

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.014.014  
文章编号: 1005-8982 (2018) 014-0071-05

## 脑白质疏松症患者情感淡漠与同型半胱氨酸水平的关系

刘玉洁, 高春岭, 徐磊, 王竞达, 谭华

(西南医科大学附属医院 神经内科, 四川 泸州 646000)

**摘要: 目的** 研究脑白质疏松症(LA)患者情感淡漠发生率与同型半胱氨酸(tHcy)之间的关系。**方法** 选取西南医科大学附属医院神经内科 LA 患者和头颅影像无明显异常者作为 LA 组和对照组, 应用修订版情感淡漠评定量表评估两组间情感淡漠发生率, 并比较各组间 tHcy 差异。**结果** LA 组情感淡漠发生率高于对照组( $P < 0.05$ ), LA 组 tHcy 水平较对照组高( $P < 0.05$ ), 中、重度 LA 患者 tHcy 水平高于轻度者( $P < 0.05$ ), 通过比较伴有或不伴情感淡漠的 LA 患者发现, 前者血清 tHcy 高于后者( $P < 0.05$ )。**结论** LA 患者有着较高的情感淡漠发生率, 且 tHcy 水平与 LA 发生有着密切关系。LA 患者伴情感淡漠比不伴有更高的血清 tHcy 水平。tHcy 可能同时在 LA 及情感淡漠的发生中发挥重要作用。

**关键词:** 脑白质疏松症; 同型半胱氨酸; 情感淡漠

**中图分类号:** R743.9

**文献标识码:** A

## Relationships among leukoaraiosis, apathy and homocysteine

Yu-jie Liu, Chun-ling Gao, Lei Xu, Jing-da Wang, Hua Tan

(Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the prevalence of apathy in patients with leukoaraiosis (LA), moreover, to analyze the possible relationships between those two and the plasma level of total homocysteine (tHcy). **Methods** Forty-four patients with LA confirmed by magnetic resonance imaging and the same number of healthy controls were recruited from the Affiliated Hospital of Southwest Medical University. The Modified Apathy Evaluation Scale was used to identify whether there was apathy in the participants (score  $> 14$ ). Fasting venous blood was collected to assess the total plasma homocysteine level. At last, the possible relationships among leukoaraiosis, apathy and homocysteine were examined. **Results** The patients with leukoaraiosis had a higher prevalence of apathy than the healthy controls ( $P < 0.05$ ). In addition, the tHcy level in the patients with LA was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). Moreover, moderate or severe leukoaraiosis patients had obviously higher homocysteine levels than the patients with only mild leukoaraiosis ( $P < 0.05$ ). In the participants with leukoaraiosis, the apathetic patients also had a significantly higher homocysteine level than those without apathy ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** First, leukoaraiosis patients are more likely to suffer from apathy compared to healthy people. Second, the total plasma homocysteine level is associated with the presence of leukoaraiosis, besides, it is related to the severity of white matter lesions. At last, there is an significantly higher homocysteine level in leukoaraiosis patients with apathy than those without apathy. Homocysteine may play a role in the presence of both leukoaraiosis and apathy.

**Keywords:** leukoaraiosis, apathy, homocysteine

收稿日期: 2016-08-26

[通信作者] 谭华, E-mail: tanhuasj@sina.com; Tel: 13882737685

脑白质疏松症 (Leukoaraiosis, LA) 又称脑白质病变, 于 1986 年由 HACHINSKI 等提出, 指在 CT 上脑室周围及皮层下的低密度带、病变弥漫及边缘模糊不清<sup>[1]</sup>。而情感淡漠则是一种原始动机的缺乏, 为 LA 的常见伴发表现<sup>[2]</sup>。同型半胱氨酸 (total homocysteine, tHcy) 因其可能增加血管疾病、认知障碍等风险已受到广泛关注<sup>[3]</sup>。有研究发现 LA 患者血清 tHcy 水平增高, 但有实验提示两者无相关性<sup>[4-5]</sup>。目前关于 tHcy 与情感淡漠的报道偏少, 故本文拟对 3 者关系进行研究, 以期对诊断、治疗及预防提供部分思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月 -2016 年 4 月于西南医科大学附属医院神经内科收治的 LA 患者 44 例作为 LA 组。纳入标准: ①头颅 MRI 提示脑室周围或半卵圆中心区的斑点、斑片状或相互融合阴影, 边缘模糊不清的等或长 T<sub>1</sub>、长 T<sub>2</sub> 信号 (但应排除 Binswanger 病); ②有一定的 LA 危险因素, 并需除外特异性脑白质疾病; ③神经系统查体无确切局灶体征; ④如实提供个人信息, 能配合完成相关影像、实验室及神经心理等检查。排除标准: ①年龄 >60 岁; ②有神经系统疾病史 (如卒中、CO 中毒、代谢性脑病、帕金森病、阿尔茨海

