

血清同型半胱氨酸水平与老年 H 型高血压患者认知衰弱的关系*

刘川 马丽娜 曹若瑾

首都医科大学宣武医院老年医学科, 北京 100053

[摘要] 目的 探讨血清同型半胱氨酸 (Hcy) 水平与老年 H 型高血压患者认知衰弱的关系。方法 选取 2022 年—2023 年首都医科大学宣武医院收治的 146 例老年 H 型高血压患者作为研究对象, 按患者是否出现认知衰弱分为认知衰弱组 (31 例) 和非认知衰弱组 (115 例)。采用多因素 logistic 回归模型分析认知衰弱发生的影响因素, ROC 曲线分析 Hcy 对认知衰弱的预测价值。结果 两组年龄、Hcy、血肌酐 (Scr)、血尿酸 (BUA)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C (CysC) 及维生素 D 比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 多因素 logistic 回归分析显示, 年龄、Hcy、Scr、BUA、CysC、维生素 D 均为老年 H 型高血压患者出现认知衰弱的独立影响因素 ($P < 0.05$); ROC 曲线分析显示, 血清 Hcy 水平预测老年 H 型高血压患者出现认知衰弱的 AUC 为 0.878 (95% CI: 0.812~0.944, $P < 0.001$), 最佳阈值为 17.655 $\mu\text{mol/L}$, 灵敏度 8.71%, 特异度为 7.22%, 最大约登指数为 0.593。结论 血清 Hcy 水平与老年 H 型高血压患者认知衰弱之间存在明显的正相关性, 提示 Hcy 可能是认知功能下降的潜在生物学标志物。

[关键词] H 型高血压; 同型半胱氨酸; 认知衰弱

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.02.003

Relationship between serum homocysteine level and cognitive frailty in elderly patients with H-type hypertension

Liu Chuan, Ma Lina, Cao Ruojin

Department of Geriatric Medicine, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between serum homocysteine (Hcy) level and cognitive weakness in elderly H hypertensive patients. **Methods** A total of 146 elderly patients with H-type hypertension admitted to Xuanwu Hospital of Capital Medical University from 2022 to 2023 were selected. According to whether they had cognitive frailty, they were divided into cognitive frailty group (31 cases) and non-cognitive frailty group (115 cases). Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of cognitive frailty, and ROC curve was used to analyze the predictive value of risk model for cognitive frailty. **Results** There were significant differences in age, Hcy, serum creatinine (Scr), blood uric acid (BUA), cystatin C (CysC) and vitamin D levels between the cognitive frailty group and the non-cognitive frailty group ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that age, Hcy, Scr, BUA, CysC, vitamin D were the independent influencing factors of cognitive frailty ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of serum Hcy level in predicting cognitive frailty in elderly patients with H-type hypertension was 0.878 (95% CI: 0.812-0.944, $P < 0.001$), the optimal threshold was 17.655 $\mu\text{mol/L}$, the sensitivity was 8.71%, the specificity was 7.22%, and the maximum Youden index was 0.593. **Conclusion** There is a significant positive correlation between serum Hcy level and cognitive frailty in elderly patients with H-type hypertension, suggesting that Hcy may be a potential biomarker for cognitive frailty.

[Key words] H-type hypertension; Homocysteine; Cognitive frailty

据统计, 60 岁及以上人群高血压患病率为 50%~60%^[1]。既往研究表明, 高血压是认知功能异常的危险因素^[2]。高血压可损伤脑毛细血管, 导致认知功能障碍, 加速痴呆发展^[3]。又有研究表明, 高血压患者患认知障碍的可能性是非高血压患者的 1.8 倍^[4]。认知衰弱是一种同时存在身体衰

弱和认知功能损害, 并排除阿尔茨海默病和其他痴呆的临床综合征, 是衰弱的独立维度^[5]。认知衰弱是老年人全因死亡率和痴呆的重要预测因素。高血压与认知衰弱密切相关, 老年人两者常共存。而 H 型高血压是高血压中一种类型, 即高血压合并高同型半胱氨酸 (Homocysteine, Hcy) 血症

