

· 论著 ·

# 小动脉闭塞性卒中患者血清叶酸水平与其功能预后的相关性研究

刘伟 史冬梅 冯浩 刘磊 冯研 于逢春

100080 北京市海淀医院(北京大学第三医院海淀院区)神经内科

通信作者: 于逢春, Email: yufckui@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.02.004

**【摘要】**目的 讨论血清叶酸水平与小动脉闭塞性卒中患者发病3个月功能预后的关系。方法 回顾性分析2018年1月1日至9月30日北京市海淀医院神经内科连续收治住院符合标准的83例小动脉闭塞性卒中患者的一般及临床资料,包括年龄、性别、脑血管危险因素、入院美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、住院期间合并症、住院期间抗栓药物治疗等。根据发病3个月后改良Rankin量表(mRS)评分,将患者分为预后良好组(51例, mRS评分<3分)和预后不良组(32例, mRS评分≥3分),比较两组间患者的一般临床资料和血清叶酸水平的差异。所有患者入院次日晨起采集空腹静脉血,检测血清叶酸水平。采用Binary Logistic回归分析影响患者功能预后不良的独立影响因素。**结果** 预后不良组患者的入院NIHSS评分[4.0(3.0, 6.0)分]明显高于预后良好组[3.0(2.0, 4.0)分;  $Z=-2.951, P=0.003$ ],预后不良组患者的血清叶酸水平[11.3(9.9, 16.7)  $\mu\text{g/L}$ ]明显低于预后良好组[15.6(11.5, 22.8)  $\mu\text{g/L}$ ;  $Z=2.732, P=0.006$ ]。Binary Logistic回归分析结果显示,入院NIHSS评分升高是功能预后不良的独立危险因素( $OR=1.525, 95\%CI: 1.043 \sim 2.231, P=0.030$ ),基线血清叶酸水平升高是功能性预后不良的独立保护因素( $OR=0.729, 95\%CI: 0.554 \sim 0.960, P=0.024$ )。**结论** 基线血清叶酸水平升高是功能性预后不良的独立保护因素。

**【关键词】** 卒中,小动脉闭塞性; 血清叶酸; 功能预后

## Correlation between serum folate level and the functional outcomes of small vessel disease in ischaemic stroke patients

Liu Wei, Shi Dongmei, Feng Hao, Liu Lei, Feng Yan, Yu Fengchun

Department of Neurology, Beijing Haidian Hospital (The Haidian Section of Peking University Third Hospital), Beijing 100080, China

Corresponding author: Yu Fengchun, Email: yufckui@163.com

**【Abstract】** **Objective** To explore the correlation between the serum folate level and the 3-month functional outcomes of small vessel disease in ischemic stroke patients. **Methods** A total of 83 ischemic stroke patients classified in small vessel disease admitted in the Department of Neurology of Haidian Hospital consecutively from 1st January to 30th September 2018, were enrolled. The clinical data, including age, gender, cerebrovascular risk factors, National Institute of Health stroke scale (NIHSS) score, complications during hospitalization and antithrombotic therapy during hospitalization were analyzed. According to the modified Rankin Scale (mRS), the patients were divided into the group with good prognosis ( $mRS \geq 3$ ) (51 cases) and the group with poor prognosis ( $mRS < 3$ ) (32 cases). The differences of the clinical data and serum folate concentrations were compared between the two groups. The fasting venous blood was collected to measure the serum folate level. Binary logistic regression was used to estimate the independent risk factors for poor prognosis. **Results** The NIHSS scores of patients in poor prognosis group [4.0(3.0, 6.0)] were significantly higher than those in good prognosis group [3.0(2.0, 4.0)] ( $Z=-2.951, P=0.003$ ). The serum levels of folate in poor prognosis group [11.3(9.9, 16.7)  $\mu\text{g/L}$ ] were lower than those in good prognosis group [15.6(11.5, 22.8)  $\mu\text{g/L}$ ] ( $Z=2.732, P=0.006$ ). Binary logistic analysis showed that increased NIHSS was the independent risk factor for poor prognosis ( $OR=1.525, 95\%CI=1.043-2.231, P=0.030$ ), while elevated serum folate concentration was an independent influence factor for good prognosis ( $OR=0.729, 95\%CI=0.554-0.960, P=0.024$ ). **Conclusions** Elevated serum folate level is an independent protective factor for poor functional prognosis.