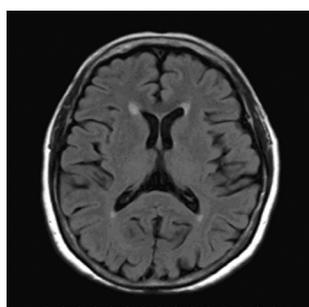
默病、多发性硬化、癫痫发作、颅内感染及颅脑外伤等); ③具有精神病史, 或近半年有服用特殊药物史 (抗精神病药、抗抑郁药、镇静药及酒精依赖等); ④患有可能影响情绪、认知的全身性疾病如严重肝肾功能异常、慢性阻塞性肺疾病、心力衰竭、甲状腺功能异常、睡眠呼吸暂停综合征、贫血及恶性肿瘤等; ⑤伴有严重听力、视力疾患不能配合完成神经心理检查者; ⑥拒绝或不能配合完成相关检查者。选取一般资料与观察组相匹配且头颅 MRI 未见异常的本院门诊或健康体检者 44 例作为对照组。

### 1.2 方法

**1.2.1 基线资料收集** 搜集患者的年龄、性别、受教育年限、吸烟、饮酒、有无合并高血压、糖尿病、心脏病、三酰甘油及总胆固醇水平。

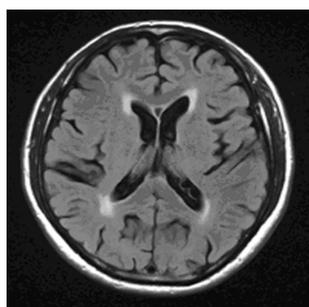
**1.2.2 LA 分组** 据 AHARON-PERETZ 等提出的分级方法按部位将 LA 分为 4 级<sup>[6]</sup>。LA1: 侧脑室前角或后角可见低密度区; LA2: 侧脑室前角和后角均可见低密度区; LA3: 沿侧脑室周围可见连续的低密度区; LA4: 侧脑室周围及放射冠可见低密度区。将 LA1 作为轻度 LA 组, LA2、3 作为中度 LA 组, LA4 作为重度 LA 组。见图 1 ~ 4。

**1.2.3 血清标本采集及测定** 所有患者于 24 h 内采肘正中空腹静脉血 3 ml, 立即送于西南医科大学附属



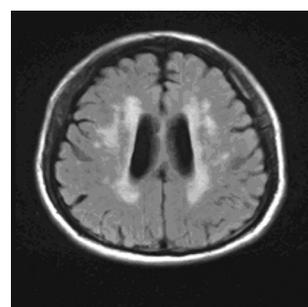
T2-FLAIR 示侧脑室前角高信号

图 1 轻度 LA 患者 MRI 图



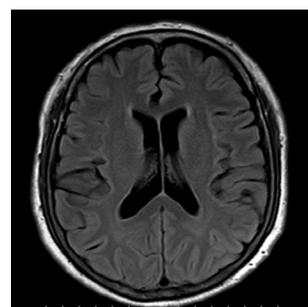
T2-FLAIR 示侧脑室前角和后角均可见高信号

图 2 中度 LA 患者 MRI 图



T2-FLAIR 示侧脑室周围及放射冠可见高信号

图 3 重度 LA 患者 MRI 图



T2-FLAIR 示脑实质未见异常信号

图 4 对照组患者 MRI 图

医院检验科, 应用美国 DADE Behring 公司全自动生化分析仪进行 tHcy 水平测定。

**1.2.4 量表评定** 由经过培训的神经内科医师使用修订版情感淡漠评定量表对入组病例进行测评, 该量表共有 14 个项目, 分值范围在 0 ~ 42 分, 以 14 为界限,  $\geq 14$  分提示存在情感淡漠, 分值越高情感淡漠越严重<sup>[7]</sup>。本研究对照组纳入伴情感淡漠者 7 例; LA 组又再分为伴情感淡漠组 16 例和不伴情感淡漠组 28 例。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 用  $t$  检验; 计数资料以率表示, 用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者基线资料比较