收稿日期: 2024-07-31 修回日期: 2024-08-28 录用日期: 2024-08-30

* 国家自然科学基金资助项目 (81600927)

(Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$)^[6]。Hcy 是一种重要的氨基酸代谢产物,在机体中受多种因素影响,包括遗传、营养、疾病等^[7]。近年来,研究发现高 Hcy 水平与认知功能减退密切相关,提示 Hcy 可能成为认知功能疾病的潜在标志物^[8-9]。因此,探讨血清 Hcy 水平与老年 H 型高血压患者认知衰弱的关系,以期为高血压老年人群认知衰弱的防治提供新的靶点。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2022 年—2023 年首都医科大学宣武医院收治的老年 H 型高血压患者作为研究对象。样本量根据研究变量影响因素来确定,按照样本量是研究变量数的 5~10 倍来进行计算,本研究变量共 17 个,考虑 15% 脱落率,需要样本量 98~196 例。纳入标准:① H 型高血压符合《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》^[10] 中的诊断标准,即 Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 、收缩压 $\geq 140 \text{ mmHg}$ (1 mmHg = 0.133 kPa)、舒张压 $\geq 90 \text{ mmHg}$;② 年龄 ≥ 60 岁;③ 近 6 个月内未服用影响 Hcy 的药物;④ 临床资料完整。排除标准:① 伴有阿尔茨海默病或其他类型的痴呆等;② 患有重大心血管疾病(如严重冠心病、心力衰竭等)或恶性肿瘤、肝肾功能衰竭等其他严重疾病;③ 伴有代谢性疾病;④ 因视力、听力下降不能配合认知功能检测者;⑤ 存在焦虑、抑郁状态者。本研究最终选取 146 例患者作为研究对象,按照是否出现认知衰弱分为认知衰弱组(31 例)和非认知衰弱组(115 例)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 通过电子病历系统采集患者入院第 1 天的基线资料以及入院第 2 天实验室指标,包括年龄、性别、体质量指数、文化程度、吸烟史、饮酒史、合并基础疾病、血压分级(1~2 级、

3 级)、病程、收缩压、舒张压、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、Hcy、血肌酐(Serum creatinine, Scr)、血尿酸(Blood uric acid, BUA)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cystatin C, CysC)、维生素 D。

1.2.2 血清 Hcy 检测 抽取患者入院第 2 天空腹静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心 5 min, 获取上层血清,采用全自动化学发光免疫分析仪检测血清 Hcy 水平。

1.2.3 认知衰弱的评估 按《认知衰弱康复中国专家共识 2023》^[11] 评估认知衰弱。先采用 Fried 衰弱程度评估量表评估机体衰弱程度,包括体力活动、体质量降低、行走时间、疲劳和握力 5 个方面,达到衰弱要求计 1 分,否则计 0 分,具备 3 项及以上可评估为机体衰弱;再采用简易精神状态筛查量表(Mini mental state examination scale score, MMSE)评估患者认知功能,总分 30 分,文盲 ≤ 17 分,小学文化 ≤ 20 分,初中及以上 ≤ 24 分即可被评估为认知功能障碍,反之认知正常。同时具备机体衰弱、认知功能障碍的患者最终可评估为认知衰弱。

1.3 统计学方法

应用 SPSS27.0 统计学软件行数据分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;多因素 logistic 回归模型分析老年 H 型高血压患者出现认知衰弱的影响因素;ROC 曲线分析 Hcy 对老年 H 型高血压患者出现认知衰弱的预测价值;检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 认知衰弱组与非认知衰弱组基线资料比较

两组的年龄、Hcy、Scr、BUA、CysC、维生素 D 比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组基线资料比较

