

Hcy 对重组人促红素改善急性脑梗死患者 认知功能障碍的影响

于代华

(西北大学附属医院/西安市第三医院重症医学科, 陕西 西安 710018)

摘要:目的 探讨同型半胱氨酸(Hcy)在重组人促红素(rHu-EPO)改善急性脑梗死患者认知功能障碍中的作用。方法 将 2017 年 1 月-2018 年 12 月收入西安市第三医院 ICU 的 54 例急性脑梗死合并认知功能障碍患者随机分为对照组 (28 例) 和治疗组(26 例),对照组进行急性脑梗死的常规治疗,治疗组在常规治疗的基础上加用 rHu-EPO 30 IU/kg 皮下注射。检测治疗前和治疗后血清 EPO、Hcy 水平, Pearson 相关分析判别血清 Hcy 与 EPO 水平的相关性。采用蒙利特尔认知评估量表(MoCA)评估治疗前后患者神经认知功能的变化,采用美国国立卫生研究院神经功能缺损评分标准(NIHSS)评估治疗前后患者神经功能缺损评分的变化。结果 两组治疗 4 周后血清 EPO 水平、MoCA 总分、语言能力、延迟回忆能力评分高于治疗前,同型半胱氨酸(Hcy)水平、NIHSS 评分低于治疗前,且治疗组优于对照组($P<0.05$), Pearson 相关分析显示血清 Hcy 与 EPO 水平呈负相关。结论 在常规治疗的基础上加用 rHu-EPO 对急性脑梗死患者认知功能具有改善作用,其机制可能与降低 Hcy 水平有关。

关键词:促红素;同型半胱氨酸;急性脑梗死;认知功能障碍

中图分类号:R743.33

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2020.19.018

文章编号:1006-1959(2020)19-0059-04

Effect of Hcy on Recombinant Human Erythropoietin to Improve Cognitive Dysfunction in Patients with Acute Cerebral Infarction

YU Dai-hua

(Northwestern University Affiliated Hospital/Department of Intensive Medicine, Xi'an Third Hospital,
Xi'an 710018, Shaanxi, China)

Abstract: Objective To investigate the role of homocysteine (Hcy) in the improvement of the cognitive dysfunction of patients with acute cerebral infarction by recombinant human erythropoietin (rHu-EPO). Methods 54 patients with acute cerebral infarction combined with cognitive dysfunction who were admitted to the ICU of Xi'an Third Hospital from January 2017 to December 2018 were randomly divided into a control group (28 cases) and a treatment group (26 cases). For the conventional treatment of acute cerebral infarction, the treatment group was injected with rHu-EPO 30 IU/kg subcutaneously on the basis of conventional treatment. Serum EPO and Hcy levels were detected before and after treatment, and Pearson correlation analysis was used to determine the correlation between serum Hcy and EPO levels. The MoCA was used to evaluate the changes in the patients' neurocognitive function before and after treatment, and the National Institutes of Health Neurological Impairment Score (NIHSS) was used to assess the changes in the patients' neurological deficit score before and after treatment. Results After 4 weeks of treatment, the serum EPO levels, MoCA total scores, language ability, and delayed recall scores of the two groups were higher than before treatment, and homocysteine (Hcy) levels and NIHSS scores were lower than before treatment, and the treatment group was better than the control group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum Hcy and EPO levels were negatively correlated. Conclusion The addition of rHu-EPO on the basis of conventional treatment could improve the cognitive function of patients with acute cerebral infarction, and its mechanism might be related to the reduction of Hcy levels.

