

老年 2 型糖尿病患者血清胱抑素 C 水平与轻度认知损害的相关性

罗 镧^{1,2△}, 胡毓洪^{1△}, 拓西平^{1*}

1. 第二军医大学长海医院老年病科, 上海 200433
2. 南通大学附属医院老年医学科, 南通 226001

[摘要] **目的** 探讨老年 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者血清胱抑素 C(cystatin C, Cys C)水平与轻度认知损害(mild cognitive impairment, MCI)的关系, 并分析 MCI 发生的相关危险因素。**方法** 老年 2 型糖尿病患者 156 例分为 MCI 组与认知功能正常组; 均使用简易智能状态检查量表、蒙特利尔认知评估量表、焦虑自评量表、流调用抑郁自评量表、帕金森病筛查量表、日常生活力量表、全面衰退量表等进行测验, 并检测 Cys C、糖化血红蛋白、三酰甘油、总胆固醇和血压等; 进行 *t* 检验、直线相关及 Logistic 回归模型分析。**结果** 伴有 MCI 的老年 T2DM 患者血清 Cys C 水平明显升高($P=0.018$); 血清 Cys C 与简易智能状态检查量表总分、蒙特利尔认知评估量表总分及视空间与执行功能、命名、注意、语言和延迟回忆得分均存在负相关($P<0.001$); Logistic 回归分析最终进入方程的是: 糖尿病病程、高血压、糖化血红蛋白和 Cys C 水平。**结论** 老年 T2DM 患者发生 MCI 存在多种危险因素, 除糖尿病病程、糖化血红蛋白水平、血压水平外, 血清 Cys C 水平升高可能也是其危险因素之一, 但有待大样本调查进一步验证。

[关键词] 2 型糖尿病; 认知障碍; 胱抑素 C; 危险因素

[中图分类号] R 587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2011)10-1122-04

Association of serum cystatin C and risk of mild cognitive impairment in elderly patients with type 2 diabetes mellitus

LUO Lan^{1,2△}, HU Yu-hong^{1△}, TUO Xi-ping^{1*}

1. Department of Geriatrics, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
2. Department of Geratology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu, China

[Abstract] **Objective** To investigate the association of serum Cystatin C level and mild cognitive impairment(MCI) in elderly people with type 2 diabetes mellitus(T2DM) and to analyze the risk factors for MCI. **Methods** A total of 156 elderly people with type 2 diabetes mellitus were divided into two groups: MCI and normal cognition(NC) group. All subjects were evaluated with cognition scores of Mini-mental state examination(MMSE), Montreal Cognitive Assessment(MoCA), Self-Rating Anxiety Scale(SAS), Center for Epidemiological Studies Depression Scale(CES-D), Screening Scale for Parkinson disease(SSPD), Activity of Daily Living(ADL), and Global Deterioration Scale(GDS). CystatinC, HbA_{1c}, triglyceride(TG), total cholesterol(TC), and blood pressure were examined. Independent *t*-test, correlations and logistic regression analysis were performed. **Results** The elderly diabetic patients complicated with MCI showed a higher level of serum Cystatin C than those in NC group ($P=0.018$). Cystatin C was negatively correlated with the score of MMSE, and score, visuospatial/executive, naming, attention, language and delayed recall of MOCA ($P<0.001$). Logistic regression analysis showed that diabetes duration, hypertension, HbA_{1c} and Cystatin C were the variables of the equation. **Conclusion** Multiple risk factor including the higher level of serum Cystatin C may induce MCI in elderly T2DM people, but larger sample study is needed for further verification.

[Key words] type 2 diabetes mellitus; cognition disorders; cystatin C; risk factors

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(10):1122-1125]

2 型糖尿病(T2DM)和认知损害都是老年人的易患疾病, 老年人一旦患 T2DM 就更易出现认知损害, T2DM 是引起或加重认知损害的独立危险因素^[1]。

老年 T2DM 患者早期常表现为轻度认知损害(mild cognitive impairment, MCI), 后者是一种介于正常认知和痴呆的中间状态, 很易发展为痴呆。T2DM 患者常

[收稿日期] 2011-05-27 **[接受日期]** 2011-08-23

[作者简介] 罗 镧, 博士, 副教授, 副主任医师. E-mail: chinaluolan@hotmail.com; 胡毓洪, 博士, 主治医师. E-mail: huyuhong2066@yahoo.com.cn
△共同第一作者(Co-first authors).

