

神经疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.2014.02.016

血浆同型半胱氨酸与轻度认知功能障碍关联性的 Meta 分析

曾晓龙, 钟朝晖, 唐晓君, 任思思

(重庆医科大学公共卫生与管理学院流行病学教研室, 重庆 400016)

【摘要】目的:通过 Meta 分析的方法对轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)与血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)浓度的关联性进行评价。**方法:**计算机检索 PubMed、BIOSIS Previews、Medline、EBSCO、CBM、CNKI、维普、万方等数据库 2003–2013 年公开发表的国内外相关文献, 对检索到的文献进行质量评价和资料提取后, 采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 11 篇合格文献, 包括 737 例病例和 866 例对照。病例组 Hcy 水平高于对照组, 其合并标准化均数差值及其 95%CI 为 0.92(0.57, 1.27), 漏斗图显示基本对称。**结论:**血浆 Hcy 浓度的升高可能是 MCI 发病的危险因素, 但其病因关联性仍有待于在人群中开展大规模队列研究和随机对照实验研究进一步深入论证。

【关键词】轻度认知功能障碍; 同型半胱氨酸; Meta 分析; Newcastle–Ottawa 量表

【中图分类号】R161.7

【文献标志码】A

【收稿日期】2013–09–01

Meta analysis on the association between plasma homocysteine and mild cognitive impairment

Zeng Xiaolong, Zhong Zhaohui, Tang Xiaojun, Ren Sisi

(Teaching and Research Section of Epidemiology, School of Public Health and Management, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To evaluate the association between mild cognitive impairment (MCI) and plasma homocysteine (Hcy) level through Meta analysis. **Methods:** Published literatures at home and abroad from 2003 to 2013 were searched through large literature databases, including PubMed, BIOSIS Previews, Medline, EBSCO, CBM, CNKI, etc. The quality of studies was evaluated and data were extracted from studies. RevMan 5.2 software was used to do Meta analysis. **Results:** Eleven qualified control studies were identified, including 737 patients and 866 controls. The pooled standardized mean difference and 95% confidence interval of Hcy concentrations was 0.92(0.57, 1.27), indicating higher Hcy levels in MCI patients. Funnel plot was symmetrical in general. **Conclusions:** Higher concentration of plasma Hcy may be a risk factor of MCI. Prospective studies in the risk of developing MCI are needed, preferably in the form of cohort study and randomized controlled trials in large population.

【Key words】 mild cognitive impairment; homocysteine; Meta analysis; Newcastle–Ottawa scale

轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常老化与老年痴呆之间的一种过渡性的认知障碍, 其中多数患者可最终发展为痴呆^[1]。该病起病较为隐匿, 早期干预对于延缓认知损害的进程具有重要意义。已有研究显示人体血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)浓度增高或称高同型半胱氨酸血症(Hcy>15 μmol/L)被确立为心脑血管病的又一重要独立危险因子^[2–3], 可能会造成一系列神经系统病变, 对大脑的认知功能造成一定影响。一些

基于人群的病例对照研究已经发现, MCI 患者血浆 Hcy 水平明显高于对照人群^[4–14], 初步揭示了血浆 Hcy 水平与 MCI 的关联。但由于研究背景和研究对象选择上的差异, 不同研究的结果也存在差异。本文通过 Meta 分析的方法对 Hcy 与 MCI 发病的关联性进行深入探讨。

1 材料与方法

1.1 文献检索策略

由 2 名人员独立检索 PubMed、BIOSIS Previews、Medline、EBSCO、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊数据库(维普)和万方中文数

作者介绍: 曾晓龙, Email: 945257013@qq.com,

研究方向: 流行病与卫生统计学。

通信作者: 钟朝晖, Email: zzhxbh@qq.com。

基金项目: 重庆市科学技术委员会资助项目(编号: cstc2011jjA10021)。

数据库,检索时间段为 2003–2013 年。英文检索关键词及字段:“Mild cognitive impairment” AND “Homocysteine”;中文检索关键词:“轻度认知功能障碍/轻度认知障碍”,“同型半胱氨酸/高半胱氨酸”。另外,查找会议摘要,检索互联网,并通过参考文献进一步查找可能相关的研究。

