

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2024.04.017

氧化应激与酒精依赖认知损害的关系

穆迪¹ 综述 苏中华² 审校(¹ 济宁医学院精神卫生学院, 济宁 272013; ² 山东省戴庄医院酒精依赖科, 济宁 272051)

摘要 酒精是中枢神经系统的抑制剂, 长期大量饮酒会形成酒精依赖。酒精依赖是一种复杂而严重精神疾病, 可导致日常身体、心理和社会功能的紊乱。目前, 酒精依赖患病率约为 2.6%, 临床缺乏有效的预防策略、治疗措施和康复方案是导致酒精依赖全球健康负担不断增加的主要因素。长期反复饮酒和戒断可引起大脑结构和功能改变, 造成神经心理认知功能损害, 严重者可导致痴呆, 严重危害人类的身心健康。酒精依赖造成的认知损害病因复杂, 其中氧化应激在酒精依赖认知功能损害中起着关键作用。本综述针对酒精依赖所致认知损害与氧化应激的关系进行文献综述, 以期为酒精依赖所致认知功能障碍的诊断和治疗提供一定借鉴。

关键词 酒精依赖; 认知损害; 氧化应激

中图分类号: R749.6+2 文献标识码: B 文章编号: 1000-9760(2024)08-346-03

Oxidative stress and cognitive impairment of alcohol dependence

MU Di¹, SU Zhonghua²(¹ School of Mental Health, Jining Medical University, Jining 272013, China;² Alcohol Dependence Division, Shandong Daizhuang Hospital, Jining 272051, China)

Abstract: Alcohol is a depressant of the central nervous system, and long-term heavy drinking can lead to alcohol dependence (AD). Alcohol dependence is a complex and serious mental illness that can lead to disturbances in daily physical, mental and social functioning. Currently, the prevalence of alcohol dependence is approximately 2.6%, and the lack of effective clinical prevention strategies, treatment, and rehabilitation options is a major factor contributing to the growing global health burden of alcohol dependence. Long-term repeated drinking and withdrawal can cause changes in brain structure and function, cause neuropsychological cognitive function damage, and lead to dementia in severe cases, which seriously endangers human physical and mental health. The etiology of cognitive impairment caused by alcohol dependence is complex, and oxidative stress plays a key role in the cognitive impairment of alcohol dependence. This review focuses on the relationship between cognitive impairment caused by alcohol dependence and oxidative stress, in order to provide some references for the diagnosis and treatment of cognitive dysfunction caused by alcohol dependence.

Keywords: Alcohol dependence; Cognitive impairment; Oxidative stress

酒精是日常生活中最常见的精神活性物质之一, 2018 年 WHO 发布的酒精与健康全球状况报告显示, 在全球范围内饮酒是导致伤残、躯体疾病、死亡的主要原因之一, 2016 年因酒精致死人数是艾滋病、肺结核、交通事故、暴力致死人数的总和, 超过 300 万人, 约占总死亡人数的 5.3%^[1], 饮酒是全球范围内的公共卫生问题。2019 年全球疾病负担研究 (global burden of disease, GBD) 指出酒精使用障碍 (alcohol use disorders, AUD) 是肿瘤伤残调整寿命年 (disability-adjusted life years, DALYs) 的最大风险因素^[2]。

中国精神卫生调查 (China Mental Health Survey, CMHS) 显示, 我国 AUD 终生患病率为 4.67%, 12 月患病率为 1.94%, 在所有精神障碍中位居第三^[3]。长期反复饮酒和戒断可引起大脑结构和功能改变, 甚至导致神经退行性疾病。已有研究证实在长期大量饮酒的死亡患者中超过 75% 存在慢性永久性脑组织结构和功能损害^[4]。酒精依赖是 AUD 最常见的表现之一, 目前临床上酒精依赖造成的神经心理障碍易被忽视, 但它严重影响患者的身心健康, 给家庭和社会造成沉重的经济和心理负担, 亟需社会的关注。本综述深入探究酒精依赖造成的认知损害发病机制, 及其与氧化应激的关系, 以期为酒精依赖所致认知功能障碍的诊断和治疗提供一定借鉴。

[基金项目] 山东省医药卫生科技发展计划项目 (20200309418)