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81873040, E-mail: xptuo@hotmail.com

有血清 Cys C 水平的升高,而 Cys C 与神经元损伤及神经细胞功能失调有关,可以调节认知损害的临床表现^[2]。Yaffe 等^[3]认为血清 Cys C 可能作为反映老年人认知功能的一项标志物,但血清 Cys C 在老年 T2DM 患者中的表达意义、与 MCI 的关系、以及是否可用于预测或筛查 MCI 都尚未明确。因此,本研究探讨老年 T2DM 患者的血清 Cys C 水平与 MCI 的关系,以及发生 MCI 的相关危险因素,对早期发现和处理老年 T2DM 患者的 MCI 并防治痴呆提供帮助。

1 材料和方法

1.1 入选对象 上海地区军队干休所的离退休老干部 156 人,均符合 1999 年 WHO 的 T2DM 诊断标准,对病史、体检和影像学资料进行筛查,要求无低血糖及酮症酸中毒昏迷史、无其他内分泌系统及代谢障碍性疾病史、无风湿免疫性疾病史、无脑血管病史,无引起中枢神经损伤的其他病史、无中枢神经系统局灶性体征、无影响认知功能测试的严重听力障碍及肢体活动障碍;不剔除头颅 CT 表现为轻度脑萎缩和腔隙性脑梗死患者。

1.2 分组 参照 2004 年 MCI 国际工作组提出的广义 MCI 诊断标准^[4-5]:(1)认知功能障碍,但未达到痴呆的诊断标准;(2)认知功能衰退,患者和(或)知情人证实及客观检查证实存在认知损伤;(3)日常生活能力保持正常,复杂的工具性生活能力正常或轻微损伤。按照美国精神病学会的《精神障碍诊断和统计手册》第四修订版(DSM-IV)^[6]进行分组:糖尿病轻度认知损害(DM-MCI)组和糖尿病认知功能正常(DM-NC)组。

DM-MCI 组:有认知功能减退的主诉或有知情人提供的临床显著的认知功能减退,症状持续 ≥ 6 个月;总体认知功能基本正常,简易智能状态检查(MMSE)量表总分在正常范围;蒙特利尔认知评估量表(MoCA)19~25分;认知功能量表检查至少有一个认知领域损伤,且均为轻度异常(即 \leq 各分检验分界值 1.5SD);日常生活能力(ADL)量表评分 < 26 分;全面衰退量表(GDS)评分为 2~3 级。DM-NC 组:所有认知功能检测项目均在正常范围;无社会适应能力受损,ADL < 26 分;GDS 为 1 级。

1.3 实验室检查 采用乳胶增强的免疫比浊法检测血清 Cys C 水平值;糖化血红蛋白(HbA_{1c})测定采用高效液相色谱法;三酰甘油(triglyceride, TG)和总胆固醇(total cholesterol, TC)的测定采用酶法,高脂血症诊断根据简易分法:TC > 5.2 mmol/L 和(或)TG > 1.7 mmol/L。要求血常规、尿常规和肝功能基本正常,SCr < 132.6 μ mol/L。

1.4 神经心理学量表测试

1.4.1 MMSE 包括定向力、注意力和计算力、复述、阅读及言语理解、书写、视空间能力等方面的测试,满分 30 分,划界分按照受教育程度分层:文盲(受教育时间 < 1 年) ≥ 20 分、小学(受教育时间 1~6 年) ≥ 23 分、中学及以上(受教育时间 ≥ 7 年) ≥ 27 分。为了排除痴呆可能,总分低于上述划界值则排除出本研究。

1.4.2 MoCA 包括视空间与执行功能、命名、记忆、注意、语言、抽象、延迟回忆和定向力在内的认知功能测试。为了对文化程度偏倚进行校正,如受教育年限 ≤ 12 年则总分加 1 分,满分 30 分。为排除痴呆,本研究纳入标准为校正后 MoCA 总分 ≥ 19 分。

1.4.3 流调用抑郁自评量表(CES-D) 共 20 项,反映抑郁症状的 6 个侧面:抑郁心情、罪恶感和无价值感、无助和无望感、精神运动性迟滞、食欲丧失以及睡眠障碍。总分范围:0~60 分,本研究纳入标准为 CES-D ≤ 15 分,以排除抑郁症状。

