

· 论著 ·

脑小血管病患者外周血同型半胱氨酸水平与认知功能的相关性研究

■ 卢东^{1,2}, 赵薇^{1,2}, 杜静^{1,2}, 耿介立^{1,2}, 汪耀³, 曹雯炜^{1,2}, 俞羚^{1,2}, 支楠^{1,2}, 周滢³, 徐群^{1,2}

基金项目

科技部国家重点研发计划 (2016YFC1300600)
上海市科委“创新行动计划”基础研究项目 (17JC404100)

作者单位

¹200127 上海

上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科

²上海交通大学医学院附属仁济医院中澳神经认知中心;

³上海交通大学医学院附属仁济医院影像科

通信作者

徐群

xuqun628@163.com

【摘要】

目的 HHcy是脑血管病和认知功能障碍的危险因素之一。本文拟明确脑小血管病 (small vessel disease, SVD) 患者外周血Hcy水平与早期认知功能损害的相关性及其机制。

方法 连续入组缺血性卒中后门诊随访的非痴呆SVD患者, 登记人口社会学、血管危险因素等资料, 进行全面认知评估。入组1周内采集空腹静脉血检测Hcy, 根据血浆Hcy水平将SVD患者分为HHcy组 (Hcy>15 μmol/L) 和正常Hcy (normal Hcy, NHcy) 组 (Hcy≤15 μmol/L)。2周内行多模式头颅MRI检查。对2组患者的认知评分及影像特点进行比较, 并与Hcy水平进行相关性分析。

结果 ①研究共纳入81例SVD患者, 平均年龄 (64.3±7.4) 岁; 男性65例, 占80.2%; 轻度认知障碍50例, 占61.7%。②HHcy组30例 (37.0%), NHcy组51例 (63.0%)。HHcy组吸烟比例高于NHcy组。③HHcy组执行功能中交替连线测验B (trail making test B, TMT-B) 耗时数高于NHcy组 ($P=0.016$), 数字符号转换测验 (digital symbol substitution test, DSST) ($P=0.013$)、数字广度测验 (digital span test, DS) 顺背 ($P=0.029$) 得分低于NHcy组。④HHcy组较NHcy组中重度脑室旁白质病变 (63.3% vs 39.2%, $P=0.018$)、深部白质病变 (60.0% vs 37.3%, $P=0.036$) 和多发微出血 (36.7% vs 17.3%, $P=0.047$) 的比例更高, 且Hcy水平与脑室旁白质病变评分显著相关 ($r=0.227$, $P=0.041$)。⑤经脑室旁白质病变评分校正后, Hcy水平与TMT-B耗时数 ($r=0.278$, $P=0.013$) 正相关, 与DSST ($r=-0.354$, $P=0.004$) 和DS顺背 ($r=-0.366$, $P=0.001$) 得分负相关。

结论 SVD患者外周血Hcy水平与执行注意以及脑室旁白质病变严重程度显著相关, 外周血Hcy水平可能是SVD早期认知功能障碍的生物标志物之一。

【关键词】 脑小血管病; 高同型半胱氨酸血症; 认知功能; 神经影像

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.02.003

Study on the Correlation between Blood Homocysteine Level and Cognitive Function in Patients with Cerebrovascular Disease

LU Dong^{1,2}, ZHAO Wei^{1,2}, DU Jing^{1,2}, GENG Jie-Li^{1,2}, WANG Yao³, CAO Wen-Wei^{1,2}, YU Ling^{1,2}, ZHI Nan^{1,2}, ZHOU Yan³, XU Qun^{1,2}. ¹Department of Neurology, Renji Hospital Affiliated to Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China; ²China-Australia Neurocognitive Center, Renji Hospital Affiliated to Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China; ³Department of Imaging, Renji Hospital Affiliated to Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China
Corresponding Author: XU Qun, E-mail: xuqun628@163.com

【Abstract】

Objective HHcy is one of the independent risk factors for either cerebrovascular disease or cognitive impairment. The aim of this study is to investigate the relationship between blood Hcy level and early cognitive impairment in small vessel disease (SVD).