**【Key words】** Stroke, small vessel disease; Serum folate; Functional outcome

小动脉闭塞性卒中约占缺血性卒中的25%,其主要神经功能损害的临床表现是腔隙综合征<sup>[1]</sup>。文献报道,腔隙综合征在发病3个月后的致残率可高达约50%,但是目前缺乏更有针对性的治疗<sup>[2]</sup>。有研究显示,叶酸摄入不足会增加卒中风险<sup>[3-4]</sup>。然而,既往的随机对照临床研究并未发现补充叶酸可以改善整体缺血性卒中患者的预后<sup>[5-6]</sup>。但是,对叶酸预防卒中研究(VITamins TO Prevent Stroke, VITATOPS)进行亚组分析却发现,以补充叶酸为基础的B族维生素干预治疗有使小动脉闭塞组患者获益的趋势<sup>[6]</sup>。因此,叶酸缺乏可能与小动脉闭塞性卒中关系更为密切。目前,关于叶酸缺乏与小动脉闭塞性卒中功能预后的相关研究鲜有报道,本研究旨在探讨血清叶酸水平是否能够独立预测小动脉闭塞性卒中患者的功能预后。

## 对象与方法

### 一、研究对象

前瞻性分析2018年1月1日至9月30日北京市海淀区医院神经内科连续收治住院的符合入组及排除标准的83例小动脉闭塞性卒中患者的临床资料,其中男64例(77.1%),女19例(22.9%);年龄57~75岁,中位年龄63岁;既往高血压病64例,糖尿病35例,心肌梗死2例,吸烟23例,饮酒19例;血清叶酸水平10.4~19.2 nmol/L,中位数为14.9 nmol/L;入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分为2~4分,中位数评分为3分。所有患者均按照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》<sup>[7]</sup>接受标准治疗。本研究方案经北京市海淀区医院伦理委员会审核批准。

纳入标准:(1)年龄 $\geq 40$ 岁;(2)经颅脑MRI证实的急性脑梗死患者;(3)符合急性卒中Org10172治疗试验(the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, TOAST)分型中小动脉闭塞性卒中的诊断标准<sup>[8]</sup>;(4)发病 $\leq 7$  d。排除标准:(1)无症状及体征的静止性脑梗死;(2)入组前改良Rankin评分<sup>[9]</sup>(modified Rankin scale, mRS) $\geq 3$ 分;(3)入组前曾接受叶酸补充治疗;(4)既往有颅内肿瘤、大面积脑梗死、脑外伤以及颅脑术后等可能影响颅脑影像判读的疾病;(5)合并心脏、肝脏、肾脏以及肺脏等重要脏器功能衰竭者;(6)合并肿瘤,且预期生存时间 $< 6$ 个月者;(7)不能配合检查的患者;(8)未签署知情同意书者。

### 二、方法

1. 基线数据收集:收集患者人口学资料,包括:年龄、性别、吸烟<sup>[10]</sup>、饮酒<sup>[11]</sup>、高血压病<sup>[12]</sup>、糖尿病<sup>[13]</sup>、心肌梗死、住院期间合并症(住院期间发生的肺部感染、泌尿系统感染、消化道出血、下肢深静脉

血栓、脑梗死后出血转化<sup>[14]</sup>、急性冠状动脉综合征)、住院期间抗栓药物治疗等基线资料。记录患者入院时NIHSS评分<sup>[15]</sup>。

2. 实验室指标测定:患者入院次日晨起采集肘静脉空腹静脉血,采用化学发光法,应用贝克曼DX800全自动化学发光分析仪(贝克曼库尔特公司,美国)检测血清叶酸水平。叶酸测定试剂盒购自美国Beckman Coulter公司,按照说明书进行操作。应用贝克曼AU5821全自动生化分析仪(贝克曼库尔特公司,美国)采用循环酶法测定血清同型半胱氨酸水平,试剂盒为德赛检测试剂盒。采用cobas 702全自动生化分析仪(罗氏公司,瑞士)及配套试剂检测血清总胆固醇、低密度脂蛋白及血清肌酐水平。

3. 临床结局及分组:首次卒中3个月通过电话随访所有入组患者,采用mRS评定功能结局,将mRS $\geq 3$ 分定义为功能预后不良<sup>[16]</sup>。根据mRS评分,将所有患者分为预后良好组(mRS $< 3$ 分)和预后不良组(mRS $\geq 3$ 分)。所有随访由不了解患者临床情况的医师完成。

