

叶酸治疗对老年脑梗死患者认知功能及血清 Hcy 水平的影响

范亚妮, 范维亚, 林赫, 张婷

蒲城县第二医院心脑外科, 陕西 渭南 715500

【摘要】 **目的** 探讨叶酸对老年脑梗死患者认知功能及血清同型半胱氨酸(Hcy)水平的影响。**方法** 选择 2017 年 1 月至 2018 年 12 月期间蒲城县第二医院收治的 80 例老年急性脑梗死患者为研究对象, 采用随机数表法将患者分为观察组与对照组, 每组 40 例。对照组患者采用抗血小板等常规治疗, 观察组患者则联合应用叶酸片治疗, 疗程 4 周。分别于治疗前后测定血清 Hcy 水平的变化, 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评价神经功能缺损, 采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)及神经行为认知状况测试量表(NCSE)评价患者的认知功能。**结果** 治疗后, 观察组患者的血清 Hcy 水平为(14.95±3.28) μmol/L、NIHSS 评分为(17.38±4.07)分, 明显低于对照组的(9.52±2.31) μmol/L、(12.42±3.49)分, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 观察组患者的 MoCA 评分、NCSE 评分分别为(24.68±2.96)分、(47.39±11.03)分, 明显高于对照组的(21.14±2.17)分、(40.18±10.42)分, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 叶酸应用于老年脑梗死患者的治疗可以有效降低血清同型半胱氨酸水平, 改善神经功能缺损及认知功能。

【关键词】 叶酸; 急性脑梗死; 同型半胱氨酸; 神经功能缺损; 认知功能

【中图分类号】 R743.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)01-0013-03

Effect of folic acid on cognitive function and Hcy in elderly patients with cerebral infarction. FAN Ya-ni, FAN Wei-ya, LIN He, ZHANG Ting. Department of Cardiocerebral Surgery, the Second Hospital of Pucheng County, Weinan 715500, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of folic acid on cognitive function and homocysteine (Hcy) in elderly patients with cerebral infarction. **Methods** Eighty elderly patients with acute cerebral infarction treated in the Second Hospital of Pucheng County from January 2017 to December 2018 were selected as the research subjects. The patients were divided into observation group and control group by random number table method, with 40 patients in each group. The control group was treated with routine antiplatelet therapy, while the observation group was treated with folic acid tablets, both for 4 weeks. Serum Hcy levels were measured before and after treatment. Neurological impairment was assessed by the the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Cognitive function was assessed by Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) and Neurobehavioral Cognitive Status Scale (NCSE). **Results** After treatment, the serum Hcy and NIHSS score in the observation group was (14.95±3.28) μmol/L and 17.38±4.07, which were significantly lower than (9.52±2.31) μmol/L and 12.42±3.49 in the control group ($P<0.05$). After treatment, the MoCA score and NCSE score in the observation group were 24.68±2.96 and 47.39±11.03, respectively, which were significantly higher than 21.14±2.17 and 40.18±10.42 in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Folic acid in the treatment of elderly patients with cerebral infarction can effectively reduce the level of serum homocysteine, improve neurological deficits and cognitive function.

【Key words】 Folic acid; Acute cerebral infarction; Homocysteine; Neurological impairment; Cognitive function

通讯作者: 范亚妮, E-mail: lwjb5000@163.com

- ney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury [J]. *Kidney International*, 2012, 2(1): 1-138.
- [9] CORRAL L, JAVIERRE CF, VENTURA JL, et al. Impact of non-neurological complications in severe traumatic brain injury outcome [J]. *Crit Care*, 2012, 16(2): R44.
- [10] AHMED M, SRIGANESH K, VINAY B, et al. Acute kidney injury in survivors of surgery for severe traumatic brain injury: Incidence, risk factors, and outcome from a tertiary neuroscience center in India [J]. *Br J Neurosurg*, 2015, 29(4): 544-548.
- [11] 池锐彬, 邹启明, 叶铨秋, 等. 急性重型颅脑损伤并发急性肾损伤患者临床预后分析[J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(7): 472-475.
- [12] SONG S, MEYE M, TÜRK TR, et al. Serum cystatin C in mouse models: a reliable and precise marker for renal function and superior to serum creatinine [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(4): 1157-1161.
- [13] BAGSHAW SM, BELLOMO R. Cystatin C in acute kidney injury [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2010, 16(6): 533-539.
- [14] ZHANG Z, LU B, SHENG X, et al. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58(3): 356-365.
- [15] 池锐彬, 梁美华, 罗醒政, 等. 血清胱抑素 C 预测神经重症患者急性肾损伤的临床价值[J]. *临床急诊杂志*, 2016, 17(11): 837-840.
- [16] BELL M, GRANATH F, MARTENSSON J, et al. Cystatin C is correlated with mortality in patients with and without acute kidney injury [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(10): 3096-3102.
- [17] ROYAKKERS AA, KOREVAAR JC, VAN ZUIJLEN JD, et al. Serum and urine cystatin C are poor biomarkers for acute kidney injury and renal replacement therapy [J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(3): 493-501.

