



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.007

<http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.007>

· 论著 ·

总胆红素水平与老年脑小血管病患者认知功能障碍的相关性研究

李晨 杨晓丽 张书凡 罗煜凡 侯端鲁 钟萍 吴丹红

【摘要】 **目的** 探讨总胆红素(TBil)水平与老年脑小血管病(CSVD)患者认知功能障碍的关系。**方法** 纳入社区老年 CSVD 患者 277 例,采用简易精神状态检查量表(MMSE)对其进行神经心理学评价,根据 MMSE 评分将其分为认知功能障碍组 88 例和认知功能正常组 189 例。比较两组患者的流行病学特征、TBil 水平及血脂等临床资料,并采用多因素 logistic 回归分析评估老年 CSVD 患者认知功能障碍的影响因素。**结果** 认知功能障碍组的年龄、合并高血压和糖尿病患者比例、总胆固醇水平均明显高于认知功能正常组,受教育年限及 TBil 水平明显低于认知功能正常组($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,年龄和总胆固醇水平较高、受教育年限较短及 TBil 水平降低是老年 CSVD 患者发生认知功能障碍的危险因素($P < 0.05$),其中低水平血清 TBil 患者发生认知功能障碍的风险是高水平血清胆红素患者的 8.79 倍。**结论** 较低水平的血清 TBil 与老年 CSVD 患者发生认知功能障碍密切相关。

【关键词】 总胆红素; 脑小血管病; 认知功能障碍**【中图分类号】** R743.9 **【文献标识码】** A

Relationship between total bilirubin level and cognitive impairment in elderly patients with cerebral small vessel diseases Li Chen*, Yang Xiaoli, Zhang Shufan, Luo Yufan, Hou Duanlu, Zhong Ping, Wu Danhong. * Department of Neurology, Shanghai Fifth People's Hospital, Fudan University, Shanghai 200240, China

【Abstract】 **Objective** To explore the relationship between total bilirubin (TBil) level and cognitive impairment in elderly patients with cerebral small vessel diseases (CSVD). **Methods** We recruited 277 elderly patients with CSVD prospectively from community. Mini-Mental State Examination (MMSE) was used to evaluate cognitive function. According to MMSE scores, subjects were divided into two groups, with 88 cases in the cognitive impairment group and 189 cases in the normal group. The epidemiological characteristics, TBil levels, blood lipids and other clinical data were compared between the two groups. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of cognitive dysfunction. **Results** The age, proportion of patients with hypertension and diabetes, total cholesterol level in cognitive impairment group were significantly higher than those in normal cognitive function group, years of education and the level of TBil were significantly lower than those in normal cognitive function group ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that higher age and total cholesterol level, shorter education years and lower TBil level were risk factors for cognitive dysfunction in elderly patients with CSVD ($P < 0.05$). The risk of cognitive dysfunction in patients with low serum TBil level was 8.79 times higher than those in patients with high level. **Conclusion** The lower level of serum TBil is closely related to cognitive impairment in elderly patients with CSVD.

【Key words】 Total bilirubin; Cerebral small vessel disease; Cognitive impairment

基金项目:上海市科学技术委员会引导项目(17411967700、19401935700);闵行区自然科学研究课题(2020MHZ057);复旦大学附属上海市第五人民医院科研课题重点项目(2018WYZD01);复旦大学附属上海市第五人民医院科研课题孵育项目(2018WYFY03)

作者单位:200240 上海,复旦大学附属上海市第五人民医院神经内科(李晨、杨晓丽、张书凡、罗煜凡、侯端鲁、吴丹红);上海中医药大学附属上海市中西医结合医院神经内科(钟萍)

通讯作者:吴丹红, E-mail: danhongwu@fudan.edu.cn

脑小血管病(CSVD)是一组由各种病因导致的脑穿通血管如脑小动脉、微动脉、小静脉和毛细血管的病损,最终表现为特征性病理学和影像学改变的临床综合征^[1-3]。研究发现,CSVD 在 60 岁以上老年人群中的患病率可达 60%,且约 45% 的痴呆由 CSVD 所致^[4]。近期临床研究发现,低水平胆红素与 CSVD 存在负相关性^[5]。但在老年 CSVD 人群中胆红素水平与认知功能障碍的关系尚未明确,因此本研究采用简易