1.2 文献纳入和排除标准

纳入标准:文献研究类型为病例对照研究;研究对象为年龄>55 岁的人群;MCI 确诊采用 Petersen 诊断标准^[5];Hcy 检测采用全自动生化分析仪或高效液相色谱仪;能直接提取或计算样本含量、均数、标准差。排除标准:合并其它认知功能疾病患者;综述类型文献;重复报告文献;无法直接提取或计算样本含量、均数、标准差的文献。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究人员独立阅读文题和摘要进行初筛,对初筛纳入文献进一步阅读全文进行复筛,互相核对结果,如遇分歧通过讨论或与第三方协商解决。对最终纳入的文献同时提取记录相关数据资料。具体内容包括:第一作者;发表年份;研究对象;病例来源;病例所在地区;MCI 诊断方式;HCY 检测技术;病例组和对照组样本量、血浆 Hcy 浓度的均数和标准差等。对提取数据进行比较核对。

1.4 文献质量评价

参考 Newcastle–Ottawa 评价标准^[16]对纳入文献进行质量评价。项目包括:确定病例是否恰当,病例的代表性,对照的选择,对照的确定,设计和统计分析时考虑病例和对照的可比性,暴露因素的确定,采用相同的方法确定病例和对照组暴露因素,无应答率。分数越高质量越好,满分为 9 分。

1.5 统计分析

使用 Review Manager 5.2 统计软件对数据进行分析,绘制森林图。利用 χ^2 检验对各研究的异质性进行检验,若 $P>0.05$,研究具有同质性,采用固定效应模型进行合并统计分析;若 $P\leq 0.05$,研究具有同质性,则采用随机效应模型进行合并统计分析。本研究评价指标选用标准化均数差(standard mean difference, SMD)及其 95%CI。以 Meta 分析结果的每个

研究的效应量为横坐标,以效应量的标准误为纵坐标,利用 Review Manager 5.2 软件绘制漏斗图,分析是否存在发表偏倚。计算失安全系数,分析是否存在发表偏倚。结合分析结果进行亚组分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

截至 2013 年 7 月,共检出中英文文献 358 篇。经剔除重复、不相关文献,阅读文题和摘要剔除不满足纳入标准文献,最终通读全文纳入文献 11 篇(图 1)。

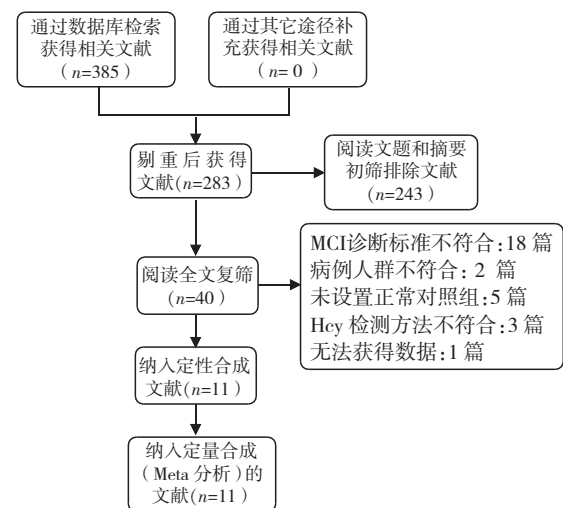


图 1 文献检索筛选流程

Fig.1 Process of literature screening

2.2 纳入文献基本情况及质量评价

本研究共纳入中英文文献 11 篇,均为病例对照研究,人群年龄>55 岁,包括 1 603 例研究对象,其中 MCI 组 737 例,对照组 866 例(表 1)。对纳入文献进行 Newcastle–Ottawa 评价,7 篇文献得分为 7 分,2 篇 9 分,1 篇 6 分,1 篇 4 分(表 2)。