(收稿日期: 2019-07-25)

脑梗死等脑血管疾病是老年人群最常见的,以及对健康、生命安全威胁最严重的疾病之一^[1]。急性脑梗死又称为急性缺血性脑卒中,指各种原因引起造成脑部血管的狭窄或堵塞,进而引起脑局部的血液供应障碍,使脑组织产出现不同程度的缺血、缺氧甚至软化坏死,患者也相应出现一系列神经功能缺损症状^[2]。急性脑梗死具有复杂的发病原因和发病机制,近年来国内外均有研究指出同型半胱氨酸(Hcy)升高是脑梗死发生、发展的重要危险因素,涉及内皮细胞受损、脂质过氧化、血管平滑肌细胞增殖等多种机制。此外,Hcy与脑梗死后认知功能损害也存在密切的关系^[3]。叶酸是一种由氨基苯甲酸、L-谷氨酸组成的水溶性维生素,对降低Hcy水平具有确切的效果^[4],但是其对老年脑梗死患者认知功能影响的相关研究并不多见。本研究探讨了叶酸对老年脑梗死患者认知功能及血清Hcy水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年1月至2018年12月期间蒲城县第二医院收治的80例老年急性脑梗死患者为研究对象。纳入标准:①年龄 ≥ 60 岁;②符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》中的相关诊断标准^[5],经颅脑影像学(CT/MRI)检查证实;③发病时间 ≤ 48 h。排除标准:①脑出血、颅内肿瘤、颅内血管畸形者;②院前已接受溶栓、介入等治疗的脑梗死者;③肝肾等重要脏器功能不全、恶性肿瘤患者;④正在使用B族维生素等影响Hcy水平的药物,或者合并严重巨幼细胞贫血者;⑤已经合并严重痴呆、失语影响评价调查者。采用随机数表法将患者分为观察组与对照组,每组40例。观察组中男性25例,女性15例;年龄62~79岁,平均(67.35 \pm 6.54)岁。对照组中男性22例,女性18例;年龄60~78岁,平均(68.18 \pm 7.12)岁。两组患者的性别和年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患者或家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患者入院后均给予卧床休息、吸氧、控制血压、控制血糖、维持水电解质平衡、营养支持、应用脑保护剂等常规治疗,同时给予阿司匹林+氯吡格雷抗血小板、阿托伐他汀调节血脂等处理。观察组患者基础治疗同对照组,并在此上联合应用叶酸片治疗,用法:每次5 mg,口服,1次/d。两组患者的疗程均为4周。

1.3 观察指标与评价方法

1.3.1 血清Hcy水平 两组患者均在治疗前及治疗后抽取空腹静脉血3 mL,将其置于EDTA-Na型抗凝管内,分离血清,将血清保存于-20℃条件下待测定;血清Hcy水平的测定方法为荧光偏振免疫分析法,其水平 $>15 \mu\text{mol/L}$ 为高Hcy血症(Hhcy);

1.3.2 神经功能缺损情况 两组患者均在治疗

前及治疗后对神经功能缺损程度进行评价,评价工具为美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS),该量表的评分越低,说明患者的神经功能缺损程度越轻。

1.3.3 认知功能情况 两组患者均在治疗前及治疗后对认知功能情况进行评价,评价工具为蒙特利尔认知评估量表(MoCA)^[6]及神经行为认知状况测试量表(NCSE)评价两组患者的认知功能。前者包括语言、记忆、抽象思维、执行功能、计算等8个认知领域,后者则包括定向及专注能力、记忆和计算能力等,评分越高则说明患者的认知功能越好。