精神状态检查量表 (MMSE) 进行神经心理学评价, 进一步探讨两者之间的关系, 旨在寻找认知功能障碍发生的潜在危险因素, 为其早期诊治及预防提供依据。

对象与方法

1. 对象: 纳入 2017 年 9 月 ~ 2019 年 6 月上海市老年人群脑血管病现状调查及建立队列研究 (ISCDECSHAP) 的老年 CSVD 患者 277 例, 并获得上海市华山医院伦理委员会和上海市第五人民医院的批准。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 60 岁; (2) 完善头颅 MRI 检查 (包括 T1、T2、FLAIR、DWI 和 SWI)、MMSE 和血液学检查。排除标准: (1) 有卒中史; (2) 合并痴呆; (3) 合并严重肝、肾功能异常; (4) 合并严重心功能不全、心源性栓塞、瓣膜性心脏病; (5) 合并恶性肿瘤; (6) 合并抑郁症、焦虑症及双向情感障碍。受试者均签署书面知情同意书。

2. 方法

(1) 临床资料收集: 收集受试者的基线人口学信息, 包括年龄、性别、身高、体重、吸烟史、饮酒史、受教育年限, 计算 BMI; 收集其临床资料, 包括高血压、糖尿病、脂代谢紊乱病史及目前用药情况。抽取患者空腹静脉血, 检测总胆红素 (TBil)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、同型半胱氨酸 (Hcy) 等指标。根据血清 TBil 水平将其分为低水平 ($< 8.55 \mu\text{mol/L}$)、中等水平 ($8.55 \sim 17.10 \mu\text{mol/L}$) 和高水平 ($\geq 17.10 \mu\text{mol/L}$)^[6], 比较不同 TBil 水平在患者中的分布差异。

(2) 认知功能评估: 根据受教育年限将纳入患者分为文盲组、小学组、初中及以上组。采用北京协和医院神经内科阿尔茨海默病课题组制定的中国版 MMSE 评估纳入患者的认知功能, 即文盲组 < 17 分、小学组 < 20 分、初中及以上组 < 24 分为认知功能障碍。根据 MMSE 结果将 277 例 CSVD 患者分为认知功能障碍组 88 例和认知功能正常组 189 例。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用非参数检验; 计数资料以例和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。影响因素分析采用多因素 logistic 回归分析。多分类资料采用设置哑变量进行比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者临床资料比较: 认知障碍组的年龄、合并高血压和糖尿病患者比例、TC 水平均明显高于认知功能正常组, 教育年限及 TBil 水平明显低于认知功能正常组 ($P < 0.05$), 余指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2. 两组不同血清 TBil 水平患者构成比比较: 两组不同血清 TBil 水平患者构成比比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 其中 36.84% 的认知功能障碍组患者 TBil 为低水平, 该比例高于认知功能正常组。见表 2。

表 2 两组不同血清 TBil 水平患者构成比 [例, (%)]

组别	例数	低水平 TBil	中等水平 TBil	高水平 TBil
认知功能正常组	189	35 (18.52)	104 (55.03)	50 (26.46)
认知功能障碍组	88	28 (36.84)	44 (50.00)	4 (4.53)

3. 老年 CSVD 患者认知功能障碍的影响因素分析: 多因素 logistic 回归分析结果显示, 年龄和 TC 水平较高、受教育年限较短及 TBil 水平降低是老年 CSVD 患者发生认知功能障碍的危险因素 ($P < 0.05$), 其中, 低水平 TBil 患者发生认知功能障碍的风险是高水平 TBil 患者的 8.79 倍。见表 3。

