

血浆同型半胱氨酸与急性脑梗死后认知功能障碍的相关性研究

叶心国, 李 景, 李 涛

[摘要] **目的:**探讨血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平对急性脑梗死后认知功能障碍的影响。**方法:**连续纳入急性脑梗死患者 228 例,根据蒙特利尔认知评估量表的评估结果分为无认知障碍组和认知障碍组,对 2 组患者认知功能损害的潜在影响因素进行单因素分析,对有统计学意义的指标进行多元 logistic 回归分析,并依据 Hcy 水平进行脑梗死后认知功能障碍的相对危险度评价。**结果:**logistic 回归分析显示,年龄、接受高等教育、糖尿病和 Hcy 水平均是脑梗死后认知功能障碍的影响因素(*OR* 值分别为 0.94、1.21、1.86、2.35)。认知功能障碍组患者血浆 Hcy 水平为 $(14.87 \pm 5.85) \mu\text{mol/L}$,明显高于无认知障碍组的 $(12.78 \pm 5.68) \mu\text{mol/L}$ ($P < 0.01$);高 Hcy 血症患者脑梗死后认知功能障碍发生率高于非高 Hcy 血症患者($P < 0.05$),相对危险度为 1.92,95% *CI* 为 1.125 ~ 3.289。**结论:**Hcy 水平是急性脑梗死后认知功能障碍的重要影响因素,高 Hcy 血症患者脑梗死后认知功能障碍的风险增高。

[关键词] 脑梗死;同型半胱氨酸;认知功能障碍

[中图分类号] R 743.33 **[文献标志码]** A **DOI:**10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.11.018

The relationship study between plasma homocysteine and cognitive impairment in patients with acute cerebral infarction

YE Xin-guo, LI Jing, LI Tao

(Department of Neurology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan Hubei 430060, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of the level of plasma homocysteine (Hcy) on the cognitive impairment after acute cerebral infarction. **Methods:** A total of 228 consecutive patients with acute cerebral infarction were enrolled and divided into the non-cognitive impairment group and cognitive impairment group according to the Montreal cognitive assessment. The potential risk factors of the cognitive impairment in two groups were analyzed using univariate analysis method, the significant indicators of which was analyzed using logistic regression analysis method, and the relative risk degree of the cognitive impairment after cerebral infarction was assessed by the level of plasma Hcy. **Results:** Logistic regression analysis showed that the age, education level, diabetes and Hcy level (the *OR* value for 0.94, 1.21, 1.86 and 2.35) were the independent influence factors of cognitive impairment after acute cerebral infarction. The level of Hcy in cognitive impairment group [$(14.87 \pm 5.85) \mu\text{mol/L}$] was significantly higher than that in non-cognitive impairment group [$(12.78 \pm 5.68) \mu\text{mol/L}$] ($P < 0.01$). The incidence rate of the cognitive impairment in patients with hyperhomocysteinemia was higher than that in patients without hyperhomocysteinemia, and the relative risk degree and 95% *CI* value of patients with hyperhomocysteinemia to those without hyperhomocysteinemia were 1.92, and 1.125 to 3.289, respectively. **Conclusions:** Plasma Hcy is the important influence factor of cognitive impairment after acute cerebral infarction. Hyperuricemia increases the risk of the cognitive impairment in cerebral infarction patients.

[Key words] cerebral infarction; homocysteine; cognitive impairment

认知功能障碍是脑梗死后患者常见的并发症之一,影响患者适应社会能力和身心健康,也给患者的工作能力和生活质量带来不利影响,为社会和家庭带来沉重负担。早期发现脑梗死后认知功能障碍,判断其可能的影响因素,并进行早期干预具有重要意义。本研究通过检测急性脑梗死患者血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平,探讨患者急性脑梗死后认知功能障碍与 Hcy 水平的相关性,并分析影响患者急性脑梗死后认知功能障碍的影响因素,以

