

叶酸联合甲钴胺对脑小血管病合并高同型半胱氨酸血症患者认知功能的影响*

傅朝晖, 吴娟[△], 陈登容

(重庆市第三人民医院老年科 400014)

摘要:目的 观察叶酸联合甲钴胺治疗对脑小血管病(SVD)合并血浆高同型半胱氨酸血症(Hcy)患者认知功能的影响,探讨干预 Hcy 对血管性轻度认知功能障碍(VMCI)的改善作用。方法 筛选 84 例 SVD 所致 VMCI 患者,患者同时合并 Hcy,入选者均完善神经心理评估,并分为联合治疗组与常规治疗组,两组均接受常规治疗 6 个月,联合治疗组同时接受 6 个月的叶酸联合甲钴胺治疗,观察两组患者治疗前及治疗后 3、6 个月的 Hcy 水平、叶酸、维生素 B₁₂ 及阿尔茨海默病评价量表-认知分量表(ADAS-cog)评分变化。结果 联合治疗组血浆 Hcy 随时间增加逐渐降低,而叶酸、维生素 B₁₂ 水平逐渐上升组内治疗 3、6 个月后,血浆 Hcy、叶酸、维生素 B₁₂ 水平与治疗前及常规治疗组同时点比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。联合治疗组治疗后 ADAS-cog 评分较治疗前有所降低,3 个月时组内比较差异无统计学意义($P > 0.05$),6 个月时 ADAS-cog 评分组内比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。常规治疗组治疗后 ADAS-cog 评分较治疗前有所升高,但 3 个月及 6 个月组内比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。联合治疗组与常规治疗组 ADAS-cog 评分在治疗 3 个月时差异无统计学意义($P > 0.05$),在治疗 6 个月时,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 叶酸联合甲钴胺治疗可降低血浆 Hcy 水平,干预 Hcy 对改善 VMCI 患者的认知功能可能有益。

关键词:血管疾病;血管性轻度认知损害;高同型半胱氨酸;叶酸;甲钴胺

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.09.011

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)09-1055-03

The efficacy of folic acid combined with mecobalamine for the treatment of mild cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease and hyperhomocysteinemia*

Fu Zhaohui, Wu Juan[△], Chen Dengrong

(Department of Geriatrics, the Third People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400014, China)

Abstract: Objective To observe the efficacy of folic acid combined with mecobalamine for the treatment of vascular mild cognitive impairment (VMCI) in patients with cerebral small vessel disease (SVD) and hyperhomocysteinemia(Hcy). **Methods** A total of 84 VMCI patients with cerebral small vessel disease and Hcy were randomly divided into combination group and control group. Two groups received conventional therapy for 6 months. Besides, the combination group received folic acid combined with mecobalamin. The level of plasma Hcy and ADAS-cog score were observed before and after 3 months and 6 months treatment. **Results** After treatment, plasma Hcy significantly lower in the combination group ($P < 0.01$), whereas it did not show any improvement in the control group. ADAS-cog scores in combination group decreased compared with that of before treatment, but there was no statistically significant difference after 3 months treatment ($P > 0.05$). However, after 6 months treatment, the ADAS-cog scores decreased obviously than that in the before treatment group ($P < 0.05$). ADAS-cog scores in control group increased compared with before treatment, but there was no statistically significant difference in after treatment ($P > 0.05$). After 3 months treatment, there was no significant difference on ADAS-cog score between combination group and control group ($P > 0.05$), however, there had significant difference between the two groups after 6 months treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** The level of plasma Hcy could be reduced by adding folic acid and mecobalamin. Treatment of hyperhomocysteinemia may delay the progression of vascular cognitive impairment which caused by cerebral small vessel disease.

Key words: vascular diseases; vascular mild cognitive impairment; hyperhomocysteine; folic acid; mecobalamin

血管性轻度认知障碍(vascular mild cognitive impairment, VMCI)是血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)的早期阶段,也是早期干预治疗、延缓病程、改善预后的重要时期^[1]。脑小血管病(cerebral small vessel disease, SVD)是 VCI 的重要原因,大量研究证实高同型半胱氨酸血症(Hyperhomocysteine, Hcy)是 SVD 的独立危险因素,并与认知障碍程度密切相关^[2]。Hcy 可通过神经毒性及对血管的损害导致认知功能障碍的发生、发展。在 VCI 各种危险因素中, Hcy 是可以有效干预的一种。本研究以 SVD 所致 VMCI 的患者为

