

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.09.014
文章编号: 1005-8982 (2018) 09-0076-05

血清 BDNF 与 MG 对原发性高血压患者 认知功能水平的影响

罗彦弟, 杨迟达, 胡杨

(贵州省遵义第一人民医院 市政府门诊部, 贵州 遵义 563000)

摘要: **目的** 探讨血清脑源性神经营养因子 (BDNF) 与甲基乙二醛 (MG) 对原发性高血压患者认知功能水平的影响。**方法** 选取 2013 年 7 月—2017 年 7 月在遵义第一人民医院市政府门诊部住院治疗或门诊就诊的高血压患者 208 例为研究组, 同时期在该院进行体检且合并高血压者 208 例为对照组, 比较两组的一般资料和临床资料; 比较两组血清 BDNF 和 MG 含量; 比较两组认知功能; 确定血清 BDNF 与 MG 与原发性高血压患者认知功能的关系。**结果** 研究组 BDNF 含量低于对照组 ($P < 0.05$), 研究组 MG 含量高于对照组 ($P < 0.05$); 研究组即刻记忆 (IM)、延时记忆 (DLM)、注意力 (ATT)、视觉广度 (LF)、标准化测验总分 (STS) 评分均低于对照组 ($P < 0.05$); 研究组血清 BDNF 与 IM、DLM、ATT、LF 及 STS 评分呈正相关 ($P < 0.05$); 研究组血清 MG 与 IM、DLM、ATT 及 STS 评分呈负相关 ($P < 0.05$)。**结论** 高血压患者的认知功能与血清 BDNF 和 MG 存在相关性, 血清 BDNF 降低和 MG 升高均可提示高血压患者的认知功能降低, 为治疗高血压认知功能障碍提供新的途径。

关键词: 血清; 脑源性神经营养因子; 甲基乙二醛; 原发性高血压; 认知功能

中图分类号: R544

文献标识码: A

Effect of serum BDNF and MG on cognitive function in patients with primary hypertension

Yan-di Luo, Chi-da Yang, Yang Hu

(Department of City Government Out-Patient, The First People's Hospital of Zunyi,
Guizhou 563000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of serum BDNF and MG on cognitive function in patients with primary hypertension. **Methods** A total of 208 patients with primary hypertension admitted from July 2013 to July 2017 in our hospital were involved in this study. Another 208 cases of healthy volunteers without hypertension were selected as control group. Cognitive function was analyzed with the scores of IM, DLM, ATT, LF and STS. Association of serum BDNF and MG with cognitive function was determined. **Results** Concentration of BDNF was decreased while that of MG was increased significantly in study group when compared with the control group ($P < 0.05$). The scores of IM, DLM, ATT, LF and STS in the study group decreased compared with control group ($P < 0.05$). Positive correlation between serum BDNF and cognitive function including score of IM, DLM, ATT, LF, and STS scores were founded in study group ($P < 0.05$), while MG was negatively correlated with IM, DLM, ATT and STS scores in patients with hypertension ($P < 0.05$). **Conclusion** The cognitive function of hypertensive patients is positively correlated with circulating BDNF while is negatively correlated with MG, which may provide a new

approach for the treatment of cognitive dysfunction in hypertensive patients.

Keywords: serum; brain-derived neurotrophic factor; methylglyoxal; primary hypertension; cognitive function

