

同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B12 对缺血性脑卒中患者认知功能障碍的临床价值

张曼莉,夏磊*,薛刘军

(淮安市第一人民医院神经内科,江苏淮安 620010)

摘要: 探讨同型半胱氨酸(HCY)、叶酸(FA)和维生素 B12(Vit B12)对缺血性脑卒中患者认知功能障碍的临床价值。选取缺血性脑卒中患者 126 例,分为认知功能障碍组(64 例)和认知功能正常组(62 例),同时选取同时期健康体检的老年人群为健康对照组(60 例),分析各组 HCY、FA 和 Vit B12 水平差异。结果显示,与健康对照组相比,认知功能障碍组患者血清 HCY 水平升高,血清 FA 和 Vit B12 水平降低,血清 HCY 水平与 MoCA 总分呈负相关,FA 以及 Vit B12 水平与 MoCA 总分呈正相关。故本研究认为 HCY、FA 和 Vit B12 检测可能对认知功能障碍预测具有一定的临床意义。

关键词: 缺血性脑卒中; 认知障碍; 同型半胱氨酸; 叶酸; 维生素 B12

中图分类号:R742

文献标识码:A

脑卒中是目前导致人群死亡的第三大病因,分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中,其中缺血性脑卒中的发病率占脑卒中总数的 60%~70%,是较为常见的卒中类型^[1]。脑卒中发生后会引起患者运动、感觉和语言障碍,还可以导致认知功能损害。认知功能损害被认为是缺血性脑卒中患者预后不良的表现,给患者自身和家庭都造成严重的负担^[2]。因此,更多的挖掘评价和预测卒中患者认知功能的血清学指标一直是该领域内研究的热点。同型半胱氨酸(HCY)是蛋氨酸代谢循环的中间产物,是人体内的一种含硫氨基酸。血浆中过量的 HCY 表达被认为是动脉粥样硬化发生的独立危险因素,与脑血管疾病关系密切^[3]。现有的数据表明,血浆中 HCY 的浓度水平与营养因素密切相关,尤其是参与 HCY 在体内代谢的叶酸(FA)和维生素 B12(Vit B12)水平^[4]。因此,本研究以 HCY 为核心,探讨 HCY 水平及其密切相关的血清 FA, Vit B12 水平在评价缺血性脑卒中患者认知功能方面的临床意义和应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 7 月至 2017 年 5 月收治在本院的

126 例缺血性脑卒中患者为病例组,全部患者依据 CT、MRI 检查确诊,并符合全国第 4 届脑血管病学术会议修订的“各类脑血管病诊断要点”^[5]。同时,选取同时期在本院进行体检的 60 例老年人为健康对照。健康对照组排除标准:(1)患有脑出血、脑部肿瘤,脑血管破裂出血等疾病;(2)具有严重的心肝肾及内分泌系统并发症;(3)具有严重的抑郁、狂躁等心理疾病患者;(4)具有药物成瘾性病史的患者。最终,共有 60 例患者入选。病例组患者利用蒙特利尔评估量表(MoCA)、临床痴呆量表以及日常生活活动能力(ADL)量表评价认知功能;标准如下^[5-6]:(1)认知功能正常:MoCA \geq 23 分、临床痴呆量表评分 0 分、ADL 评分 $<$ 26 分;(2)认知功能障碍:MoCA $<$ 23 分、临床痴呆量表评分=0.5 分、ADL 评分 $<$ 26 分,未达到诊断和统计手册 IV 修订版中痴呆的诊断标准。在入选的 124 例病例组患者中,认知功能障碍组患者 64 例,认知功能正常组患者 60 例。认知功能障碍组、认知功能正常组以及健康对照组患者在性别分布、平均年龄以及其他基本资料方面比较见表 1。

1.2 样品采集及检测

全部入组患者采集清晨空腹静脉血,采用日立全自动生化分析仪检测血浆甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FBG)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)以及 HCY 水平。HCY \geq 10 μ mol/L 时判定为 HCY 升高。血清 FA 和 Vit B12 采用美国贝克曼