期为临床诊治提供依据。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2015 年 10 月我科住院治疗的急性脑梗死患者 228 例,其中男 128 例,女 100 例;年龄 46 ~ 78 岁。纳入标准:(1)符合第四届全国脑血管病会议拟定的急性脑梗死诊断标准,并均经头颅 CT 和/或 MRI 证实;(2)首次发病,病程 < 1 周,年龄 > 45 岁;(3)患者意识清楚,能配合检查。排除标准:(1)发病前已存在或疑有认知功能障碍;(2)抑郁症、焦虑症或精神病史;(3)严重语言或视听障碍;(4)合并心肌梗死、严重肝肾疾

[收稿日期] 2016-02-28

[作者单位] 武汉大学人民医院 神经内科,湖北 武汉 430060

[作者简介] 叶心国(1967 -),男,博士,副主任医师。

病、恶性肿瘤及血液及免疫系统疾病。本研究经我院伦理委员会批准,并获所有受试者知情同意。

1.2 方法 详细记录患者年龄、性别、受教育程度及是否存在高血压、糖尿病和血脂紊乱等基础资料。所有患者清晨空腹抽取肘静脉血,送检血糖、三酰甘油、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、叶酸、维生素 B₁₂ (VitB₁₂) 和 Hcy 等。血浆 Hcy 水平的测定采取高效液相色谱法,血浆叶酸和 VitB₁₂ 等水平的测定采取酶联免疫分析法,操作严格按照说明书操作。患者认知功能评价采用蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 中文版,于入院 2 周时进行评定,由专门培训的神经科医生完成资料收集及评定,受试者及家属共同参与调查或评定过程。并按照 MoCA 评分结果将 228 例患者分为有认知功能障碍组 136 例 (59.65%) 和无认知功能障碍组 92 例 (40.35%)。

1.3 评价指标 以血浆 Hcy 水平 5~15 μmol/L 为正常, >15 μmol/L 为高 Hcy 血症。高密度脂蛋白 <40 mg/dL、低密度脂蛋白 ≥140 mg/dL 或三酰甘

油 >150 mg/dL, 认为患者存在脂代谢紊乱^[1]。MoCA 量表总分范围 0~30 分,若受试者受教育年限 ≤12 年,为了校正受教育程度的偏倚,在测试结果上加 1 分; ≥26 分为正常。

1.4 统计学方法 采用 *t* (或 *t'*) 检验、 χ^2 检验和多元 logistic 回归分析。

2 结果

2.1 2 组患者一般资料及相关生化指标比较 2 组患者性别、高血压、脂代谢紊乱和叶酸、VitB₁₂ 水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 而 2 组年龄、接受高等教育、糖尿病和 Hcy 水平差异均有统计学意义 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$) (见表 1)。

2.2 脑梗死后认知功能障碍的多因素 logistic 回归分析 将年龄、接受高等教育、糖尿病和 Hcy 水平纳入多元 logistic 回归分析,其中 Hcy 水平的回归系数数值最大 (0.45), OR 值最高 (2.35) (见表 2)。

表 1 2 组患者一般资料及相关生化指标比较

分组	<i>n</i>	男	女	年龄/岁	接受 高等教育	高血压	糖尿病	脂代谢 紊乱	叶酸/ (μg/L)	VitB ₁₂ / (ng/L)	Hcy/ (μmol/L)	MoCA 评分/分
无认知功能障碍组	92	50	42	62.5 ± 11.5	34	55	25	59	12.2 ± 2.18	587 ± 152	12.7 ± 5.68	27.2 ± 1.83
认知功能障碍组	136	78	58	65.6 ± 10.9	30	86	65	95	11.8 ± 2.64	550 ± 183	14.87 ± 5.85	23.3 ± 2.64
<i>t</i>	—	0.20 ^Δ	2.06	6.03 ^Δ	0.28 ^Δ	9.77 ^Δ	0.82 ^Δ	1.05	1.60	2.68	13.11*	
<i>P</i>	—	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	