Tab. 1 Comparison of baseline data between the two groups

资料	认知衰弱组(31 例)	非认知衰弱组(115 例)	t/χ^2 值	P 值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	74.33 \pm 1.95	67.79 \pm 2.31	14.429	<0.001
性别[例(%)]			1.453	0.228
男	24(77.42)	76(66.09)		
女	7(22.58)	39(33.91)		
体质量指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.33 \pm 1.95	21.74 \pm 2.05	1.436	0.153
文化程度[例(%)]			0.624	0.732
文盲	4(12.90)	14(12.17)		
小学	16(51.61)	68(59.13)		
初中及以上	11(35.49)	33(28.70)		
吸烟史[例(%)]			3.033	0.082
有	14(45.16)	33(28.70)		
无	17(54.84)	82(71.30)		

续表1

资料	认知衰弱组(31例)	非认知衰弱组(115例)	χ^2 值	P 值
饮酒史[例(%)]			2.894	0.089
有	12(38.71)	27(23.48)		
无	19(61.29)	88(76.52)		
合并慢性病种类[例(%)]			1.382	0.240
≥ 3 种	7(22.58)	16(13.91)		
< 3 种	24(77.42)	99(86.09)		
血压分级[例(%)]			2.449	0.118
1~2级	11(35.48)	59(51.30)		
3级	20(64.52)	56(48.70)		
病程($\bar{x} \pm s$, 年)	6.18 \pm 1.22	5.87 \pm 1.52	1.047	0.297
收缩压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	155.18 \pm 6.61	156.87 \pm 7.76	1.108	0.270
舒张压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	97.27 \pm 5.11	97.21 \pm 5.32	0.056	0.955
甘油三酯($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.93 \pm 0.51	1.87 \pm 0.48	0.610	0.543
总胆固醇($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.56 \pm 0.26	5.47 \pm 0.25	1.764	0.080
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.28 \pm 0.85	2.98 \pm 0.77	1.883	0.062
Hcy($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	21.41 \pm 2.52	16.79 \pm 1.68	12.104	< 0.001
Scr($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	121.27 \pm 15.12	89.89 \pm 13.41	11.250	< 0.001
BUA($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	432.13 \pm 33.08	377.84 \pm 26.12	9.679	< 0.001
CysC($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	1.84 \pm 0.14	1.28 \pm 0.35	8.705	< 0.001
维生素D($\bar{x} \pm s$, nmol/L)	37.58 \pm 5.69	50.31 \pm 7.76	8.527	< 0.001

2.2 多因素 logistic 回归分析老年 H 型高血压患者出现认知衰弱的影响因素

以年龄、Hcy、Scr、BUA、CysC、维生素 D 作为自变量(连续变量原值代入), 以患者是否出现认知

衰弱作为因变量(非认知衰弱=0, 认知衰弱=1), 多因素 logistic 回归分析显示, 年龄、Hcy、Scr、BUA、CysC、维生素 D 均为老年 H 型高血压患者发生认知衰弱的独立影响因素($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 多因素 logistic 回归分析结果

Tab. 2 Multivariate logistic regression analysis results

自变量	β	SE	Wald χ^2	P 值	OR	95% CI
年龄	1.358	0.283	23.107	< 0.001	3.889	2.235~6.765
Hcy	1.590	0.347	21.039	< 0.001	4.906	1.486~9.679
Scr	0.140	0.024	33.579	< 0.001	1.150	1.097~1.206
BUA	0.064	0.012	29.972	< 0.001	1.066	1.042~1.091
CysC	2.272	0.575	15.580	< 0.001	9.694	3.138~29.949
维生素 D	-0.250	0.046	29.195	< 0.001	0.779	0.711~0.853

2.3 Hcy 对老年 H 型高血压患者发生认知衰弱的预测价值

ROC 曲线分析显示, 血清 Hcy 水平预测老年 H 型高血压患者出现认知衰弱的 AUC 为 0.878

(95% CI: 0.812~0.944, $P < 0.001$), 最佳阈值为 17.655 μ mol/L, 灵敏度为 8.71%, 特异度为 7.22%, 最大约登指数为 0.593, 见图 1。

