

• 临床研究 •

血清脑源性神经营养因子水平与 2 型糖尿病认知功能障碍的相关性研究*

曹传勇, 唐伟雄, 陈煜森, 陈文璞, 李洪波
(广东医科大学附属医院检验科, 广东湛江 524001)

摘要:目的 探讨血清脑源性神经营养因子(BDNF)水平改变与 2 型糖尿病患者认知功能障碍之间的相关性。方法 筛选 2012 年 8-12 月在广东医学院附属医院的 2 型糖尿病认知功能障碍患者 80 例为病例组,同期体检健康者 80 例为正常对照组,记录受试者的一般人口资料和临床资料。重复性成套神经心理状态测验评分(RBANS),并联合酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 BDNF 水平。结果 与对照组相比,病例组性别、年龄、受教育年限差异无统计学意义($P>0.05$)。病例组 BMI、TC、HbA1c、FPG 水平增高,血清 BDNF 水平降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。正常对照组的 RBANS 量表注意力、即刻记忆、言语功能、延迟记忆评分及标准分以及视觉广度显著高于病例组($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示 RBANS 量表评分中即刻记忆、言语功能、注意力、延迟记忆评分及标准分与血清 BDNF 水平呈正相关($P<0.05$),视觉广度评分与血清 BDNF 水平无线性相关性($P>0.05$)。结论 2 型糖尿病患者存在认知功能损伤,该损伤可能与血清 BDNF 水平降低有关。

关键词:脑源性神经营养因子; 糖尿病; 认知障碍

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.09.030

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)09-1237-03

糖尿病是一种发病率极高且具有明显遗传性的多基因复杂疾病,其原因是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能失调,最终形成临床上的以慢性长期高血糖为特征的代谢紊乱综合征。随着年龄增加,患者逐渐增多,其中 65~70 岁老年人中患者占 12%,80 岁以上老年人中患者增至 15%^[1]。脑源性神经营养因子(BDNF),是一种相对分子质量为 13×10^3 的成熟碱性蛋白,主要集中在中枢神经系统,尤其是海马和大脑皮层中分布较多。之前的报道显示 BDNF 可能参与了神经元的生长、分化和修复过程,还可以通过调节突触可塑性参与学习、记忆等认知过程^[2-3]。此外,典型的认知功能损伤阿兹海默病患者也显示血清 BDNF 水平明显降低^[4]。

2 型糖尿病和认知功能损伤有关的报道已经很多,但 2 型糖尿病患者血清 BDNF 水平的改变与其并发的认知功能障碍之间的关系研究相对较少。本研究采取病例组和对照组结合分析的方式,从血清 BDNF 水平变化的角度来探讨 BDNF 与 2 型糖尿病认知功能障碍之间的相互作用关系,以期为临床上 2 型糖尿病合并认知障碍患者的诊治提供一定的建议和引导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例组:80 例受试者均为来自本院 2 型糖尿病认知功能障碍患者,其中男性 38 例,女性 42 例。入选标准:受试者符合世界卫生组织 2 型糖尿病的诊断标准或既往明确 2 型糖尿病史;受试者对本研究知情同意并自愿参与本研究。排除标准:无 2 型糖尿病,以及能够引起认知功能改变的其他疾病及病史;无影响认知功能测试的严重视听障碍。对照组:80 例受试者统一收集自本院体检中心的健康体检者,无糖尿病史和糖尿病家族史,其中男性 36 例,女性 44 例,受试者对本次研究知情同意并自愿参与本研究。

1.2 方法

1.2.1 一般临床资料收集 收集受试者一般群体资料包括年龄、性别及受教育程度,收集患者一般临床资料包括病程、空腹血糖(FPG)、体质指数(BMI)、胆固醇(TC)及糖化血红蛋白

(HbA1c)。

1.2.2 重复性成套心理状态测验(RBANS) 在 20~30 min 内让受试者完成 RBANS 量表认知功能测验,RBANS 包括 5 个维度:即刻记忆、视觉广度、言语功能、注意力、延迟记忆测验。所有测试均由笔者完成,测试前笔者已经接受过系统的测试培训。测试完成后,根据测定结果并结合受试者年龄查表将原始分转化为量表分,进而转化成标准分。

1.2.3 血清 BDNF 水平测定 于上午 8:00 采集受试者空腹肘静脉血 5 mL 于不抗凝试管中,1 000 r/min 4 ℃离心 10 min 后取血清,-80 ℃超低温冰箱保存备用。血清 BDNF 水平采用酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒测定,ELISA 试剂盒购自美国 Sigma 公司,严格根据试剂盒说明书进行操作,批内及批间变异系数 $<10\%$ 。