高血压属于老年人群常见的慢性疾病,且呈逐年上升趋势。随着我国老龄化程度的增高,认知功能障碍已成为一种社会问题,其严重影响患者的生命质量和身体功能。认知功能障碍分为轻度认知功能障碍和痴呆两种,轻度认知功能障碍是介于正常老化和痴呆之间的一种状态^[1-2]。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)属于神经营养素的一种,有研究指出^[3-4],BDNF与神经元的增殖、分化及可塑性和大脑认知、记忆能力有密切的联系。甲基乙二醛(methylglyoxal, MG)属于糖类物质经过氧化还原反应而产生的一种重要中间产物,对海马干细胞分化神经元凋亡具有抑制作用,在机体的记忆功能起着重要作用。MG与BDNF之间相互作用,对机体的神经元的分化具有重要影响。有研究指出^[5-6],高血压患者中有很多伴随认知功能障碍,可能与神经功能障碍有关。本研究探讨血清BDNF、MG与原发性高血压患者认知功能之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2013年7月-2017年7月在本院就诊的高血压患者208例为研究组。其中,男性98例,女性110例;平均年龄(64.5 ± 7.5)岁。选取同时期在本院进行体检且不伴随高血压者208例为对照组。其中,男性101例,女性107例;平均年龄(65.6 ± 8.9)岁。纳入标准:①均符合2010年版《中国高血压防治指南》^[7]中对高血压的诊断标准;②在2周内均未服用降压药物;③自愿参加本研究并对本研究具有知情同意权。排除标准:①合并颅脑疾病;②排除神志不清;③继发性高血压;④合并感染;⑤心脏疾病;⑥日常生活异常;⑦2周内服用改善记忆的药物;⑧恶性肿瘤。本研究通过医院伦理委员会审查同意。

1.2 方法

1.2.1 收集两组一般资料和临床资料 一般资料包括性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、是否合并糖尿病、是否合并吸烟史、是否合并饮酒史及教育程度。临床资料包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high density

lipoprotein, HDL)、三酰甘油(triglyceride, TG)等指标。

1.2.2 BDNF含量检测 采用双抗体夹心ABC-ELISA法进行操作,试剂盒采用BDNF-ELISA试剂盒(美国R&D公司),仪器采用DTX 880/800多功能酶标仪(美国贝克曼库尔特公司)。MG采用高效液相色谱(Waters 2695)法进行测定,色谱柱选择C-18反相色谱柱,简要步骤为提取蛋白,恒温孵化,过滤,流动相采用乙酸钠和乙酸钠、甲醇的混合液,首先建立标准曲线,根据标准曲线计算MG含量。

1.2.3 认知功能的评价 采用反复成套神经心理状态测试(RBANS)^[8],该量表包括5个维度共12个条目,其中5个维度分别包括即刻记忆(immediate memory, IM)、延迟记忆能力(delayed memory, DLM)、注意力(attention, ATT)、视野广度(visual breadth, VB)、语言表述能力(language function, LF)、标准化测试总分(standardized test total score, STS)。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 19.0统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。计数资料以率(%)或构成比(%)表示,并行 χ^2 检验,相关分析采用Pearson法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组资料比较

两组一般资料和临床资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。见表1。

2.2 两组血清BDNF与MG比较

研究结果显示,研究组患者的BDNF低于对照组,研究组患者的MG高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组认知功能比较

研究结果显示,研究组患者的IM、DLM、ATT、LF、STS评分均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 研究组血清BDNF与认知功能的相关性

研究组血清BDNF与IM、DLM、ATT、LF及STS评分呈正相关,见表4。

2.5 研究组血清 MG 与认知功能的相关性

ATT 及 STS 评分呈负相关。见表 5。

研究结果显示, 研究组血清 MG 与 IM、DLM、

表 1 患者基本情况

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	是否合并糖尿病 例 (%)		是否合并吸烟史 例 (%)	
				是	否	是	否
研究组	98/110	64.5 ± 7.5	23.7 ± 3.2	68 (32.7)	140 (67.3)	42 (20.2)	166 (79.8)
对照组	101/107	65.6 ± 8.9	24.1 ± 3.4	62 (29.8)	146 (70.2)	48 (23.1)	160 (76.9)
<i>t</i> / χ^2 值	0.086	0.372	0.442	0.402		0.509	
<i>P</i> 值	0.769	0.625	0.573	0.526		0.475	

组别	是否合并饮酒史 例 (%)		教育程度 例 (%)		TG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
	是	否	高中及以下	大专及以上				
研究组	35 (16.8)	173 (83.2)	105 (50.5)	102 (49.5)	1.9 ± 0.8	1.7 ± 1.0	3.1 ± 1.2	5.0 ± 1.3
对照组	41 (19.7)	167 (80.3)	111 (53.4)	97 (46.6)	1.6 ± 0.7	1.6 ± 0.9	3.0 ± 0.8	4.7 ± 0.8
<i>t</i> / χ^2 值	0.578		0.346		0.627	0.261	0.293	0.723
<i>P</i> 值	0.447		0.556		0.335	0.757	0.784	0.254