公司生产的 ACCESS II 微粒子全自动化学发光仪进行检测,由于该方法 VitB12 和 FA 的参考范围分别为 ≥ 276.00 pg/mL 和 $7.00 \sim 39.70$ ng/mL,我们以血清 VitB12 浓度 < 276.00 Pg/mL 定义为 Vit B12 缺乏,以血清 FA 浓度 < 7.00 ng/mL 定义为 FA 缺乏。

1.3 统计分析

计数资料采用百分数(%)表示,组间差异比较采用卡方检验;计量资料采用均数 \pm 标准差表示,采用 SPSS20.0 统计分析软件对数据进行统计分析,组间差异比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD 法,以 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 三组患者的一般资料比较

认知功能障碍组患者包括男性 34 例,女性 30 例;年龄范围 59 ~ 72 岁,平均年龄(64.4 \pm 7.3)岁;认知功能正常组患者包括男性 32 例,女性 30 例;年龄范围 60 ~ 74 岁,平均年龄(67.3 \pm 9.2)岁;健康对照组患者包括男性 32 例,女性 28 例,年龄范围 62 ~ 77 岁,平均年龄(66.2 \pm 5.9)岁)。三组患者的性别分布、年龄、吸烟、饮酒以及文化程度方面比较差异无显著性,提示三组人群具有一定的可比性,详见表 1。

表 1 三组男性患者一般资料比较

(例,%)

组别	n	男性	年龄(岁)	吸烟史	饮酒史	文化程度			
						小学	初中	高中	大学及以上
认知功能障碍组	64	34(53.13)	64.4 \pm 7.3	40(62.50)	36(56.25)	12(18.75)	16(25.00)	20(31.25)	16(25.00)
认知功能正常组	62	32(51.61)	67.3 \pm 9.2	45(72.58)	38(61.29)	13(20.97)	18(29.03)	21(33.87)	10(16.13)
健康对照组	60	32(53.33)	66.2 \pm 5.9	42(70.00)	41(68.33)	11(18.33)	18(30.00)	20(33.33)	11(18.33)
F/χ^2		0.044	1.956	1.599	1.927				1.871
P		0.978	0.568	0.450	0.382				0.931

2.2 三组患者 HCY、FA、Vit B12 以及其他代谢指标的比较

认知功能障碍组患者的 HCY 水平高于认知功能正常组和健康对照组,同时发生缺血性脑卒中的认知功能正常组的 HCY 水平也高于健康对照组,上述差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。血清 FA 和 Vit B12 的分析结果显示,认知功能障碍组患者的 FA 和 Vit B12 水平低于认知功能正常组和健康对

照组,同时发生缺血性脑卒中的认知功能正常组的 FA 和 Vit B12 水平也低于健康对照组,上述差异均具有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。血清中其它代谢指标的比较结果显示,认知功能障碍组患者的 HDL-C 水平低于认知功能正常组和健康对照组,LDL-C 水平高于认知功能正常组和正常组,且上述差异均具有统计学意义($P < 0.05$),详见表 3。

表 2 三组患者 MoCA 评分、HCY、FA、Vit B12 的比较

组别	n	MoCA 评分	HCY(μ mol/L)	FA(ng/mL)	Vit B12(pg/mL)
认知功能障碍组	64	19.36 \pm 2.11	25.31 \pm 5.6	5.36 \pm 1.26	199.34 \pm 53.21
认知功能正常组	62	25.36 \pm 2.04 ^a	17.52 \pm 4.6 ^a	8.36 \pm 1.34 ^a	297.25 \pm 40.38 ^a
健康对照组	60	27.86 \pm 1.96 ^a	11.63 \pm 3.5 ^{ab}	12.36 \pm 1.56 ^{ab}	398.16 \pm 80.36 ^{ab}
F		5.236	11.235	9.548	12.316
P		0.002	<0.001	<0.001	<0.001

与认知功能障碍组相比,^a $P < 0.05$;与认知功能正常组相比,^b $P < 0.05$

表 3 三组患者血清代谢指标的比较

(mmol/L)

