

# 轻度认知功能障碍患者同型半胱氨酸水平及叶酸和维生素B<sub>12</sub>的干预治疗作用

郭 联<sup>1</sup> 孙莉莉<sup>1</sup>

**摘要** 目的:探讨轻度认知障碍(MCI)患者血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平,并观察叶酸、VitB<sub>12</sub>对高同型半胱氨酸血症的干预作用。方法:应用荧光偏振分析法测定80例MCI患者(MCI组)血浆Hcy、叶酸、VitB<sub>12</sub>水平,并与78例健康人(对照组)对照;其中MCI患者中选出高Hcy血症者47例再按有无接受叶酸、VitB<sub>12</sub>治疗随机分为治疗组和非治疗组,观察治疗前后Hcy水平变化及MMSE评分变化。结果:MCI组血浆Hcy水平较对照组高( $P<0.05$ );叶酸、VitB<sub>12</sub>水平较对照组低( $P<0.05$ );叶酸、VitB<sub>12</sub>治疗组Hcy水平较治疗前下降( $P<0.05$ );治疗后治疗组Hcy水平低于非治疗组( $P<0.05$ )。治疗组简易智能状态量表(MMSE)评分较治疗前升高,但差异无显著性( $P>0.05$ ),治疗后治疗组MMSE评分与非治疗组相比差异无显著性( $P>0.05$ )。结论:MCI患者存在高Hcy血症及叶酸和VitB<sub>12</sub>的缺乏;补充叶酸和VitB<sub>12</sub>可降低血浆Hcy水平。

**关键词** 轻度认知功能障碍;同型半胱氨酸;叶酸;维生素B<sub>12</sub>

中图分类号:R74 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2009)-07-0613-03

The levels of plasma homocysteine in patients with mild cognitive impairment and the effect of folic acid and Vitamin B12/GUO Lian, SUN Lili//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2009, 24(7):613—615

**Abstract Objective:** To explore the level of plasma homocysteine (Hcy) in patients with mild cognitive impairment (MCI) and to observe the intervention role of folic acid and VitB<sub>12</sub> to hyperhomocysteinemia. **Method:** Fluorescence polarization analyse and microparticle enzyme immunoassay were respectively applied to determine plasma Hcy level and plasma folic acid and VitB<sub>12</sub> levels in 80 patients with MCI (MCI group), 78 healthy people were as controls (control group). Forty-seven cases with hyperhomocysteinemia were choosed from MCI group and randomly divided into treatment group and non-treatment group according to whether they had received folic acid and VitB<sub>12</sub> treatment or not. The level of plasma Hcy and mini-mental state examination (MMSE) score were observed before and after treatment. **Result:** In MCI group plasma Hcy level was higher than that in control group ( $P<0.05$ ), and plasma folic acid and VitB<sub>12</sub> levels were lower than that in control group ( $P<0.05$ ). After treatment with folic acid and VitB<sub>12</sub> plasma Hcy level in treatment group decreased compared with before treatment ( $P<0.05$ ) and was lower than non-treatment group ( $P<0.05$ ). After treatment MMSE scores in treatment group increased than that before treatment, but there was no significant difference ( $P>0.05$ ). After treatment there was no significant difference of MMSE scores between treatment group and non-treatment group ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** In MCI patients especially in hyperhomocysteinemia level of plasma Hcy is higher and levels of folic acid and VitB<sub>12</sub> are lower; level of plasma Hcy could be reduced by adding folic acid and VitB<sub>12</sub>.

**Author's address** Haici Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, 266033

**Key words** mild cognitive impairment; homocysteine; folic acid; VitB<sub>12</sub>

轻度认知障碍(mild cognitive impairment,MCI)是指在阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)和正常衰老之间的一种临床状况。诊断标准<sup>[1]</sup>:主要是周围人诉说有记忆障碍;有明显记忆障碍;记忆以外的认知功能正常;对日常生活无影响;未达到痴呆的诊断标准。追踪观察发现这些人与健康对照组相比,往往以惊人的速度发展成具有临床特征的AD<sup>[2]</sup>。对MCI进行深入研究,早期进行干预,可预防或推迟AD的发生。由于高同型半胱氨酸血症被确立为心脑血管病的又一重要独立危险因子<sup>[3-5]</sup>,可能在痴呆

类疾病中产生一定影响。为此,我们观察了MCI患者中Hcy的水平并用叶酸VitB<sub>12</sub>干预治疗,观察治疗前后血浆Hcy水平及认知功能变化。现报告如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 观察对象