Δ 示 χ^2 值; * 示 *t'* 值

表 2 脑梗死后认知功能障碍患者相关因素的多元 logistic 回归分析

影响因素	β	SE	Wald	OR	OR 95% CI
年龄	0.17	0.19	3.98	0.94	0.863 ~ 1.084
接受高等教育	-0.24	0.27	3.87	1.21	1.083 ~ 1.352
糖尿病	0.36	0.48	4.52	1.86	1.532 ~ 2.152
Hcy	0.45	0.76	7.32	2.35	2.134 ~ 2.573

表 3 高 Hcy 血症和非高 Hcy 血症患者发生脑梗死后认知功能障碍情况比较 (*n*)

分组	<i>n</i>	无认知障碍	认知障碍	χ^2	<i>P</i>
高同型半胱氨酸组	126	42	84		
非同型半胱氨酸组	102	50	52	5.763	<0.05
合计	228	92	136		

2.3 高 Hcy 血症与非高 Hcy 血症患者脑梗死后认知功能障碍的危险度比较 本组中高 Hcy 患者占 55.26%。高 Hcy 血症患者脑梗死后认知功能障碍发生率高于非高 Hcy 血症患者 ($P < 0.05$), 相对危险度为 1.92, 95% CI 为 1.125 ~ 3.289 (见表 3)。

3 讨论

脑梗死患者合并认知功能障碍是常见的临床症状,其认知功能障碍发生率较高,严重影响患者日常生活,降低患者的生活质量。研究^[2]表明,氧化应激损伤是认知功能损害的重要原因之一,病理状态下

氧自由基产生过多,损伤生物膜及线粒体,造成细胞能量不足,神经元变性、坏死,导致患者认知功能损害。老龄、吸烟、酗酒、接受高等教育、脂代谢紊乱、高血压、糖尿病、血尿酸水平、心房纤颤、影响认知功能的相关脑功能区梗死均是认知障碍的潜在影响因素^[3]。本组患者脑梗死后认知功能障碍的发生率为 59.65%,提示脑梗死后发生认知功能障碍的风险较高。

有研究^[4-6]显示,脑梗死患者血浆 Hcy 水平与脑梗死后认知功能损害呈高度负相关,高 Hcy 血症亦是引起血管性认知功能障碍的危险因素。Hcy 是一种含巯基的氨基酸,是体内蛋氨酸循环脱甲基后

的衍生物,参与体内的能量代谢和多种甲基化反应。任何相关生物酶的缺陷,关键的辅助因子及酶作用底物的缺乏均可引起 Hcy 在体内蓄积,形成高 Hcy 血症。Hcy 可促进氧自由基和过氧化氢生成,引起血管内皮损伤及动脉平滑肌细胞增生,激活血小板黏附和聚集,导致患者动脉硬化和栓塞^[7]。高 Hcy 血症与冠状动脉粥样硬化性心脏病、弥漫性动脉硬化等关系密切,同时也是脑血管病、血管性痴呆的独立危险因素^[8-9]。本组中高 Hcy 血症患者占 55.26%。

SCHAFFER 等^[10]基于人群的前瞻性筛查发现 Hcy 水平增高与脑室周围白质的损害程度和皮质白质损害的范围显著相关,提示高 Hcy 血症可以通过促进脑动脉粥样硬化影响认知功能。KRUMAN 等^[11]研究发现,高 Hcy 血症可能通过引起脑内微小动脉硬化和神经细胞毒性作用,诱导海马神经元凋亡,损害海马神经元的 DNA 修复及增加神经元对 β 淀粉样蛋白毒性的敏感性,致患者认知功能减退。本研究结果显示,认知功能障碍组患者年龄、接受高等教育、糖尿病和 Hcy 水平与无认知功能障碍组差异均有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$),且 logistic 回归分析显示,年龄、接受高等教育程度、糖尿病和 Hcy 水平均为脑梗死后认知功能障碍的影响因素,但 Hcy 水平的回归系数最大($\beta = 0.45$),OR 值为 2.35,提示 Hcy 水平在脑梗死后认知功能障碍中起到重要作用。

综上所述,Hcy 是急性脑梗死后认知功能障碍的重要影响因素,高 Hcy 血症患者脑梗死后认知功能障碍的风险明显增高,因此,对脑梗死患者进行 Hcy 水平筛查,有助于早期预测和发现认知功能障碍,为早期干预治疗提供依据。