表 2 两组血清 BDNF 与 MG 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	BDNF/(ng/ml)	MG/(nmol/L)
研究组	6.3 ± 2.5	55.3 ± 6.8
对照组	10.6 ± 3.2	42.8 ± 4.2
<i>t</i> 值	6.273	4.726
<i>P</i> 值	0.000	0.000

表 3 两组认知功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IM	DLM	ATT	VB	LF	STS
研究组	78.3 ± 10.5	82.5 ± 8.0	89.4 ± 7.5	82.5 ± 15.2	84.6 ± 7.3	83.5 ± 8.1
对照组	94.2 ± 9.3	93.2 ± 7.5	96.3 ± 9.6	84.7 ± 10.3	94.5 ± 8.4	92.6 ± 8.4
<i>t</i> 值	9.338	7.826	9.071	0.927	6.278	7.926
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.129	0.000	0.000

表 4 研究组血清 BDNF 与认知功能的相关性

	IM	DLM	ATT	VB	LF	STS
<i>r</i> 值	0.315	0.425	0.382	0.326	0.116	0.348
<i>P</i> 值	0.021	0	0.011	0.019	0.271	0.009

表 5 研究组血清 MG 与认知功能的相关性

	IM	DLM	ATT	VB	LF	STS
<i>r</i> 值	-0.572	-0.659	-0.404	-0.223	-0.103	-0.663
<i>P</i> 值	0.008	0.002	0.007	0.116	0.315	0.003

3 讨论

高血压属于心脑血管疾病发生的危险因素,会诱发认知功能障碍等多种脑部疾病。轻度认知功能障碍属于正常和痴呆之间的一种过渡阶段,其发病机制可能与血清中的多种因子有关,探讨其可能的发病机制对于治疗高血压患者的认知功能具有重要意义。

高血压患者血清中的BDNF含量低于正常人群,而MG含量高于正常人群。可能的原因是:高血压是多种因素共同作用的结果。其属于一种慢性疾病,在慢性应激条件下,机体对重要器官的保护能力会相应降低,形成一种慢性应激,并会造成机体内的MG含量升高。持续的高含量MG亦会反复刺激机体,对机体造成慢性刺激作用,有效抑制BDNF-TrkB通路,使BDNF的含量降低,BDNF主要通过与其体内的受体TrkB结合来发挥作用^[9-10]。因此,高血压患者的BDNF含量会降低,MG的含量会提升。

高血压患者长期处于应激状态,可能会对大脑神经元造成损伤,影响患者的认知功能,因此高血压患者的认知功能会低于正常人群。研究指出MG通过与BDNF的特异受体结合,减少BDNF的表达,MG可以有效阻断BDNF-TrkB通路从而影响海马神经元,BDNF会通过调节突触的变化改变海马神经区,从而提升患者的记忆能力^[11-12]。实验证明^[13-14],BDNF可提升海马区的长时程增加效应,通过直接提升神经元干细胞的分化,增强患者的认知功能。且有研究指出^[15],长时间持续高含量的MG会影响机体内BDNF,对大脑造成不利影响。大鼠实验证明^[16],经过长时间的反复的刺激实验,慢性应激大鼠的海马神经元检测BDNF含量急性下降。有效地说明慢性应激对机体的损伤可能是造成组织损伤的主要原因之一。

本研究通过对比正常体检者和高血压患者血清BDNF、MG含量变化以及高血压患者认知功能的评价。结果显示,血清BDNF、MG与高血压患者的认知功能存在相关性,但是其机制尚不明确,且本研究的样本量较少,区域局限性较大,还需进一步动物实验以及大样本量、多中心的深入研究。其次,患者血清BDNF能否准确反映颅内神经系统中的BDNF含量,血脑屏障是否对BDNF含量的检测有明显的影响。有研究指出^[17-18],血清BDNF含量与颅脑皮质中的BDNF含量具有正相关,提示其血清BDNF可在一定程度上反应大脑皮质中的BDNF变化。

