

老年缺血性脑卒中患者认知功能障碍与血清同型半胱氨酸的关系

周建平 单湘湘 范仁根

摘要 **目的** 本研究旨在探讨老年缺血性脑卒中伴有认知功能障碍患者的血清同型半胱氨酸(Hcy)、部分代谢指标的水平及与认知功能的关系。**方法** 120例确诊的老年缺血性脑卒中患者依据蒙特利尔评估量表(MoCA)、日常生活活动能力(ADL)量表评价结果分为认知功能正常组57例、认知功能障碍组63例,年龄性别相匹配的60例健康对象作为健康组,分别比较3组研究对象的Hcy及部分代谢指标的差异,并分析Hcy及部分代谢指标与认知功能评分的关系。**结果** 认知功能正常组、认知功能障碍组的Hcy分别为 14.15 ± 2.88 、 $23.44 \pm 4.09 \mu\text{mol/L}$,显著高于健康组的 $10.57 \pm 2.16 \mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$),认知功能正常组、认知功能障碍组的高密度脂蛋白(LDL-C)分别为 0.99 ± 0.12 、 $0.95 \pm 0.14 \text{mmol/L}$,显著低于健康组的 $1.24 \pm 0.21 \text{mmol/L}$ ($P < 0.05$)。3组研究对象的总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、肌酐(Cr)、空腹血糖值(FBG)、尿素氮(BUN)值差异无统计学意义($P > 0.05$)。认知功能障碍组的MoCA总评分、视空间与执行能力、注意力与计算能力、抽象能力评分与Hcy值呈显著负相关($P < 0.05$);MoCA总评分、视空间与执行能力、注意力与计算能力评分与HDL-C值呈显著的正相关($P < 0.05$)。**结论** 对于老年脑卒中患者,Hcy、HDL-C水平与患者的认知功能障碍具有一定的相关性,早期监测Hcy、HDL-C具有重要意义。

关键词 老年 缺血性脑卒中 认知功能障碍 同型半胱氨酸 代谢指标

中图分类号 R543.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.09.034

Relationship between Cognitive Dysfunction in Elderly Patients with Ischemic Stroke and Serum Homocysteine. Zhou Jianping, Shan Xiangxiang, Fan Rengen. *Geriatric Medicine, Department of General Surgery, First People's Hospital of Yancheng City, Jiangsu 224000, China*

Abstract **Objective** To discuss the relationship between cognitive dysfunction and serum homocysteine (Hcy), metabolic level such as the low density lipoprotein. **Methods** Totally 120 cases of ischemic stroke patients were divided into three groups by Montreal Assessment Scale (MoCA), daily living activity capacity (ADL), with 57 cases of normal group, 63 cases of cognitive dysfunction group and 60 healthy subjects were compared. **Results** Normal cognitive function and cognitive dysfunction group of Hcy were 14.15 ± 2.88 , $23.44 \pm 4.09 \mu\text{mol/L}$, which were significantly higher than the healthy group $10.57 \pm 2.16 \mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$). Normal cognitive function, cognitive dysfunction group of high-density lipoprotein (LDL-C) were 0.99 ± 0.12 , $0.95 \pm 0.14 \text{mmol/L}$, which were significantly lower than the healthy group $1.24 \pm 0.21 \text{mmol/L}$ ($P < 0.05$). Total cholesterol, the study of the three groups (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL-C), creatinine (Cr), fasting blood glucose level (FBG), the value of urea nitrogen (BUN) were not significant different from others ($P > 0.05$). In cognitive dysfunction group, MoCA total score, depending on the space and implementation capacity, attention and calculation capability, the ability to score and Hcy abstract value were significantly negatively correlated ($P < 0.05$); MoCA total score, depending on the space and implementation capacity, attention force and computing power ratings and HDL-C values were significantly positive correlation ($P < 0.05$). **Conclusion** For elderly patients with cerebral stroke, HDL-C and Hcy levels show certain relationship with cognitive dysfunction. The monitoring of HDL-C and Hcy has clinical importance.