两组患者在年龄、性别、教育年限、吸烟、饮酒、糖尿病、高血压病、心脏病、TC 及 TG 水平比较, 差

异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。两组患者血清 tHcy 比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 不同程度 LA 组患者 tHcy 水平比较

轻、中及重度 LA 组患者各有 22 例、17 例及 5 例, 因重度 LA 组患者较少, 故将其与中度组患者合并与轻度 LA 组作比较。结果提示中、重度 LA 组患者血清 tHcy 水平为 ( $13.48 \pm 2.73$ )  $\mu\text{mol/L}$ , 轻度 LA 组患者为 ( $10.16 \pm 2.78$ )  $\mu\text{mol/L}$ , 两组比较, 差异有统计学意义 ( $t = 2.558, P = 0.021$ )。

### 2.3 两组患者情感淡漠发生率比较

LA 患者情感淡漠发生率为 36.4%, 对照组患者为 15.9%, 两组比较, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 4.768, P = 0.029$ )。

### 2.4 LA 伴与不伴情感淡漠患者的临床资料比较

LA 伴情感淡漠组与不伴情感淡漠组患者的年龄、性别、高血压及糖尿病比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组患者血清 tHcy 水平比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 两组患者基线资料比较 ( $n = 44$ )

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$ )	男 / 女 / 例	教育年限 / (年, $\bar{x} \pm s$ )	吸烟 / %	饮酒 / %	糖尿病 / %
LA 组	71.27 $\pm$ 7.14	16/28	8.33 $\pm$ 3.83	9.1	31.8	18.2
对照组	68.50 $\pm$ 7.01	13/31	8.00 $\pm$ 4.90	15.9	18.2	13.6
$t/\chi^2$ 值	0.846	0.463	0.131	0.935	2.182	0.340
$P$ 值	0.405	0.496	0.898	0.334	0.140	0.560

组别	高血压病 / %	心脏病 / %	TC / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	TG / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	tHcy / ( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )
LA 组	45.5	11.4	5.13 $\pm$ 1.93	1.87 $\pm$ 0.80	11.82 $\pm$ 3.17
对照组	38.6	4.5	4.50 $\pm$ 1.04	1.44 $\pm$ 0.91	8.46 $\pm$ 1.52
$t/\chi^2$ 值	0.420	1.397	0.709	0.876	2.476
$P$ 值	0.517	0.237	0.494	0.401	0.021

表 2 LA 伴与不伴情感淡漠患者的临床资料比较

项目	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$ )	男 / 女 / 例	教育年限 / (年, $\bar{x} \pm s$ )	吸烟 / %	饮酒 / %	糖尿病 / %
伴情感淡漠组 ( $n = 16$ )	73.43 $\pm$ 7.55	5/11	6.57 $\pm$ 3.95	12.5	37.5	18.8
不伴情感淡漠组 ( $n = 28$ )	70.15 $\pm$ 7.05	10/18	8.60 $\pm$ 4.37	7.1	28.6	17.9
$t/\chi^2$ 值	0.968	0.090	1.083	0.354	0.374	0.005
$P$ 值	0.346	0.764	0.298	0.552	0.541	0.941

项目	高血压病 / %	心脏病 / %	TC / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	TG / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	tHcy / ( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )
伴情感淡漠组 ( $n = 16$ )	43.8	18.8	5.22 $\pm$ 1.31	1.79 $\pm$ 0.20	13.77 $\pm$ 3.18
不伴情感淡漠组 ( $n = 28$ )	46.4	7.1	5.00 $\pm$ 0.64	1.96 $\pm$ 0.66	10.51 $\pm$ 2.58
$t/\chi^2$ 值	0.029	1.362	0.431	0.898	2.389
$P$ 值	0.864	0.243	0.679	0.381	0.030

