

B族维生素干预对高同型半胱氨酸血症脑梗死患者认知功能的影响

张 静, 张哲成*, 朱 炬, 王素红, 田 丽, 崔 磊

天津市第三中心医院 神经内科, 天津 300170

摘要: **目的** 评价 B 族维生素对高同型半胱氨酸血症 (Hhcy) 脑梗死患者认知功能的影响。**方法** 采取前瞻、开放、平行对照研究方法, 1 000 例 Hhcy 脑梗死患者分为治疗组和对照组, 各 500 例。对照组仅采用常规治疗, 治疗组在常规治疗的基础上加用多种 B 族维生素, 即每日口服叶酸片 2.5 mg、维生素 B₁₂ 片 0.5 mg、维生素 B₆ 片 25 mg, 共治疗 2 年, 随访观察 2 年。记录治疗前、治疗后 3、12、24 个月的空腹血浆总同型半胱氨酸 (tHcy) 水平, 并记录治疗前、随访 0.5、3、6、12、18、24 个月 MMSE 的评分, 观察两组 MMSE 下降 ≥ 2 分病例发生的例数及发生率。**结果** 治疗后 3、12、24 个月, 治疗组比对照组 tHcy 明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。随访 0.5、3、6、12、18 个月时治疗组 MMSE 评分均高于对照组, 两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。随访 24 个月时, 两组 MMSE 评分比较差异无统计学意义。治疗组随访全程中曾出现过 MMSE 较治疗前水平下降 ≥ 2 分的患者, 两组间差异无统计学意义。随访 24 个月时, 两组 MMSE 较治疗前水平下降 ≥ 2 分的患者例数比较差异无统计学意义。随访 3 个月时, 两组新发生的 MMSE 较治疗前水平下降 ≥ 2 分的患者例数比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 其他随访时间点两组新发生的 MMSE 较治疗前水平下降 ≥ 2 分的患者例数差异均无统计学意义。**结论** B 族维生素干预可能有助于减缓患者脑梗死后近期认知功能的衰退, 但对远期的干预作用尚需进一步观察。

关键词: B 族维生素; 高同型半胱氨酸血症; 脑梗死; 认知功能; 叶酸; 维生素 B₁₂; 维生素 B₆

中图分类号: R977.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)07-0761-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.07.015

Effect of B vitamins on cognitive function of cerebral infarction patients with hyperhomocysteinemia

ZHANG Jing, ZHANG Zhe-cheng, ZHU Ju, WANG Su-hong, TIAN Li, CUI Lei

Department of Neurology, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China

Abstract: Objective To assess the effect of B vitamins on cognitive function of cerebral infarction patients with hyperhomocysteinemia (Hhcy). **Methods** A prospective, open, case-controlled clinical trial was used. Cerebral infarction patients (1 000 cases) with Hhcy were randomly divided into treatment and control groups (500 cases in each group). The patients in the control group were given conventional therapy. On the basis of conventional therapy, the patients in the treatment group were given a daily dose of B vitamins (folic acid 2.5 mg, B₁₂ 500 μ g, and B₆ 25 mg) for two years. The patients were followed up for two years. The total homocysteine (tHcy) level was recorded before treatment, 3, 12, and 24 months after treatment. MMSE scores were recorded before treatment, 0.5, 3, 6, 12, 18, and 24 months after followed up. The number and incidence of patients whose MMSE level reduced ≥ 2 scores were marked. **Results** After 3, 12, and 24 months of treatment, the tHcy levels in the treatment group reduced significantly compared to those in the control group ($P < 0.01$). After followed up for 0.5, 3, 6, 12, and 18 months, MMSE scores in the treatment group were higher than those in the control group, and there was significant differences between the two groups ($P < 0.05$). After followed up for 24 months, there was no significant difference between two groups. During the whole course of followed up, MMSE level in the treatment group ever reduced ≥ 2 scores, and there was no significant difference between two groups. After followed up for 24 months, there was no significant difference between two groups in the number of patients whose MMSE level reduced ≥ 2 scores. After followed up for 3 months, the number of new patients whose MMSE level reduced ≥ 2 scores was lower than that in the control group, with significant difference ($P < 0.05$). During the other time of following up, there was no significant difference

收稿日期: 2014-03-30

基金项目: 天津市科技计划项目 (07ZCGYSF03700)

作者简介: 张 静 (1973—), 女, 山东平度县人, 副主任医师, 研究方向为神经电生理。Tel: (022)84112289 E-mail: yadibaby1019@163.com

*通信作者 张哲成, 工作于天津市第三中心医院神经内科。E-mail: zzc0912@126.com

between two groups. **Conclusion** B vitamins supplementation is likely to avail to alleviate the recession of recent cognitive function of cerebral infarction patients, while the long term intervention effect is to be further observed.

