

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.07.006

❖ 临床研究 ❖

TBIL、Lp-PLA2、Hcy 水平与癫痫患者认知功能障碍的相关性研究

胡美云^{1,2}, 周东¹, 刘小艳³

(1. 四川大学华西医院神经内科, 四川 成都 610041; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院神经内科, 四川 成都 610072; 3. 成都市龙泉驿区第一人民医院神经内科, 四川 成都 610100)

【摘要】目的: 探讨血清总胆红素(TBIL)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)、同型半胱氨酸(Hcy)水平与癫痫患者认知功能障碍的相关性。**方法:** 选取196例癫痫患者为研究对象,依据是否存在认知功能障碍分为认知正常组($n=121$)与认知障碍组($n=75$)。比较两组患者TBIL、Lp-PLA2及Hcy水平,分析癫痫患者认知功能障碍相关影响因素及TBIL、Lp-PLA2和Hcy与蒙特利尔认知评估(MoCA)量表评分的相关性。**结果:** 两组患者病程、发作频率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);认知障碍组患者TBIL水平低于认知正常组($P<0.05$),Lp-PLA2、Hcy水平高于认知正常组($P<0.05$);病程、发作频率、Lp-PLA2、Hcy为认知功能障碍的独立危险因素($P<0.05$),TBIL为认知功能障碍保护因素($P<0.05$);血清TBIL与MoCA评分呈正相关($P<0.05$),Lp-PLA2、Hcy与MoCA评分呈负相关($P<0.05$)。**结论:** 血清TBIL、Lp-PLA2、Hcy均为癫痫患者发生认知功能障碍的独立影响因素,TBIL水平越低,Lp-PLA2与Hcy水平越高,患者认知功能越差。

【关键词】 癫痫;胆红素;血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2;同型半胱氨酸;认知功能

【中图分类号】 R741 **【文献标志码】** A

Correlation between serum TBIL, Lp-PLA2 and Hcy levels and cognitive impairment in patients with epilepsy

HU Mei-yun^{1,2}, ZHOU Dong¹, LIU Xiao-yan³

(Department of Neurology, 1. West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041; 2. Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072; 3. Longquanyi District First People's Hospital, Chengdu 610100, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To analyze the correlation between serum total bilirubin (TBIL), plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and homocysteine (Hcy) levels and cognitive impairment in patients with epilepsy. **Methods:** 196 patients with epilepsy were selected as the research objects, and they were divided into normal cognition group ($n=121$) and cognitive impairment group ($n=75$) according to whether there was cognitive impairment. The levels of serum TBIL, Lp-PLA2 and Hcy were compared. The related influencing factors of cognitive impairment in patients with epilepsy, and the correlation between TBIL, Lp-PLA2, Hcy and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score were analyzed. **Results:** There were statistically significant differences between the two groups in the course of disease and seizure frequency ($P<0.05$). Serum TBIL level in the cognitive impairment group was significantly lower than that in the normal cognition group ($P<0.05$), and the levels of Lp-PLA2 and Hcy were significantly higher than those in the normal cognition group ($P<0.05$). The course of disease, seizure frequency, Lp-PLA2 and Hcy were independent risk factors for cognitive impairment ($P<0.05$), while TBIL was a protective factor ($P<0.05$). Serum TBIL was positively correlated with MoCA score ($P<0.05$), and Lp-PLA2 and Hcy were negatively correlated with MoCA score ($P<0.05$). **Conclusion:** Serum TBIL, Lp-PLA2 and Hcy are independent factors influencing the development of cognitive impairment in patients with epilepsy. The lower the TBIL level, the higher the Lp-PLA2 and Hcy levels, the worse the cognitive function.

