

叶酸联合维生素 B₁₂ 对高血压合并脑卒中伴轻度认知障碍患者相关指标的影响

张 芬*, 马洪颖, 郭秀婷, 张 鹤[#](唐山市工人医院, 河北唐山 063000)

中图分类号 R473.74 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)33-4661-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.33.20

摘要 目的:探讨叶酸联合维生素 B₁₂ 对高血压合并脑卒中伴轻度认知障碍患者相关指标的影响。方法:选择高血压合并脑卒中伴轻度认知障碍患者 80 例为观察组,另选择 20 名健康自愿者为健康对照组。观察组患者给予加强型匀浆膳 300~500 ml,口服,每日 3 次+叶酸片 5 mg,口服,每日 3 次+维生素 B₁₂ 片 25 μg,口服,每日 3 次。连续用药 2 个月,不能自行服用者鼻饲给予。观察所有患者治疗前后简易精神状态量表(MMSE)评分、叶酸、维生素 B₁₂、Hcy 水平,并与健康对照组进行比较,记录所有患者的不良反应发生情况。结果:治疗后,观察组患者 MMSE 评分、叶酸、维生素 B₁₂ 水平均显著高于同组治疗前,但低于健康对照组;Hcy 显著低于同组治疗前,但高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者不良反应发生率为 5.00%,均未见严重不良反应发生。结论:叶酸联合维生素 B₁₂ 可降低高血压合并脑卒中伴轻度认知障碍患者的认知障碍程度与 Hcy 水平,安全性较好。

关键词 高血压;脑卒中;认知障碍;叶酸;维生素 B₁₂;同型半胱氨酸

Effects of Folic Acid Combined with Vitamin B₁₂ on Related Indicators of Patients with Hypertension, Cerebral Stroke and Vascular Cognitive Impairment

ZHANG Fen, MA Hong-ying, GUO Xiu-ting, ZHANG Ge (Tangshan Workers' Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the effects of folic acid combined with vitamin B₁₂ on the vascular cognitive impairment (VCI) and homocysteine (Hcy) of patients with hypertension and cerebral stroke. METHODS: 80 VCI patients with hypertension and cerebral stroke were regarded as observation group, and another 20 healthy volunteers were regarded as healthy control group. Observation group was treated with enhanced homogenized meal 300-500 ml, 3 times a day+Folic acid tablet 5 mg, 3 times a day+Vitamin B₁₂ tablet 25 μg, 3 times a day. Observation groups were treated for continuous 2 months with no nasal administration by themselves. The Mini-Mental State Examination (MMSE) score, the level of folic acid, vitamin B₁₂ and Hcy before and after treatment were observed and compared with healthy control group, and the incidence of adverse reactions was recorded. RESULTS: After treatment, MMSE score, the level of folic acid, vitamin B₁₂ in observation group were significantly higher than before and lower than healthy control group, the level of Hcy was significantly lower than before and higher than healthy control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions was 5.00%. There were no serious adverse reactions. CONCLUSIONS: Folic acid combined with vitamin B₁₂ can reduce the cognitive impairment degree of patients with hypertension, cerebral stroke and vascular cognitive impairment and level of Hcy, with good safety.

KEYWORDS Hypertension; Cerebral stroke; Cognitive impairment; Folic acid; Vitamin B₁₂; Homocysteine

- [3] 曹晏昉, 蔡危威, 张丽莉, 等. 黄连素联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的临床观察[J]. 现代预防医学, 2012, 39(18): 4 885.
- [4] 戴梦昭. 维格列汀联用二甲双胍治疗 2 型糖尿病疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2013, 16(29): 2 714.
- [5] Schwenger KJ, Allard JP. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(7): 1 712.
- [6] 郭建平, 徐向静. 盐酸二甲双胍治疗老年 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(7): 1 948.
- [7] Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease: what the clinician needs to know[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(36): 12 956.
- [8] 宋秀霞, 姜涛, 慷慨, 等. DPP-4 抑制剂联合二甲双胍治疗初发 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝疗效观察[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(2): 215.
- [9] 徐艳文. 六味地黄丸联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病伴肥胖的临床观察[J]. 中国药房, 2015, 26(15): 2 077.
- [10] 熊艳, 滕云杰, 殷小红, 等. 利格列汀联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(3): 190.

* 主管护师。研究方向: 神经内科。电话: 0315-2044019。E-mail: zhangfen19720322@163.com

[#] 通信作者: 主治医师, 硕士。研究方向: 风湿免疫疾病及老年病。电话: 0315-2370317。E-mail: zhange.1@163.com

(收稿日期: 2015-06-26 修回日期: 2015-09-21)

(编辑: 陈 宏)