Key words: B vitamins; hyperhomocysteinemia; cerebral infarction; cognitive function; folic acid; vitamin B₁₂; vitamin B₆

高同型半胱氨酸血症 (Hhcy) 作为脑梗死新近被发现的危险因素正引起国内外研究者的极大关注, 并成为神经病学领域的热点问题。Hhcy 通过导致动脉粥样硬化性血管病变而造成脑梗死^[1]。近年来已有大量的临床流行病学和实验室资料表明, Hhcy 也是引起认知功能障碍的危险因素之一^[2-3], 脑梗死后会引发不同程度的血管性认知功能减退甚或痴呆已是不争的事实, Hhcy 在其中扮演的角色更值得人们关注。Hhcy 的代谢主要受基因和营养因素的影响, B 族维生素是其代谢过程中的重要辅酶, 添加 B 族维生素可以降低 Hhcy 水平^[4]。2010 年颁布的美国与我国的卒中防治指南中都推荐应用多种 B 族维生素干预 Hhcy^[5-7], 但降低 Hhcy 脑梗死患者的血浆总同型半胱氨酸 (total homocysteine, tHcy) 水平对脑梗死后认知障碍的影响尚不明确。天津市第三中心医院采用 B 族维生素对 Hhcy 脑梗死患者认知功能的影响进行研究。

1 资料与方法

1.1 研究资料

选取天津市第三中心医院收治的 Hhcy 脑梗死患者 1 000 例。

入选标准: 采用前瞻性、平行开放对照试验方法, 对新发 (病程 ≤ 1 周) Hhcy 脑梗死患者 1 000 例进行 2 年的随访。全部患者经头颅 CT 或 MRI 证实为脑梗死, 且 NIHSS 评分^[8]在 22 分以下, 空腹血浆 tHcy ≥ 15 μmol/L^[9], 并获得患者本人或家属同意。采用活性药物开放对照观察方法, 指导受试者按照目前指南实施规范抗血小板、控制血压、控制血糖、调节血脂、戒烟、限制饮酒等措施^[7]。

排除标准: (1) 年龄 < 35 岁或 > 80 岁; (2) 有明确的血栓来源 (房颤或心脏瓣膜病变); (3) 严重肝肾功能障碍; (4) 已经明确的由于血管畸形造成的卒中; (5) 已经发生的严重痴呆、严重抑郁或严重失语影响随访评价; (6) 正在使用影响血浆 tHcy 水平的药物; (7) 大量饮酒 (近 1 年平均每日酒精摄入 > 60 g); (8) 未经治疗的严重巨幼细胞贫血或明确的维生素 B₁₂ 缺乏。

1.2 药物

叶酸片由天津力生制药股份有限公司生产, 规格

5 mg/片, 产品批号 100217; 维生素 B₁₂ 片由石药集团欧意药业有限公司生产, 规格 0.5 mg/片, 产品批号 108100902; 维生素 B₆ 片由天津亚宝药业科技有限公司生产, 规格 10 mg/片, 产品批号 1002001。

1.3 分组和治疗方法

将 1 000 例 Hhcy 脑梗死患者根据年龄、性别及影响卒中的主要危险因素匹配分成治疗组和对照组, 每组各 500 例。治疗组失访 51 例, 对照组失访 49 例, 两组在年龄、性别、是否吸烟、是否饮酒、有无高血压、冠心病、糖尿病病史、空腹血糖、血胆固醇水平、血浆 tHcy 水平差异无统计学意义。

治疗组患者在常规二级预防基础上加用多种 B 族维生素, 即每日口服叶酸片 2.5 mg、维生素 B₁₂ 片 0.5 mg、维生素 B₆ 片 25 mg, 对照组仅采用除 B 族维生素外的常规治疗, 共治疗 2 年, 两组患者平行定期随访观察, 时间为 2 年。