[通信作者] 苏中华, E-mail: zhonghuasu@163.com

1 酒精依赖造成的认知功能损害

酒精依赖常常导致多种躯体疾病、精神障碍及神经心理认知功能损害^[5]。每日饮酒超过 2 个单位会明显提高认知功能损伤和痴呆的发病风险^[6],且酒精主要影响记忆、概念形成、抽象思维和解决问题等功能,而对一般智力、熟识的知识和自动执行功能损害轻微。Naplas 等^[7]通过连线测试 A 和 B、Stroop 测验研究发现,健康对照者的成绩明显优于酒精依赖患者,戒酒超过 1 年的患者成绩明显高于戒酒 3d 的患者,证实了酒精依赖患者存在执行能力下降及工作记忆损伤等认知功能损害。Bartholow 等^[8]研究发现酒精会特异性影响饮酒者的反应能力。洪珊珊等^[6]研究同样证实了这一点,并发现酒精依赖患者持续饮酒时间越长、日饮酒量越多,认知功能损害程度越重。Khosravani^[9]的研究发现积极元认知更能影响酒精的使用,比消极元认知与酒精渴求及依赖的关系更为密切。以上多项研究均已证实酒精依赖对认知功能的损害作用。因此,深入研究酒精依赖对认知功能的损害对改善酒精依赖患者社会功能和生活质量具有重要意义。

酒精依赖造成的认知损害的病因复杂,目前尚不明确。研究较多的主要有以下几个方面:1)酒精是脂溶性物质,极易通过血脑屏障和神经细胞膜,当血脑屏障和神经细胞膜的通透性增加或完整性受到破坏时,外周有毒物质即可通过血脑屏障或者神经细胞膜对神经细胞直接造成损伤,或引起神经细胞炎症反应,从而损害认知功能^[10]。2)酒精可影响 B 族维生素和磷脂类物质的代谢过程,尤其是维生素 B1 的缺乏可能损害第三脑室和中央导水管周围灰质,造成神经营养蛋白合成障碍,导致神经组织结构和功能出现异常^[5]。3)脑组织长期暴露于酒精中会发生缺血缺氧,且长期大量饮酒会抑制机体抗氧化酶的活性,产生氧化应激表现并加重炎症反应,导致神经细胞死亡,从而造成认知功能损害^[11]。氧化应激在酒精依赖导致的认知损害中发挥着重要作用。因此,深入探讨氧化应激与酒精依赖造成认知损害的关系可对临床治疗酒精依赖所致认知功能障碍提供一定理论和实践基础。

2 氧化应激与酒精依赖认知损害的关系

酒精诱导的氧化应激一般认为与酒精代谢相关的微粒体系统及线粒体系统有关。活性氧(reactive oxygen species, ROS)会影响线粒体功能、抑制细胞内抗氧化酶类活性,使得血管调节功能下降,造成脑内细胞灌注不足,从而引起认知障碍^[12]。氧化应激还可影响细胞内分子信号传导,并通过线粒体调控细胞功能。当氧化应激反应发生时,线粒体功能异常可导致脑神经元变性、坏死,从而影响认知功能。酒精及其有毒代谢物还可能增加 ROS/RNS 及其他类型的高活性自由基和超氧化物的细胞负担,导致氧化应激。长期大量饮酒还可导致氧化应激诱导的脑微结构病理改变和神经回路功能连接,导致认知障碍^[13]。以上

研究均支持氧化应激和酒精依赖密切相关,提示氧化应激反应可能参与酒精依赖患者认知功能障碍损伤的发生发展。

机体内有酶类和非酶类两种抗氧化物质,酶类氧化应激标志物包括谷胱甘肽过氧化酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)等,它们在自由基代谢途径的不同阶段起协同作用。非酶类抗氧化物主要有一氧化氮(NO)、尿酸(UA)、白蛋白(ALB)、同型半胱氨酸(Hcy)、丙二醛(MDA)等,主要在细胞外液中发挥抗氧化作用。其中,酶类抗氧化物质 SOD 可以通过歧化反应并利用过氧化物分解酶 GSH-Px 将氧自由基分解成氧和水,从而降低过氧化物的细胞毒性,保护细胞膜的结构和功能不受氧化物的损害。杨海玉等^[14]通过实验证实酒精可通过抑制大鼠血清 GSH-Px 活性使神经细胞内氧自由基生成过多,引起大鼠海马区神经细胞凋亡,造成大鼠学习记忆功受损。