### 3 讨论

随着人口老龄化的加剧及影像检测技术的发展,目前 LA 的发病率及检出率日益增高,也使其成为国内外研究热点。大量研究提示一些血管危险因素如年龄、吸烟、高血压及糖尿病等均可能与 LA 的发生有关<sup>[8]</sup>。而大脑低灌注与长期慢性缺血缺氧可能是其主要病因,目前其具体发病机制、病理生理基础等仍无定论<sup>[9]</sup>。tHcy 是半胱氨酸的异种,在旁链部分硫醇基(-SH)前包含 1 个额外的亚甲基(-CH<sub>2</sub>-),研究认为 tHcy 在 LA 发生过程中起着重要作用<sup>[10]</sup>。先前有研究提出血清 tHcy 与 LA 的发生发展在独立于其他血管危险因素的情况下仍密切相关<sup>[11]</sup>。SACHDEV 等<sup>[12]</sup>研究发现 tHcy 是中年男性脑白质病变的独立危险因素,并可造成卒中、轻度认知功能障碍甚至痴呆等严重后果,以此提出早期控制血清 tHcy 水平可能缓解其对大脑造成的不同程度损害。而 tHcy 导致脑白质病变的机制较为复杂,早在 1969 年, MCCULLY 等<sup>[13]</sup>就提出高 tHcy 血症可能导致动脉粥样硬化性血管性疾病的假说,而其他可能致病机制包括:促进脂质过氧化、损伤血管内皮细胞、促凝、促进血小板活化、增加氧自由基释放、降低动脉对收缩刺激反应及促进血管壁平滑肌细胞增殖等过程,均可导致脑小血管损害引起慢性缺血缺氧,从而促进脑白质病变发生。而脑白质病变可伴发情感淡漠、抑郁及认知障碍等多种临床表现,增加患者不良预后及照顾者和社会负担,其中脑白质病变与情感淡漠关系研究较少,tHcy 与情感淡漠相关性报道更是鲜见,故本文以期了解脑白质病变患者情感淡漠发生情况及 tHcy 与 LA 和情感淡漠的关系。情感淡漠作为常见的神经精神症状因对患者预后及生活质量等方面产生的负面影响已受到越来越多的关注,其发病基础主要是前额叶皮层与基底节及其他皮层下结构的纤维网络连接的破坏,故提出白质特别是额叶病变患者可能因上述纤维环路受损而易出现情感淡漠。虽然脑白质病变与情感淡漠的研究报道相对较少,但两者的相关性早已得到证实。HOLLOCKS 等<sup>[14]</sup>利用弥散张量成像技术进行基于体素的分析,得出情感淡漠与脑白质(主要是前脑区但也包括颞叶、顶叶等)的各向异性分数及平均弥散系数均呈相关性。GROOL 等<sup>[15]</sup>发现情感淡漠患者有明显额叶白质病变及顶叶白质体积缩小。多项研究均提示额叶白质病变患者更易发生情感淡漠,且一项连续 3 年的纵向研究指出额叶的白质病变进展较其他脑叶更为迅速<sup>[16]</sup>。

GAO 等<sup>[17]</sup>通过对急性缺血性卒中患者研究显示 tHcy 水平与 LA 的发生相关,且高血清 tHcy 血症患者的脑白质病变主要波及额叶及脑室周围。由此认为高 tHcy 血症患者可能更易发生情感淡漠。同时有研究提出情感淡漠的患者可能存在一定程度与大脑奖赏系统相关的多巴胺系统功能障碍<sup>[18]</sup>。tHcy 则可能通过导致一碳化合物代谢功能失调从而使多巴胺合成受阻导致情感淡漠发生,且本文提及 tHcy 所致脑白质损害主要发生在额叶等,恰好该部位为情感淡漠发病的解剖基础。因此 tHcy 水平可能与情感淡漠发生发展存在某种联系。CHEN 等<sup>[19]</sup>通过对阿尔茨海默病患者研究发现,在控制年龄、智能状态、抑郁等影响因素后,情感淡漠患者有着增高的血清 tHcy 水平,但该结论存在性别差异,即在女性中更为明显,这可能与老年女性的大脑更容易受到 tHcy 水平的影响有关。本研究显示在 LA 患者中,伴情感淡漠者血清 tHcy 水平较不伴情感淡漠者增高,但未发现两组间存在性别差异,还需进一步研究。