【Key words】 Epilepsy; Bilirubin; Plasma lipoprotein-associated phospholipase A2; Homocysteine; Cognitive function

癫痫为常见中枢神经系统疾病。有调查研究^[1-2]显示,全球癫痫患者人数高达7 000万,且每年新发病例约为240万。癫痫在我国的患病率约为

7%,其所致的认知障碍、焦虑及抑郁等对患者健康造成巨大影响^[3-4]。目前,关于认知筛查工具与有关生物标志物的报道主要集中于阿尔茨海默病及血

管性认知障碍,而评估癫痫患者认知情况的工具较少,限制了认知的管理与治疗。寻找癫痫患者认知功能障碍相关生物标志物,对早期发现并及时治疗具有重要意义。有研究^[5]指出,胆红素为机体正常代谢物,除能发挥抗炎与抗氧化等作用外,还与认知障碍有关。亦有报道^[6]称,血浆脂蛋白相关磷脂酶A2 (lipoprotein associated phospholipase A2, Lp-PLA2)属于新型促炎性因子,可能和轻度认知障碍的发生相关。另有相关研究^[7]也提出,同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)与多种神经疾病密切相关,但尚未明确其是否参与认知功能障碍。本研究旨在探讨血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)、Lp-PLA2及Hcy水平与癫痫患者认知功能障碍的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年6月至2020年6月四川大学华西医院收治的196例癫痫患者为研究对象,依据是否存在认知功能障碍分为认知正常组($n=121$)与认知障碍组($n=75$)。本研究获得院伦理委员会审批,患者或家属签署研究知情同意书。纳入标准:(1)符合癫痫有关诊断标准^[8];(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)3 d内没有癫痫发作史。排除标准:(1)合并严重脏器功能障碍;(2)颅内占位、脑损伤、脑梗死或者脑出血等所致继发性癫痫;(3)合并阿尔茨海默病或者血管性痴呆等影响认知疾病;(4)无法完成量表调查者。

1.2 方法

1.2.1 认知功能评估 采用蒙特利尔认知评估(MoCA)量表评分^[9]评估两组入院时的认知功能:包括定向力、视空间与执行能力、抽象思维、命名能力、语言能力、记忆力以及注意力等,共30分, < 26 分为认知功能障碍。

1.2.2 TBIL、Lp-PLA2及Hcy水平检测 抽取患者入院时清晨空腹状态静脉血6 mL,分为两份,一份3 500 rpm离心10 min取血清样本,以生化分析仪(美国贝克曼)检测TBIL水平。另一份在30 min内采用低温离心机离心15 min取血浆样本,以酶联免疫吸附法检测Lp-PLA2水平试剂盒购自美国RD公司;以荧光偏振免疫法检测进行Hcy水平,试剂盒购自美国Abbot公司;操作严格按试剂盒说明进行。

1.3 观察指标

(1)患者一般资料:采用自拟调查表收集,包括性别、年龄、体质指数(BMI)、文化水平、病程、合并症、吸烟史、发作类型、发作频率、血脂[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、高密

度脂蛋白(HDL)];(2)TBIL、Lp-PLA2及Hcy水平;(3)影响认知功能障碍的因素;(4)TBIL、Lp-PLA2及Hcy与MoCA评分的关系。

1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0软件对数据进行分析与处理。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,行 t 检验;以计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,行 χ^2 检验;影响因素采用Logistic回归分析;相关性采用Pearson分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者性别、年龄、BMI、文化水平、糖尿病、高血压、吸烟史、发作类型、TG、TC、LDL、HDL水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);病程、发作频率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者一般资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

项目	认知障碍组($n=75$)	认知正常组($n=121$)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.065	0.799
男	46(61.33)	72(59.50)		
女	29(38.67)	49(40.50)		
年龄(岁)	31.82 \pm 5.78	33.01 \pm 5.84	1.392	0.166
BMI(kg/m ²)	22.39 \pm 2.31	22.67 \pm 2.35	0.816	0.416
文化水平			0.021	0.989
初中及以下	43(57.33)	70(57.85)		
高中	26(34.67)	42(34.71)		
大学及以上	6(8.00)	9(7.44)		
病程(年)	6.98 \pm 1.12	5.87 \pm 1.06	6.972	<0.001
糖尿病	21(28.00)	30(24.79)	0.247	0.619
高血压	42(56.00)	62(51.24)	0.421	0.516
吸烟史			0.148	0.701
有	23(30.67)	34(28.10)		
无	52(69.33)	87(71.90)		
发作类型			0.444	0.505
复杂部分性发作	34(45.33)	49(40.50)		
全身性强直阵挛发作	41(54.67)	72(59.50)		
发作频率(次/3个月)	8.23 \pm 1.49	7.27 \pm 1.35	4.649	<0.001
TG(mmol/L)	1.50 \pm 0.24	1.56 \pm 0.27	1.577	0.117
TC(mmol/L)	4.35 \pm 0.76	4.15 \pm 0.80	1.734	0.085
LDL(mmol/L)	2.31 \pm 0.41	2.25 \pm 0.39	1.026	0.306
HDL(mmol/L)	1.10 \pm 0.18	1.08 \pm 0.15	0.840	0.402