Methods The data of SVD patients with no dementia from stroke clinic in our hospital for post-stroke follow-up were consecutively collected. The data included demographic information, vascular risk factors (VRFs) spectrum, cognitive assessment results and etc. The fasting blood Hcy was measured within 1 week after enrollment. HHcy was defined as plasma Hcy level higher than 15 μmol/L. According to the Hcy test results, the patients were divided into HHcy group (Hcy>15 μmol/L) and normal homocysteine (NHcy) group (Hcy≤15 μmol/L). Multimodal MRI

was performed in all patients within 2 weeks after enrollment. The cognitive scores and imaging feature between the two groups were compared. The correlations of Hcy level with cognitive assessment results as well as with the imaging indices were analyzed.

Results (1) A total of 81 SVD patients were enrolled in this study, with average age (64.3 ± 7.4) years old, 65 male patients (80.2%) and 50 patients (61.7%) with mild cognitive impairment. (2) 30 patients (37.0%) in HHcy group and 51 ones (63.0%) in NHcy group. There were more smoking patients in HHcy than in NHcy group. There were no significant difference in age, gender, education years between the two groups. (3) There were significant difference in the attention-executive function assessment such as trail making test B (TMT-B) ($P=0.016$), digital symbol substitution test (DSST) ($P=0.013$) and forward digital span test (DS-forward) ($P=0.029$) scores between the two groups. (4) The proportion of moderate to severe periventricular white matter lesions (PV-WMLs) (63.3% vs 39.2% , $P=0.018$), deep WMLs (60.0% vs 37.3% , $P=0.036$) and multiple cerebral microbleedings (CMBs) (36.7% vs 17.3% , $P=0.047$) in HHcy group were higher than those in NHcy group. The blood Hcy level was correlated with PV-WMLs ($r=0.227$, $P=0.041$). (5) After adjusting for PV-WMLs score, Hcy level was positively correlated with TMT-B time ($r=0.278$, $P=0.013$), negatively correlated with DSST ($r=-0.354$, $P=0.004$) and DS-forward ($r=-0.366$, $P=0.001$).

Conclusions The blood Hcy level in SVD was significantly correlated with attention-executive function and PV-WMLs. The blood Hcy level might be one of the markers of early cognitive impairment in SVD.

【Key Words】 Small vessel disease; Hyperhomocysteinemia; Cognition; Neuroimaging

HHcy已被视为心脑血管事件的独立危险因素, HHcy与无症状性脑梗死、脑白质病变等也存在一定关系^[1]。研究显示, 导致脑小动脉内皮功能损伤的外周血Hcy浓度远低于其在主动脉产生类似效应的所需浓度, 提示小血管对Hcy所致效应的敏感性可能高于大血管, HHcy与脑小血管病 (small vessel disease, SVD) 的关系更为密切, 而后者是VCI最常见原因^[2-3]。本研究拟进一步明确外周血Hcy水平与SVD患者认知功能的相关性及其机制。

1 资料和方法

1.1 研究对象 连续入组2015年12月-2017年9月在上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科缺血性卒中二级预防门诊随访的非痴呆SVD患者。

入组标准: ①年龄50~85岁; ②受教育年限 ≥ 6 年; ③头部MRI检查显示皮质下腔隙性梗死 (lacunar infarcts, LIs) 和脑白质病变 (white matter lesions, WMLs); ④距最近一次症状性卒中病史 ≥ 1 个月; ⑤配合神经心理学检查; ⑥未服用影响认知功能的药物; ⑦mRS ≤ 3 分;

⑧签署知情同意书。

排除标准: ①非血管因素导致的脑白质病变; ②脑皮质或皮质-皮质下混合病灶或皮质下非腔隙性梗死灶; ③其他明确原因引起的认知功能障碍病史, 例如阿尔茨海默病、帕金森病、正常颅内压脑积水、甲状腺功能低下等; ④严重心脏、肝脏、肾脏等器官疾病或未经药物控制的精神疾病; ⑤汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS) 17项评分 > 24 分; ⑥按照美国精神疾病诊断与统计手册 (diagnostic and statistical manual of mental disorders-V, DSM-V) 标准诊断为痴呆^[4-5]; ⑦6个月内服用维生素B₁₂、维生素B₁或叶酸制剂等影响外周Hcy水平的药物。

1.2 研究方法

1.2.1 基线资料收集 记录所有患者性别、年龄、受教育年限, 记录患者的血管危险因素^[6]。

1.2.2 神经心理学测查 由经过精神科专业培训的神经科医师对受试者和知情者进行一对一临床访谈, 对患者进行全认知域评估。

①总体认知: 使用简明精神状态检查量表 (mini mental state examination, MMSE)