表 1 纳入研究基本特征

Tab.1 Characteristics of published studies included in the Meta analysis

纳入研究	例数(n)		平均年龄(岁)		Hcy 浓度(μmol/L)		地区	患者来源
	MCI 组	对照组	MCI 组	对照组	MCI 组	对照组		
Piazza 2012 ^[4]	38	100	72.50 ± 5.00	71.90 ± 5.40	14.00 ± 3.20	11.50 ± 2.70	意大利	医院
Kim 2013 ^[5]	100	121	74.40 ± 5.60	71.40 ± 6.60	10.80 ± 4.80	9.20 ± 3.70	韩国	医院
Wehr 2009 ^[6]	45	61	70.50 ± 8.07	70.00 ± 7.48	11.70 ± 3.43	10.40 ± 2.94	波兰	—
Irizarry 2005 ^[7]	47	88	74.80 ± 7.20	70.30 ± 9.80	8.50 ± 2.40	8.70 ± 3.20	美国	医院
Ferlazzo 2011 ^[8]	69	69	77.20 ± 6.90	75.60 ± 5.10	18.40 ± 4.20	12.70 ± 3.10	意大利	—
刘险峰 2008 ^[9]	66	66	61.86 ± 5.17	61.36 ± 4.56	18.99 ± 3.80	13.11 ± 7.74	中国	医院
张会军 2009 ^[10]	68	70	65.00 ± 8.50	67.80 ± 7.23	22.60 ± 7.80	10.40 ± 5.40	中国	医院
王枫 2011 ^[11]	80	80	66.80 ± 5.60	68.20 ± 7.50	18.90 ± 8.80	14.30 ± 5.70	中国	医院
谢连红 2011 ^[12]	96	85	64.30 ± 9.80	—	19.10 ± 4.70	11.60 ± 3.90	中国	医院
郁俊昌 2010 ^[13]	48	48	75.00 ± 9.00	69.00 ± 7.00	14.40 ± 3.30	11.90 ± 2.70	中国	社区及养老院
郭联 2009 ^[14]	80	78	68.35 ± 7.12	67.80 ± 7.23	17.30 ± 4.60	12.00 ± 5.00	中国	医院

注:—,未获得数据

表 2 纽卡斯尔 – 渥太华量表 (the Newcastle–Ottawa Scale,NOS) 评价情况

Tab.2 Evaluation of the Newcastle–Ottawa scale									
纳入研究	确定病例 是否恰当 (1 分)	病例的 代表性 (1 分)	对照的 选择 (1 分)	对照的 确定 (1 分)	设计和统计分析时 考虑病例和对照的 可比性 (2 分)	暴露因素 的确定 (1 分)	采用相同的方法确定 病例和对照组暴露 因素 (1 分)	无应答率 (1 分)	总计 (9 分)
Piazza 2012 ^[4]	1	0	0	1	2	1	1	1	7
Kim 2013 ^[5]	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Wehr 2009 ^[6]	1	0	0	0	0	1	1	1	4
Irizarry 2005 ^[7]	1	0	0	1	2	1	1	1	7
Ferlazzo 2011 ^[8]	1	0	0	0	2	1	1	1	6
刘险峰 2008 ^[9]	1	0	0	1	2	1	1	1	7
张会军 2009 ^[10]	1	0	0	1	2	1	1	1	7
王枫 2011 ^[11]	1	0	0	1	2	1	1	1	7
谢连红 2011 ^[12]	1	0	0	1	2	1	1	1	7
郁俊昌 2010 ^[13]	1	1	1	1	2	1	1	1	9
郭联 2009 ^[14]	1	0	0	1	2	1	1	1	7