Key words: Erythropoietin; Homocysteine; Acute cerebral infarction; Cognitive dysfunction

认知功能障碍(cognitive dysfunction)是急性脑梗死患者最常见的并发症,主要表现为注意力、计算力和回忆力减退,不仅造成患者康复时间延长,也严重影响患者后期的社会生活能力。目前临床上急性脑梗死导致认知功能障碍的治疗主要包括扩张血管、抗凝、活血化瘀等措施,但效果往往并不理想,因此,探索更有效的治疗药物和手段是临床上亟待解决的课题。近年来研究表明,促红素(EPO)对心脑血管缺血再灌注损伤具有明确的保护作用^[1-6],可促进脑缺血后血管新生^[7]和神经再生^[8],EPO 还能改善急性脑梗死患者认知功能障碍,但具体机制尚不清楚。本研究以急性脑梗死患者为研究对象,观察重组人促红素(rHu-EPO)治疗前后血清 EPO、同型半胱氨酸

(Hcy)水平,并应用蒙利特尔认知评估量表(MoCA)评估患者神经认知功能,应用美国国立卫生研究院神经功能缺损评分标准(NIHSS)进行神经功能缺损评分,探讨 Hcy 在 rHu-EPO 改善急性脑梗死患者认知功能障碍中的作用,旨在为急性脑梗死合并认知功能障碍患者的治疗提供理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月-2018 年 12 月西安市第三医院 ICU 收治的确诊为急性脑梗死合并认知功能障碍者 54 例。纳入标准:依据 2014 年中华医学会神经病学分会发布的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[9]的诊断标准,经头部 CT 扫描证实为急性脑梗死的患者。排除标准:既往有认知障碍病史、精神异常或语言障碍不能配合检查的患者。剔除标准:经认知功能障碍筛查后确认不存在认知功能障碍的患者和因各种原因治疗时间未及 4 周中途退出

基金项目:西安市卫生科研人才项目(编号:J201901015)

作者简介:于代华(1971.10-),男,湖北丹江口人,博士,主任医师,硕士生导师,主要从事缺血再灌注损伤和脑保护方面的研究工作

的患者。本研究经我院伦理委员会批准,所有入选患者均签署知情同意书。将患者按照随机数字表法分为对照组(28例)和治疗组(26例)。其中对照组男15例,女13例;年龄55~80岁,平均年龄(62.36±12.62)岁;文化程度:文盲1例,小学15例,中学以上学历12例。治疗组男16例,女10例;年龄60~84岁,平均年龄(66.28±11.83)岁;文化程度:文盲2例,小学13例,中学以上学历11例。两组间性别、年龄、文化程度等因素相比无统计学意义($P>0.05$),研究可行。

1.2 方法 对照组进行急性脑梗死的常规治疗,硫酸氢氯吡格雷片(赛诺菲杭州制药有限公司,批号H20056410,75 mg/片)75 mg,口服,1次/d抗血小板治疗;使用钙离子阻断剂或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂控制血压;阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,批号J20070060,20 mg/片)20 mg,口服,1次/d降脂治疗;伴高血糖患者按治疗原则控制血糖。治疗组在常规治疗的基础上加用重组人促红素注射液(麒麟鲲鹏中国生物药业有限公司,批号S20010075,3000 IU/支)30 IU/kg皮下注射,每周3次,疗程4周,治疗期间每周监测红细胞压积,红细胞压积达到45%时调整rHu-EPO至20 IU/kg,红细胞压积超过50%则暂停rHu-EPO。

1.3 评价指标及标准比较 治疗前及治疗4周后血清Hcy、EPO水平,蒙特利尔认知评估量表评分(MoCA)

和神经功能缺损评分(NIHSS)。认知功能评定采用龚氏修订的韦氏成人智力量表(WAIS-RC)测量全量表智商(FIQ), $FIQ<90$ 分确定为合并认知功能障碍。蒙特利尔认知评估量表评分(MoCA)包括视空间执行、命名、记忆、注意、语言、抽象、延迟回忆和定向8个认知亚项,总分30分,受教育年限 ≤ 12 年加1分作为校正,评估了解患者的整体及各亚项认知状况。神经功能缺损评分(NIHSS)评价神经功能缺损程度,包括意识水平、凝视、视野、面瘫、四肢运动、共济失调、感觉、语言、构音障碍、消退和不注意等方面,总分42分,分数越高,神经受损越严重。