2.2 两组患者血清TBIL、Lp-PLA2及Hcy水平比较

认知障碍组血清TBIL水平低于认知正常组($P < 0.05$),Lp-PLA2、Hcy水平高于认知正常组

($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 认知功能障碍的影响因素

以认知功能障碍因变量, TBIL、Lp-PLA2 及 Hcy 为自变量, 回归分析显示, 病程、发作频率、Lp-PLA2、Hcy 为认知功能障碍独立危险因素 ($P < 0.05$), TBIL 为认知功能障碍保护因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者血清 TBil、Lp-PLA2 及 Hcy 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TBil ($\mu\text{mol/L}$)	Lp-PLA2 ($\mu\text{g/L}$)	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)
认知障碍组 ($n=75$)	11.74 \pm 1.85	46.38 \pm 7.23	21.07 \pm 3.82
认知正常组 ($n=121$)	14.86 \pm 2.52	38.72 \pm 5.16	17.63 \pm 3.19
<i>t</i> 值	9.280	8.638	6.797
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 认知功能障碍的影响因素的 Logistic 回归分析

变量	β 值	SE 值	χ^2 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI
病程	1.138	0.125	82.883	<0.001	3.121	2.442 ~ 3.987
发作频率	1.056	0.137	59.414	<0.001	2.875	2.198 ~ 3.760
TBil	-1.213	0.369	10.806	0.001	0.297	0.144 ~ 0.613
Lp-PLA2	1.286	0.275	21.868	<0.001	3.618	2.111 ~ 6.203
Hcy	1.195	0.204	34.314	<0.001	3.304	2.215 ~ 4.928

2.4 TBIL、Lp-PLA2、Hcy 与 MoCA 评分的相关性

相关性分析显示, 血清 TBIL 与 MoCA 评分呈正相关 ($P < 0.05$), Lp-PLA2、Hcy 与 MoCA 评分呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 TBIL、Lp-PLA2、Hcy 与 MoCA 评分的相关性

项目	MoCA 评分	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
TBil	0.584	<0.001
Lp-PLA2	-0.678	<0.001
Hcy	-0.602	<0.001

3 讨论

既往研究^[10]指出, 病程、发作频率与癫痫患者神经功能损伤情况密切相关。本研究单因素分析显示, 认知障碍组与认知正常在病程、发作频率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明病程、发作频率可能影响患者认知功能。回归分析发现, 病程、发作频率为癫痫患者认知功能障碍危险因素 ($P < 0.05$), 可能是因为长期、高频率癫痫发作, 对患者脑组织造成的损伤更严重, 因此更容易出现认知障碍。