1.4 观察指标

清晨空腹抽取静脉血 2 mL, 以 5% EDTA 抗凝, 立即冰浴, 于 1 h 内以 3 000 r/min 离心 10 min, 取血浆于 -70 °C 保存待测, 采用高效液相荧光检测法检测血浆 tHcy 水平。以简易智能状态检查 (MMSE) 评分评价认知功能情况^[10]。

由于 tHcy 水平干预后能达到稳态, 而患者认知功能变化较为明显, 故记录患者治疗前、治疗后 3、12、24 个月的空腹血浆 tHcy 水平; 并记录患者治疗前、随访 0.5、3、6、12、18、24 个月 MMSE 的评分评价认知功能状况。以 MMSE 较治疗前下降 ≥ 2 分为认知功能进行性下降的标志, 观察两组 MMSE 下降 ≥ 2 分病例发生的例数及发生率。

1.5 不良反应

观察两组在治疗过程中不良反应的发生情况。

1.6 统计学处理

采用 SAS 9.2 软件进行统计学处理, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组 tHcy 水平的比较

治疗后 3 个月, 治疗组血浆 tHcy 较治疗前下降 2.88 μmol/L, 下降幅度为 14.7%, 与对照组比较差

异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后 24 个月, 治疗组的血浆 tHcy 水平与治疗前比较下降 $3.76 \mu\text{mol/L}$, 下降幅度为 19.2%, 与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 两组 MMSE 评分的比较

随访 0.5、3、6、12、18 个月时治疗组 MMSE 评分均高于对照组, 两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。随访 24 个月时, 两组 MMSE 评分比较差异无统计学意义。见表 2。

2.3 MMSE 较治疗前水平下降 ≥ 2 分的情况比较

随访全程中, 治疗组出现 MMSE 较治疗前水平下降 ≥ 2 分的患者为 104 例 (20.8%), 对照组为 110 例 (22.0%), 两组间差异无统计学意义。随访 24

个月时, 治疗组 MMSE 较基线水平下降 ≥ 2 分的患者 86 例 (19.9%), 对照组为 95 例 (22.1%), 两组间差异无统计学意义。见表 3。

随访 3 个月时, 治疗组新发生的 MMSE 较治疗前水平下降 ≥ 2 分的患者 21 例 (4.2%), 对照组为 38 例 (7.6%), 两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 其他随访时间点两组新发生的 MMSE 较基线水平下降 ≥ 2 分的患者例数组间差异均无统计学意义。见表 4。

2.4 亚组分析结果

将随访 24 个月时治疗组中血浆 tHcy 水平较治疗前下降 $\geq 3 \mu\text{mol/L}$ 病例与对照组比较进行亚组分析。治疗后血浆 tHcy 水平下降 $\geq 3 \mu\text{mol/L}$ 的亚组

表 1 两组 tHcy 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=500$)

Table 1 Comparison on tHcy level between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 500$)

组别	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 12 个月	治疗后 24 个月
治疗	19.58 ± 5.52	$16.70 \pm 4.19^{**}$	$15.95 \pm 3.33^{**}$	$15.82 \pm 3.68^{**}$
对照	19.46 ± 4.89	19.36 ± 4.43	19.15 ± 4.20	18.47 ± 4.39

与同时段对照组比较: $^{**}P < 0.01$

$^{**}P < 0.01$ vs control group at the same time

表 2 两组的 MMSE 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on MMSE scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	随访 0.5 个月	随访 3 个月	随访 6 个月	随访 12 个月	随访 18 个月	随访 24 个月
治疗	26.29 ± 2.83	$26.25 \pm 3.13^{**}$	$26.15 \pm 3.59^{**}$	$25.93 \pm 4.11^{**}$	$25.74 \pm 4.34^{*}$	$25.48 \pm 4.83^{*}$	25.19 ± 5.01
对照	26.04 ± 2.31	25.84 ± 2.79	25.63 ± 3.12	25.50 ± 3.30	25.41 ± 3.44	25.25 ± 3.66	25.12 ± 3.85

与同时段对照组比较: $^{*}P < 0.05$ $^{**}P < 0.01$

$^{*}P < 0.05$ $^{**}P < 0.01$ vs control group at the same time

表 3 两组 MMSE 下降 ≥ 2 分的情况比较

Table 3 Comparison on patients whose MMSE level reduced ≥ 2 scores

组别	随访全程		随访 24 个月	
	例数/例	发生率/%	例数/例	发生率/%
治疗	104	20.8	86	19.9
对照	110	22.0	95	22.1