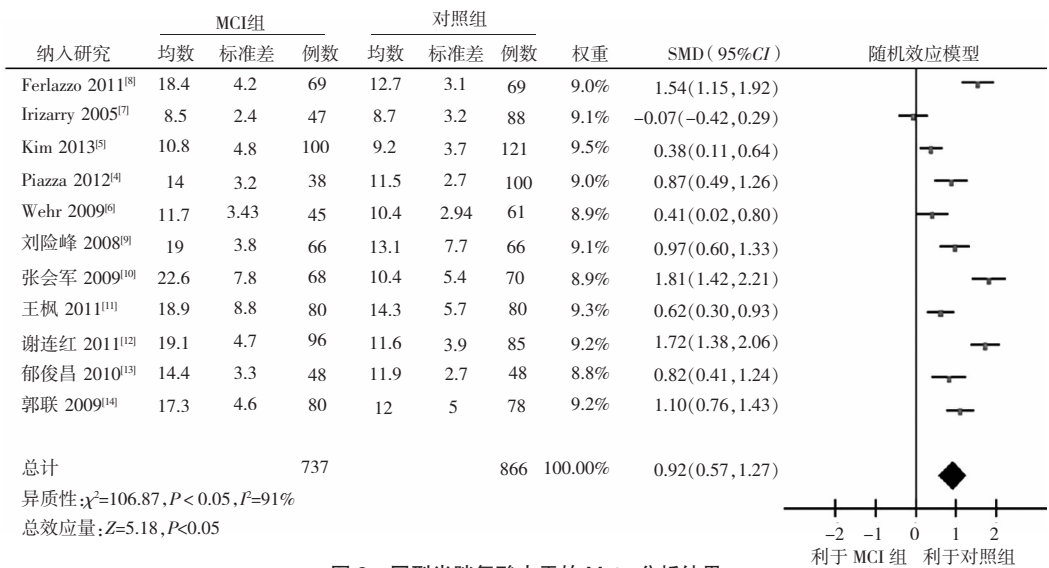


图 2 同型半胱氨酸水平的 Meta 分析结果
Fig.2 Meta analysis results of plasma Hcy level

表 3 亚组分析结果

Tab.3 Results of subgroup analysis					
亚组	纳入研究数 (个)	异质性检验		分析模型	SMD及其 95%CI
		P 值	I ²		
Hcy>15 μmol/L	6	P<0.05	86%	随机效应模型	1.29 (0.90, 1.67)
Hcy<15 μmol/L	5	P<0.05	75%	随机效应模型	0.47 (0.15, 0.79)

2.3 Meta 分析结果

对入选的 11 篇文献进行异质性检验,结果有统计学意义 ($\chi^2=106.87, P<0.05, I^2=91\%$), 因而选用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示 2 组差异有统计学意义 ($SMD=0.92, 95\%CI=0.57\sim1.27, Z=5.18, P<0.05$), 表明血浆 Hcy 升高是 MCI 的危险因素(图 2)。

2.4 亚组分析

血浆 Hcy>15 μmol/L 为高同型半胱氨酸血症诊断标准, 故以 Hcy 浓度进行亚组分析(表 3)。结果显示共有 6 篇研究患者 Hcy>15 μmol/L($SMD=1.29, 95\%CI=0.90\sim1.67$); 5 篇研究

患者 Hcy<15 μmol/L($SMD=0.47, 95\%CI=0.15\sim0.79$)。

2.5 漏斗图

以标准均数差为横坐标, 以其标准误为纵坐标绘制漏斗图(图 3)。漏斗图基本对称, 尚不能认为各研究结果间存在发表偏倚, 表明纳入的 11 个研究具有较好的代表性。

2.6 失安全系数

失安全系数(Nfs) $0.05^{[17]}$ 为 1 370.949($P=0.05$), 即约需加入 1 371 个阴性结果的研究才能推翻 Hcy 升高是 MCI 的危险因素的结论。失效安全数较大, 提示结果可靠性较好, 偏倚影响较小。

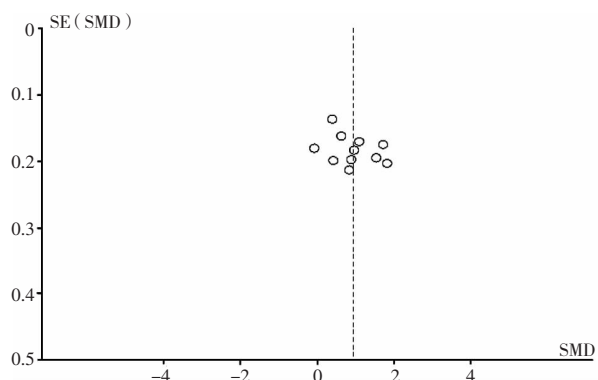


图 3 漏斗图

Fig.3 Funnel plot

3 讨论

近年研究显示, MCI 患者每年转变为老年性痴呆的比例约为 10%~15%, 3~4 年约为 50%, 6 年高达 80%, 而正常老年人每年仅为 1%~2%^[18], 可见 MCI 向痴呆转变的风险很高。Hcy 是体内甲硫氨酸代谢的一个重要中间产物, 其在体内的水平受年龄、营养、疾病及遗传等多种因素的影响^[19]。近年来的研究表明, 高同型半胱氨酸血症 (Hcy>15 $\mu\text{mol/L}$) 是导致动脉硬化性心脑血管疾病的独立危险因素之一^[20-21], 同时, 英国 Seshadri 等^[22]得出结论, 血浆 Hcy 增高是患者认知功能障碍的强烈、独立危险因素。