[参 考 文 献]

- [1] TERAMOTO T, SASAKI J, ISHIBASHI S, *et al.* Diagnostic criteria for dyslipidemia [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2013, 20(8):655.
- [2] ANSARI R, MAHTA A, MALLACK E, *et al.* Hyperhomocysteinemia and neurologic disorders: a review [J]. *J Clin Neurol*, 2014, 10(4):281.
- [3] 任剑羽,牛秀茹,孙佳,等.非痴呆型血管性认知功能障碍的研究进展[J].*中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 12(3):207.
- [4] SLAWEK J, ROSZMANN A, ROBOWSKI P, *et al.* The impact of MRI white matter hyperintensities on dementia in Parkinson's disease in relation to the homocysteine level and other vascular risk factors [J]. *Neurodegener Dis*, 2013, 12(1):1.
- [5] KIM G, KIM H, KIM KN, *et al.* Relationship of cognitive function with B vitamin status, homocysteine, and tissue factor pathway inhibitor in cognitively impaired elderly: a cross-sectional survey [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33(3):853.
- [6] 何奕涛,郭毅.急性脑梗死后认知功能障碍与血同型半胱氨酸的相关性[J].*广东医学*, 2015, 36(11):1678.
- [7] 许媛媛,冯敏,朱芳芳,等.脑梗死与血 Hcy 及颈动脉粥样硬化的相关性探讨[J].*中华全科医学*, 2013, 11(3):373.
- [8] RAPONI G, TEGGI R, GATTI O, *et al.* Postural control in patients after a recent vestibular neuritis with hyperhomocysteinemia [J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 65(2):146.
- [9] 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.
- [10] SCHAFFER JH, GLASS TA, BOLLA KL. Homocysteine and cognitive function a population-based study of older adults [J]. *J AM Geriatr Soc*, 2005, 53(3):381.
- [11] KRUMAN II, KUMARAVEL TS, LOHANI A, *et al.* folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimers's disease [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(5):1752.

(本文编辑 卢玉清)

(上接第 1461 页)

[参 考 文 献]

- [1] VAIDYA HB, GOYAL RK. Glucagon like peptides-1 modulators as newer target for diabetes [J]. *Curr Drug Targets*, 2008, 9(10):911.
- [2] 骆天红,郑以漫.胰升糖素样肽 1 对胰岛 β 细胞作用的研究进展 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2008, 24(6):1006.
- [3] 李景兰. β_2 -MG、IgG、GAL 检测与 2 型糖尿病肾病的关系 [J]. *中国医学创新*, 2010, 7(3):129.
- [4] 李永航,朱世滨,高政南.胰岛素类似物在 2 型糖尿病腹部手术患者围手术期的应用 [J]. *中国医学创新*, 2010, 7(1):34.
- [5] XU Y, WANG LM, HE J, *et al.* Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. *JAMA*, 2013, 310(9):948.
- [6] OSBORN CY, CAVANAUGH K, WALLSTON KA, *et al.* Self-efficacy links health literacy and numeracy to glycemic control [J]. *J Health Commun*, 2010, 15(Suppl 2):146.
- [7] WANG W, FU CW, PAN CY, *et al.* How do type 2 diabetes mellitus-related chronic complications impact direct medical cost in four major cities of urban China? [J]. *Value Health*, 2009, 12(6):923.
- [8] ANDERSON KN, SCHWAB RB, MARTINEZ ME, *et al.* Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 144(1):1.
- [9] MCPHERSON ML, SMITH SW, POWERS A, *et al.* Association between diabetes patients' knowledge about medications and their blood glucose control [J]. *Res Social Adm Pharm*, 2014, 4(1):37.
- [10] DUARTE PM, BEZERRA JP, MIRANDA TS, *et al.* Local levels of inflammatory mediators in uncontrolled type 2 diabetic subjects with chronic periodontitis [J]. *J Clin Periodontology*, 2014, 41(1):11.

(本文编辑 卢玉清)