进行总体认知筛查;②注意-执行功能:交替连线试验(trail making test A/B, TMT-A/B)耗时数、Stroop色词测验耗时数(Stroop color word test, SCWT)、数字广度测验(digital span test, DS)、数字符号转换测验(digital symbol substitution test, DSST)、动物范畴流畅性测验(verbal fluent test, VFT);③记忆-学习功能:使用听觉词语学习测验(auditory verbal learning test, AVLT),分析指标为短时延迟回忆(AVLT4)、长时延迟回忆(AVLT5);④语言能力:30个字词波士顿命名测验(Boston naming test, BNT);⑤空间能力:Rey-O复杂图形(complex figure test, CFT)复制。以上除DS测验为观察性指标,其余皆为诊断性指标。凡神经心理学测验评分低于年龄和教育相匹配对照组均数的1.5标准差,则认为该项测验异常。神经心理学测验划界分参照郭启浩等的研究^[7]。另外采用HDRS17项评分进行抑郁症状评价。

1.2.3 日常生活功能评定 使用日常生活能力量表(activities of daily living, ADLs)(含基本日常生活能力6项和工具性日常生活能力8项,总分14~56分)进行评估。

1.2.4 患者认知状态诊断的分组 无认知障碍(no cognitive impairment, NCI)组:患者各项认知域测验均在正常范围内。轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)参照DSM-V标准诊断。

1.2.5 影像学检查 使用Signa HDxt 3T MRI scanner (GE Healthcare, USA)磁共振仪进行头颅MRI检查。包括:①横断面快速梯度回波(fast field echo, FFE) T₁加权成像(T₁ weighed image, T₁WI):重复时间(time of repetition, TR)=331 ms,回波时间(echo time, TE)=4.6 ms,层厚=4 mm;②快速自旋回波(turbo spin-echo, TSE) T₂加权像(T₂ weighed image, T₂WI):TR=3013 ms, TE=80 ms,层厚=4 mm;③液体衰减反转恢

复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) T₂WI:TR=9075 ms, TE=150 ms,反转时间(time of inversion, TI)=2250 ms,层厚=4 mm;④增强T₂*加权血管成像序列(enhanced T₂ star-weighted angiography, ESWAN) 3D梯度回波(gradient echo, GRE)序列:TR=53.58 ms, TE=23.93 ms,翻转角=20°,矩阵=320×288, FOV=240×240 mm²,层厚=2 mm, NEX=0.7, 间隙=0, 层数=72。

影像结果判读:2名接受影像培训的神内科医师盲法评定^[8-10]。

①LIs严重程度按LIs的个数分为:无(0个)、轻度(1~3个)、中度(4~10个)和重度(>10个)^[8]。②微出血(cerebral microbleeds, CMBs)严重程度根据CMBs的个数分为无(0个);轻度(1~5个);中度(6~15个)和重度(>15个)^[9]。③WMLs严重程度:采用Fazekas量表分别对侧脑室旁白质病变(periventricular WMLs, PV_WMLs)和深部白质病变(deep WMLs, D_WMLs)评分,将评分≥2分定义为中重度脑白质病变^[10]。

1.2.6 血浆同型半胱氨酸检测 经研究对象知情同意后,空腹采集外周静脉血2 ml,肝素抗凝后取血浆,使用Hcy循环酶法试剂盒,经全自动生化分析仪检测血浆Hcy水平。以>15 μmol/L作为诊断HHcy的标准。

1.3 统计学方法 应用SPSS 20.0软件进行统计分析。呈正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,均值比较采用单因素方差分析;呈非正态分布的计量资料用中位数和四分位数表示,用Mann-Whitney U非参数检验;计数资料用百分数(%)表示,采用卡方检验;正态分布资料采用Pearson相关和偏相关分析,非正态分布资料采用Spearman相关分析。将P<0.05作为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较 研究共纳入81例SVD患

者,平均年龄(64.3 ± 7.4)岁,男性65例,占80.2%,MCI患者50例,占61.7%。HHcy组30例,占37.0%,NHcy组51例,占63.0%。HHcy组较NHcy组吸烟比例更高。两组患者年龄、性别、受教育年限等其他基线资料差异无统计学意义(表1)。