本研究基于对国内外人群的病例对照研究进行 Meta 分析, 结果显示 MCI 组血浆 Hcy 水平高于对照组, 提示 Hcy 水平增高与 MCI 的发病关系密切, Hcy 水平增高可能为 MCI 的一个危险因素。进一步按患者血浆 Hcy 浓度进行的亚组分析结果显示异质性有所下降, 但依然显著, 估计与患者年龄、性别、生活水平等有关; MCI 组血浆 Hcy 水平仍高于对照组。本研究中纳入的文献均按 Newcastle-Ottawa 量表进行严格质量评价, 纳入的 11 篇文献总体质量较高。利用漏斗图进行发表偏倚判断, 漏斗图对称性较好。失安全系数计算结果显示约需加入 1 371 个阴性结果的研究才能推翻 Hcy 升高是 MCI 的危险因素的结论。此外, 各研究中病例均是按照“Petersen 诊断标准”^[15]诊断的新发病例, 病例与对照的匹配也在很大程度上消除了混杂因素的干扰, 各研究中均采用空腹静脉血检测的方法, 由此保证了研究结果的可靠性。

需要指出的是, 本研究仅检索了公开发表的中英文文献, 未能纳入灰色文献, 可能存在发表偏倚。另外, 研究中纳入的文献均为病例对照研究, 在证

明因果联系上缺乏足够的说服力, 只能说明两者有关联, Hcy 可能是 MCI 的伴随产物, 也可能为 MCI 危险因素的关联因素, 而不一定是危险因素, 容易受到各种因素的影响, 故需要前瞻性随机干预试验、队列研究等进一步确证或排除 Hcy 与 MCI 的关系。再者, 临床上还未统一制定诊断 MCI 的金标准, 本研究只纳入了采取“Peterson 诊断标准^[15]”作为 MCI 诊断的文献, 并且未对 MCI 亚型进行区分, 这可能会对结果产生一定影响, 在以后研究中需进一步改进。

综上所述, 血浆 Hcy 的升高可能是 MCI 的一个重要危险因素, 监测 Hcy 水平可能对防治 MCI 具有重要意义。然而高 Hcy 水平是否确为 MCI 的危险因素, 有待进一步前瞻性的队列研究证实。

参 考 文 献

- [1] 王鲁宁. 老年人轻度认知功能障碍的研究进展[J]. 中华老年医学杂志, 2005, 24(1): 6-8.
- [2] 谢 荣, 李金贤, 牛晓珊. 血浆同型半胱氨酸与脑血管病相关性研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2008, 23(11): 1056-1058.
- [3] 孙博谦, 李 威, 李沂华. 高同型半胱氨酸血症致脑血管病机制研究[J]. 中国康复医学杂志, 2007, 22(7): 638-639.
- [4] Piazza F, Galimberti G, Conti E, et al. Increased tissue factor pathway inhibitor and homocysteine in Alzheimer's disease[J]. Neurobiology of Aging, 2012, 33(2): 226-233.
- [5] Kim G, Kim H, Kim KH, et al. Relationship of cognitive function with B vitamin status, homocysteine, and tissue factor pathway inhibitor in cognitively impaired elderly: a cross-sectional survey[J]. J Alzheimer's Dis, 2013, 33(2): 853-862.
- [6] Wehr H, Bednarska-Makaruk M, Graban A, et al. Paraoxonase activity and dementia[J]. J Neurolo Sci, 2009, 283(1-2): 107-108.
- [7] Irizarry MC, Gurol ME, Raju S, et al. Association of homocysteine with plasma amyloid β protein in aging and neurodegenerative disease[J]. Neurology, 2005, 65(9): 1402-1408.
- [8] Feriazzo N, Gorgone G, Caccamo D, et al. The 894G>T (Glu298Asp) variant in the endothelial NOS Gene and MTHFR polymorphisms influence homocysteine levels in patients with cognitive decline[J]. Neuro-molecular Med, 2011, 13(13): 167-174.
- [9] 刘险峰, 张国华. 同型半胱氨酸与血管性轻度认知功能障碍的相关性[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2008, 34(4): 250-251.
- [10] 张会军, 白宏英, 张建平, 等. 轻度认知功能障碍与血浆同型半胱氨酸水平的相关性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2009, 12(23): 8-10.
- [11] 王 枫, 赵永波, 陈维杰, 等. 轻度认知障碍患者血浆同型半胱氨酸和血清维生素 B12 及叶酸水平变化研究[J]. 神经疾病与精神卫生, 2011, 11(2): 128-130.
- [12] 谢连红, 许嗣漪, 徐艳红, 等. 血浆同型半胱氨酸水平与轻度认知功能障碍的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(24): 5080-5082.