1.4.4 焦虑自评量表(SAS) 采用 4 级评分,按照中国常模结果分界值为 50 分,其中 50~59 分为轻度焦虑,60~69 分为中度焦虑,70 分以上为重度焦虑。本研究纳入标准为 SAS < 50 分,以排除焦虑症状。

1.4.5 帕金森病筛查量表(SSPD) 调查患者是否有音量变小变弱、语调变平淡;表情减少、半张口;手腿头抖动或震颤;写字变小费力;动作变慢;站起费力、难以起步、平衡困难;步伐变小、拖拽、慌张,不易止步,上肢摆动少;非关节疾病所致颈、肩、四肢活动僵硬;摔倒史等方面的症状,以及症状出现的最早时间。划界分为 1 分,本研究的纳入标准为 SSPD ≤ 1 分,以排除帕金森病症状。

1.4.6 ADL 包括躯体生活自理量表和工具性日常生活能力量表。总分最低 20 分,为完全正常,最高 80 分。单项分 1 分为正常,2~4 分为功能下降,划界分:26 分,本研究的纳入标准为 ADL < 26 分。

1.4.7 GDS 包括记忆(即刻记忆、近期记忆和远期记忆),操作性日常生活能力、人格和情绪化,日常生活能力和定向力,从正常(无认知下降)到非常严重的认知下降分为 7 级,1 级为无认知功能损害;2~3 级为轻度认知损害; ≥ 4 级为中重度认知损害。本研究纳入标准为 GDS:1~3 级。

1.5 统计学处理 以 SPSS 17.0 统计软件包进行处理。两组年龄、性别和受教育程度的构成比较用 χ^2 检验;两组血清 Cys C 水平比较采用独立样本 t 检验;DM-MCI 组患者血清 Cys C 水平与各认知功能量表得分用 Spearman 等级相关分析;用非条件 Logistic 回归模型分析老年 T2DM 患者发生 MCI 的危险因素。

2 结果

2.1 两组患者的基线情况比较 T2DM-MCI 组共 79 例,其中男 69 例,女 10 例;最小年龄 65 岁,最大年龄 89 岁,平均(75.81±5.86)岁;平均受教育年限为(13.95±3.62)年;T2DM-NC 组共 77 例,其中男 67 例,女 10 例;最小年龄 64 岁,最大年龄 86 岁,平均(74.04±5.62)岁;平均受教育年限为(14.42±3.76)年。两组患者年龄($\chi^2=0.410, P=0.814$)、性别($\chi^2=0.004, P=0.951$)和受教育程度($\chi^2=0.596, P=0.897$)的构成差异均无统计学意义。

2.2 两组患者血清 Cys C 水平的比较 DM-MCI

组血清 Cys C 水平为(1.71±0.51) mg/L,DM-NC 组为(1.52±0.45) mg/L,两组相比 DM-MCI 组升高,差异有统计学意义($t=2.400, P=0.018$)。

2.3 DM-MCI 组各认知功能量表得分与血清 Cys C 水平的相关性分析 结果(表 1)表明:血清 Cys C 水平与 MMSE 总分(相关系数 $r=-0.304$)、MoCA 总分($r=-0.593$)以及 MoCA 分项中的视空间与执行功能($r=-0.306$)、命名($r=-0.246$)、注意($r=-0.242$)、语言($r=-0.252$)和延迟回忆($r=-0.241$)的得分均存在统计学上显著负相关($P<0.05$),与 MoCA 分项中的抽象($P=0.646$)和定向($P=0.907$)得分的相关性无统计学意义。

表 1 血清 Cys C 水平与各认知功能量表测评结果的单因素相关分析

Tab 1 Single factor correlation analysis between serum cystatin C level and results of each cognitive scale

	MMSE	MoCA								
		Total	Visuospatial/ Executive	Naming	Attention	Language	Abstraction	Delayed recall	Orientation	
Cys C	<i>r</i>	-0.304	-0.593	-0.306	-0.246	-0.242	-0.252	-0.053	-0.241	-0.013
	<i>P</i>	0.007	0.000	0.006	0.029	0.032	0.025	0.646	0.032	0.907