2.2 NHcy与HHcy患者认知和影像评分比较 两组患者TMT-B耗时数、DSST和DS顺背得分有显著差别;LI、CMBs、PV_WMLs及D_WMLs评分无显著差别,但HHcy患者中重度PV_WMLs、中重度D_WMLs、中重度CMBs的比例高于NHcy组,差异有统计学意义(表2)。

2.3 Hcy水平与认知和影像评分的相关性 Hcy水平与TMT-B耗时数正相关($r=0.257$, $P=0.021$),与DSST($r=-0.267$, $P=0.016$)和DS顺背($r=-0.335$, $P=0.002$)得分负相关。Hcy水平与PV_WMLs严重程度显著正相关($r=0.227$, $P=0.041$),与D_WMLs、LIs、CMBs严重程度没有相关性。经PV_WMLs校正后,Hcy水平与TMT-B耗时数($r=0.278$, $P=0.013$)、DSST($r=-0.354$, $P=0.004$)和DS顺背($r=-0.366$, $P=0.001$)得分仍具有显著相关性。

表1 NHcy和HHcy患者基线资料和血管危险因素的比较

	NHcy组	HHcy组	P值
<i>n</i>	51	30	
年龄(岁)	63.8±7.0	65.1±7.6	0.427
男性比例, <i>n</i> (%)	41(80.4)	24(80.0)	0.876
教育年限(年)	11.08±3.35	10.67±2.35	0.555
高血压, <i>n</i> (%)	40(78.4)	25(83.3)	0.593
糖尿病, <i>n</i> (%)	24(47.1)	9(30.0)	0.131
高胆固醇血症, <i>n</i> (%)	4(7.8)	3(10.0)	0.739
高甘油三酯血症, <i>n</i> (%)	7(13.7)	13(43.3)	0.828
冠状动脉粥样硬化性心脏病, <i>n</i> (%)	1(2.0)	1(3.3)	0.701
既往卒中, <i>n</i> (%)	10(19.6)	7(23.3)	0.691
吸烟史, <i>n</i> (%)	19(38.0)	22(71.0)	0.004
饮酒史, <i>n</i> (%)	13(25.4)	15(50.0)	0.195
Hcy(μmol/L)	13.32±2.90	15.56±4.72	0.020

注: NHcy: 正常Hcy

3 讨论

Hcy是甲硫氨酸的中间代谢产物,是一种非人体必需含硫氨基酸,Hcy在体内主要通过3条途径代谢,即甲基化途径、转硫途径和直接途径。生理情况下,Hcy的代谢处于动态平衡状态,任何途径引起代谢障碍时,都会出现体内Hcy蓄积导致HHcy。国外有报道显示,外周血Hcy水平受生活方式影响较大,大量吸烟可导致外周血Hcy水平增高,且与吸烟量相关。这

表2 两组各项认知评分和影像参数评分

	NHcy	HHcy	P值
<i>n</i>	51	30	
认知功能(分)			
注意执行			
TMT-A	74.31±4.80	88.80±7.10	0.084
TMT-B	175.00(138.00, 197.00)	211.5(153.50, 248.25)	0.016
Stroop A-T	29.18±1.49	30.70±1.50	0.501
Stroop B-T	46.69±2.12	50.70±2.51	0.237
Stroop C-T	103.08±6.44	111.30±8.42	0.440
DS-forward	8.61±1.06	8.03±1.22	0.029
DS-backward	4.12±0.86	3.90±0.923	0.289
DSST	34.25±1.37	28.23±1.05	0.013
VFT	15.39±3.57	14.93±3.81	0.588
记忆功能			
AVLT4	4.37±1.91	4.60±2.60	0.616
AVLT5	3.82±2.19	3.80±2.20	0.963
视空间能力			
CFT	33.63±6.49	32.80±4.81	0.546
语言功能			
BNT	24.00(21.00, 26.00)	23.5(20.00, 27.00)	0.735
影像参数			
LIs个数	0.50(0.00, 1.00)	1.00(0.00, 3.00)	0.195
中重度LIs(%)	4(7.8)	6(20)	0.108
CMBs个数	4.08±1.59	6.03±2.60	0.324
中重度CMBs(%)	7(13.7)	11(36.7)	0.018
PV_WMLs评分	1.57±0.12	1.97±0.17	0.057
中重度PV_WMLs(%)	20(39.2)	19(63.3)	0.036
D_WMLs评分	1.49±0.11	1.87±0.18	0.065
中重度D_WMLs(%)	19(37.3)	19(63.3)	0.047