脑卒中又称脑中风,是一种由脑血管循环障碍引起的突发疾病,分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中(VD);常见类型有短暂性脑缺血发作、高血压性脑出血、血管性痴呆、高血压性蛛网膜下腔出血、高血压性脑梗死,临床常表现为突然感觉或运动障碍后进展为一时性或永久性神经功能缺损。高血压是引起脑卒中的最重要因素。据统计,约70%~80%的脑卒中患者伴有高血压病史。我国是脑卒中的高发地区,每年约200万人突发脑卒中,不仅严重影响患者身心健康,也造成了巨大的社会负担^[1]。现代研究认为,高同型半胱氨酸(Hcy)血症与高血压脑卒中关系密切^[2]。叶酸和维生素B₁₂均为Hcy代谢的辅酶,二者的缺失可导致体内高Hcy血症发生,增加脑卒中的风险,从而影响预后^[3]。为此,在本研究中笔者探讨了叶酸联合维生素B₁₂对高血压合并脑卒中伴轻度认知障碍(VCI)患者认知功能及Hcy水平等相关指标的影响,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2012年4月—2013年3月我院收治的高血压合并脑卒中伴轻度VCI患者80例作为观察组,其中男性39例,女性41例,年龄(68.53±8.36)岁。纳入标准:(1)经颅脑计算机断层摄影术或核磁共振成像诊断为缺血性脑卒中或出血性脑卒中;(2)符合世界卫生组织(WHO)高血压的诊断标准,即收缩压≥140 mm Hg和(或)舒张压≥90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa);(3)轻度VCI:患者主观或客观有认知功能损伤,有效记忆能力减退时间大于3个月,韦氏记忆商大于60分且小于79分,简易精神状态量表(MMSE)总评分≤26分,生活自主能力降低。排除标准^[2]:(1)其他原因引起的认知功能障碍,包括癫痫、精神失调等;(2)伴有严重心、肝、肾功能不全或其他严重疾病;(3)入院前2周内服用过降压药。另同期选择20名健康老年自愿者为健康对照组,其中男性9例,女性11例,年龄(70.42±10.35)岁。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者或其家属及健康自愿者均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

所有患者给予加强型匀浆膳300~500 ml,口服,每日3次+叶酸片(华北制药股份有限公司,规格:5 mg/片)5 mg,口服,每日3次+维生素B₁₂片(山西云鹏制药有限公司,规格:25 μg/片)25 μg,口服,每日3次。连续用药2个月,不能自行服用者鼻饲给予。

1.3 观察指标

观察所有患者治疗前后MMSE评分、叶酸、维生素B₁₂、Hcy水平,并与健康对照组进行比较,记录所有患者的不良反应发生情况。MMSE评分包括定向能力(总分10分),记忆能力(总分3分),注意能力和计算能力(总分5分),回忆能力(总

分3分),语言能力(总分9分)。MMSE评分越低,表示认知功能越差。采用荧光偏振免疫分析技术(美国Abbott公司快速免疫分析系统及相关试剂)测定Hcy水平。采用Elecys1010型分析仪(瑞士Roche公司及相关试剂)测定叶酸、维生素B₁₂水平。

1.4 统计学方法

采用SPSS 18.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与健康对照组治疗前后MMSE评分比较

治疗后,观察组患者MMSE评分均显著高于同组治疗前,但低于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),详见表1。

表1 观察组与健康对照组治疗前后MMSE评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

指标	观察组(n=80)		健康对照组(n=20)
	治疗前	治疗后	
定向能力	5.35±1.23	6.23±2.12**	9.21±0.14
记忆能力	1.44±0.13	1.78±0.57**	2.63±0.35
回忆能力	1.62±0.28	1.82±0.46**	2.79±0.56
语言能力	5.24±1.24	7.25±2.13***	8.24±0.45
注意力和计算能力	2.56±1.12	3.13±0.54**	4.84±0.93

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与健康对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; vs. healthy control group, * $P < 0.05$

2.2 观察组与健康对照组治疗前后叶酸、维生素B₁₂、Hcy水平比较

治疗后,观察组患者叶酸、维生素B₁₂水平均显著高于同组治疗前,但低于健康对照组;Hcy水平显著低于同组治疗前,但高于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 观察组与健康对照组治疗前后叶酸、维生素B₁₂、Hcy水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	叶酸,ng/ml	维生素B ₁₂ ,pg/ml	Hcy,μmol/L
健康对照组	20		21.24±1.56	433.77±64.64	9.35±0.47
观察组	80	治疗前	14.64±2.13	290.43±54.15	23.57±6.46
		治疗后	18.99±1.35**	340.91±74.62**	18.26±2.14**

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与健康对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before group, * $P < 0.05$; vs. healthy control group, * $P < 0.05$

2.3 不良反应

观察组患者治疗期间出现2例轻微恶心、1例呕吐、1例腹泻,不良反应发生率为5.00%;未见严重不良反应发生。

3 讨论

脑卒中发病率呈逐年上升趋势,有近1/2患者发病后可出现VCI且约1/3患者进展为痴呆^[1]。故在脑卒中患者发病后及时准确地诊断VCI并采用有效的干预措施治疗可能会延迟甚至阻止由轻度VCI发展为痴呆。在众多影响因素中,高血压是最重要的影响因素,高血压会增加出血性脑卒中和缺血性脑卒中的发生率,据报道,高血压患者发生脑卒中的几率比血压正常人群高30倍^[4]。