表 4 两组新发生 MMSE 下降 ≥ 2 分的情况比较

Table 4 Comparison on new patients whose MMSE level reduced ≥ 2 scores

组别	随访 0.5 个月		随访 3 个月		随访 6 个月		随访 12 个月		随访 18 个月		随访 24 个月	
	例数/例	发生率/%	例数/例	发生率/%	例数/例	发生率/%	例数/例	发生率/%	例数/例	发生率/%	例数/例	发生率/%
治疗	31	6.2	21 [*]	4.2	11	2.2	24	5.2	12	2.7	5	1.2
对照	30	6.0	38	7.6	5	1.0	17	3.7	12	2.7	8	1.9

与同时段对照组比较: $^{*}P < 0.05$

$^{*}P < 0.05$ vs control group at the same time

MMSE 评分 (25.61 ± 4.93) 高于对照组 (25.12 ± 3.85), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

目前有关脑梗死防治的研究中, 对于干预效果的关注集中在脑梗死复发或躯体功能障碍的严重程度上, 而对于脑梗死后认知功能状态的影响研究不多。本研究对脑梗死患者 Hhcy 进行干预, 评价脑梗死后认知水平与血浆 tHcy 水平的关系, 从而了解降低血浆 tHcy 水平是否有助于脑梗死患者认知功能的改善。

目前虽有一些学者提出 Hhcy 可能是痴呆的独立危险因素, 但 B 族维生素对血管性认知功能障碍发生和进展的干预作用尚需进一步研究^[11-12]。Sachdev 等^[13]以脑梗死后患者为研究对象, 得出结论在校正了年龄、叶酸、维生素 B₁₂、肌酐水平后, 血浆 tHcy 水平与卒中后 3 个月患者认知功能, 特别是额叶执行功能和注意力有关。同许多其他脑血管病的危险因素一样, Hhcy 导致脑梗死后认知功能障碍的机制可能并非单纯依赖血管性损害这一单独途径。目前认为其影响认知的可能机制包括: (1) 血管损伤机制: Hhcy 可造成大动脉损害导致脑梗死, 而其促使小血管损伤所致的无症状脑梗死、脑白质变性也是引起认知能力损害的主要机制, 动物实验显示 Hhcy 小鼠的脑微血管床较正常明显稀疏^[14]; (2) 非血管性机制: Hhcy 能引起神经系统退行性变, 导致海马神经元死亡、海马萎缩^[15], 实验发现 Hhcy 对神经元有直接或间接毒性作用 (可增强 β_2 淀粉样蛋白的神经毒性作用), 从而可能直接或间接导致认知功能障碍^[16]。上述两种途径均可能使患者的记忆力及其他认知功能受损, 进而导致认知功能障碍的发生或促进其发展, 这提示对 Hhcy 进行药物干预有可能达到防治认知功能障碍或延缓病情进展的目的。

Nilsson 等^[17]对 33 名痴呆患者进行口服叶酸、维生素 B₁₂ 的治疗, 发现其中 17 名 Hhcy 患者 MMSE 评分改善。VISP 试验随访 2 年, 得出的结论为 MMSE 评分在 B 组维生素干预前后比较无明显差异, 其原因可能与患者治疗前病情较轻和血浆 tHcy 水平较低有关^[18]。维生素预防脑梗死试验^[19]研究发现, 在自选的临床队列中, 以既往有脑梗死或短暂性脑缺血发作 (TIA) 的没有认知障碍患者为研究对象, 每日补充叶酸、维生素 B₆ 和维生素 B₁₂ 能够降低平均 tHcy 水平, 但是在中位 2.8 年的随访中对认知障碍或认知下降 (以 MMSE 测定) 的发病