组别	n	TG	TC	HDL-C	LDL-C	FBG	Cr	BUN
认知功能障碍组	64	1.86 \pm 0.67	4.69 \pm 1.36	0.93 \pm 0.12	2.99 \pm 0.37	4.73 \pm 0.53	73.24 \pm 11.36	6.45 \pm 1.36
认知功能正常组	62	1.94 \pm 0.68	4.35 \pm 1.04	0.99 \pm 0.10 ^a	2.10 \pm 0.26 ^a	4.59 \pm 0.67	76.35 \pm 13.21	6.89 \pm 1.02
健康对照组	60	1.76 \pm 0.64	4.30 \pm 1.00	1.26 \pm 0.21 ^a	1.93 \pm 0.27 ^a	4.98 \pm 0.62	79.34 \pm 10.36	6.81 \pm 1.04
F		1.023	1.965	3.564	3.021	1.254	1.233	1.864
P		0.854	0.564	0.035	0.040	0.751	0.749	0.602

与认知功能障碍组相比,^a $P < 0.05$

2.3 三组患者 HCY、FA 以及 Vit B12 异常率比较

认知功能障碍组患者 HCY 异常率、FA 缺乏率以及 Vit B12 缺乏率均高于认知功能正常组和健康对照组,同时发生缺血性脑卒中的认知功能正常组

的 HCY 异常率、FA 缺乏率以及 Vit B12 缺乏率也高于健康对照组,上述差异均具有统计学意义($P < 0.05$),详见表 4。

表 4 三组患者 HCY、FA 以及 Vit B12 异常率比较

组别	n	HCY		FA		Vit B12	
		$\geq 10 \mu\text{mol/L}$	$< 10 \mu\text{mol/L}$	$< 7 \text{ ng/mL}$	$\geq 7 \text{ ng/mL}$	$< 260 \text{ pg/ml}$	$\geq 260 \text{ pg/ml}$
认知功能障碍卒中组	64	42(65.63)	22(34.38)	41(64.06)	23(35.94)	39(60.94)	25(39.06)
认知功能正常卒中组	62	26(41.94) ^a	36(58.06)	28(45.16) ^a	34(54.84)	24(38.71) ^a	38(31.29)
健康对照组	60	10(16.67) ^{ab}	50(83.33)	12(20.00) ^{ab}	48(80.00)	10(16.67) ^{ab}	50(83.33)
χ^2			30.484		24.555		25.466
P			< 0.001		< 0.001		< 0.001

与认知功能障碍组相比,^a $P < 0.05$;与认知功能正常组相比,^b $P < 0.05$

2.4 血清 HCY、FA 以及 Vit B12 与认知能力评分的相关性分析

血清 HCY、FA 以及 Vit B12 与认知能力评分的相关分析结果显示,HCY 水平与 MoCA 总分、视空间与执行能力以及注意力与计算能力呈负相关,FA 以及 Vit B12 与 MoCA 总分、视空间与执行能力以及注意力与计算能力呈正相关,上述相关性均具有统计学意义($P < 0.05$),详见表 5。

表 5 血清 HCY、FA 以及 Vit B12 与认知能力各项指标之间的相关系数

	HCY	FA	Vit B12
MoCA 总分	-0.456 ^a	0.456 ^a	0.388 ^a
视空间与执行能力	-0.365 ^a	0.357 ^a	0.247 ^a
注意力与计算能力	-0.289 ^a	0.358 ^a	0.258 ^a
命名	-0.147	0.325	0.125
语言	-0.201	0.129	0.112
抽象能力	-0.326	0.456	0.122
延迟回忆	-0.114	0.111	0.237
定向力	-0.231	0.457	0.469

^a $P < 0.05$

3 讨 论

缺血性脑卒中是一种较为常见的脑血管疾病,具有高发病率、高致残率和高复发率的特点,严重危害人体健康。认知功能障碍是缺血性脑卒中患者预后不良的临床表征之一,其对于患者日常生活的影响远远超过了躯体功能障碍。而且,认知障碍发病隐匿,进展缓慢,呈现进行性加重,在疾病早期