LA 患者血清 tHcy 水平增高,且情感淡漠发生率较健康老年人增加,同时 tHcy 水平愈高脑白质病变程度愈重。而 LA 伴随情感淡漠的患者较不伴情感淡漠者血清 tHcy 水平有所增加。因此 tHcy 作为 LA 的危险因素且可加重其情感淡漠等相关临床症状,应引起医务工作者的广泛重视。但需要进一步大样本量及长期随访研究以证实该结论可靠性、稳定性。

#### 参 考 文 献:

- [1] HACHINSKI V C, POTTER P, MERSKEY H. Leuko-araiosis: an ancient term for a new problem[J]. *Can J Neurol Sci*, 1986, 13(4): 533-534.
- [2] MARIN R S. Differential diagnosis and classification of apathy[J]. *Am J Psychiatry*, 1990, 147(1): 22-30.
- [3] SACHDEV P. Homocysteine, cerebrovascular disease and brain atrophy[J]. *J Neurol Sci*, 2004, 226(1-2): 25-29.
- [4] MA Y, ZHAO X, ZHANG W, et al. Homocysteine and ischemic stroke subtype: a relationship study in chinese patients[J]. *Neurol Res*, 2010, 32(6): 636-641.
- [5] SESHADRI S, WOLF P A, BEISER A S, et al. Association of plasma total homocysteine levels with subclinical brain injury: cerebral volumes, white matter hyperintensity, and silent brain infarcts at volumetric magnetic resonance imaging in the framingham offspring study[J]. *Arch Neurol*, 2008, 65(5): 642-649.
- [6] 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.
- [7] STARKSTEIN S E, MAYBERG H S, PREZIOSI T J, et al. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in parkinson's disease[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1992, 4(2): 134-139.
- [8] ZHANG S, KANG X. Investigation of the risk factors for leukoaraiosis (La) [J]. *Asia Pac J Public Health*, 2013, 25(4): 64-71.
- [9] PANTONI L, GARCIA J H. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review[J]. *Stroke*, 1997, 28(3): 652-659.
- [10] WRIGHT C B, PAIK M C, BROWN T R, et al. Total homocysteine is associated with white matter hyperintensity volume: the northern manhattan study[J]. *Stroke*, 2005, 36(6): 1207-1211.
- [11] VERMEER S E, VAN DIJK E J, KOUDSTAAL P J, et al. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: the rotterdam scan study[J]. *Ann Neurol*, 2002, 51(3): 285-289.
- [12] SACHDEV P, PARSLOW R, SALONIKAS C, et al. Homocysteine and the brain in midadult life: evidence for an increased risk of leukoaraiosis in men[J]. *Arch Neurol*, 2004, 61(9): 1369-1376.
- [13] MCCULLY K S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis[J]. *Am J Pathol*, 1969, 56(1): 111-128.
- [14] HOLLOCKS M J, LAWRENCE A J, BROOKES R L, et al. Differential relationships between apathy and depression with white matter microstructural changes and functional outcomes[J]. *Brain*, 2015, 138(12): 3803-3815.
- [15] GROOL A M, GEERLINGS M I, SIGURDSSON S, et al. Structural mri correlates of apathy symptoms in older persons without dementia: ages-reykjavik study[J]. *Neurology*, 2014, 82(18): 1628-1635.
- [16] GOUW A A, VAN DER FLIER W M, FAZEKAS F, et al. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the leukoaraiosis and disability study[J]. *Stroke*, 2008, 39(5): 1414-1420.
- [17] GAO Y, WEI S, SONG B, et al. Homocysteine level is associated with white matter hyperintensity locations in patients with acute ischemic stroke[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): DOI: 10.1371/journal.pone.0144431.
- [18] LANCTOT K L, HERRMANN N, BLACK S E, et al. Apathy associated with alzheimer disease: use of dextroamphetamine challenge[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2008, 16(7): 551-557.
- [19] CHEN C S, YEH Y C, CHANG Y S, et al. Plasma homocysteine level and apathy in alzheimer's disease[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2011, 59(9): 1752-1754.

(李科 编辑)