率都没有影响。

本研究以 MMSE 评分为缺血性脑梗死患者认知功能的评价指标, 以 MMSE 评分较基线状态下降 ≥ 2 分为认知功能进行性下降的标志, 观察脑梗死发生时尚未出现明显痴呆的患者在发病后 2 年内认知功能的动态改变和进行性认知功能下降的出现情况。复合 B 族维生素治疗组与对照组脑梗死后 MMSE 评分均有随着随访时间的延长而逐渐下降的趋势, 且脑梗死发病后认知功能进行性下降的病例主要发生在发病后 3 个月之内。随访 0.5~18 个月时治疗组 MMSE 评分高于对照组, 两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示复合 B 族维生素干预可能有助于减缓脑梗死后近期智能功能状态的衰退。血浆 tHcy 水平下降明显 ($\geq 3 \mu\text{mol/L}$) 的患者随访终末时认知功能状态优于对照组。MMSE 评分与治疗前比较下降 ≥ 2 分病例的发生低于对照组, 上述总体不良事件的发生也低于对照组。提示多种 B 族维生素的干预使血浆 tHcy 水平下降明显的患者获益更多, 可能减少认知功能进行性下降, 有利于患者的预后。但在随访 2 年终点时, MMSE 评分和认知功能进行性下降的患者比例两组间均无统计学差异。本研究未能证实对 Hhcy 的脑梗死患者进行复合 B 族维生素干预有利于患者认知功能的改善或减少脑梗死后进行性认知功能下降的发生, 可能与我们的研究对象治疗前 MMSE 评分较高或随访时间较短有关, 如果选择治疗前认知功能障碍较严重的患者作为观察对象, 并随访足够长时间, 可能会得出不同结论。

参考文献

- [1] Li Z, Sun L, Zhang H, *et al.* Elevated plasma homocysteine was associated with hemorrhagic and ischemic stroke, but methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism was a risk factor for thrombotic stroke: a multicenter case-control study in China [J]. *Stroke*, 2003, 34(9): 2085-2090.
- [2] Miller J W, Green R, Ramos M I, *et al.* Homocysteine and cognitive function in the Sacramento Area Latino study on aging [J]. *Am J Clin Nutr*, 2003, 78(3): 441-447.
- [3] 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.
- [4] Fekih-Mrissa N, Mrad M, Klai S, *et al.* Methylenetetrahydrofolate reductase (C677T and A1298C) polymorphisms, hyperhomocysteinemia, and ischemic

- stroke in Tunisian Patients [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(4): 465-469.
- [5] Goldstein L B, Bushnell C D, Adams R J, *et al*. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2011, 42(2): 517-584.
- [6] Furie K L, Kasner S E, Adams R J, *et al*. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association [J]. *Stroke*, 2011, 42: 227-276.
- [7] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组缺血性卒中二级预防指南撰写组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2010 [J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 154-160.
- [8] 中华医学会神经病学分会. 中国脑血管病防治指南(试行版) [S]. 2005: 81-84.
- [9] American Society of Human Genetics/American College of Medical Genetics Test and Technology Transfer Committee Working Group. ASHG/ACMG statement: measurement and use of total plasma homocysteine [J]. *Am J Hum Genet*, 1998, 63(5): 1541-1543.
- [10] Folstein M F, Folstein S E, McHugh P R. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician [J]. *J Psychiatr Res*, 1975, 12(3): 189-198.
- [11] Eussen S J, de Groot L C, Joosten L W, *et al*. Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 84(2): 361-370.
- [12] Haan M N, Miller J W, Aiello A E, *et al*. Homocysteine, B vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: results from the Sacramento Area Latino study on aging [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85(2): 511-517.
- [13] Sachdev P S, Valenzuela M J, 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] Troen A M, Shea-Budgell M, Shukitt-Hale B, *et al*. B-vitamin deficiency causes hyperhomocysteinemia and vascular cognitive impairment in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(34): 12474-12479.
- [15] den Heijer T, Vermeer S E, Clarke R, *et al*. Homocysteine and brain atrophy on MRI of non-demented elderly [J]. *Brain*, 2003, 126(Pt 1): 170-175.
- [16] Selley M L. Homocysteine increases the production of asymmetric dimethylarginine in cultured neurons [J]. *J Neurosci Res*, 2004, 77(1): 90-93.
- [17] Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Improvement of cognitive functions after cobalamin/folate supplementation in elderly patients with dementia and elevated plasma homocysteine [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2001, 16(6): 609-614.
- [18] Toole J F, Malinow M R, Chambless L E, *et al*. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2004, 291(5): 565-575.
- [19] VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the vitamins to prevent stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(9): 855-865.