1.3 统计学处理 数据处理采用 SPSS15.0 统计软件进行。统计资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用 t 检验。采用 Pearson 相关分析判断血清 BDNF 水平与认知量表各评分之间的关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料及血清 BDNF 水平比较 病例组与对照组性别、年龄、受教育程度差异均无统计学意义($P>0.05$)。病例组 BMI、TC、HbA1c、FPG 水平显著高与对照组,血清 BDNF 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 RBANS 量表评分比较 与对照组对比发现,病例组 RBANS 量表即刻记忆、视觉广度、言语功能、注意力、延迟记忆评分及标准分显著降低($P<0.01$),见表 2。

2.3 血清 BDNF 水平与 RBANS 量表评分的相关性 Pearson 相关分析结果显示,血清 BDNF 水平变化与 RBANS 量表评分中即刻记忆($r=0.663, P<0.05$)、言语功能($r=0.521, P<0.05$)、注意力($r=0.486, P<0.05$)、延迟记忆评分($r=0.503, P<0.05$)及标准分($r=0.764, P<0.05$)呈显著正相

* 基金项目:广东省湛江市科技攻关计划项目(2012c3102035)。

关,与视觉广度评分无显著线性相关($r=0.230,P>0.05$)。

表 1 两组一般临床资料及血清 BDNF 水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	病例组($n=80$)	对照组($n=80$)
性别(n)		
男	38	36
女	42	44
年龄(岁)	68.23±4.95	64.15±5.84
病程(年)	5.27±0.74	—
受教育程度(年)	11.27±3.83	11.65±3.73
BMI(kg/m ²)	27.24±3.15*	22.46±2.47
TC(mmol/L)	5.54±0.82*	4.87±0.67
HbA1c(%)	7.62±1.52*	5.27±0.76
FPG(mmol/L)	8.41±1.93*	5.02±0.62
BDNF(mg/mL)	5.04±6.82*	11.95±2.82

注:与对照组比较,* $P<0.05$;—表示无数据。

表 2 两组 RBANS 量表评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

项目	病例组($n=80$)	对照组($n=80$)	t	P
即刻记忆	68.82±13.24	87.03±12.12	12.14	<0.01
视觉广度	76.08±17.07	86.12±9.94	5.29	<0.01
言语功能	82.41±8.54	98.52±8.69	11.12	<0.01
注意力	91.24±15.17	99.68±9.28	2.97	<0.01
延迟记忆	77.36±12.41	89.21±8.05	5.02	<0.01
标准分	74.56±9.18	88.06±8.35	5.46	<0.01

3 讨 论

2 型糖尿病目前已经成为世界上发病率极高的一种复杂疾病,近年来诸多研究显示 2 型糖尿病还可以导致认知功能损伤。认知功能损伤亦被称为认知功能障碍或是认知功能衰退乃至认知功能残疾,其发生率为 10.8%~17.5%^[5],主要表现为患者记忆力下降、注意力不能集中、空间处理能力 & 执行能力严重降低^[6]。尽管目前存在许多帮助患者发现认知功能的损伤的认知功能评价方法,RBANS 量表仍然是其中效果最好、应用最为广泛的一种评价量表。RBANS 量表于 1998 年由 Randolph^[7] 发明,早期主要用于帮助诊断阿尔茨海默病,由于其对其他不同疾病导致的认知功能损害均有较高的评价效果,目前已经被广泛应用于各种疾病的认知功能评价,有报道显示,其中译本仍然具有较高的评价效果^[8]。

与对照组比较发现,RBANS 量表中各项评分在病例组中均显著降低,Pearson 相关性分析结果显示 RBANS 量表评分中病例组即刻记忆、言语功能、注意力、延迟记忆评分及标准分与血清 BDNF 水平显著正相关,RBANS 量表评分中视觉广度评分与血清 BDNF 水平无典型线性相关。这些结果和目前国外的研究一致,Okereke 等^[9]通过对老年人群的研究发现,糖尿病患者中存在多种认知损伤,而且随着患者病程的增长,患者认知评分降低越严重。此外,Kodl 等^[10]认为 2 型糖尿病可以伴发一种或多种认知域损伤,其原因可能与患者的高血糖、胰岛素抵抗等因素有关,但具体作用机制尚不明确。