非常容易被忽略。因此,学者们一直在积极寻找影响认知障碍的生化指标。

HCY 是一种含硫氨基酸。近年来的资料显示高水平的 HCY 与缺血性脑卒中关系密切^[7-8]。国外学者发现 HCY 水平每升高 $5 \mu\text{mol/L}$,缺血性脑卒中的发生风险增加 2.7 倍^[8]。吴雁等学者的研究结果提示缺血性脑卒中患者 HCY 水平显著高于健康对照人群,其可能是疾病发生的独立危险因素^[9]。来自老年痴呆人群的调查结果也显示高水平 HCY 是老年认知功能障碍的危险因素,且老年人群认知障碍程度与 HCY 水平高低显著相关^[10-11]。研究显示,HCY 的水平受到营养因素的影响,主要是指参与 HCY 复甲基化过程的 FA 和 Vit B12^[12]。已有数据表明,血清中 HCY 水平与 FA 及 VitB12 呈现显著的负相关,增补 FA 及 VitB12 能有效的降低患者的 HCY 水平^[12]。因此,在临床检测中,血清 HCY、FA 及 VitB12 通常同时检测以全面的评价患者目前的 HCY 代谢状态。本研究探讨了上述三种血清学标志物在评价缺血性脑卒中患者认知功能方面的临床价值。得到的结果显示,发生认知功能障碍的脑卒中患者血清 HCY 水平显著高于认知功能正常的脑卒中患者和健康对照人群,FA 和 VitB12 水平显著低于认知功能正常的脑卒中患者和健康人群。HCY、FA 以及 VitB12 与认知功能指标的相关性分析则显示三者与 MoCA 评分、视空间与执行能力以及注意力与计算能力密切相关;以上结果说明上述三种指标对于评价认知功能障碍有重要意义^[13]。

目前,关于 HCY 与缺血性脑卒中以及卒中后认知障碍相关关系的具体机制尚未完全阐明。有文献认为,高水平的 HCY 可以通过氧化应激促进血管

内皮细胞损伤,诱发血管平滑肌增殖,从而导致动脉粥样斑块,以此来诱发和加重各种脑血管疾病及其并发症^[14]。其次,还有学者认为,HCY 水平与脂质代谢有一定的相关性,其也可能通过影响血液中的脂质水平来发挥致病作用^[15]。本研究发现,认知功能障碍的脑卒中患者 HCY 水平明显上调,HDL-C 水平明显下降,LDL-C 明显上升。文献表明 LDL-C 介导的血管内皮细胞损伤在大脑皮质认知区如感觉性失语以及运动性失语支配区的血流供应局部障碍中发挥介导作用^[13]。同时,HCY 水平上调时会导致氧自由基清除受限,过量的活性氧自由基会促进多巴胺负载,导致多巴胺神经元变性坏死,HCY 也可能通过介导上述机制影响神经系统认知功能^[13]。

综上,血清 HCY、FA 以及 VitB12 与缺血性脑卒中患者的认知功能障碍有明显的相关性,早期监测上述三种血清学指标可能对于认知功能的评判具有一定的临床意义和预测价值。

参考文献:

[1] HANKEY GJ. Stroke[J]. Lancet, 2017, 389(10069):641-54.
 [2] MIJAJLOVIC MD, PAVLOVIC A, BRAININ M, et al. Post-stroke dementia-a comprehensive review[J]. BMC Med, 2017, 15(1): 11.
 [3] LEHOTSKY J, TOTHOVA B, KOVALSKA M, et al. Role of homocysteine in the ischemic stroke and development of ischemic tolerance[J]. Front Neurosci, 2016, 23, 10:538.
 [4] AZADIBAKHSH N, HOSSEINI RS, ATABAK S, et al. Efficacy of folate and vitamin B12 in lowering homocysteine concentrations in hemodialysis patients[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2009,