有报道^[11]指出, 炎症及氧化应激与认知功能受

损密切相关。胆红素为人体之中内源性抗氧化剂, 参与自由基清除及抗氧化过程^[12]。相关研究^[13]表明, 胆红素可能对氧化应激反应所介导的炎症、心脑血管疾病与动脉粥样硬化起着保护作用。本研究中, 认知障碍组血清 TBIL 较认知正常组降低 ($P < 0.05$), 表明认知障碍患者存在血清 TBIL 降低趋势。多因素分析显示, 血清 TBIL 表达水平升高为癫痫患者认知功能障碍独立保护因素 ($P < 0.05$), 其水平越高, 认知功能越好, 越不容易产生认知障碍, 可能是因为认知功能障碍出现时氧自由基增加, 而胆红素具有清除自由基作用, 并且作为抗氧化剂, 将会被大量消耗, 导致其水平下降; 同时降低程度越大, 认知障碍越严重, 生理范围内提高胆红素水平可能对氧化应激造成的神经损伤起到保护作用。既往研究^[14]指出, 促炎性因子能够促进神经系统退化, 提高神经毒性易损性, 加快神经元死亡, 引起认知功能障碍。由于 Lp-PLA2 为人体促炎性因子, 因此推测其水平变化和认知功能障碍存在联系。还有报道^[15]称, Lp-PLA2 不仅属于心血管疾病发生危险因素, 同时亦能独立提高阿尔茨海默病以及痴呆发病风险。本研究显示, 认知障碍组 Lp-PLA2 较认知正常组升高 ($P < 0.05$), 提示 Lp-PLA2 水平变化可能影响癫痫患者认知。将其纳入多因素分析, 结果发现, Lp-PLA2 属于癫痫患者认知功能障碍发生危险因素 ($P < 0.05$), 其表达水平越高, 出现认知功能障碍的风险越大, 原因可能是 Lp-PLA2 参与人体脂质代谢以及炎症反应, 可以介导磷脂底物活性, 提高急性炎症反应程度, 加剧氧化应激反应。有研究^[16]发现, Hcy 表达水平异常升高者出现皮层与海马萎缩率更高, 故认为 Hcy 可能参与大脑认知功能障碍的发生及进一步发展。本研究中, 认知障碍组 Hcy 水平高于认知正常组 ($P < 0.05$), 故将其作为自变量作回归分析。结果显示, Hcy 为癫痫患者认知功能障碍发生危险因素 ($P < 0.05$), 且其水平越高, 患者认知功能越差, 与上述观点相符, 可能是因为 Hcy 能够作为人体兴奋性神经递质, 通过激活代谢型谷氨酸受体以及 N-甲基-D-天门冬氨酸 (NMDA) 受体伤害到神经兴奋性, 提高血管内皮通透性, 从而促进癫痫发作^[17-18]。相关性分析发现, MoCA 评分与血清 TBIL 呈正相关 ($P < 0.05$), 与 Lp-PLA2、Hcy 呈负相关 ($P < 0.05$), 证实 TBIL、Lp-PLA2、Hcy 与癫痫患者认知功能密切相关。因此, 临床评估癫痫患者是否有认知功能障碍转化倾向时, 血清 TBIL、Lp-PLA2、Hcy 能够作为辅助生物检测指标, 为认知功能障碍早期判定与治疗提供一定指导。

综上, 血清 TBIL、Lp-PLA2、Hcy 为癫痫患者认

知功能障碍主要影响因素,均与认知功能密切相关, TBIL 水平越低, Lp-PLA2 与 Hcy 水平越高, 认知功能障碍发生风险越大。但本研究具有样本量较少、为单中心研究、未证实是否能够通过降低 Lp-PLA2 与 Hcy 水平、提高血清 TBil 水平改善认知功能,有待继续深入研究。

参考文献

- [1] Perucca P, Scheffer IE, Kiley M. The management of epilepsy in children and adults[J]. *Med J Aust*, 2018, 208(5): 226-233.
- [2] Balestrini S, Sisodiya SM. Pharmacogenomics in epilepsy[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 667: 27-39.
- [3] Yuen AWC, Keezer MR, Sander JW. Epilepsy is a neurological and a systemic disorder[J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 78: 57-61.
- [4] Pack AM. Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2019, 25(2): 306-321.
- [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] Zhu S, Wei X, Yang X, et al. Plasma Lipoprotein-associated Phospholipase A2 and Superoxide Dismutase are Independent Predictors of Cognitive Impairment in Cerebral Small Vessel Disease Patients: Diagnosis and Assessment[J]. *Aging Dis*, 2019, 10(4): 834-846.
- [7] Licking N, Murchison C, Cholerton B, et al. Homocysteine and cognitive function in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 44: 1-5.
- [8] Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475-482.
- [9] 杨立新,唐旋,周宁,等. 北京版蒙特利尔认知评估量表在成人