Key words Elderly; Ischemic stroke; Cognitive dysfunction; Homocysteine; Metabolic index

脑血管缺血性改变导致的脑卒中临床发生率逐渐升高,人口老龄化以及部分基础性疾病如高血压、

糖尿病以及血脂代谢异常等,显著地促进了缺血性脑卒中的发生^[1,2]。临床上急性脑血管狭窄以及血管功能性缺血导致的脑部血流供应不足,起病往往较急、病情变化较快,预后不佳^[3]。研究者通过大量多中心的回顾性分析研究证实,高血压、血糖代谢异常、高血脂等基础疾病导致的脑血管内皮细胞功能障碍,

基金项目:盐城市医学科技发展计划项目(YK2010012)

作者单位:224000 盐城市第一人民医院

通讯作者:单湘湘,电子信箱:shanxiangxiang455@163.com

为缺血性脑卒中的发病独立危险因素^[4]。而部分研究者同时认为,同型半胱氨酸的早期升高可能提示了患者具有脑部缺血性改变,并认为其与一系列的神经功能症状相关,笔者进行了相关分析研究^[5]。

资料与方法

1. 一般资料:选取 120 例确诊的老年缺血性脑卒中患者依据蒙特利尔评估量表 (MoCA)、日常生活活动能力 (ADL) 量表评价结果分为认知功能正常组 57 例、认知功能障碍组 63 例,选择年龄、性别相匹配的 60 例健康对象作为健康组。认知功能正常组 57 例患者,其中男性 34 例,女性 23 例,患者年龄 60 ~ 86 岁,平均年龄 76.5 ± 6.9 岁;文化程度:小学及以下 22 例、初中 15 例、高中 14 例、大专及以上 6 例,吸烟史 19 例、饮酒史 27 例。认知功能障碍组 63 例患者,其中男性 38 例、女性 25 例,患者年龄 60 ~ 88 岁,平均年龄 77.2 ± 7.0 岁;文化程度:小学及以下 24 例、初中 17 例、高中 15 例、大专及以上 8 例,吸烟史 21 例、饮酒史 29 例。健康组 60 例研究对象,其中男性 30 例、女性 30 例,年龄 60 ~ 85 岁,平均年龄 74.9 ± 6.8 岁;文化程度:小学及以下 21 例、初中 14 例、高中 17 例、大专及以上 8 例,吸烟史 18 例、饮酒史 26 例。3 组研究对象的年龄、性别、文化程度等资料构成差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2. 纳入排除标准:(1) 纳入标准:①脑卒中患者的诊断依据 CT、MRI 检查确诊;②认知功能正常的标准:MoCA ≥ 23 分、临床痴呆量表评分 0 分、ADL 评分

< 26 分;③认知功能障碍的标准:MoCA < 23 分、临床痴呆量表评分 = 0.5 分、ADL 评分 < 26 分,未达到诊断和统计手册 IV 修订版中痴呆的诊断标准;④健康组来自于笔者医院体检中心体检健康的老年研究对象;⑤获得研究者的知情同意。(2) 排除标准:①脑出血、颅内肿瘤、脑血管瘤破裂出血的患者;②合并严重的心、肾、肺及心功能障碍及内分泌系统疾病的患者;③具有成瘾性药物病史的患者;④因各种原因不能接受量表评估的对象。

3. 量表评定:采用 MoCA、ADL 及痴呆量表 (CDR) 均于脑卒中患者入院时予以评定,并且对研究对象的文化程度、受教育年限进行修正,调查者经过统一培训,由笔者医院精神科具有 10 年以上临床工作经验的医师担任。

4. 统计学方法:数据分析及统计在专业软件 SAS 9.0 软件包中处理,计量指标采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,3 组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK - q 检验;线性相关分析法采用 Pearson 相关分析法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组研究对象的血清 Hcy 及部分代谢指标差异:认知功能正常组、认知功能障碍组的 Hcy 显著的高于健康组 ($P < 0.05$), 认知功能正常组、认知功能障碍组的 LDL - C 显著的低于健康组 ($P < 0.05$)。3 组研究对象的 TC、TG、LDL - C、Cr、FBG、BUN 值差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。详见表 1。

表 1 3 组研究对象的血清 Hcy 及部分代谢指标差异 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL - C (mmol/L)	LDL - C (mmol/L)	FBG (mmol/L)	Cr ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)
认知功能正常组	57	14.15 ± 2.88 *	4.57 ± 1.12	1.86 ± 0.87	0.99 ± 0.12 *	2.76 ± 0.89	4.72 ± 0.53	78.80 ± 28.90	6.44 ± 3.27
认知功能障碍组	63	23.44 ± 4.09 *#	4.61 ± 0.98	1.90 ± 0.92	0.95 ± 0.14 *#	2.85 ± 0.91	4.76 ± 0.61	79.54 ± 30.16	6.52 ± 2.78
健康组	60	10.57 ± 2.16	4.32 ± 1.06	1.76 ± 0.84	1.24 ± 0.21	2.64 ± 0.83	4.68 ± 0.55	75.22 ± 28.69	6.04 ± 3.15