神经疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.2014.02.017

有卒中危险因素的患者对卒中症状的认知及急救意识的调查研究

曹莹莹,王 健,张 杰,王 妮,高 攀,杨 娟,廖春莲

(重庆医科大学附属第二医院神经内科,重庆 400010)

【摘要】目的:调查有卒中危险因素的住院患者对卒中警示症状的认知情况及卒中急救意识。**方法:**采用自制调查问卷,以面对面的方式,对 500 名于 2012 年 1 月至 2012 年 8 月在重庆医科大学附属第二医院神经内科住院的有卒中危险因素的患者进行调查。调查内容包括要求患者报告常见的卒中症状,面对卒中突发症状时选择拨打“120”的比例,并对相关影响因素进行分析。**结果:**共 467 名患者完成问卷。其中,72.2%能报告 ≥ 1 个正确的卒中警示症状,10.7%能报告 ≥ 3 个正确的卒中警示症状。面对各种卒中突发症状时选择拨打“120”的比例为 46.3%~57.8%,仅 28.7%面对 5 个卒中突发症状均选择拨打“120”。均选择拨打“120”与家庭收入($\chi^2=13.803, P=0.003$)、自身危险因素($\chi^2=22.200, P=0.000$)及对卒中警示症状认知水平($\chi^2=9.060, P=0.028$)有关。但即使能报告 ≥ 3 个卒中警示症状者,也仅 44.0%均选择拨打 120(95%CI=23.3%~64.7%)。**结论:**神经内科住院的有卒中危险因素的患者对卒中警示症状的认知水平较低,急救意识差。

【关键词】脑卒中;住院患者;警示症状;急救**【中图分类号】**R743.3**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-08-21

Survey on knowledge of stroke warning signs and awareness of making emergency calling among hospitalized patients with high risk for stroke

Cao Yingying, Wang Jian, Zhang Jie, Wang Ni, Gao Pan, Yang Juan, Liao Chunlian

(Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To survey the knowledge of stroke warning signs and the awareness of emergency calling among hospitalized patients with high risk for stroke. **Methods:** From January to August 2012, using self-designed questionnaire, the trained neurologists conducted the face to face investigation among 500 hospitalized patients with high risk for stroke in the department of neurology in the

作者介绍:曹莹莹, Email: 527201978@qq.com,

研究方向:脑血管病的防治。

通信作者:廖春莲, Email: liaochunlian72710@163.com。

Second Affiliated Hospital Chongqing Medical University. The patients were asked to report the common stroke warning signs and reaction in response to sudden stroke symptoms. The related

[13] 郁俊昌,唐牟尼,沐 楠,等.阿尔茨海默病和血管性痴呆及轻度认知障碍患者血浆同型半胱氨酸浓度研究[J].中华精神科杂志, 2010, 43(1):61.

[14] 郭 联,孙莉莉.轻度认知功能障碍患者同型半胱氨酸水平及叶酸和维生素 B12 的干预治疗作用[J].中国康复医学杂志, 2009, 24(7):613-615.

[15] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome[J]. Arch Neurol, 1999, 56(3):303-308.

[16] Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in Meta-analysis[EB/OL]. [2013-07-15]. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

[17] 麦劲壮,李 河,方积乾,等. Meta 分析中失安全系数的估计[J]. 循证医学, 2006, 6(5):297-303.

[18] Hanninen T, Hallikainen M, Tuomainen S, et al. Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects[J]. Acta Neurol Scand, 2002, 106(3):148-154.

[19] 刘元德,欧春梅,卞荣兵,等.高同型半胱氨酸血症与认知功能障碍[J].实用医学杂志, 2009, 25(15):2405-2407.

[20] Biswas A, Ranjan R, Meena A, et al. Homocysteine levels, polymorphisms and the risk of ischemic stroke in young Asian Indian[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2009, 18(2):103-110.

[21] Schwammenthal Y, Tanne D. Homocysteine, B-vitamin supplementation, and stroke prevention: from observational to interventional trials[J]. Lancet Neurol, 2004, 3(8):493-495.

[22] 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.

(责任编辑:冉明会)