质下结构损害以及 LA 等病理改变有关。

VD 患者皮质下多发梗死与白质病变的脑萎缩及其严重程度可能间接反映了全脑功能和代谢的减退; 而代谢减退又直接影响到患者的认知功能。同时, VD 患者脑萎缩发展加快可能提示脑功能下降又会反过来影响脑结构的变化。我们观察到 LA 分级越高, 痴呆程度越严重。因此动态观察 LA 分级以及 CSF 中 SS 和β-EP 含量改变可作为观察 VD 病情严重程度的重要指标。

参考文献:

[1] Roman G C, Tatemichi T K, Erkinjuntti T, *et al*. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS—AIREN international workshop[J]. Neurology, 1993, 43(2): 250—260.

[2] Pullicino P, Benedict R H B, Capruso D X, *et al*. Neuroimaging criteria for vascular dementia[J]. Arch Neurol, 1996, 53(8): 723—728.

[3] 吴恩惠. 头颅 CT 诊断学[M]. 第 2 版, 北京: 人民卫生出版社, 1995. 158—159.

[4] Aharon-peretz J, Cummings J L, Hill M A, *et al*. Vascular dementia and dementia of the Alzheimer type: cognition, ventricular size, and Leuko—Araiosis[J]. Arch Neurol, 1988, 45(7): 719—721.

[5] Davia L, Sultzer M D, Mahler M E, *et al*. Cortial abnormalities associated with subcortial lesions in vascular dementia: clinical and Positron Emission Tomographic Findings[J]. Arch Neurol, 1995, 52(8): 773—780.

[6] Meyer J S, Muramatsu K, Mortel K F, *et al*. Prospective CT confirms differences between vascular and Alzheimer's dementia[J]. Stroke, 1995, 26(5): 735—743.

[7] Pantoni L, Garcia J H. The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswangeer's report[J]. Stroke, 1995, 26(7—9): 1293—1301.

[8] De Groot J C, Leeuw F E, Oudkerk M, *et al*. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study[J]. Ann Neurol, 2000, 47(2): 145—151.

[9] Schmidt R, Fazekas F, Kepeller P, *et al*. MRI white matter hyperintensities: three-year follow up of the Austrian stroke prevention study[J]. Neurology, 1999, 53(1): 132—139.

[10] 刘燕强, 顾景范. 学习和记忆的神经生化学机制的研究概况[J]. 生理科学进展, 1998, 29(3): 203—208.

[11] 韩济生. 神经肽研究中的若干问题[J]. 生理科学进展, 1998, 19(2): 173—181.

(编辑　冷怀明)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net