注: NHcy: 正常Hcy; TMT-A: 交替连线测验A耗时数; TMT-B: 交替连线测验B耗时数; Stroop A-T: Stroop色词测验A耗时数; Stroop B-T: Stroop色词测验B耗时数; Stroop C-T: Stroop色词测验C耗时数; DS-forward: 顺背数字广度测验; DS-backward: 倒背数字广度测验; DSST: 数字符号转换测验; VFT: 动物范畴流畅性测验; AVLT4: 听觉词语学习测验短时回忆; AVLT5: 听觉词语学习测验长时回忆; BNT: 波士顿命名测验; LI: 腔隙性脑梗死; CMBs: 微出血; PV_WMLs: 脑室旁白质病变; D_WMLs: 深部白质病变

与本研究显示的高同型半胱氨酸组患者吸烟史比例较高的结果一致。研究发现, Hcy可能通过损伤血管内皮细胞、增强氧化应激、激活血小板、促进血管平滑肌细胞增殖及蛋白质Hcy化等机制导致脑内小动脉硬化, 造成脑白质缺血病变^[11]。而SVD病变血管主要是位于深部的细小深穿动脉, 很少或完全没有侧支循环, 该解剖学特点决定了SVD病变血管可能更难以耐受Hcy所致的缺血。研究显示, 当Hcy长期作用于细穿支, 可导致脑白质慢性缺血改变^[12]。而深部白质因靠近皮层而同时接受长穿通支动脉及相邻皮层的短穿通支动脉的双重供血, 脑室旁白质则主要依赖纹状体动脉终末支或室膜下动脉的脉络膜动脉供血, 且动脉吻合支较少, 因此脑室旁白质缺血耐受更差^[13]。本研究组间比较显示, 2组患者的各影像参数虽未显示显著差别, 但有差异趋势, 可能和本研究例数较少相关, 进一步分析显示HHcy组中重度脑室旁和深部白质病变的比例更高, 且Hcy水平与脑室旁白质病变严重程度呈正相关。本研究中Hcy水平与腔隙性梗死未显示相关性, 腔隙性脑梗死与脑白质病变发生机制不同, 前者是局灶急性缺血改变, 后者多为脑小血管弥漫性病导致慢性缺血, 提示Hcy致脑白质慢性缺血的作用更显著。有研究发现Hcy是CMBs的独立危险因素, 且存在深部CMBs者Hcy水平显著高于脑叶及接近皮质CMBs者^[14]。本研究显示HHcy中重度CMBs患者比例更高, 但因样本量所限, 本研究未对CMBs部位进行亚组分析。

SVD认知障碍主要表现为信息处理速度减慢以及注意执行功能减退。本研究显示HHcy组数项注意执行分测验得分较NHcy组更差, 且与Hcy水平相关 ($P < 0.05$), 与Ting WANG等^[15]研究结果相似。HHcy的认知损害机制尚不完全清楚。Susan J Duthie等^[16]的研究发现, HHcy与执行注意评分负相关, 提示其与前额叶皮质下环路受损有关。Perminder Sachdev等^[17]研究显示Hcy水平与脑深部白质

病损程度正相关, 且经深部白质病变矫正后, Hcy水平与认知功能减退不再显示相关性, 提示Hcy对认知的影响可能是通过白质病变所介导的。但本研究经PV_WMLs矫正后, Hcy与执行注意功能仍具有显著相关 ($P < 0.05$), 提示Hcy与SVD执行注意的相关性可能独立于白质病变。

本研究对于非痴呆卒中后SVD患者进行外周Hcy水平测定, 并观察其与认知功能和影像表现的相关性, 结果显示HHcy组影像显示的SVD相关脑损伤高于NHcy组, 认知明显低于NHcy组。外周血Hcy水平与SVD患者脑室旁白质损害正相关, 和注意执行功能负相关, 且后者经白质病变校正后相关性仍然存在。以上结果提示外周血Hcy水平可能作为SVD早期认知损害的生物标志物之一。但本研究属于横断面研究, 且样本量尚少, 还需前瞻性大样本临床研究进一步验证。