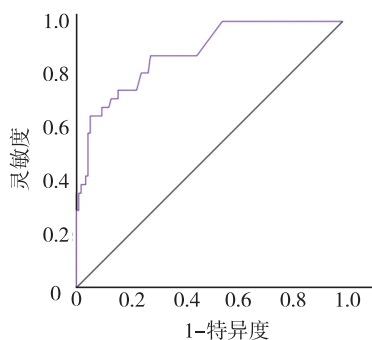


图1 ROC 曲线图

Fig. 1 ROC curve

3 讨论

H型高血压为高血压中常见类型,约75%成年高血压患者Hcy增高,导致患者血压控制难度增加,且也增加了心脑血管发生风险^[12]。此外,高血压还可加速脑部动脉粥样硬化的进展,进一步影响脑部功能^[13]。有研究表明,心血管疾病因素是认知衰弱的危险因素之一^[14]。认知衰弱会影响日常生活和社交活动,降低生活质量,甚至增加患老年痴呆的风险。有研究报道,目前我国认知衰弱总体患病率为5.0%~18.0%^[15]。李洋洋等^[16]报道,社区老年高血压患者认知衰弱发生率为33.86%。李志强等^[17]报道,北京市农村地区老年高血压患者的认知衰弱患病率为9.8%。本研究发现,老年H型高血压患者认知衰弱发生率为21.23% (31/146)。因此,及时有效地管理老年H型高血压,保持血压稳定,定期进行认知功能及机体衰弱的评估,并采取合适的干预措施对于减缓认知衰弱的进展至关重要。

本研究中,年龄是老年H型高血压患者认知衰弱的独立影响因素。这一结果表明随着年龄增长,患有H型高血压的老年人认知功能衰退的风险显著增加,年龄增大伴随神经系统的自然退化,使得认知功能受到影响;而且老年人往往合并多种慢性疾病,如糖尿病、高脂血症等,这些病症的共同影响可能加重了认知衰退的程度^[18]。本研究还发现,Scr、BUA、CysC均为认知衰弱的独立影响因素 ($P<0.05$),且Scr、BUA、CysC均与认知衰弱呈正相关。Scr和BUA的增加通常反映肾脏功能的下降,肾脏的代谢和排毒功能减弱可能导致体内毒素累积,影响神经系统的健康,从而加速认知衰退^[19]。CysC与肾功能衰减相关,OR值极高,表明CysC在早期识别认知衰退方面具有重要价值。本研究还发现,维生素D为认知衰弱的独立影响因素,且维生素D水平与认知衰弱呈负相关。维生素D被广泛认为对神经系统有保护作用,缺乏维生素D可能导致认知能力下降,可能通过影响神经元的生存和功能以及促进神经可塑

性来发挥作用^[20]。因此,老年H型高血压患者中,维持适当的维生素D水平对认知健康至关重要。

本研究中,Hcy为老年H型高血压患者出现认知衰弱的独立影响因素 ($P<0.05$),Hcy水平越高患者发生认知衰弱的风险也越高。分析原因,在老年H型高血压患者中,高Hcy水平对认知功能的影响可能与促进血管病变和神经损伤有关,Hcy可通过多种方式损害血管内皮细胞,包括诱导内皮细胞凋亡、促进炎症反应、增加血栓形成风险等,从而导致微循环障碍和脑血管疾病的发生,这些血管异常可能影响脑部血液供应,引起缺血性损伤和神经元退行性变化,最终影响认知功能^[21-22]。此外Hcy还可能通过影响神经细胞的线粒体功能,诱导氧化应激和炎症反应,导致神经元损害和突触失配,这些机制不仅直接导致认知功能下降,还可能加速老年相关疾病的发展,如老年痴呆和认知障碍^[23]。高Hcy水平还可影响乙酰胆碱的合成、释放和清除,干扰神经传导和信号传递,进一步影响认知功能^[24]。因此,老年H型高血压患者中Hcy水平的增高可能通过多个途径影响认知功能,包括损伤血管系统、神经系统及神经递质平衡等,从而增加认知衰弱的风险。本研究ROC曲线分析结果说明血清Hcy水平在预测老年H型高血压患者出现认知衰弱的风险方面表现良好,具有较高的准确性和区分度,可作为评估认知功能状态的有力工具。