4. 统计学方法:采用SPSS 23.0软件包进行统计学处理。研究中的计量资料(年龄、入院NIHSS评分及实验室指标)为非正态分布,故以中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,计数资料以例数和百分率表示。非正态分布的计量资料组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验;计数资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。将单因素分析中 $P$ 值 $< 0.2$ 的指标作为自变量,以预后是否良好作为因变量,进行Binary Logistic回归分析。所有检验为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 临床资料比较:见表1。预后不良组患者的入院NIHSS评分高于预后良好组患者,差异有统计学意义( $P=0.003$ );血清叶酸水平低于预后良好组患者,差异有统计学意义( $P=0.006$ );余临床资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2. 预后不良的独立危险因素分析:见表2。Binary Logistic回归分析结果显示,入院NIHSS评分升高是功能预后不良的独立危险因素,基线血清叶酸水平升高是功能预后不良的独立保护因素。

## 讨 论

本研究结果表明,基线NIHSS评分高是小血管闭塞性卒中患者功能预后不良的独立危险因素,而血清叶酸水平高是功能预后不良的保护因素。基线NIHSS评分与卒中患者预后的相关性研究较多且结

表1 小动脉闭塞性卒中患者不同功能预后分组间基线及临床资料比较

项目	预后良好组(n=51)	预后不良组(n=32)	$\chi^2/Z$ 值	P值
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	63.0(58.0, 74.0)	64.5(52.5, 76.5)	-0.080	0.937
男性[例(%)]	37(72.5)	27(84.4)	1.558	0.212
吸烟史[例(%)]	16(31.4)	7(21.9)	0.738	0.390
饮酒史[例(%)]	11(21.6)	8(25.0)	0.195	0.659
病史[例(%)]				
高血压病	39(76.5)	25(78.1)	0.030	0.861
糖尿病	24(47.1)	11(34.4)	2.731	0.255
心肌梗死	2(3.9)	0(0.0)	1.286	0.257
实验室指标 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]				
血清同型半胱氨酸( $\mu\text{mol/L}$ )	13.0(9.4, 18.0)	15.4(9.3, 25.8)	-1.188	0.235
血清肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	72.0(63.5, 92.0)	83.0(69.0, 95.0)	-1.928	0.054
糖化血红蛋白(%)	6.4(5.5, 8.0)	5.8(5.4, 7.5)	-1.457	0.145
总胆固醇(mmol/L)	4.6(3.8, 5.3)	4.7(4.4, 5.1)	-1.002	0.316
低密度脂蛋白(mmol/L)	3.0(2.3, 3.7)	3.1(2.8, 3.4)	0.560	0.576
入院NIHSS评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	3.0(2.0, 4.0)	4.0(3.0, 6.0)	-2.951	0.003
住院期间并发症[例(%)]	1(2.0)	3(9.4)	-	0.293
抗栓治疗方案[例(%)]				
阿司匹林	32(62.7)	20(62.5)		
氯吡格雷	10(19.6)	4(12.5)	1.108	0.575
阿司匹林联合氯吡格雷	9(17.6)	8(25.0)		
血清叶酸 [ $\mu\text{g/L}$ , $M(P_{25}, P_{75})$ ]	15.6(11.5, 22.8)	11.3(9.9, 16.7)	-2.732	0.006

注: NIHSS 美国国立卫生研究院卒中量表; - 采用 Fisher 确切概率法

表2 小动脉闭塞性卒中患者功能性预后不良的独立危险因素分析

自变量	$\beta$ 值	Wald $\chi^2$ 值	P值	OR值	95%CI
叶酸	-0.316	5.079	0.024	0.729	0.554 ~ 0.960
入院NIHSS评分	0.422	4.734	0.030	1.525	1.043 ~ 2.231
肌酐	0.024	2.819	0.093	1.025	0.996 ~ 1.055
糖化血红蛋白	0.509	2.489	0.115	1.664	0.884 ~ 3.132