与健康组比较, * $P < 0.05$; 与认知功能正常组比较, # $P < 0.05$

2.3 组研究对象的 MoCA 评分比较:认知功能障碍组的 MoCA 评分显著的低于认知功能正常组和健康组 ($P < 0.05$)。详见表 2。

表 2 3 组研究对象的 MoCA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MoCA (分)
认知功能正常组	57	24.89 ± 1.57 *
认知功能障碍组	63	20.19 ± 1.36
健康组	60	25.02 ± 1.49 *

与认知功能障碍组比较, * $P < 0.05$

3. 认知功能障碍组的 MoCA 评分与 HDL - C、Hcy 的相关性:认知功能障碍组的 MoCA 总评分、视空间与执行能力、注意力与计算能力、抽象能力评分与 Hcy 值呈显著的负相关 ($P < 0.05$); MoCA 总评分、视空间与执行能力、注意力与计算能力评分与 HDL - C 值呈显著的正相关 ($P < 0.05$)。详见表 3。

讨 论

同型半胱氨酸 (Hcy) 为体内巯基相关代谢产物。既往相关流行病学以及公共卫生预防研究认为, Hcy

表3 认知功能障碍组的 MoCA 评分与 HDL - C、Hcy 的相关性

观察项目	Hcy		HDL - C	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
MoCA 总分	-0.448	0.001	0.388	0.006
视空间与执行能力	-0.382	0.008	0.352	0.009
注意力与计算能力	-0.296	0.018	0.317	0.014
命名	-0.186	0.326	0.203	0.312
语言	-0.221	0.294	0.251	0.271
抽象能力	-0.332	0.012	0.237	0.280
延迟回忆	-0.187	0.323	0.219	0.298
定向力	-0.251	0.228	0.174	0.351

为动脉粥样硬化的独立危险因素。Hcy 血清水平达 $15\mu\text{mol/L}$, 往往提示动脉粥样硬化患者具有明显的中动脉或者微动脉血管内皮的损伤。Hcy 每升高 35%, 动脉粥样硬化性疾病的发生率可增加约 15%^[6]。Kwon 等^[7]通过分析 45 例小样本量的脑血管相关病变后认为, Hcy 的表达明显异常, 其波动性较为明显, 但 Kwon 等^[7]并未进行相关疾病严重程度分层分析以及对照研究。微动脉血管疾病相关发病过程中并发的激素水平的波动、基础血糖以及血压的异常升降以及神经 - 内分泌系统的自适性调节异常, 均可能促进了 Hcy 的改变。Shi 等^[8]认为影响 Hcy 的主要因素为遗传和环境因素, 并通过分析后认为, 排除了先天性 Hcy 合成限速酶的异常后, Hcy 每降低 25%, 缺血性脑血管疾病的发生率可降低 15%, 但迄今为止相关随机对照研究较少, 且并无 Hcy 对于神经系统功能损伤的研究。笔者重在分析老年缺血性脑卒中伴有认知功能障碍患者的血清同型半胱氨酸 (Hcy)、部分代谢指标的水平及与认知功能的关系。

笔者发现认知功能正常组、认知功能障碍组的 Hcy 的水平可达 $15\mu\text{mol/L}$, 且认知功能障碍组的上调更为明显, 可达 $20\mu\text{mol/L}$ 左右, 明显高于正常对照人群, 提示了 Hcy 在缺血性脑卒中患者中的异常表达^[9]。部分研究者认为 Hcy 的上调与体内脂质代谢的异常有明显关联, 笔者进一步分析了 TC、TG、LDL - C、Cr、FBG、BUN 等的变化, 发现低密度脂蛋白的改变较为明显, 认知功能障碍组的 LDL 降低更为明显, 提示了 LDL 在 Hcy 上调导致的神经系统功能障碍过程中可能发挥了重要作用, 大脑皮质认知区如感觉性失语以及运动性失语支配区的大脑皮质血流供应局部障碍, 可能与 LDL 介导的血管内皮细胞的损伤以及单核 - 吞噬细胞在 LDL 调控的过氧化损伤作用有关。Tu 等^[10]研究也发现, 各种血管性疾病