研究显示,BDNF 是一种小相对分子质量二聚体蛋白,其

作为神经营养因子家族的重要一员,除了对神经元的成长以及损伤后修复等认知活动过程中具有重要作用之外,还可以直接调节人体血糖水平、参与能量代谢及内分泌代谢等多种生理活动过程^[2]。本研究发现,与对照组相比 2 型糖尿病患者血清 BDNF 水平显著下降,说明 BDNF 可能参与了糖尿病认知障碍的发生机制,这也与之前的研究相一致。早期研究显示,60% 以上的中老年人认知方面的差异是由遗传因素导致^[11-12]。2 型糖尿病是认知功能障碍的独立危险因素,BDNF 水平也是目前已经发现的与认知密切相关的候选基因之一^[13-14]。此外,国内外研究显示,在糖尿病引起的神经病变和认知功能障碍患者中,也能够看到 BDNF 水平的降低^[15-17]。

当然,认知功能是一种复杂的大脑神经运动过程。由于本试验中检测的是血清的 BDNF 水平,距离大脑中枢神经系统中真实的 BDNF 水平可能存在一定误差。因此,糖尿病患者血清中的 BDNF 水平与中枢神经系统中的 BDNF 水平是否一致还需要进一步的实验验证。此外,由于本研究中受试者数量和地域分布均存在一定的局限性,因此需要进一步扩大研究群体数量,同时结合不同地域分布的受试者进一步明确文中结论的普遍适应性。既然 BDNF 可以影响糖尿病认知功能,临床上是否可以将 BDNF 水平作为临床诊断指标以及能否通过对患者的 BDNF 水平施加影响进而治疗糖尿病认知障碍患者,也将是接下来需要深入研究的方向。

参考文献

[1] Wild S,Roglic G,Green A,et al. Global prevalence of diabetes;estimates for the year 2000 and projections for 2030 [J]. Diabetes Care,2004,27(5):1047-1053.

[2] Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor[J]. Growth Factors,2004,22(3):123-131.

[3] Bekinschtein P, Cammarota M, Izquierdo I, et al. BDNF and memory formation and storage[J]. Neuroscientist, 2008,14(2):147-156.

[4] Laske C, Stransky E, Leyhe T, et al. BDNF serum and CSF concentrations in Alzheimer's disease, normal pressure hydrocephalus and healthy controls[J]. J Psychiatr Res,2007,41(5):387-394.

[5] Duron E, Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline,and dementia[J]. Vasc Health Risk Manag,2008,4(2):363-381.

[6] Biessels GJ,Reijmer YD. Brain changes underlying cognitive dysfunction in diabetes;what can we learn from MRI? [J]. Diabetes,2014,63(7):2244-2252.

[7] Randolph C. Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status manual[J]. San Antonio: The Psychological Corporation,1998.

[8] 张保华,谭云龙,张五芳,等. 重复性成套性神经心理状态测验的信度、效度分析[J]. 中国心理卫生杂志,2008,22(11):787-791.

[9] Okereke OI, Kang JH, Cook NR, et al. Type 2 diabetes mellitus and cognitive decline in two large cohorts of community-dwelling older adults[J]. J Am Geriatr Soc,2008,56(6):1028-1036.

- [10] Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus[J]. *Endocr Rev*, 2008, 29(4):494-511.
- [11] Plomin R, Kosslyn SM. Genes, brain and cognition[J]. *Nat Neurosci*, 2001, 4(12):1153-1154.
- [12] Stewart R, Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia[J]. *Diabet Med*, 1999, 16(2):93-112.
- [13] Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes-systematic overview of prospective observational studies[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(12):2460-2469.
- [14] Bekinschtein E, Cammarota M, Izquierdo I, et al. BDNF and memory formation and storage[J]. *Neuroscientist*,

2008, 14(2):147-156.

- [15] Witmer AN, Vrensen GE, Van-Noorden CJ, et al. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis in eye disease[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2003, 22(1):1-29.
- [16] 周红, 常京豪, 张志珺, 等. 2 型糖尿病患者的认知功能与血浆 BDNF 水平[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2010, 36(5):286-291.
- [17] Shpak AA, Gavrilova NA, Poliakova MA. Brain-derived neurotrophic factor in diabetic retinopathy and asymptomatic edema of the optic nerve head[J]. *Vestn Oftalmol*, 2010, 126(3):7-10.