1 青岛大学医学院附属海慈医院神经内科,青岛,266033

作者简介:郭联,女,主治医师

收稿日期:2009-03-03

收集2006年10月—2008年10月青岛大学医学院附属海慈医院门诊及住院患者中符合MCI诊断的80例患者(MCI组),其中男50例,女30例;年龄55~82岁,平均年龄(68.35±7.12)岁;文化程度中学75例,大学5例。选择同期健康查体者78例做对照组,其中男49例,女29例;年龄54~83岁,平均年龄(67.80±7.23)岁;文化程度中学73例,大学5例。其中MCI组再筛选出高Hcy血症者47例,采用随机数字表按有无接受叶酸、VitB<sub>12</sub>治疗随机分为治疗组和非治疗组,其中治疗组24例,其中男15例,女9例,年龄(67.25±7.05)岁,文化程度中学22例,大学2例,简易智能状态量表(Mini-mental state examination,MMSE)评分(25.45±1.2)分,非治疗组23例,其中男14例,女9例,年龄(68.05±7.30)岁,文化程度中学21例,大学2例,MMSE评分(25.61±1.3)分。MCI组与对照组年龄、性别及文化程度差异无显著性意义( $P>0.05$ )。

## 1.2 入选标准

MCI组患者参照Petersen等提出的MCI诊断标准<sup>[1]</sup>,MMSE评分24~28分,文化程度在中学以上,年龄50岁以上。

## 1.3 排除标准

对患有下述可能导致轻度认知损伤或造成脑功能障碍的各种原因疾病的被试排除在外:①排除近1个月内服用影响血浆Hcy水平的药物(如避孕药、抗癫痫药物、多巴胺类药物和叶酸和/或维生素B<sub>12</sub>等)者。严重头部外伤史者;②有帕金森病,癫痫,近3个月内有脑卒中史者;③内科系统性疾病影响中枢神经系统功能者,如甲状腺疾病、严重贫血、维生素B<sub>12</sub>、叶酸缺乏、严重营养不良、严重心、肝、肺、肾等脏器疾病者;④严重抑郁症、精神分裂症等精神疾病者;⑤因各种原因如高龄、低文化或其他因素不能配合认知功能检查者。

## 1.4 观察指标

分别对MCI组和对照组测血浆Hcy、叶酸、VitB<sub>12</sub>水平;应用叶酸、VitB<sub>12</sub>治疗4周后,分别测治疗组和非治疗组血浆Hcy水平及MMSE评分。①血浆Hcy水平测定:受检者于清晨空腹抽取周围静脉血5ml,置于含有2%乙二胺四乙酸二钠100μl试管中,4℃下3000r/min离心10min,分离出血浆标本,置于-70℃保存待测。采用美国雅培公司Abbott Axym system全自动分析仪,以荧光偏振免疫分析法测定血浆Hcy,质控采用雅培公司提供的Hcy标准样品为对照,对其做稳定性检验。诊断高Hcy血症的标准为>15μmol/L。②用微粒子酶免分析法

(microparticle enzyme immunoassay,MELA)测定血浆叶酸、VitB<sub>12</sub>浓度。③MMSE评分检查:由经过培训的医师于治疗前后对两组患者进行评分。

## 1.5 治疗方法

MCI患者中高Hcy血症的治疗组和非治疗组均予口服VitE0.1g,1次/天,共4周,其中治疗组加用叶酸5mg口服,3次/天,VitB<sub>12</sub>500μg肌注,隔日1次,共4周。

## 1.6 统计学分析

采用SPSS12.0软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料方差齐时,两组间的差别采用t检验进行分析。计数资料采用χ<sup>2</sup>检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 MCI组与对照组血浆Hcy、叶酸、VitB<sub>12</sub>水平测定比较

血浆Hcy水平MCI组较对照组高,差异有显著性意义( $P<0.05$ ),血浆叶酸水平MCI组较对照组低,差异有显著性( $P<0.05$ ),血浆VitB<sub>12</sub>水平MCI组较对照组低,差异有显著性意义( $P<0.05$ )(表1)。MCI组有50例(62.5%),对照组有15例(19.2%)有高Hcy血症,两组差异有显著性意义( $P<0.05$ )。

### 2.2 治疗组与非治疗组治疗前后血浆Hcy水平测定结果比较

治疗组治疗后血浆Hcy水平较治疗前降低( $P<0.05$ ),治疗后治疗组血浆Hcy水平较非治疗组降低( $P<0.05$ )。见表2。

### 2.3 治疗组与非治疗组治疗前后MMSE评分比较

治疗组治疗后MMSE评分较治疗前略有升高,但差异无显著性意义( $P>0.05$ )。治疗后治疗组与非治疗组MMSE评分差异无显著性意义( $P>0.05$ )。见表3。

表1 MCI组与对照组血浆Hcy、叶酸、VitB<sub>12</sub>水平测定比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	Hcy(μmol/L)	叶酸(nmol/L)	VitB <sub>12</sub> (pmol/L)
MCI组	80	17.26±4.65 <sup>①</sup>	16.22±7.98 <sup>①</sup>	240.5±103.8 <sup>①</sup>
对照组	78	12.05±4.98	24.35±12.05	376.4±137.0

①与对照组比较 $P<0.05$

表2 两组治疗前后血浆Hcy水平变化 ( $\bar{x}\pm s$ , mol/L)

组别	例数	治疗前		治疗后	
		治疗组	非治疗组	治疗组	非治疗组
治疗组	24	17.06±4.55		10.55±3.81 <sup>①②</sup>	
非治疗组	23	17.35±4.35		16.65±4.33	