1.4 统计学分析 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析,计量资料使用($\bar{x}\pm s$)表示,同组治疗前后比较采用配对 t 检验,两组间数据比较采用独立样本 t 检验,Pearson相关分析判别血清Hcy与EPO水平的相关性,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 MoCA 评分比较 经过4周的治疗后,两组的MoCA总分、语言能力、延迟记忆能力评分有较大幅度的提高($P<0.05$);而视空间执行能力、命名、注意力、抽象及定向力比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与对照组相比,治疗4周后治疗组MoCA总分、语言能力、延迟记忆能力评分均高于对照组($P<0.05$),见表1。

表1 两组治疗前后 MoCA 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

项目	对照组($n=28$)		治疗组($n=26$)	
	治疗前	治疗4周后	治疗前	治疗4周后
MOCA 总分(30分)	13.24±5.31	18.75±6.25 [*]	15.86±8.47	22.36±7.82 [#]
视空间执行(5分)	2.11±0.35	2.45±0.46	2.52±0.23	3.12±0.68
命名(3分)	1.15±0.42	1.33±0.48	1.20±0.36	1.33±0.44
注意(6分)	3.15±0.17	3.68±0.25	2.98±0.34	3.16±0.42
语言(3分)	1.05±0.33	2.18±0.41 [*]	1.19±0.54	2.85±0.87 [#]
抽象(2分)	0.50±0.21	0.68±0.25	0.46±0.34	0.66±0.35
延迟回忆(5分)	2.24±0.57	3.68±1.12 [*]	2.36±0.89	4.68±0.52 [#]
定向(6分)	3.24±1.05	3.56±1.25	3.33±0.76	3.65±1.32

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$

2.2 两组治疗前后 NIHSS 评分比较 两组治疗前 NIHSS 评分分别为(12.35±4.36)分和(13.18±3.66)分,治疗4周后分别为(10.46±3.65)分和(8.23±5.86)分。两组治疗4周后 NIHSS 评分均低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组 NIHSS 评分低于对照组($P<0.05$)。

2.3 两组治疗前后血清 Hcy、EPO 水平比较 两组治疗4周后血清 EPO 水平高于治疗前,Hcy 水平低于治疗前,且治疗组优于对照组($P<0.05$),见表2。Pearson 相关分析显示缺血性脑卒中患者血清中 E-PO 与 Hcy 水平呈显著负相关($r=-0.627, P<0.05$)。

表2 两组治疗前后血清 Hcy 和 EPO 水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时间	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	EPO(mIU/L)
对照组	28	治疗前	35.25±10.47	14.66±13.26
		治疗4周后	23.53±12.66 [*]	20.82±12.38 [*]
治疗组	26	治疗前	36.08±12.02	15.52±12.73
		治疗4周后	20.31±12.21 [#]	26.45±8.97 [#]

注:与治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$

3 讨论

近年来,急性脑梗死在老年人中的发病率有逐年上升的趋势,除具有致死致残率高、复发率高的特点外,患者还存在不同程度的认知功能障碍,其发生

率占急性脑梗死幸存者的 1/3^[10]。认知功能障碍早期表现为记忆损害、认知能力以及精神行为等方面的改变,并呈阶梯性进展,可进展为血管性痴呆。急性脑梗死后认知功能障碍一旦进展为血管性痴呆即表明已有大量的神经细胞坏死,这种坏死是不可逆转的,可造成认知缺失,从语言轻度缺失到全面痴呆,其严重影响患者的全面康复,给患者及其家庭带来极大的精神痛苦和沉重的经济负担,目前对于血管性痴呆尚无有效的治疗措施,但积极控制急性脑梗死后认知功能障碍的发生是关键。