(收稿日期:2017-01-18 修回日期:2017-03-11)

• 临床研究 •

标本保存温度、时间对止凝血指标和 D-二聚体检测结果的影响

王海疆

(广东省惠州市中心人民医院检验中心 516001)

摘要:目的 观察标本保存温度、时间对止凝血指标和 D-二聚体(DD)检测结果的影响。方法 选取 2015 年 1—7 月于该院进行止凝血指标检测的患者 60 例,入院后完善相关检查,次日早晨空腹抽取 2 份凝血标本,每份 3 mL,0.109 mol/L 枸橼酸钠抗凝后,3 000 r/min 离心 15 min,采用全自动血凝分析仪检测其中一份血液止凝血指标及 DD 水平,另一份放入 4 ℃冰箱中,分别于保存 2、4、7.5 h 后上机检测止凝血指标及 DD,分析不同标本保存温度、时间对止凝血指标和 DD 检测结果的影响。结果 冰箱保存标本与常温保存标本均能测得止凝血指标和 DD,且差异无统计学意义($P>0.05$)。冰箱保存 2、4 h 的标本凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、DD 检测结果与室温即刻检测结果差异无统计学意义($P>0.05$);冰箱保存 7.5 h 的标本 PT、APTT、TT、DD 检测结果高于保存 2、4 h 的标本和即刻检测结果,差异有统计学意义($P<0.05$);保存 2、4、7.5 h 的标本纤维蛋白原(Fib)检测结果与即刻检测结果差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 临床检验科在室温下 2 h 内未能检测的标本应放入冰箱中保存,并在 7.5 h 内完成检测。

关键词:标本; 止凝血指标; D-二聚体; 温度; 时间

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.09.031

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)09-1239-03

止凝血检查是临床上常用的血栓、止血筛查方法,通过筛查能对患者的术前准备、出血性疾病或是否存在血栓等进行初步判断,从而能正确地指导临床治疗。合格的标本能有效地完成止凝血指标的检测,准确反映患者的病情,为临床治疗提供依据和参考^[1]。但是部分医院由于设备相对较少,再加上止凝血标本相对较多,导致检验科在短时间内难以完成全部标本的测定,导致部分标本暴露在空气中时间过长引起标本的变质,从而影响检测结果^[2]。《医学实验室质量和能力认可准则》及《临床血液学检验领域指南》中明确规定^[3]:止凝血标本的采集必须在实验室规定的时间内离心、分离血浆,如果难以在 4 h 内检测标本,则需要完成血浆分离并将其存储在 2~8 ℃冰箱中,避免标本变质,但是该要求在许多现行医院中难以实现^[4]。

血浆 D-二聚体(DD)是纤维蛋白在凝血因子 XIIIa 作用下产生的交联纤维蛋白,属于血浆纤溶酶降解后的最终产物,是继发性纤维蛋白溶解特有的标志物^[5]。由于 DD 水平长期保持稳定,且具备较长的半衰期,能有效抵抗体外激活,只在部分患者体内有升高,有助于诊断血栓性疾病。有文献报道,血浆 DD 水平的影响因素较多,包括年龄、血浆胆固醇水平、肌酐水平、红细胞沉降率等,属于影响血浆 DD 水平的独立危险因素^[6]。但是临床上对于标本保存温度、时间对止凝血指标、血浆 DD 检测结果的影响尚不完全知晓^[7]。为了探讨这一问题,

本研究选取了 2015 年 1—7 月医院进行止凝血指标检测的患者 60 例进行了研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1—7 月医院进行止凝血指标检测的患者 60 例,其中男 33 例,女 27 例,年龄 11~79 岁,平均(46.3±3.7)岁,病程 1~6 个月,平均(3.1±0.5)个月。纳入标准:(1)入选患者均需要进行止凝血指标检测;(2)均为疑似血性疾病或存在血栓或术前治疗;(3)患者及家属对本课题知情同意,自愿签订知情同意书。排除标准:(1)排除不符合纳入标准者;(2)排除合并有影响效应指标观测、判断其他生理或病理者;(3)排除合并由于电解质紊乱及酸碱平衡失调引起的心律失常。

1.2 仪器与试剂 Stago-R Evolution 全自动血凝分析仪,所用试剂质控品均由 Stago 公司提供。如:凝血酶原时间(PT)试剂、活化部分凝血活酶时间(APTT)试剂、凝血酶时间(TT)试剂、纤维蛋白原(Fib)试剂、DD 试剂。离心机采用北京白洋医疗器械有限公司生产的 4000A 型离心机。

1.3 方法

1.3.1 标本的采集及测定 入院后完善相关检查,次日早晨空腹抽取 2 份静脉血标本,每份 3 mL,抗凝剂为 0.109 mol/L 枸橼酸钠,抗凝剂与血液的容积比为 1:9。3 000 r/min 离心