20(5):779-88.
 [5] 中华神经科学会. 各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神经科杂志,1996, 29(6):379-81.
 [6] 贾建平,王荫华,李焰生,等. 中国痴呆与认知障碍诊治指南(二):痴呆分型及诊断标准[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(10):651-5.
 [7] 华国祥. 脑卒中患者血浆同型半胱氨酸测定的意义[J]. 广西医科大学学报, 2015,32(1):111-2.
 [8] EIKELBOOM JW, HANKEY GJ, ANAND SS, et al. Association between high homocyst(e)ine and ischemic stroke due to large-and small-artery disease but not other etiologic sub-types of ischemic stroke[J]. Stroke, 2000, 31(5):1069-75.
 [9] 吴雁,胡进访. 缺血性脑卒中与同型半胱氨酸、血尿酸、hs-CRP 水平的相关性分析[J]. 山东医药, 2013, 53(29):80-1.
 [10] 孙芹敏,王哲,曲梦琪,等. 老年痴呆患者血清同型半胱氨酸水平及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(7): 1729-31.
 [11] 周建平,单湘湘,范仁根. 老年缺血性脑卒中患者认知功能障碍与血清同型半胱氨酸的关系[J]. 2016, 45(9):130-2.
 [12] 吴存瑾,王林,诸葛欣,等. 健康老年人血同型半胱氨酸水平影响因素的分析[J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35(3): 287-91.
 [13] 刘宏斌,杜平,赵吉波,等. 血清 hs-CRP、HCY、CPI 水平与卒中后认知障碍发生及预后的相关性研究[J]. 中外医疗, 2017, (4):23-4.
 [14] 纪昕,岳晓乐,赵丹丹,等. 同型半胱氨酸与动脉粥样硬化患者血管内皮细胞损伤相关性[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(1):73-6.
 [15] MOMIN M, JIA J, FAN F, et al. Relationship between plasma homocysteine level and lipid profiles in a community-based Chinese population[J]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1):54.

(本文编辑:秦旭平)

(上接第 471 页)

[2] 毛海云,李健美. 酚妥拉明治疗肺动脉高压的临床有效性分析及评估[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2017, 5(10): 19-20.
 [3] 周涓. 加用血塞通、酚妥拉明治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期伴肺动脉高压 48 例[J]. 广西中医药,2015,38(1):28-30.
 [4] 付松泉,王莉,刘圳奋,等. 酚妥拉明联合地尔硫对慢性肺心病急性加重期肺动脉高压的疗效观察[J]. 临床荟萃,2011, 26(9):772-4.
 [5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013,36(4):484-91.
 [6] OLSCHIEWSKI H, KOVACS G. ESC guidelines 2015 on pulmonary hypertension[J]. Herz, 2015,40(8):1055.
 [7] 张忠法,张旭光,孙鲁民,等. 前列地尔联合氯沙坦治疗肺心病肺动脉高压 30 例观察[J]. 山东医药,2005,45(11):10.

[8] 李仁伟. 酚妥拉明治疗慢性肺源性心脏病疗效观察[J]. 当代医学,2014,20(1):145-6.
 [9] 任芳芳,唐焕新,程荟. 酚妥拉明联合疏血通治疗 COPD 合并肺动脉高压的疗效及其对患者凝血状态及血清 NO、NOS 水平的影响[J]. 海南医学,2018, 29(7):919-22.
 [10] 王新明. 参脉注射液和低分子肝素钙治疗慢性肺心病心功能不全 40 例疗效观察[J]. 中国高等医学教育,2010(11): 145-6.
 [11] 彭小飞,劳金泉,刘冬立,等. 右心室经胸穿刺测压法在肺动脉高压大鼠模型中的应用[J]. 中南医学科学杂志,2018, 46(2):197-200.
 [12] 杨继雷,姚秀叶,谷伟,等. 参脉注射液联合左卡尼汀对老年肺心病心力衰竭期心功能及血清 Copeptin、NT-proBNP、hs-cTnT 的影响[J]. 疑难病杂志,2016,15(4):340-3.

(本文编辑:秦旭平)