在氧化应激过程中,血脂异常会造成认知功能损害,尤其是血浆高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平升高可能与青少年非自杀性自伤(non-suicidal self-injury, NSSI)有关^[15]。丙二醛(MDA)是脂质过氧化的主要代谢物质,是 ROS 和自由基攻击生物膜系统中的不饱和脂肪酸。脂质过氧化物可以影响神经细胞膜的稳定性、通透性,使得信号传导受阻,进而造成神经细胞凋亡。黎娜等^[16]研究发现电针可以改善小鼠的学习、记忆能力,同时伴随着小鼠体内 SOD 活性提高、MDA 含量降低,提示 SOD、MDA 可能与认知功能呈负相关。近年来,UA 水平与认知功能的相关性也已被国内外试验所证实^[10],酒精依赖患者往往存在 UA 代谢异常,UA 升高会影响脑皮质血管扩张能力,使得脑组织灌注不足,从而导致认知功能损害。血浆 UA 水平过高可引起微血管炎症,同时常伴有细胞内脂代谢紊乱,加重血管内皮氧化损伤及细胞损害,增加了发生认知功能障碍的风险^[17]。NO 是血管活性因子,可以有效扩张血管,增强血管弹性,还能减轻血管炎性反应的发生。脑小血管病患者认知功能与血浆 NO 水平呈负相关,这可能与 NO 水平降低使得脑血管舒张功能下降,造成脑细胞灌注不足有关,从而损害神经细胞,造成认知功能障碍^[18]。酒精依赖患者常常因为大量饮酒营养摄入不足出现血浆 ALB 降低,而 ALB 具有抗炎的作用,它参与免疫反应,可以与游离脂肪酸、药物、金属离子和激素多重位点结合,清除某些自由基从而发挥抗氧化功能,对神经保护起着重要作用。ALB 还可抑制具有神经毒性的 β 淀粉样蛋白(A β)形成,保护神经细胞从而避免认知功能损害^[19]。Hcy 是一种多功能损伤因子,它是硫氨酸在肌肉等组织内的代谢产物,与血管、神经等损伤关系密切。Hcy 与酒精依赖患者的执行能力、记忆能力、注意力呈负相关^[20],提示血浆中 Hcy 水平是认知功能的危险因素。