综上所述,高血压患者的认知功能与血清BDNF

和MG存在相关性,血清中BDNF降低和MG升高均可以提示高血压患者的认知功能降低,为治疗高血压认知功能障碍提供了新的途径。

参考文献:

- [1] 彭生,杨建平,张晓庆,等.磷酸二酯酶-4抑制剂Ro20-1724对氯胺酮麻醉后学习记忆及大鼠海马cAMP/PKA-CREB-BDNF信号通路的影响[J].中华行为医学与脑科学杂志,2014,23(6):528-530.
- [2] SURI D, VEENIT V, SARKAR A, et al. Early stress evokes age-dependent biphasic changes in hippocampal neurogenesis, BDNF expression, and cognition[J]. Biological Psychiatry, 2013, 73(7): 658-666.
- [3] 冯念海,唐俊霞.三七总皂苷对丙泊酚麻醉大鼠术后认知功能及海马NGF、BDNF表达的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(17):4797-4799.
- [4] KIM J M, STEWART R, PARK M S, et al. Associations of BDNF genotype and promoter methylation with acute and long-term stroke outcomes in an East Asian cohort[J]. PLoS One, 2012, 7(12): e51280.
- [5] 高欣,段春波,鲍利,等.社区老年糖尿病合并高血压患者对认知功能的影响[J].中华流行病学杂志,2014,35(7):784-786.
- [6] 闫博琳,路英,王佳,等.延续性护理对老年H型高血压认知功能障碍患者生活质量的影响[J].中华现代护理杂志,2015,21(10):1139-1142.
- [7] 杨雅琴.2010年修订版中国高血压防治指南解读[J].内蒙古中医药,2013,32(5):M7.
- [8] 温娜,唐伟,潘建设,等.慢性精神分裂症患者IL-18基因-607C/A位点多态性,血清IL-18蛋白水平与认知损害的关联分析[J].中华全科医学,2016,14(4):585-588.
- [9] ZHANG X Y, LIANG J, XIU M H, et al. Low BDNF is associated with cognitive impairment in chronic patients with schizophrenia[J]. Psychopharmacology, 2012, 222(2): 277-284.
- [10] 游林林,吴爱勤.缺血性脑卒中后抑郁患者A型行为、BDNF和超敏C反应蛋白的相关性研究[J].中华行为医学与脑科学杂志,2015,24(12):1100-1104.
- [11] FERNANDES B S, MOLENDIJK M L, KÖHLER C A, et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies[J]. BMC medicine, 2015, 13(1): 289.
- [12] 孙波,任建功,尹虹,等.老年2型糖尿病患者血清甲基乙二醛、脑源性神经营养因子与认知功能的相关性研究[J].中华内分泌代谢杂志,2017,33(4):307-311.
- [13] UYSAL N, KIRAY M, SISMAN A R, et al. Effects of voluntary and involuntary exercise on cognitive functions, and VEGF and BDNF levels in adolescent rats[J]. Biotechnic & Histochemistry, 2015, 90(1): 55-68.
- [14] KANG H J, KIM J M, BAE K Y, et al. Longitudinal associations between BDNF promoter methylation and late-life depression[J]. Neurobiology of Aging, 2015, 36(4): 1764. e1-1764..
- [15] MARLATT M W, POTTER M C, LUCASSEN P J, et al. Running

- throughout middle - age improves memory function, hippocampal neurogenesis, and BDNF levels in female C57BL/6J mice[J]. *Developmental Neurobiology*, 2012, 72(6): 943-952.
- [16] 张丽,王敏,丁欣利,等. 海马 CREB/BDNF 信号通路 with 慢性病理性痛大鼠认知功能障碍的关系 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2017, 37(3): 321-324.
- [17] KOO J H, KWON I S, KANG E B, et al. Neuroprotective effects of treadmill exercise on BDNF and PI3-K/Akt signaling pathway in the cortex of transgenic mice model of Alzheimer's disease[J]. *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry*, 2013, 17(4): 151.
- [18] KWON D H, KIM B S, CHANG H, et al. Exercise ameliorates cognition impairment due to restraint stress-induced oxidative insult and reduced BDNF level[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2013, 434(2): 245-251.

(王荣兵 编辑)