研究对象,通过干预其血浆 Hcy 水平,观察纠正 Hcy 对 VMCI 的意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 参照我国《血管性认知障碍诊治指南》及 Marta 推荐的标准^[1,3],选择 2011 年 3 月至 2012 年 9 月本科就诊的 SVD 所致 VMCI 患者 84 例,入选患者同时合并 Hcy,其中男 47 例,女 37 例。所有入选病例均征得患者本人或者家属同意并签署知情同意书。入选者均完成头颅磁共振成像(MRI)(T1WI、T2WI、FLAIR),证实皮质下白质、基底节区多

* 基金项目:重庆市卫生局科技计划项目(2012-2-222)。 作者简介:傅朝晖(1969—),副主任医师,本科,主要从事老年医学研究。 △

发腔隙性脑梗死和(或)广泛白质病变。神经心理学测评采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、临床痴呆程度量表(CDR)、日常生活能力量表(ADL)、Hamilton 抑郁量表,患者于治疗前后均采用阿尔茨海默病评价量表-认知分量表(ADAS-cog)进行认知测评。纳入标准:(1)年龄大于或等于 55 岁,中学以上文化程度;(2)主诉或知情者报告有认知障碍;(3)MoCA 总分小于 26 分,ADL 正常或轻度损害(14~22 分),CDR 评分 0.5 分,Hamilton 抑郁量表评分小于 7 分;(4)头颅 MRI 证实皮质下白质、基底节区多发腔隙性脑梗死和(或)广泛白质病变;(5)血浆 Hcy 水平大于或等于 15.4 $\mu\text{mol/L}$ 。排除标准:(1)有明确病因如炎症、肿瘤、中毒所致白质病变;(2)皮质或皮质下混合病灶、皮质下非腔隙性梗死病灶、出血性病灶;(3)有明确的其他病因所致认知障碍如阿尔茨海默病、帕金森病、正常颅压脑积水;(4)乙醇或药物依赖者,合并严重心、肝、肾、造血系统及甲状腺疾病者;(5)服用改善认知及抗抑郁和抗精神病药物,2 周内使用过叶酸、维生素 B₆、维生素 B₁₂ 的患者;(6)有明显影响认知测试的视力、听力障碍者。详细询问入选者的病史,记录年龄、文化程度、吸烟、饮酒史,进行血液生化检查,包括常规检查及叶酸、维生素 B₁₂ 水平检测(采用化学发光免疫分析法)。按是否接受叶酸、甲钴胺干预治疗,VMCI 患者随机分为联合治疗组与常规治疗组,每组 42 例。两组患者在性别、年龄、文化程度、吸烟、饮酒比例、MoCA 评分、ADAS-cog 评分方面比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者的基线资料

项目	常规治疗组 (n=42)	联合治疗组 (n=42)	P
性别(女/男)	19/23	18/24	0.826
吸烟[n(%)]	9(21.43)	10(23.80)	0.794
饮酒[n(%)]	8(19.04)	9(21.43)	0.786
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	66.12 \pm 4.62	65.36 \pm 4.48	0.445
教育时间($\bar{x}\pm s$,年)	9.81 \pm 1.44	9.55 \pm 1.48	0.414
Hcy($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	26.07 \pm 2.14	26.30 \pm 2.44	0.656
叶酸($\bar{x}\pm s$,nmol/L)	13.60 \pm 2.23	14.56 \pm 2.17	0.050
维生素 B ₁₂ ($\bar{x}\pm s$,pmol/L)	280.65 \pm 86.47	266.56 \pm 85.75	0.456
MoCA($\bar{x}\pm s$,分)	22.02 \pm 1.75	21.36 \pm 1.71	0.081
ADAS-cog($\bar{x}\pm s$,分)	15.05 \pm 3.14	14.60 \pm 2.69	0.480

1.2 干预方法 两组 VMCI 患者根据基础疾病,均接受常规治疗,联合治疗组在此基础上加用叶酸(天津力生制药股份有限公司生产,国药准字 H12020215)5 mg,每天 3 次,甲钴胺(苏州卫材药业有限公司,国药准字 H20030812)500 μg ,每天 3 次,疗程 6 个月,分别于治疗后 3、6 个月再次测定两组患者血浆 Hcy、叶酸、维生素 B₁₂ 水平及 ADAS-cog 评分。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,同组治疗前后比较采用单因素方差分析。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后血浆 Hcy、叶酸、维生素 B₁₂ 水平变化情况 常规治疗组治疗后血浆 Hcy、叶酸、维生素 B₁₂ 水平与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。联合治疗组血浆 Hcy 随

时间增加逐渐降低,而叶酸、维生素 B₁₂ 水平逐渐上升,治疗 3、6 个月后,血浆 Hcy、叶酸、维生素 B₁₂ 水平与治疗前及常规治疗组同时点比较差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表 2 两组治疗前后血浆 Hcy、叶酸、维生素 B₁₂ 水平比较($\bar{x}\pm s$,n=42)