综上所述,Hcy可能是认知功能下降的潜在生物学标志物。进一步研究Hcy在老年H型高血压患者认知功能变化中的作用机制,有助于提高认知功能评估和干预策略的精准性和有效性。但是本研究也存在不足:①样本量小,研究结果的代表性有待验证,需要扩大样本、多中心进行研究,以提高研究结果的可靠性和泛用性;②在研究认知功能和Hcy之间的关系时,可能存在其他潜在的干扰因素,如其他血液生化指标、遗传因素、生活方式等,这些因素可能会影响研究结果的解释和推导;③老年H型高血压患者的认知功能变化是一个漫长的过程,需要长期跟踪研究以全面评估Hcy在认知功能变化中的作用。同时,开展相应的干预研究,探讨降低Hcy水平是否能够改善认知功能,开展更多深入研究将有助于揭示Hcy在认知功能下降中的确切作用机制。

参考文献

- [1] Liu J, Chen Y, Jin C, et al. Analysis of prevalence and influencing factors of stroke in elderly hypertensive patients: based on the screening plan for the high-risk population of stroke in Jiading District, Shanghai [J]. PLoS One, 2021, 16(8): e0255279.
- [2] Li W, Yue L, Xiao S. Increase in right temporal cortex thickness is related to decline of overall cognitive function in patients with hypertension [J]. Front Cardiovasc Med,