VCI是指由脑血管疾病引起的从轻度VCI到痴呆的综合征,分为非痴呆型血管VCI(VCIND)、VD和混合型痴呆(MD)。其中,VCIND为伴有轻度VCI但未达到痴呆标准者,多数VCIND患者随时间及病情的发展可能进展为VD^[5]。VCI是脑卒中患者常见的临床表现,也是最常见的老年慢性认知进展性障碍损伤。因此,防止VCIND患者发展为VD,其预后干预治疗尤为重要。

近年来研究表明,Hcy与脑卒中等多种神经细胞疾病的发病过程关系密切(正常情况下空腹Hcy应低于15 μmol/L^[6]),其可通过损伤血管内皮细胞,促进血管平滑肌细胞增殖,促使血小板受损,是VCI的独立危险因素^[7]。随着对脑卒中VCI机制的深入研究,叶酸、维生素B₁₂被认为与认知障碍关系密切: Cole MG等^[8]研究表明,老年痴呆患者血清中维生素B₁₂质量浓度明显低于正常人;Clarke LE等^[9]也认为,患者血清中的低叶酸、维生素B₁₂质量浓度及高Hcy水平与认知障碍有关。

叶酸在小肠中被吸收后由十二指肠及空肠上皮黏膜细胞中的叶酸还原酶(NADPH)转化为四氢叶酸(THF),THF是叶酸的活性成分,也是体内的重要辅酶,可参与一碳单位合成嘌呤等多种物质,缺乏叶酸可导致巨幼红细胞贫血及高Hcy血症。维生素B₁₂作为唯一一种含金属元素的维生素,在体内可与多种物质结合并以多种形式存在^[10]。叶酸转化为其活性成分THF的过程必须依赖维生素B₁₂和Hcy,而维生素B₁₂可催化体内的Hcy甲基化生成蛋氨酸,并且可将甲基转移并辅助Hcy的代谢。因此,叶酸和维生素B₁₂的缺乏可导致高Hcy血症。Hcy与低密度脂蛋白形成的复合物可被动脉壁巨噬细胞吞噬,形成早期动脉硬化泡沫细胞,泡沫细胞降解复合物并释放出脂肪和胆固醇可进一步促进动脉硬化。血液中的Hcy经血液循环进入血管外周细胞形成自由基后可促进血栓形成,因此高水平的Hcy可通过多途径参与血管病变,是导致脑卒中的重要因素。

本研究结果显示,观察组患者MMSE评分均显著高于同组治疗前,但低于健康对照组,差异均有统计学意义。这表

明,叶酸联合维生素B₁₂可改善VCI。观察组患者治疗后叶酸、维生素B₁₂均显著高于同组治疗前,Hcy显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义。这表明,叶酸和维生素B₁₂的缺乏与认知障碍关系密切,高Hcy血症患者及早补充叶酸和维生素B₁₂,可减轻患者痴呆或延缓病情。安全性方面,观察组患者治疗期间均未见严重不良反应发生,表明叶酸联合维生素B₁₂安全性较好。

综上所述,叶酸联合维生素B₁₂可降低高血压合并脑卒中伴轻度VCI患者的认知障碍程度与Hcy水平,且安全性较好。由于本研究纳入的样本量较小,此结论有待大样本、多中心试验进一步验证。

参考文献

- [1] 曲艳吉,卓琳,詹思延.中国脑卒中后认知障碍流行病学特征的系统评价[J].中华老年心脑血管病杂志,2012,5(2):321.
- [2] 李萍珠,徐炜新,徐晓萍.脑卒中患者血同型半胱氨酸、叶酸及维生素B₁₂水平的分析[J].医学检验,2009,24(11):838.
- [3] 刘蔚,刘孙琴,石应元.血同型半胱氨酸、叶酸、维生素B₁₂水平与脑卒中的关系研究与应用价值[J].中国卫生检验杂志,2013,23(4):901.
- [4] 王亭君.延续护理干预对高血压脑卒中出院患者治疗依从性的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2014,17(11):133.
- [5] 魏亮,李陈渝,翁栩.缺血性脑卒中后血管性认知障碍的危险因素分析[J].检验医学与临床,2013,10(24):3253.
- [6] 洪小琴,姜慧华.叶酸和维生素B₁₂、B₆对脑卒中患者血浆Hcy、D-二聚体及血脂水平的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2013,10(11):356.
- [7] 葛鑫.帕金森病患者脑脊液同型半胱氨酸水平与认知功能障碍相关性研究[J].重庆医科大学学报,2012,37(12):1072.
- [8] Cole MG,Prchal JF. Low serum vitamin B₁₂ in Alzheimer-type dementia [J]. *Ageing*,1984,13(2):101.
- [9] Clarke LE, Simth AD, Jobst KA, et al. Folate, vitamin B₁₂ and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimerdisease[J]. *Arch Neurol*,1998,55(11):1149.
- [10] 冯晓婷.维生素B₁₂缺乏与相关疾病的关系[J].中国实用神经疾病杂志,2014,17(1):96.

(收稿日期:2015-06-24 修回日期:2015-09-21)

(编辑:陈宏)