组别	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	叶酸 (nmol/L)	维生素 B ₁₂ (pmol/L)
常规治疗组			
治疗前	26.07 \pm 2.14	13.60 \pm 2.23	280.65 \pm 86.47
治疗 3 个月	25.93 \pm 3.78	12.92 \pm 2.16	261.14 \pm 68.05
治疗 6 个月	25.14 \pm 5.69	13.30 \pm 2.15	307.99 \pm 62.27
联合治疗组			
治疗前	26.30 \pm 2.44	14.56 \pm 2.17	266.56 \pm 85.75
治疗 3 个月	15.61 \pm 2.79 ^{ab}	19.21 \pm 3.29 ^{ab}	312.31 \pm 67.45 ^{ab}
治疗 6 个月	12.29 \pm 2.85 ^{ab}	22.84 \pm 4.31 ^{ab}	385.27 \pm 88.76 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与同组治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组同时时间点比较。

2.2 两组治疗前后 ADAS-cog 评分变化情况 两组治疗前 ADAS-cog 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。经叶酸、甲钴胺干预治疗后,联合治疗组 ADAS-cog 评分较治疗前有所降低,3 个月时组内比较差异无统计学意义($P>0.05$),6 个月时组内比较差异有统计学意义($P<0.05$)。常规治疗组 ADAS-cog 评分较治疗前有所升高,3、6 个月时组内比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。联合治疗组与常规治疗组 ADAS-cog 评分 3 个月差异无统计学意义($P>0.05$),治疗 6 个月时,差别有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组治疗前后 ADAS-cog 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
常规治疗组	42	15.05 \pm 3.14	15.69 \pm 2.60	16.31 \pm 2.36
联合治疗组	42	14.60 \pm 2.69	14.29 \pm 2.62	10.83 \pm 3.17 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与同组治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组同时时间点比较。

3 讨 论

SVD 是指颅内小血管病变引起的疾病,包括脑小动脉、微动脉、毛细血管及小静脉。SVD 起病隐匿,发病率高,其导致的认知功能障碍进展缓慢,影像学特点相对一致,多损害执行功能、注意力、记忆力、日常生活能力等,其中以执行功能损害最突出,是 VCI 的重要亚型,日益受到临床医师的重视。VMCI 被认为是 VCI 的前期阶段,在 VMCI 阶段及早诊断与干预意义重大^[4-5]。鉴于本研究筛选人群为早期的 VMCI 患者,作者选用了 VMCI 更敏感,同时涵盖了执行功能、空间功能测评项目的 MoCA 来作为入选人群的筛查量表^[6]。同时,患者存在多认知域损害,包括记忆损害,早期即可出现,应对 VMCI 进行全面的神经心理学评估^[7],结合本研究有药物干预前后的比较,选择 ADAS-cog 对 VMCI 患者干预前后进行评估。

SVD 的危险因素包括高龄、高血压、糖尿病、Hcy 等,其中对 Hcy 的作用近年有了深入的研究。Hcy 是体内蛋氨酸循环脱甲基后产生的一种含巯基的氨基酸,参与体内的能量代谢和多种甲基化反应,大量临床流行病学和实验室研究表明,Hcy 是脑血管病的独立危险因素,也是认知功能障碍的危险因素^[8]。Wright 等^[9]对血浆 Hcy 水平与脑白质疏松的相关性研究证明 Hcy 是白质损害的危险因素,与白质病变程度相关;

Ravaglia 等^[10]测试了 62 例健康老年人简易智能精神状态检查量表(MMSE)、语言能力、血浆 Hcy、叶酸以及维生素 B₁₂ 水平,发现 Hcy 水平与叶酸、维生素 B₁₂ 及 MMSE 呈负相关,Hcy 水平升高与语言能力下降相关,提示 Hcy 是早期认知功能障碍的标志。Hcy 对认知功能影响的机制尚不完全清楚,目前认为其对大脑的作用分为血管作用和神经毒性两大类,Hcy 影响脂质代谢、损伤血管内皮及凝血系统,从而引发血管性损害;Hcy 可引起钙超载及氧自由基的产生从而具有神经毒性,引起或促进认知功能障碍的发生、发展。

作者推测对 Hcy 进行药物干预可能会改善 SVD 患者认知功能或延缓其发展。叶酸、维生素 B₁₂ 是 Hcy 代谢的重要辅酶,补充叶酸、维生素 B₁₂ 可显著降低 Hcy 水平,Hcy 是 SVD 危险因素中,可以通过营养素的补充进行有效干预的一个因素^[11-12]。本研究中,VMCI 合并 Hcy 患者联合叶酸和甲钴胺干预治疗后,血浆叶酸、维生素 B₁₂ 水平上升,Hcy 水平明显下降,证实通过营养素的补充可以降低血浆 Hcy 水平。进一步的神经心理测试显示,叶酸联合甲钴胺干预治疗 6 个月后患者认知功能明显改善。本研究结果同丁建平等^[13]的研究结果一致,提示通过叶酸联合甲钴胺干预治疗 Hcy 改善 VMCI 患者认知功能,对防治 VMCI 患者发展为血管性痴呆可能有一定作用。