- 2021,8:758787.
- [3] Gonzalez-Marrero I, Hernández-Abad L G, Castañeyra-Ruiz L, et al. Changes in the choroid plexuses and brain barriers associated with high blood pressure and ageing [J]. *Neurologia (Engl Ed)*, 2022,37(5):371-382.
- [4] Qin J, He Z, Wu L, et al. Prevalence of mild cognitive impairment in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hypertens Res*, 2021,44(10):1251-1260.
- [5] 吴佼佼,张丽丽,沈向英,等.衰弱模型的研究进展[J]. *职业与健康*,2023,39(4):561-565,570.
Wu J J, Zhang L L, Shen X Y, et al. Progress in frailty models [J]. *Occupat Health*, 2023, 39(4): 561-565, 570.
- [6] Wu D F, Yin R X, Deng J L. Homocysteine, hyperhomocysteinemia, and H-type hypertension[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2024,31(9):1092-1103.
- [7] Cai X, Wang T, Ye C, et al. Relationship between lactate dehydrogenase and albuminuria in Chinese hypertensive patients[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2021, 23(1):128-136.
- [8] Luzzi S, Cherubini V, Falsetti L, et al. Homocysteine, cognitive functions, and degenerative dementias: state of the art[J]. *Biomedicines*, 2022,10(11):2741.
- [9] Miyazaki Y, Sugimoto Y, Fujita A, et al. Ethanol extract of Brazilian propolis ameliorates cognitive dysfunction and suppressed protein aggregations caused by hyperhomocysteinemia[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2015,79(11):1884-1889.
- [10] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会,等.中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. *中国心血管杂志*,2019,24(1):24-56.
Writing Group of 2018 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension, Chinese Hypertension League, Chinese Society of Cardiology, et al. 2018 Chinese guidelines for the management of hypertension Writing group of 2018 [J]. *Chin J Cardiovascul Med*,2019,24(1):24-56.
- [11] 中国康复医学会科技管理与评估委员会,中国抗衰老促进会康复分会,中华医学会物理医学与康复学分会康复评定学组,等.认知衰弱康复中国专家共识2023[J]. *中国医刊*,2023,58(9):949-953.
Science and Technology Management and Evaluation Committee of Chinese Society of Rehabilitation Medicine, Rehabilitation Branch of Chinese Association for the Promotion of Anti-aging, Rehabilitation Evaluation Group of Chinese Society of Physical Medicine and Rehabilitation, et al. Chinese expert consensus on cognitive deficiency rehabilitation 2023 [J]. *Chin Med J*, 2023, 58(9): 949-953.
- [12] Zhang C, Li J, Zhou J, et al. Effect of MTHFR C677 T gene polymorphism on early morning blood pressure in elderly female patients with h-type hypertension [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2022,2022:2530388.
- [13] Mone P, Pansini A, Jankauskas S S, et al. L-arginine improves cognitive impairment in hypertensive frail older adults[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022,9:868521.
- [14] Stewart R. Cardiovascular disease and frailty: what are the mechanistic links? [J]. *Clin Chem*, 2019,65(1):80-86.
- [15] 郭勤,张先庚,王红艳,等.中国老年人认知衰弱发生现状的Meta分析[J]. *包头医学院学报*,2023,39(1):67-73.
Guo Q, Zhang X G, Wang H Y, et al. Prevalence of cognitive frailty in Chinese elderly: a meta-analysis [J]. *J Baotou Med Coll*, 2023,39(1):67-73.
- [16] 李洋洋,刘艳丽,秦玉婷,等.社区老年高血压患者衰弱的动态列线图风险预测模型构建[J]. *护理学杂志*,2023,38(23):84-90.
Li Y Y, Liu Y L, Qin Y T, et al. Web-based dynamic nomogram for predicting frailty in community elderly patients with hypertension [J]. *J Nurs Sci*, 2023,38(23):84-90.
- [17] 李志强,王盛书,贡鑫然,等.北京市农村社区老年高血压患者认知衰弱状况及影响因素分析[J]. *中国慢性病预防与控制*,2022,30(12):915-919.
Li Z Q, Wang S S, Gong X R, et al. Analysis on prevalence and risk factors of cognitive frailty in Beijing rural elder hypertensive patients [J]. *Chin J Prev Contr Chron Dis*, 2022,30(12):915-919.
- [18] du Plessis J P, Lammertyn L, Schutte A E, et al. H-type hypertension among Black South Africans and the relationship between homocysteine, its genetic determinants and estimates of vascular function [J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2022,9(12):447.
- [19] 李雨晴,李慧,朱婉秋,等.健康中老年人肾功能、脑功能连接及认知功能的相关性[J]. *临床放射学杂志*, 2024,43(6):1021-1025.
Li Y Q, Li H, Zhu W Q, et al. Correlations among kidney function, brain functional connectivity and cognitive function in healthy middle aged and elderly people [J]. *J Clin Radiol*, 2024,43(6):1021-1025.
- [20] Montero-Odasso M, Zou G, Speechley M, et al. Effects of exercise alone or combined with cognitive training and vitamin D supplementation to improve cognition in adults with mild cognitive impairment: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2023,6(7):e2324465.
- [21] Leão L L, Felício L, Engedal K, et al. The link between exercise and homocysteine in the alzheimer's disease: a bioinformatic network model [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2021,20(9):814-821.
- [22] Zhou H, Zhong X, Chen B, et al. Interactive effects of elevated homocysteine and late-life depression on cognitive impairment [J]. *J Affect Disord*, 2020,277:212-217.
- [23] Kaplan P, Tatarkova Z, Sivonova M K, et al. Homocysteine and Mitochondria in Cardiovascular and Cerebrovascular Systems [J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(20):7698.
- [24] Khalaf S S, Hafez M M, Mehanna E T, et al. Combined vildagliptin and memantine treatment downregulates expression of amyloid precursor protein, and total and phosphorylated tau in a rat model of combined Alzheimer's disease and type 2 diabetes [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2019,392(6):685-695.