2.4 老年 T2DM 患者发生 MCI 的危险因素的 Logistic 回归分析 结果(表 2)表明:最终进入方程的是糖尿病病程(OR 3.246, 95%CI 1.706~6.176)、HbA_{1c}(OR 5.016, 95%CI 2.104~11.961)、Cys C (OR 2.272, 95%CI 0.988~5.226)和高血压(OR 3.668, 95%CI 1.636~8.223)。在 $\alpha=0.05$ 检验水准下,自变量糖尿病病程($P<0.001$)、HbA_{1c}($P<$

0.001)和高血压($P=0.002$)差异均有统计学意义,而血清 Cys C 水平在统计学意义的边缘($P=0.053$)。结果表明:糖尿病病程、高血压和血清 HbA_{1c}水平是老年 T2DM 患者发生 MCI 的危险因素,血清 Cys C 水平升高也可能是危险因素之一,但有待大样本调查进一步验证。

表 2 Logistic 回归分析 MCI 的危险因素

Tab 2 Logistic regression analysis of MCI in T2DM against risk factors

Risk factor	B	SE	Wald	P	OR	95%CI for OR
Diabetes duration	1.178	0.328	12.874	<0.001	3.246	1.706-6.176
HbA _{1c}	1.613	0.443	13.232	<0.001	5.016	2.104-11.961
Cys C	0.821	0.425	3.731	0.053	2.272	0.988-5.226
Hypertension	1.300	0.412	9.958	0.002	3.668	1.636-8.223

3 讨论

目前国内外对于 MCI 的诊断尚无统一标准,常用的包括:1994 年的 DSM-IV^[6]、1999 年的 Petersen 标准^[7]、2004 年广义的 MCI 诊断标准^[4-5]、2006 年欧洲 AD 协会 MCI 工作组提出的新标准^[8],以及国内先后提出的几种标准。总体来说,由于不同人群所处的地域不同、其经历也不同,故其界值标准不尽相同。由于本实验的研究对象为上海市军队离退休干部,受教育程度普遍高于一般人群,平均受教育年限在 10 年以上,所以需要选择敏感性和特异性更高

的认知功能量表来界定 MCI。既往广泛使用的 MMSE 评价受教育程度较高人群的 MCI,其敏感性和特异性均较低,而 MoCA 在 MMSE 的项目设置和评分标准基础上进行了改良,并通过临床应用不断修改,敏感性明显增高。本研究制定的 MCI 诊断标准结合了 DSM-IV 和 MCI 国际工作组的内容,并参照国内外已有的研究结果^[9-10],确定 MCI 的 MoCA 界值为 19~26 分。

Cys C 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,有核细胞均可分泌,主要分布于细胞外液。Cys C 具有抗病毒和抗原虫感染的作用,可以影响中性粒细胞的

迁移,参与肿瘤的侵袭和转移,参与炎症反应过程。Tian 等^[11]在阿尔茨海默病(AD)患者的脑组织淀粉样沉积物中发现有 Cys C 的参与。Cys C 与动脉粥样硬化的发生、发展有关,而糖尿病患者更好发动脉粥样硬化;Cys C 还与冠状动脉、外周动脉病变有良好的相关性,而这部分患者常合并脑动脉病变,从而影响认知功能^[12-13];另外,Cys C 还与早期血糖升高有关,为预测血糖升高的最强烈的独立危险因素^[14]。

MCI 是老年 T2DM 患者的常见并发症,其危险因素包括:年龄、受教育程度、性别、高血压、糖尿病病程、血糖水平、睡眠状态及苯二氮 类治疗情况^[15]等。本研究发现 DM-MCI 组患者的血清 Cys C 水平明显增高,并与 MMSE 总分和 MoCA 总分均存在统计学上显著负相关。推测血清 Cys C 水平可能是认知功能下降的危险因素之一。进一步统计分析表明:血清 Cys C 水平还与 MoCA 分项的视空间与执行功能、命名、注意、语言和延迟回忆的得分存在统计学上显著性负相关,但与抽象和定向得分的相关性无统计学意义,提示血清 Cys C 水平与认知功能下降的相关性可能主要体现在视空间与执行功能、命名、注意、语言和延迟回忆等方面。由于 MoCA 仅以词语相似性一项来评价患者的抽象功能,而不少受教育程度较高者常用脑筋急转弯的方式来回答,从而影响了此项得分与患者抽象能力的线性关系,这可能是得出血清 Cys C 水平与抽象得分的相关性无统计学意义的原因之一。另外由于 MCI 患者的时间、地点定向力受损不明显,有些认知功能正常者由于测试期间忙于某件事情,反而对时间的定向下,特别是不关心是星期几,导致血清 Cys C 和定向得分相关性也无统计学意义。Logistic 回归分析结果提示:糖尿病病程、高血压和血清 HbA_{1c}水平是老年 T2DM 患者发生 MCI 的独立危险因素;年龄、性别和受教育程度未进入方程可能是由于研究设计时对这些因素进行了频数匹配所致;血清 Cys C 水平的 OR=2.272,其 P 值 0.053,在统计学意义的边缘,提示老年 T2DM 患者的血清 Cys C 水平升高可能是其发生 MCI 的危险因素。但有赖于大样本研究的进一步确认。