注: NIHSS 美国国立卫生研究院卒中量表

论相近<sup>[17-20]</sup>,但是,关于叶酸状态与卒中预后关系的研究鲜有报道。

本研究结果表明,基线低叶酸状态与卒中后功能预后不良相关。Coşkun Benlidayı 和 Başaran<sup>[21]</sup>在另一个低叶酸国家(土耳其)开展的观察性研究支持我们的结果。但是,HOPE2(Heart Outcomes Prevention Evaluation2)研究的亚组分析并未发现补充叶酸可以减少卒中后致残<sup>[22]</sup>,原因主要与下列几点有关:(1)HOPE2研究的受试者中,约2/3来自饮食强化补充叶酸的国家。美国人群在接受叶酸强化饮食前血清叶酸平均水平为16.7 nmol/L,饮食强化后提高到41.0 nmol/L<sup>[23]</sup>。因此,HOPE2研究中,干预组和对照组均处于较高的基线叶酸水平,这可能导致干预组获益减少。(2)HOPE2研究评估的是患者发病7 d后或出院时的肢体功能障碍,因为卒中后肢体功能障碍的改善需要长达几周、几个月的时间,所以,观察致残情况随访的时间过短可能是导致阴性结果的

原因之一。(3)HOPE2研究纳入的卒中人群中,仅有30%为缺血性卒中,其余为短暂性脑缺血发作或出血性卒中,而且,致残性卒中仅占42%。因此,由于基线条件下缺血性卒中致残的患者比例不高,也是导致干预组和对照组之间致残改善的差异不显著的原因之一<sup>[22]</sup>。

叶酸是同型半胱氨酸代谢过程中重要的辅助因子,可以影响同型半胱氨酸浓度。本研究在矫正了血清同型半胱氨酸水平等因素后,发现低叶酸状态与功能预后不良的相关性并未改变,因此,支持低叶酸状态是卒中后功能预后不良的独立危险因素。基础研究结果显示,叶酸可通过独立于同型半胱氨酸之外的一氧化氮途径,对循环系统发挥保护作用<sup>[24]</sup>。内皮源性的一氧化氮是内皮依赖性舒张因子,叶酸缺乏会导致一氧化氮活性降低,而一氧化氮活性降低是引起内皮功能障碍的主要原因<sup>[25]</sup>,目前认为内皮功能障碍是参与小动脉闭塞性卒中发生和发展的

重要因素之一<sup>[26]</sup>。

本研究为单中心研究,可能会存在偏倚,研究结果仍需大样本多中心研究进一步验证;另外,只研究了功能性预后,并未评价复合和死亡等临床终点,有待后续研究进一步完善。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 试验构思、设计和论文撰写为刘伟,研究实施、资料收集为史冬梅、冯浩,数据分析、整理为刘磊,论文修订及绘制图表为冯研,于逢春审校