- OSAHS 认知功能评估中的应用及可靠性验证[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32(1): 58-64.
- [10] 陈雅瑜,龙莉莉,杨晓燕,等. 颞叶癫痫患者情绪及认知功能研究[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2018, 45(2): 105-109.
 - [11] Poulouse SM, Miller MG, Scott T, et al. Nutritional Factors Affecting Adult Neurogenesis and Cognitive Function[J]. *Adv Nutr*, 2017, 8(6): 804-811.
 - [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] 刘立娇,孙蜀宁. 血清胆红素、血尿酸和血清白蛋白与阿尔茨海默病的相关性研究[J]. *中国医科大学学报*, 2020, 49(4): 313-317.
 - [14] Ma F, Zhou X, Li Q, et al. Effects of Folic Acid and Vitamin B12, Alone and in Combination on Cognitive Function and Inflammatory Factors in the Elderly with Mild Cognitive Impairment: A Single-blind Experimental Design[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2019, 16(7): 622-632.
 - [15] 崔凯,张勤,陈浙岭. 阿尔茨海默病伴睡眠障碍患者 ApoE 基因多态性及血清 Lp-PLA2 水平研究[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(23): 3959-3962.
 - [16] Xie Y, Feng H, Peng S, et al. Association of plasma homocysteine, vitamin B12 and folate levels with cognitive function in Parkinson's disease: A meta-analysis[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 636: 190-195.
 - [17] Tao H, Gong Y, Yu Q, et al. Elevated Serum Matrix Metalloproteinase-9, Interleukin-6, Hypersensitive C-Reactive Protein, and Homocysteine Levels in Patients with Epilepsy[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2020, 40(3): 152-158.
 - [18] Attilakos A, Paschalidou M, Garoufi A, et al. Short-Term and Long-Term Effects of Levetiracetam Monotherapy on Homocysteine Metabolism in Children with Epilepsy: A Prospective Study[J]. *J Clin Neurol*, 2019, 15(2): 149-151.

(收稿日期:2021-03-12

修回日期:2021-04-12)

(上接第 835 页)

- [4] Liu Q, Gao J, Chen X, et al. HBP21: a novel member of TPR motif family, as a potential chaperone of heat shock protein 70 in proliferative vitreoretinopathy (PVR) and breast cancer[J]. *Molecular biotechnology*, 2008, 40(3): 231-240.
- [5] Jiang L, Kwong DL, Li Y, et al. HBP21, a chaperone of heat shock protein 70, functions as a tumor suppressor in hepatocellular carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(10): 1111-1120.
- [6] Xie Y, Lv X, Ni D, et al. HPD degradation regulated by the TTC36-STK33-PELI1 signaling axis induces tyrosinemia and neurological damage[J]. *Nature communications*, 2019, 10(1): 4266.
- [7] Jiménez-Castro MB, Cornide-Petronio ME, Gracia-Sancho J, et al. Inflammasome-Mediated Inflammation in Liver Ischemia-Reperfusion Injury[J]. *Cells*, 2019, 8(10): 1131.
- [8] Cannistrà M, Ruggiero M, Zullo A, et al. Hepatic ischemia reperfu-

- sion injury: A systematic review of literature and the role of current drugs and biomarkers[J]. *International Journal of Surgery*, 2016, 33(1): S57-S70.
- [9] Wu Y, Gu C, Huang X. Sevoflurane Protects Against Hepatic ischemia/reperfusion injury by Modulating microRNA-200c Regulation in Mice[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2016, 84: 1126-1136.
 - [10] Cui C, Yu F, Yin S, et al. Remifentanyl Preconditioning Attenuates Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury in Rats via Neuronal Activation in Dorsal Vagal Complex[J]. *Mediators of Inflammation*, 2018, 3260256: 1-10.
 - [11] Liu Y, Lv X, Tan R, et al. A Modified TALEN-based Strategy for Rapidly and Efficiently Generating Knockout Mice for Kidney Development Studies[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e84893.

(收稿日期:2020-11-21

修回日期:2021-03-03)