的 Hcy 上调过程中, 往往合并保护性 LDL 的下降, 并认为 LDL 每下降 0.5mmol/L , 缺血性疾病的发生率可增加 15% 左右^[11]。Hcy 的改变可以通过诱导一氧化氮合酶的合成, 促进血管内皮功能层平滑肌细胞的增殖, 导致内皮细胞功能障碍, 甚至脱落, 而 LDL 在此过程中可能协调性发挥了促平滑肌增殖和纤维蛋白溶解作用。对于认知功能障碍的相关评分可见障碍组的 MoCA 评分 20.19 ± 1.36 分显著的低于认知功能正常组, 提示了合并有 Hcy 异常上调的患者往往合并明显的认知功能障碍, 而视空间与执行能力、注意力与计算能力、抽象能力评分与 Hcy 值呈显著负相关, 提示了相关神经系统认知功能中不同功能的改变与 Hcy 的变化具有一定的关联, 特别是 Hcy 对于空间辨别能力、定向能力以及抽象思维能力的影响较为显著, 考虑 Hcy 上调可以抑制氧自由基清除、促进多巴胺负载进而导致多巴胺神经元变性坏死^[12]。同时, 低密度脂蛋白 LDL 与不同认知功能如视空间与执行能力、注意力与计算能力以及 MoCA 总分具有正性相关关系, 但迄今为止对于其具体认知能力改变的发生机制研究较少, 提示了本次研究的不足。

综上所述, 对于老年脑卒中患者, Hcy、HDL - C 水平与患者的认知功能障碍具有一定的相关性, 早期监测 Hcy、HDL - C 对于相关认知功能的改变具有一定的临床预测价值。

参考文献

- 1 白洪忠, 张雪萍, 李雯, 等. 缺血性脑卒中患者颈动脉内 - 中膜厚度和斑块与颅内动脉粥样硬化关系的研究[J]. 河北医科大学学报, 2013, 34(6): 626 - 628
- 2 陈丽丽. 脑卒中患者血清同型半胱氨酸水平变化及与神经功能缺损程度的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(3): 64 - 65
- 3 华国祥. 脑卒中患者血浆同型半胱氨酸测定的意义[J]. 广西医科大学学报, 2015, 32(1): 111 - 112
- 4 林伟平, 向彩霞, 黄文. 脑卒中与同型半胱氨酸、血脂、血糖及纤维蛋白原的相关分析[J]. 广西医科大学学报, 2014, 31(6): 977 - 979
- 5 吴国斌, 严臻泉, 朱明, 等. 颈动脉斑块与缺血性脑卒中危险因素分析[J]. 河北医科大学学报, 2015, 36(1): 91 - 93
- 6 周荣佼, 王金燕, 孙健. 老年缺血性脑卒中患者颈动脉斑块性质与血脂、细胞纤维结合蛋白和同型半胱氨酸水平的关系[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2014, 49(6): 876 - 878
- 7 Kwon HM, Lee YS, Bae HJ, *et al.* Homocysteine as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2014, 45(3): 871 - 873
- 8 Shi Z, Guan Y, Huo YR, *et al.* Elevated total homocysteine levels in acute ischemic stroke are associated with long - term mortality[J]. Stroke, 2015, 35(3): 456 - 459

(下转第 140 页)

全性进行比较,以提高引产率、降低剖宫产率提供理论支持。本研究中,单球囊及双球囊促宫颈成熟的有效性无明显差异,均高达 95% 以上。单球囊组宫颈评分改善程度较双球囊组高,球囊放置 12h 内自然临产率高。两组球囊放置至活跃期时间,球囊放置至分娩时间,产后出血量均无明显差异。单球囊组剖宫产率低于双球囊组,分别为 11.1% 和 19.9%,差异有统计学意义,该研究结果与国外研究结果一致^[8]。双球囊组剖宫产率高,考虑与宫颈成熟程度较低,自然临产率低,潜伏期内因社会因素剖宫产产妇增加等相关。