参考文献:

- [1] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组写作组. 血管性认知障碍诊治指南[J]. 中华神经科杂志,2011,44(2):142-148.
- [2] Frisoni GB, Galluzzi S, Bresciani L, et al. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features: clinical characteristics and outcome[J]. J Neurol,2002,249(10):1423-1432.
- [3] Grau-Olivares M, Arboix A. Mild cognitive impairment in stroke patients with ischemic cerebral small-vessel disease; a forerunner of vascular dementia[J]. Expert Rev

Neurother,2009,9(8):1201-1217.

- [4] Hänninen T, Hallikainen M, Tuomainen S, et al. Prevalence of mild cognitive impairment: a population-based study in elderly subjects[J]. Acta Neurol Scand,2002,106(3):148-154.
- [5] Bowler JV. Modern concept of vascular cognitive impairment[J]. Br Med Bull,2007,83(3):291-305.
- [6] 周华,高炳忠,邱晨红,等.蒙特利尔认知评估量表在血管性认知功能障碍中的应用[J].临床神经病学杂志,2010,23(3):221-223.
- [7] Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments[J]. Lancet Neurol,2008,7(3):246-255.
- [8] Herrmann W, Obeid R. Homocysteine: a biomarker in neurodegenerative diseases [J]. Clin Chem Lab Med,2011,49(3):435-441.
- [9] Wright CB, Paik MC, Brown TR, et al. Total homocysteine is associated with white matter hyperintensity volume[J]. Stroke,2005,36(6):1207-1211.
- [10] Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Homocysteine and cognitive performance in healthy elderly subjects [J]. Arch Gerontol Geriatr Suppl,2004,56(9):349-357.
- [11] Vogel T, Dali-Youcef N, Kaltenbach G, et al. Homocysteine, vitamin B₁₂, folate and cognitive functions: a systematic and critical review of the literature[J]. Int J Clin Pract,2009,63(7):1061-1067.
- [12] Perez L, Heim L, Sherzai A, et al. Nutrition and vascular dementia[J]. J Nutr Health Aging,2012,16(4):319-324.
- [13] 丁建平,孙文君,贾建平.合并高同型半胱氨酸血症的脑白质疏松患者轻度认知功能障碍的治疗[J].神经疾病与精神卫生,2011,11(5):455-456.

(收稿日期:2013-11-26 修回日期:2014-01-13)

(上接第 1054 页)

- et al. Programmed death ligand 2 in cancer-induced immune suppression [J]. Clin Dev Immunol,2012,2012:656340.
- [6] Hamanishi J, Mandai M, Iwasaki M, et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer [J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2007,104(9):3360-3365.
- [7] Messal N, Serriari NE, Pastor S, et al. PD-L2 is expressed on activated human T cells and regulates their function [J]. Mol Immunol,2011,48(15/16):2214-2219.
- [8] Blank C, Mackensen A. Contribution of the PD-L1/PD-1 pathway to T-cell exhaustion: an update on implications for chronic infections and tumor evasion[J]. Cancer Immunol Immunother,2007,56(5):739-745.
- [9] Butte MJ, Keir ME et al. Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses [J]. Immunity,2007,27(1):111-122.

- [10] 王渝琦,徐光旭,耿卫朴,等.人子宫颈癌 PD-L1 的表达及其与肿瘤内浸润 T 细胞的相关性研究[J].第三军医大学学报,2010,32(11):1173-1175.
- [11] Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, et al. CTLA-4 and PD-1 Receptors Inhibit T-Cell Activation by Distinct Mechanisms[J]. Mol Cell Biol,2005,25(21):9543-9553.
- [12] Wang SF, Fouquet S, Chapon M, et al. Early T cell signaling is reversibly altered in PD-1+ T lymphocytes infiltrating human tumors[J]. PLoS One,2011,6(3):e17621.
- [13] Riley JL. PD-1 signaling in primary T cells [J]. Immunol Rev,2009,229(1):114-125.
- [14] Breton G, Yassine-Diab B, Cohn L, et al. siRNA knock-down of PD-L1 and PD-L2 in monocyte-derived dendritic cells only modestly improves proliferative responses to Gag by CD8(+) T cells from HIV-1-infected individuals [J]. J Clin Immunol,2009,29(5):637-645.

(收稿日期:2013-10-18 修回日期:2013-12-09)