综上所述,对于老年 T2DM 患者,除了糖尿病病程、血糖水平、血压水平外,血清 Cys C 水平升高也可能是其 MCI 发生的危险因素。由于本研究的研究对象为特殊人群且样本量有限,故今后还需进行多中心、大样本的研究来确定血清 Cys C 水平在老年 T2DM 患者 MCI 筛查中的作用,以利早期诊断、早期治疗,从而有效预防痴呆。

[参 考 文 献]

- [1] Luchsinger J A, Reitz C, Patel B, Tang M X, Manly J J, Mayeux R. Relation of diabetes to mild cognitive impairment[J]. Arch Neurol, 2007, 64: 570-575.
- [2] Ghidoni R, Benussi L, Glionna M, Desenzani S, Albertini V, Levy E, et al. Plasma cystatin C and risk of developing Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment[J]. J Alzheimers Dis, 2010, 22: 985-991.
- [3] Yaffe K, Lindquist K, Shlipak M G, Simonsick E, Fried L, Rossano C, et al. Cystatin-C as a marker of cognitive function in elders: findings from the health ABC study[J]. Ann Neurol, 2008, 63: 798-802.
- [4] Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen R C, Ritchie K, Broich K, et al. Mild cognitive impairment[J]. Lancet, 2006, 367: 1262-1270.
- [5] Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund L O, et al. Mild cognitive impairment: beyond controversies, towards a consensus-report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment[J]. J Intern Med, 2004, 256: 240-246.
- [6] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders[M]. 4th Edition (DSM-IV). Washington DC: American Psychiatric Association, 1994: 143-147.
- [7] Petersen R C, Smith G E, Waring S C, Ivnik R J, Tangalos E G, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome[J]. Arch Neurol, 1999, 56: 303-308.
- [8] Portet F, Ousset P J, Visser P J, Frisoni G B, Nobili F, Scheltens P, et al. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006, 77: 714-718.
- [9] Nasreddine Z S, Phillips N A, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. J Am Geriatrics Soc, 2005, 53: 695-699.
- [10] 王 炜, 刘丹丹, 高中宝, 解恒革, 周 波, 陈 彤, 等. 蒙特利尔认知评估量表(中文版)在驻京军队离退休干部中界值划分的初步研究[J]. 中华保健医学杂志, 2010, 12: 271-273.
- [11] Tian J, Shi J, Mann D M. Cerebral amyloid angiopathy and dementia[J]. Panminerva Med, 2004, 46: 253-264.
- [12] Abisi S, Burnand K G, Waltham M, Humphries J, Taylor P R, Smith A. Cysteine protease activity in the wall of abdominal aortic aneurysms[J]. J Vasc Surg, 2007, 46: 1260-1266.
- [13] Fung E T, Wilson A M, Zhang F, Harris N, Edwards K A, Olin J W, et al. A biomarker panel for peripheral arterial disease[J]. Vasc Med, 2008, 13: 217-224.
- [14] Donahue R P, Stranges S, Rejman K, Rafalson L B, Dmochowski J, Trevisan M. Elevated cystatin C concentration and progression to prediabetes: The Western New York Study[J]. Diabetes Care, 2007, 30: 1724-1729.
- [15] 罗 纲, 拓西平, 张文俊, 白 洁, 胡毓洪. 老年 2 型糖尿病患者睡眠质量与轻度认知功能损害的相关性分析[J]. 第二军医大学学报, 2011, 32: 404-408.
Luo L, Tuo X P, Zhang W J, Bai J, Hu Y H. Correlation analysis between sleep quality and mild cognitive impairment in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Acad J Sec Mil Med, 2011, 32: 404-408.