本研究关注的其中一个问题是,宫颈扩张球囊增加宫内感染的风险问题。国内外较多研究发现,宫颈扩张球囊较前列腺素制剂促宫颈成熟有增加宫内感染的风险^[2,9]。本研究中单球囊促宫颈成熟组及双球囊促宫颈成熟组宫内感染发生率达 10.7% 及 16.8%,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。国内一项研究显示双球囊感染率约 11%^[2]。本研究中所有产妇进入研究前均排除生殖道感染,严格无菌操作。本研究中两组感染率均较高的原因,考虑由于分娩阵痛普及高,导致分娩镇痛引起的产时热增加,但通常不超过 38.0℃;引产过程中有球囊放置与人工破膜等增加感染概率的操作;胎盘送检率未达到 100%^[10]。美国一项研究调查发现,人工破膜联合催产素计划分娩较前列腺素制剂产妇,其满意度下降。进一步的研究方向可以宫颈球囊取出后单纯催产素计划分娩,观察其引产效果、宫内感染是否下降以及产妇满意度^[9]。

国内外均有研究表明宫颈扩张球囊有增加脐带脱垂的风险。宫颈球囊注入液体量越大,脐带脱垂风险越高。2012 年日本研究者研究发现,宫颈扩张球囊注入 180~250ml 液体,脐带脱垂风险增加^[11]。本研究中单球囊组注入液体量 150ml,双球囊组中阴道及宫颈球囊分别注入液体 80ml。单球囊组中有 1 例产妇发生人工破膜时脐带脱垂,双球囊组没有发生脐带脱垂,两组脐带脱垂率比较差异无统计学意义(P

> 0.05)。本研究设计的单球囊 150ml 液体量在降低脐带脱垂发生中是安全的。临床中为减少脐带脱垂发生,引产过程中要避免胎头高浮人工破膜,破膜时尽量选择高位破膜。

综上所述,本研究中,宫颈扩张单球囊及双球囊均能有效促宫颈成熟。宫颈扩张单球囊有着较高的自然临产率,较低的剖宫产率,更适用于临床促宫颈成熟地使用。但由于本研究样本数量有限,缺乏多中心、大样本的随机研究,有待于进一步研究应用于临床推广。

参考文献

- 1 张建平,包琳. 正确掌握催产引产方法[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2012, 28 (2): 90-92
- 2 赫英东,胡君章. 促宫颈成熟球囊改善子宫颈条件 66 例临床观察[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49 (10): 741-745
- 3 Spong CY, Berghella V, Wenstrom KD, *et al.* Preventing the first cesarean delivery: summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, and American College of Obstetricians and Gynecologists Workshop [J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 120(5): 1181-1193
- 4 漆洪波. 新产程标准的推广[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(1): 12-14
- 5 Huisman CM, Jozwiak M, de Leeuw JW, *et al.* Cervical ripening in the netherlands: a survey [J]. *Obstet Gynecol Int*, 2013, 2013: 745159
- 6 Cromi A, Ghezzi F, Uccella S, *et al.* A randomized trial of preinduction cervical ripening: dinoprostone vaginal insert versus double-balloon catheter [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 207 (2): 125-132
- 7 Kehl S, Welzel G, Ehard A, *et al.* Women's acceptance of a double-balloon device as an additional method for inducing labour [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 168 (1): 30-35
- 8 Salim R. Single-balloon compared with double-balloon catheters for induction of labor: a randomized controlled trial [J]. *Obstet Gynecol*, 2011, 118(1): 79-86
- 9 Mozurkewich EL, Chilimigras JL, Berman DR, *et al.* Methods of induction of labour: a systematic review [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2011, 11: 84-103
- 10 冯艳,张广兰. 硬膜外分娩镇痛与产时发热的关系[J]. 中华围产医学杂志, 2015, 15(6): 368-370
- 11 Yamada T, Kataoka S, Takeda M, *et al.* Umbilical cord presentation after use of a trans-cervical balloon catheter [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2013, 39(3): 658-662 (收稿日期:2016-01-17)
(修回日期:2016-02-06)
- 12 Wiseman S, Marlborough F, Doubal F, *et al.* Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 37(1): 64-75
- 13 Zhong C, Lv L, Liu C, *et al.* High homocysteine and blood pressure related to poor outcome of acute ischemia stroke in Chinese population [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): 498-501
(收稿日期:2015-08-07)
(修回日期:2015-10-27)

(上接第 132 页)

- 9 Tang CZ, Zhang YL, Wang WS, *et al.* Serum levels of high-sensitivity C-reactive protein at admission are more strongly associated with poststroke depression in acute ischemic stroke than homocysteine levels [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 32(6): 785-789
- 10 Tu WJ, Zhao SJ, Liu TG, *et al.* Combination of high-sensitivity C-reactive protein and homocysteine predicts the short-term outcomes of Chinese patients with acute ischemic stroke [J]. *Neurol Res*, 2013, 35(9): 912-921