讨 论

在许多应激状态下, 胆红素是有效的内源性抗氧化剂^[6]。我们既往的研究通过比较不同程度颅内动脉粥样硬化狭窄患者的血清 TBil 水平, 发现高水平

表 1 两组患者临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	性别 (男/女)	吸烟 [例, (%)]	饮酒 [例, (%)]	高血压 [例, (%)]	糖尿病 [例, (%)]
认知功能正常组	189	66.64 \pm 5.42	72/117	44 (23.28)	52 (27.51)	93 (49.21)	28 (14.81)
认知功能障碍组	88	69.41 \pm 6.82 ^a	23/65	14 (15.91)	25 (28.41)	55 (62.50) ^b	24 (27.27) ^a
组别	例数	脂代谢紊乱 [例, (%)]	受教育年限 (年)	BMI (kg/m ²)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
认知功能正常组	189	62 (32.80)	10.30 \pm 2.98	24.84 \pm 3.05	13.53 \pm 5.18	2.96 \pm 2.49	1.34 \pm 0.38
认知功能障碍组	88	28 (31.82)	8.76 \pm 2.93 ^a	26.08 \pm 3.41	10.53 \pm 4.19 ^a	3.10 \pm 0.87	1.41 \pm 0.49
组别	例数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	FPG [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	HbA1c [%, $M(P_{25}, P_{75})$]	Hcy [$\mu\text{mol/L}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	
认知功能正常组	189	4.36 \pm 1.16	1.52 \pm 0.91	5.18 (4.73, 5.67)	5.6 (5.3, 6.0)	11.65 (10.10, 14.15)	
认知功能障碍组	88	4.74 \pm 0.97 ^a	1.51 \pm 0.70	5.38 (4.85, 6.19)	5.8 (5.4, 6.1)	12.05 (10.20, 14.48)	

注: 与认知功能正常组比较, ^a $P < 0.01$, ^b $P < 0.05$

表 3 老年 CSVD 患者认知功能障碍的影响因素分析

因素	OR 值	95% CI	P 值
年龄	1.10	1.04 ~ 1.16	<0.01
受教育年限	0.86	0.76 ~ 0.97	0.02
总胆固醇	1.54	1.12 ~ 2.13	0.01
TBil			
高水平	1.00	-	0.01
中等水平	5.73	1.56 ~ 21.04	0.01
低水平	8.79	2.27 ~ 34.04	<0.01

TBil 是动脉粥样硬化的保护因子^[7]。有研究表明,氧化应激和炎症反应与认知功能障碍相关^[8],且动脉粥样硬化为血管性认知功能障碍的主要发病机制^[9]。但在老年人群中,TBil 水平与认知功能障碍的关系尚不明确。本研究采用 MMSE 进行神经心理学评价,发现低水平 TBil、高胆固醇血症、高血压和糖尿病、受教育年限与 CSVD 患者认知功能障碍存在相关性。

认知障碍是痴呆症诊断标准的重要组成部分,可能预示阿尔茨海默病或其他类型痴呆症的发生。近期研究显示,随着人口老龄化,中国老年人认知障碍和痴呆的患病率不断上升^[10-11]。因此,早期识别和干预认知功能障碍及其危险因素对改善预后及降低痴呆风险有重要意义。本研究发现,在老年 CSVD 患者中,胆红素水平低者发生认知功能障碍的风险为胆红素水平高者的 8.79 倍,中等水平者发生认知功能障碍的风险者是高水平者的 5.73 倍,提示在生理水平范围内,高水平胆红素对于认知功能具有一定的保护作用。国内多项研究亦发现,血清 TBil 水平与认知障碍存在相关性^[12-14],考虑与胆红素抗动脉粥样硬化的特性相关。既往基础研究结果显示,生理水平的胆红素不仅具有强大的抗氧化能力,可有效抑制脂质过氧化,减少低密度脂蛋白(LDL)被氧化为氧化型 LDL(ox-LDL)^[15],而且具有抗炎能力,有效干扰细胞黏附分子表达、补体活性及 T 细胞分化,抑制内皮细胞增殖,从而达到抗动脉粥样硬化的作用。

本研究也发现,高水平 TC 与 CSVD 患者的认知功能障碍独立相关,这与本课题组既往的研究结果一致^[16]。有基础研究结果显示,较高水平的胆固醇可损伤血脑屏障,导致大量神经毒性分子侵犯神经系统,增强炎症反应,从而导致神经退行性变和认知功能下降^[17-18]。但也有研究发现,合并有高胆固醇血症老年人的认知功能下降速度较不合并者明显减慢^[19]。因此,胆固醇与认知的关系有待进一步研究。