参考文献

- [1] BISWANJAN R, MEENA A, AKHTER M S, et al. Homocystine levels, polymorphisms and the risk of ischemic stroke in young Asian Indians[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2009, 18 (2) : 103-110.
- [2] FENG C, BAI X, XU Y, et al. Hyperhomocysteinemia associates with small vessel disease more closely than large vessel disease[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10 (4) : 408-412.
- [3] OKROGLIC S, WIDMANN C N, URBACH H, et al. Clinical symptoms and risk factors in cerebral microangiopathy patients[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8 (2) : e53455. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053455>.
- [4] TAY L, LIM W S, CHAN M, et al. New DSM-V neurocognitive disorders criteria and their impact on diagnostic classifications of mild cognitive impairment and dementia in a memory clinic setting[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2015, 23 (8) : 768-779.
- [5] STEINER G Z, MATHERSUL D C. A Systematic Review of Intervention Studies Examining Nutritional and Herbal Therapies for Mild Cognitive Impairment and Dementia Using Neuroimaging Methods: Study Characteristics

- and Intervention Efficacy[J/OL]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 608629. <https://doi.org/10.1155/2017/6083629>.
- [6] 曹雯炜, 赵薇, 俞羚, 等. 脑小血管病患者认知状态与神经影像学特征的相关性分析[J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2017, 19 (1) 17-24.
- [7] 郭起浩, 孙一恣, 袁晶, 等. 8种执行功能测验在上海社区老年人中的应用[J]. 中国行为医学科学, 2007, 16 (7) : 628-631.
- [8] LEE S H, BAE H J, KO S B, et al. Comparative analysis of the spatial distribution and severity of cerebral microbleeds and old lacunes[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75 (3) : 423-427.
- [9] GREGOIRE S M, CHAUDHARY U J, BROWN M M, et al. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS) : reliability of a tool to map brain microbleeds[J]. Neurology, 2009, 73 (21) : 1759-1766.
- [10] FAZEKAS F, CHAWLUK J B, ALAVI A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging[J]. AJR Am J Roentgenol, 1987, 149 (2) : 351-356.
- [11] SESHADRI S, WOLF P A, BEISER A S, et al. Association of plasma total homocysteine levels with subclinical brain injury: cerebral volumes, white matter hyperintensity, and silent brain infarcts at volumetric magnetic resonance imaging in the Framingham Off spring Study[J]. Arch Neurol, 2008, 65 (5) : 642-649.
- [12] SESHADRI S, BEISER A, SELHUB J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2002, 346 (7) : 476-483.
- [13] IORIO M, SPALLETTA G, CHIAPPONI C, et al. White matter hyperintensities segmentation: a new semi-automated method[J/OL]. Front Aging Neurosci, 2013, 5: 76. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00076>.
- [14] 张金, 郝冬琳, 何国平. 腔隙性脑梗死患者脑微出血与血清同型半胱氨酸的相关性研究[J]. 中国临床神经科学, 2014, 22 (4) : 389-392, 401.
- [15] WANG T, SUN Z W, SHAO L Q, et al. Diagnostic Values of Serum Levels of Homocysteine and Uric Acid for Predicting Vascular Mild Cognitive Impairment in Patients with Cerebral Small Vessel Disease[J/OL]. Med Sci Monit, 2017, 23: 2217-2225. PMID: 28489814, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5436427/>.
- [16] DUTHIE S J, WHALLEY L J, COLLINS A R, et al. Homocysteine, B vitamin status, and cognitive function in the elderly[J]. Am J Clin Nutr, 2002, 75 (5) : 908-913.
- [17] SACHDEV P, PARSLOW R, SALONIKAS C, et al. Homocysteine and the brain in midadult life: evidence for an increased risk of leukoaraiosis in men[J]. Arch Neurol, 2004, 61 (9) : 1369-1376.

(收稿日期: 2018-12-26)



【点睛】作者对脑小血管病患者外周血Hcy水平与认知功能损害进行相关分析,发现Hcy水平与执行注意以及脑室旁白质病变严重程度显著相关,外周血Hcy水平可能是脑小血管病早期认知障碍的生物标志物之一。