### 参 考 文 献

- [ 1 ] 脑小血管病诊治专家共识组. 脑小血管病的诊治专家共识[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(10): 893-896. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1425.2013.10.030.
- [ 2 ] Griebel M, Fischer E, Kablau M, et al. Thrombolysis in patients with lacunar stroke is safe: an observational study[J]. J Neurol, 2014, 261(2): 405-411. DOI: 10.1007/s00415-013-7212-8.
- [ 3 ] He K, Merchant A, Rimm EB, et al. Folate, vitamin B6, and B12 intakes in relation to risk of stroke among men[J]. Stroke, 2004, 35(1): 169-174. DOI: 10.1161/01.STR.0000106762.55994.86.
- [ 4 ] Kolb AF, Petrie L, Mayer CD, et al. Folate deficiency promotes differentiation of vascular smooth muscle cells without affecting the methylation status of regulated genes[J]. Biochem J, 2019, 476(19): 2769-2795. DOI: 10.1042/BCJ20190275.
- [ 5 ] Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial[J]. JAMA, 2004, 291(5): 565-575. DOI: 10.1001/jama.291.5.565.
- [ 6 ] VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the vitamins to prevent stroke (vitatops) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(9): 855-865. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70187-3.
- [ 7 ] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.
- [ 8 ] Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment[J]. Stroke, 1993, 24(1): 35-41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35.
- [ 9 ] Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the barthel index and modified rankin scale in acute stroke trials[J]. Stroke, 1999, 30(8): 1538-1541. DOI: 10.1161/01.str.30.8.1538.
- [ 10 ] Fooks GJ, Smith J, Lee K, et al. Controlling corporate influence in health policy making? An assessment of the implementation of article 5.3 of the World Health Organization framework convention on tobacco control[J]. Global Health, 2017, 13(1): 12. DOI: 10.1186/s12992-017-0234-8.
- [ 11 ] Kerr WC, Stockwell T. Understanding standard drinks and drinking guidelines[J]. Drug Alcohol Rev, 2012, 31(2): 200-205. DOI: 10.1111/j.1465-3362.2011.00374.x.
- [ 12 ] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2007, 28(12): 1462-1536. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm236.
- [ 13 ] Conlin PR, Colburn J, Aron D, et al. Synopsis of the 2017 u.S. Department of veterans affairs/u.S. Department of defense clinical practice guideline: management of type 2 diabetes mellitus[J]. AnnInternMed, 2017, 167(9): 655-663. DOI: 10.7326/M17-1362.
- [ 14 ] Sun J, Meng D, Liu Z, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is a therapeutic biomarker for spontaneous hemorrhagic transformation[J]. Neurotox Res, 2020. DOI: 10.1007/s12640-020-00181-5.
- [ 15 ] Kasner SE, Chalela JA, Luciano JM, et al. Reliability and validity of estimating the nih stroke scale score from medical records[J]. Stroke, 1999, 30(8): 1534-1537. DOI: 10.1161/01.str.30.8.1534.
- [ 16 ] Elgendy IY, Kumbhani DJ, Mahmoud A, et al. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: aMeta-analysis of randomized trials[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(22): 2498-2505. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.09.070.
- [ 17 ] Shrestha S, Poudel RS, Khatriwada D, et al. Stroke subtype, age, and baseline nihss score predict ischemic stroke outcomes at 3 months: a preliminary study from central nepal[J]. J Multidiscip Healthc, 2015, 8: 443-448. DOI: 10.2147/JMDH.S90554.
- [ 18 ] Mirolovićs Á, Bokor M, Dobi B, et al. Notification strategy and predictors of outcome in stroke ineligible for reperfusion therapies[J]. Front Neurol, 2019, 10: 1060. DOI: 10.3389/fneur.2019.01060.
- [ 19 ] Cucchiara B, George DK, Kasner SE, et al. Disability after minor stroke and tia: a secondary analysis of the socrates trial[J]. Neurology, 2019, 93(7): e708-e716. DOI: 10.1212/WNL.00000000000007936.
- [ 20 ] Pego-Pérez ER, Fernández-Rodríguez I, Pumar-Cebreiro JM. National institutes of health stroke scale, modified rankin scale, and modified thrombolysis in cerebral infarction as autonomy predictive tools for stroke patients[J]. Rev Neurosci, 2019, undefined; undefined. DOI: 10.1515/revneuro-2019-0011.
- [ 21 ] Coşkun Benlidayı İ, Başaran S. Functionality of patients with post-stroke hemiplegia: Does serum folate level matter? [J]. Turk J Phys Med Rehabil, 2019, 65(3): 268-272. DOI: 10.5606/ftfrd.2019.2912.
- [ 22 ] Saposnik G, Ray JG, Sheridan P, et al. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: additional findings from the HOPE 2 trial[J]. Stroke, 2009, 40(4): 1365-1372. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.529503.
- [ 23 ] Pfeiffer CM, Hughes JP, Lacher DA, et al. Estimation of trends in serum and rbc folate in the U.S. population from pre- to postfortification using assay-adjusted data from the nhanes 1988-2010 [J]. J Nutr, 2012, 142(5): 886-893. DOI: 10.3945/jn.111.156919.
- [ 24 ] Moens AL, Vrints CJ, Claeys MJ, et al. Mechanisms and potential therapeutic targets for folic acid in cardiovascular disease[J]. AM J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 294(5): H1971-H1977. DOI: 10.1152/ajpheart.91503.2007.
- [ 25 ] Garcia V, Sessa WC. Endothelial nos: Perspective and recent developments[J]. BrJ Pharmacol, 2019, 176(2): 189-196. DOI: 10.1111/bph.14522.
- [ 26 ] Mustapha M, Nassir CMNCM, Aminuddin N, et al. Cerebral small vessel disease (csvd) - lessons from the animal models[J]. Frontphysiol, 2019, 10: 1317. DOI: 10.3389/fphys.2019.01317.

(收稿日期: 2020-01-04)

(本文编辑: 赵金鑫)