综上所述,在老年 CSVD 患者中,较低水平的血清 TBil 与认知功能障碍存在独立相关性。结合目前多项研究结果发现,胆红素水平可以作为许多血管性事件如缺血性卒中的预测指标^[20]。本研究结果显示,血清

胆红素水平可能成为认知功能障碍的一项预测指标,同时也为通过干预胆红素水平来改善认知功能提供了理论依据,但有待前瞻性干预研究进一步证实。

参 考 文 献

- [1] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(8):822-838.
- [2] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(5):483-497.
- [3] 邵鹏飞,徐运. 影像技术在脑小血管病诊断中的应用现状与前景[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(6):409-413.
- [4] Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association[J]. Stroke, 2011, 42(9):2672-2713.
- [5] Higuchi S, Kabeya Y, Uchida J, et al. Low Bilirubin Levels Indicate a High Risk of Cerebral Deep White Matter Lesions in Apparently Healthy Subjects[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):6473.
- [6] Wang X, Wu D, Zhong P. Serum bilirubin and ischaemic stroke: a review of literature[J]. Stroke Vasc Neurol, 2020, 5(2):2019-2289.
- [7] 杨晓丽,罗煜凡,侯端鲁,等. 血清总胆红素水平与颅内动脉粥样硬化性狭窄的关系[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(24):5931-5934.
- [8] D'Avila JC, Siqueira LD, Mazeraud A, et al. Age-related cognitive impairment is associated with long-term neuroinflammation and oxidative stress in a mouse model of episodic systemic inflammation[J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1):28.
- [9] van der Flier WM, Skoog I, Schneider JA, et al. Vascular cognitive impairment[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4:18003.
- [10] Cheng Q, Sun HX, Ye FL, et al. Dementia among elderly in Shanghai suburb: a rural community survey[J]. J Alzheimers Dis, 2014, 39(4):883-889.
- [11] Cui GH, Yao YH, Xu RF, et al. Cognitive impairment using education-based cutoff points for CMMSE scores in elderly Chinese people of agricultural and rural Shanghai China[J]. Acta Neurol Scand, 2011, 124(6):361-367.
- [12] 翟瑞雪,汤其强. 血清胆红素和尿酸浓度与轻度认知障碍的相关性研究[J]. 临床神经病学杂志, 2019, 32(4):241-244.
- [13] 龙吟. 皮质下缺血性抑郁患者血清胆红素水平与认知损害的关系[J]. 立体定向和功能神经外科杂志, 2016, 29(4):212-216, 220.
- [14] 周霞,王龙,刘寒,等. 皮质下缺血性血管病患者血清胆红素和尿酸水平与认知损害的关系[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(5):305-310.
- [15] Hwang HJ, Lee SW, Kim SH. Relationship between bilirubin and C-reactive protein[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(11):1823-1828.
- [16] Chen JM, Li QW, Jiang GX, et al. Association of neck circumference and cognitive impairment among Chinese elderly[J]. Brain Behav, 2018, 8(3):e937.
- [17] Hohsfield LA, Daschil N, Oradd G, et al. Vascular pathology of 20-month-old hypercholesterolemia mice in comparison to triple-transgenic and APPSwd1 Alzheimer's disease mouse models[J]. Mol Cell Neurosci, 2014, 63:83-95.
- [18] Sharma S, Taliyan R. Neuroprotective role of Indirubin-3'-monoxime, a GSKbeta inhibitor in high fat diet induced cognitive impairment in mice[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 452(4):1009-1015.
- [19] Benito-Leon J, Vega-Quiroga S, Villarejo-Galende A, et al. Hypercholesterolemia in elders is associated with slower cognitive decline: a prospective, population-based study (NEDICES)[J]. J Neurol Sci, 2015, 350(1-2):69-74.
- [20] Zhong P, Wu D, Ye X, et al. Association of circulating total bilirubin level with ischemic stroke: a systemic review and meta-analysis of observational evidence[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(14):335.

(收稿日期:2020-07-03)

(本文编辑:张一冰)