3 小结与展望

酒精依赖已成为全球共同关注的公共卫生问题,造成

了家庭和社会的沉重负担。随着研究的不断深入,证实了酒精依赖患者存在认知功能损害。本文通过总结近年来酒精依赖造成认知损害的研究进展,发现酒精依赖患者认知功能损害与氧化应激关系密切。目前,氧化应激与酒精依赖造成的认知功能损害的关系研究尚浅,如是否有氧化应激标志物可作为酒精性认知功能损害的预测指标,对于酒精依赖患者在哪个治疗阶段使用抗氧化剂能够取得较为理想的治疗效果。临床上应深入研究氧化应激与酒精依赖患者认知功能调控的病理机制,对氧化应激以及氧化应激标志物对酒精依赖认知功能损害的关系进行多方面系统论证,以期临床有效治疗酒精依赖造成的认知功能损伤提供一定的借鉴。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Chen S, Chen X, Hou X, et al. Temporal trends and disparities of population attributable fractions of modifiable risk factors for dementia in China: a time-series study of the China health and retirement longitudinal study (2011-2018) [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2024, 47: 101106. DOI: 10. 1016/j. lanwpc. 2024. 101106.
- [2] Wilson LF, Green AC, Jordan SJ, et al. The proportion of cancers attributable to social deprivation: a population-based analysis of Australian health data [J]. *Cancer Epidemiol*, 2020, 67: 101742. DOI: 10. 1016/j. canep. 2020. 101742.
- [3] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224. DOI: 10. 1016/S2215-0366 (18) 30511-X.
- [4] Jansen JM, van Holst RJ, van den Brink W, et al. Brain function during cognitive flexibility and white matter integrity in alcohol-dependent patients, problematic drinkers and healthy controls [J]. *Addict Biol*, 2015, 20(5): 979-989. DOI: 10. 1111/adb. 12199.
- [5] Sabia S, Fayosse A, Dumurgier J, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: 23 year follow-up of Whitehall II cohort study [J]. *BMJ*, 2018, 362: k2927. DOI: 10. 1136/bmj. k2927.
- [6] 洪珊珊, 赵中, 韩伯军, 等. 酒精依赖患者认知功能障碍的临床观察 [J]. *中国临床心理学杂志*, 2017, 25(1): 79-81.
- [7] Nalpas B, Perney P, INSERM alcohol working group. Use of psychoactive medication in short- and long-term abstainers from alcohol [J]. *Alcohol Alcohol*, 2017, 52(4): 447-452. DOI: 10. 1093/alcalc/axg018.
- [8] Bartholow BD, Fleming KA, Wood PK, et al. Alcohol effects on response inhibition: variability across tasks and individuals [J]. *Exp Clin Psychopharmacol*, 2018, 26(3): 251-267. DOI: 10. 1037/pha0000190.
- [9] Khosravani V, Zandifar A, Sharifi Bastan F, et al. Psychometric properties of the Persian versions of the positive alcohol metacognitions scale (Persian-PAMS) and the negative alcohol metacognitions scale (Persian-NAMS) in alcohol-dependent individuals [J]. *Addict Behav*, 2020, 101: 106113. DOI: 10. 1016/j. addbeh. 2019. 106113.
- [10] 董小林, 马鹏程, 战丽萍, 等. 慢性酒精中毒性脑病认知功能障碍的相关性分析 [J]. *精神医学杂志*, 2020, 33(2): 108-111. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-9346. 2020. 02. 008.
- [11] Zhong Y, Dong G, Luo H, et al. Induction of brain CYP2E1 by chronic ethanol treatment and related oxidative stress in hippocampus, cerebellum, and brainstem [J]. *Toxicology*, 2012, 302(2-3): 275-284. DOI: 10. 1016/j. tox. 2012. 08. 009.
- [12] Beard RS Jr, Reynolds JJ, Bearden SE. Metabotropic glutamate receptor 5 mediates phosphorylation of vascular endothelial cadherin and nuclear localization of β -catenin in response to homocysteine [J]. *Vascul Pharmacol*, 2012, 56(3-4): 159-167. DOI: 10. 1016/j. vph. 2012. 01. 004.
- [13] Beck A, Wüstenberg T, Genauck A, et al. Effect of brain structure, brain function, and brain connectivity on relapse in alcohol-dependent patients [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2012, 69(8): 842-852. DOI: 10. 1001/archgenpsychiatry. 2011. 2026.
- [14] 杨海玉, 吴晓牧, 刘勇, 等. 酒精性痴呆大鼠海马神经细胞凋亡与氧化应激的研究 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2013, 30(11): 968-970.
- [15] 许梦婷, 房茂胜. 非自杀性自伤抑郁患者非酶类抗氧化物、血脂水平及焦虑抑郁症状的关联性 [J]. *济宁医学院学报*, 2024, 47(2): 90-94. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9760. 2024. 02. 003.
- [16] 黎娜, 洪素云, 李俊, 等. 电针预处理对术后认知功能障碍老龄小鼠海马氧化应激的影响 [J]. *中国针灸*, 2021, 41(6): 645-650. DOI: 10. 13703/j. 0255-2930. 20200415-0008.
- [17] 张佳鑫, 谭颖, 饶艳霞, 等. 尿酸水平与认知功能障碍的研究进展 [J]. *黑龙江科学*, 2023, 14(4): 113-114, 117. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-8646. 2023. 04. 031.
- [18] 马春丽, 张本卓, 王强, 等. 缺血性脑小血管病患者血清一氧化氮、内皮素-1 和抑胱素 C 与血管性认知障碍的相关性分析 [J]. *中国医药科学*, 2020, 10(15): 16-19. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-0616. 2020. 15. 006.
- [19] 王磊, 张玲, 朱梅, 等. 血浆氧化应激标志物水平与慢性精神分裂症患者认知障碍的关系 [J]. *中国医药科学*, 2020, 10(13): 20-24, 35. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-0616. 2020. 13. 006.
- [20] 赵艳华, 刘永生, 韩玉. 血浆同型半胱氨酸水平与酒精依赖认知功能障碍关系分析 [J]. *黑龙江医学*, 2017, 41(3): 230-231.

(收稿日期 2024-01-08)

(本文编辑:石俊强)