1.4 统计学方法 应用SPSS20.0统计学软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用*t*检验,两组率的比较采用 χ^2 检验,均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的血清Hcy水平及NIHSS评分水平比较 治疗前,两组患者的血清Hcy水平及NIHSS评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的血清Hcy水平及NIHSS评分均明显降低,且观察组患者降低较对照组更明显,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者治疗前后的血清Hcy水平及NIHSS评分水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)		NIHSS评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	25.45 \pm 5.79	14.95 \pm 3.28*	19.42 \pm 3.17	9.52 \pm 2.31*
对照组	40	24.72 \pm 4.92	17.38 \pm 4.07*	18.27 \pm 3.05	12.42 \pm 3.49*
<i>t</i> 值		0.608	2.940	0.529	4.382
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后的认知功能水平比较 治疗前,两组患者的MoCA评分、NCSE评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的MoCA评分、NCSE评分均明显升高,且观察组升高较对照组更明显,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗前后的MoCA评分、NCSE评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MoCA评分		NCSE评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	16.95 \pm 3.21	24.68 \pm 2.96*	34.61 \pm 9.10	47.39 \pm 11.03*
对照组	40	17.01 \pm 3.08	21.14 \pm 2.17*	35.27 \pm 8.38	40.18 \pm 10.42*
<i>t</i> 值		0.085	6.100	0.337	3.005
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

3 讨论

急性脑梗死是临床上常见的神经系统的疾病,尤其在老年人群多见,具有起病急骤、进展迅速以及发病率高、致残率高、死亡率高的特点,是危害老年人身体健康、生命安全的主要疾病^[7]。急性脑梗死是由于各种原因引起脑部血管狭窄或闭塞而导致脑部血液

供应出现障碍,进一步出现脑能量代谢失调,最终致使脑组织缺血、缺氧性坏死,同时表现出一系列神经功能缺损症状,严重时危及生命。由于老年患者往往随着年龄的增加出现机体的退行性改变,如神经细胞的萎缩和血管的硬化性病变,因而这部分患者更容易出现脑梗死后的认知功能障碍^[8]。研究表明,急性脑梗死发生后的 1 周内,患者合并认知障碍的比例高达 60% 以上^[9],合并高血压、糖尿病或卒中病史的老年患者,认知功能障碍的发生风险进一步增高。研究认为认知功能障碍对脑梗死患者的远期影响超过了躯体运动障碍的影响,使患者的生活和适应社会能力明显下降,其对患者的日常生活、生存质量均造成严重影响。脑梗死后认知功能障碍的影响因素较多,除了传统的高龄、高血压、吸烟、酗酒、卒中病史、糖尿病、短暂性脑缺血发作等因素外,而高同型半胱氨酸血症(Hhcy)与脑梗死后认知功能障碍之间的关系也越来越受到临床重视^[10-11]。

同型半胱氨酸是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的中间产物,由于其在正常情况下可被迅速分解,因而健康人群循环中的浓度较低。但是当机体出现叶酸摄入不足、肾功能障碍等情况时可导致血浆 Hcy 浓度的升高,出现 Hhcy 血症。升高的 Hcy 可引起一系列的毒性作用,通过损伤血管内皮功能、促进血管平滑肌的增殖、促进血小板的粘附和聚集等机制参与脑梗死的发生与发展过程^[12]。随着对 Hcy 损伤机制研究的深入,目前发现 Hhcy 血症与认知功能损害关系密切,是引起认知功能障碍的独立危险因素。SACHDEV 等^[13]以脑梗死患者作为研究对象,发现脑梗死后 3 个月时,血浆 Hcy 水平与患者的认知功能关系密切,尤其是额叶的注意力和执行功能。综合相关文献,目前认为 Hcy 影响认知功能的机制除与血管损伤机制有关外,还涉及非血管性机制,如 Hhcy 对神经元有直接或间接毒性作用,其造成的神经系统的退行性变、海马萎缩等^[14]。这也提示对老年脑梗死患者尤其是合并 Hhcy 的患者,使用相应干预 Hcy 的药物治疗,可能可以起到防治认知功能障碍目的。叶酸属 B 族维生素,是参与蛋氨酸循环中的重要辅酶,目前叶酸补充是已知的降低 Hcy 水平的最有效、最安全的方法之一^[15]。FACIT 研究调查了补充叶酸对老年人认知功能的影响,该研究设计严谨、样本量大、随访时间长^[16]。该研究以 818 例合并 Hhcy 血症的老年受试者为研究对象,使用叶酸或者安慰剂,随访时间为 3 年。结果证实,服用叶酸的受试者与服用安慰剂组比较,其记忆、信息处理速度和感觉运动速度等方面的改善更加更加明显,指出补充叶酸治疗对改善随着年龄增长而出现的认知功能下降有明显的帮助。本研究以老年脑梗死患者为研究对