①与治疗前比较 $P<0.05$ ,②与非治疗组比较 $P<0.05$

表3 2组治疗前后MMSE评分变化 ( $\bar{x}\pm s$ , 分)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	24	25.45±1.2	26.20±1.4 <sup>①②</sup>
非治疗组	23	25.61±1.3	25.56±1.1

①与治疗前比较 $P>0.05$ ,②与非治疗组比较 $P>0.05$

### 3 讨论

相关研究显示,MCI在老年人中的发生率为5.3%。在3—4年的随访研究中,大约有50%的MCI个体转化为AD,其转化为AD的比率随年龄与病程而增加<sup>[6]</sup>,因此,对MCI积极探讨并进行干预是延缓认知功能进一步衰退的有效措施。但关于MCI的病因目前还不确定。Lindenbaum等<sup>[7]</sup>于1988年发现Hcy可作为VitB<sub>12</sub>缺乏患者痴呆、共济失调等精神、神经症状的敏感指标。近10余年,关于Hcy与各种痴呆类疾病相关性的研究日益增多。英国Sudha Seshadri等得出结论,血浆Hcy增高是患者认知功能障碍的强烈、独立危险因子<sup>[8]</sup>。本研究显示MCI组血浆Hcy水平较对照组升高,与既往结果一致<sup>[9—12]</sup>。Hcy是一种含硫氨基酸,是蛋氨酸代谢的中间产物,是能量代谢和许多需甲基化反应的重要中间产物。在叶酸、VitB<sub>12</sub>和甜菜碱为辅助因子的蛋氨酸合酶和/或甜菜碱Hcy甲基转移酶作用下,Hcy再甲基化重新生成蛋氨酸。VitB<sub>12</sub>和叶酸缺乏等均可造成Hcy在体内蓄积,造成高Hcy血症。本研究证实MCI组叶酸、VitB<sub>12</sub>较健康人下降,高Hcy患者经叶酸、VitB<sub>12</sub>治疗后Hcy水平下降。

高水平的Hcy诱发MCI的可能机制是更高水平的Hcy刺激血管平滑肌细胞过度增殖参与血管重塑;还可能通过干扰脂质代谢,促进内皮细胞表达凝血物质,抑制抗凝血物质的表达,氧化产生Hcy硫内酯,干扰细胞L2精氨酸/一氧化氮合酶/一氧化氮通路等多种途径损伤细胞<sup>[13]</sup>,同时激活N-D-天门冬氨酸受体而具有神经细胞毒性,从而导致海马部神经元死亡。更高水平的Hcy被转化成高水平的同型胱氨酸,而后者对海马部神经元具有兴奋毒性作用。上述情况均可使患者记忆等功能受到损害,导致MCI的发生。

本研究表明,MCI患者血浆Hcy升高,叶酸、VitB<sub>12</sub>能有效降低血清同型半胱氨酸水平,但未能改

善MCI患者的认知功能,这或许是因为本病尚与遗传因素有关<sup>[14]</sup>,及本研究例数相对较少,随访时间相对较短的关系。叶酸、VitB<sub>12</sub>对高Hcy血症的MCI患者认知功能是否具有改善作用尚需进一步研究。

### 参考文献

- [1] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome [J]. Arch Neurol, 1999, 56(3):303—308.
- [2] Petersen Ronald C. Current concepts in mild cognitive impairment[J]. Arch Neuro, 2001, 58 (12):1985—1992.
- [3] 谢荣,李金贤,牛晓珊,等.血浆同型半胱氨酸与脑血管病相关性研究进展[J].中国康复医学杂志,2008,23(11):1056—1058.
- [4] 孙博谦,李威,李沂华,等.高同型半胱氨酸血症致脑血管病机制研究[J].中国康复医学杂志,2007,22(7):638—639.
- [5] 杨天鹏.Met分析在脑卒中基因多态性研究中的应用进展[J].中国康复医学杂志,2006,21(10):944—946.
- [6] Hanninen 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.
- [7] Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis [J]. N Engl J Med, 1988, 318 (26): 1720—1728.
- [8] 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.
- [9] 田丽,张哲成.高同型半胱氨酸血症与神经系统疾病[J].医学综述,2007,13(10):749—750.
- [10] 赵广珍,曹霞.高同型半胱氨酸在认知障碍中的作用[J].国际神经病学神经外科学杂志,2007,34(3):280—283.
- [11] 王德生,王宏宇.同型半胱氨酸代谢与认知功能障碍[J].中国老年保健医学,2007,5(4):62—64.
- [12] 刘险峰,张国华.同型半胱氨酸与血管性轻度认知功能障碍的相关性[J].中国神经精神疾病杂志,2008,34(4):250—251.
- [13] 常林,唐朝枢.高同型半胱氨酸血症与动脉粥样硬化.杨永宗.动脉粥样硬化性心血管病基础与临床 [M]. 北京: 科学出版社, 2004. 563—571.
- [14] Allain H,Bentue-Ferrer D,Tribut O,et al.Drugs and vascular dementia[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2003,51(5):296—304.