象,观察组患者在常规治疗基础上加用叶酸治疗,结果显示治疗后,观察组患者的血清 Hcy 水平及 NIHSS 评分的改善程度明显明显优于对照组,说明叶酸的补充可有效降低 Hcy 水平,防止其对血管内皮细胞的破坏作用,减少血小板的聚集进而改善患者的神经功能缺损程度;此外,观察组患者治疗后 MoCA 和 NCSE 评分的改善程度均优于对照组,说明了叶酸的补充对改善脑梗死患者的认知功能有利。

综上所述,叶酸应用于老年脑梗死患者的治疗,可以有效降低血清同型半胱氨酸水平,改善神经功能缺损及认知功能,具有较好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 樊凌华,张琪,邱淑娟.年龄对阿替普酶治疗急性脑梗死短期预后的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(5):529-531.
- [2] 贾宝,韩怀志.降纤酶对急性脑梗死患者血清超敏 C 反应蛋白、D-二聚体及 NIHSS 评分和 Barthel 指数的影响[J].海南医学,2016,27(18):2945-2948.
- [3] 王立秋,殷昌斌,李家伟.血清同型半胱氨酸、脂蛋白(a)和超敏 C 反应蛋白联合检测对脑梗死患者的临床意义[J].首都医科大学学报,2015,36(5):782-785.
- [4] 刘沙沙,田祥,李放,等.叶酸干预伴高同型半胱氨酸血症的冠心病心力衰竭患者的疗效观察[J].中国循环杂志,2016,31(7):649-653.
- [5] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [6] 方云华,陈善佳,周小炫,等.MoCA、MMSE、NCSE 等 6 个脑卒中认知康复评价工具的使用现状调查[J].中国康复,2014,29(1):40-42.
- [7] LI L, REN S, HAO X, et al. Efficacy of minimally invasive intervention in patients with acute cerebral infarction [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2019, 73(1): 22-26.
- [8] 宓特,屈传强,王翔,等.不同部位急性脑梗死的认知功能障碍特点分析[J].中华医学杂志,2016,96(15):1205-1207.
- [9] 林楚卿,王文峰,刘满芬.200 例脑卒中患者认知功能状况的调查研究[J].黑龙江医学,2012,36(3):166-167.
- [10] 符晓艳,王羚入,马瑞雪,等.高龄患者脑梗死后认知功能障碍相关危险因素的研究[J].重庆医学,2017,46(10):1394-1396.
- [11] 戴铁伟,季燕.急性脑梗死后认知功能障碍相关影响因素[J].医学综述,2016,22(21):4316-4318.
- [12] 刘利宁,李毓新,吉智,等.急性脑梗死患者 CISS 分型与血同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白的相关性研究[J].海南医学,2016,27(11):1747-1749.
- [13] SACHDEV PS, VALENZUELA MJ, BRODATY H, et al. Homocysteine as a risk factor for cognitive impairment in stroke patients [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2003, 15(3): 155-162.
- [14] 苏增锋,张颖,余其贵,等.慢性脑供血不足患者认知功能与同型半胱氨酸水平的相关性[J].中国老年学杂志,2017,37(1):87-89.
- [15] 张晨俐.叶酸治疗老年高血压病患者的临床疗效及对血浆同型半胱氨酸与血管内皮功能的影响分析[J].中国保健营养,2017,27(7):123-124.
- [16] DURGA J, VAN BOXTEL MP, SCHOUTEN EG, et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial [J]. Lancet, 2007, 369(9557): 208-216.

(收稿日期:2019-08-15)