研究表明^[11,12],EPO 对脑缺血再灌注损伤具有明确的保护作用。作为一种分子量的巨大糖蛋白,外周注射 EPO 不能透过血脑屏障,但近年来的研究证实,EPO 也可以透过血脑屏障的,其主要机制包括:①脑缺血后血脑屏障的损伤有利于 EPO 透过血脑屏障进入脑内;②EPO 受体在微血管周围、星形胶质细胞的终足内与微血管内皮细胞表达,可以介导 EPO 的生物学效应;③EPO 与受体结合后以胞吞等方式通过血脑屏障进入脑内发挥脑保护作用。提示外源性给予 EPO 能够通过血脑屏障到达脑内靶点,发挥对缺血缺氧性脑损伤的保护作用。

EPO 对脑缺血缺氧性损伤的保护作用不仅与 EPO 减少神经元的凋亡、抑制了兴奋性谷氨酸的释放等有关^[13,14],也与促进血管增生效应有关^[7]。体内外动物实验均证实,EPO 可直接促血管新生物,促进芽生和套式血管生长,此效应能够被 EPO 抗体阻断^[15]。本研究结果显示,急性脑梗死患者采用 rHu-EPO 治疗 4 周后血清 EPO 水平升高,MoCA 总分、语言能力、延迟记忆能力评分提高,NIHSS 评分降低,说明 rHu-EPO 对患者的认知功能具有显著的改善作用,这可能是因为 rHu-EPO 有助于新生血管成熟为功能血管,增强血管生成和组织可塑性,发挥脑保护和神经修复作用,从而改善急性脑梗死患者的认知功能障碍。

Hcy 是由体内的重要氨基酸蛋氨酸脱甲基化生成的,肝脏和肾脏为其主要代谢器官。Hcy 在体内大部分被转化为蛋氨酸或与丝氨酸缩合为胱硫醚,仅 1%左右的 Hcy 直接释放到细胞外液,在血液循环中以游离形式存在,这部分与血浆浓度密切相关。高 Hcy 血症已被许多研究证实是心脑血管疾病发病的独立危险因素^[16]。Hcy 可引起血管内皮细胞损伤,高 Hcy 血症可导致动脉粥样硬化,影响脑灌注;促使氧自由基和过氧化氢过度产生,引起细胞损伤和毒性作用,诱导神经元凋亡。Hcy 促进脑卒中的发生可能与脑血管损伤和神经细胞毒性作用有关^[17]。rHu-EPO 临床使用已有较长时间,但主要用于肾性贫血的治疗^[18,19],针对脑保护方面的应用尚不多见。本研

究结果表明,急性脑梗死患者采用 rHu-EPO 治疗 4 周后血清同型半胱氨酸(Hcy)水平显著下降,Peason 相关分析显示缺血性脑卒中患者血清中 EPO 与 Hcy 水平呈负相关,提示 rHu-EPO 改善患者认知功能的机制可能与降低 Hcy 水平有关。

综上所述,对于急性脑梗死合并认知功能障碍的患者,在常规治疗的基础上加用 rHu-EPO 具有显著改善认知功能的作用,改善患者的预后,其机制可能与降低 Hcy 水平有关。需要注意的是,rHu-EPO 大剂量长期使用可能会出现一定的副作用:如红细胞过度增高、血粘稠度增加、血栓形成和高血压等危险。因此,采用较小的剂量皮下注射,疗程不超过 4 周,用药期间密切监测血常规、凝血功能和血液粘稠度,必要时给予口服抗凝抗血小板药物干预治疗,可以降低血栓形成的风险。

参考文献:

- [1]Steppich B,Groha P,Ibrahim T,et al.Effect of Erythropoietin in patients with acute myocardial infarction:five-year results of the REVIVAL-3 trial[J].BMC Cardiovasc Disord,2017,17(1):38.
- [2]Jiang CJ,Wang ZJ,Zhao YJ,et al.Erythropoietin reduces apoptosis of brain tissue cells in rats after cerebral ischemia/reperfusion injury:a characteristic analysis using magnetic resonance imaging[J].Neural Regen Res,2016,11(9):1450-1455.
- [3]Vinberg M,Miskowiak K,Hoejman P,et al.The effect of recombinant erythropoietin on plasma brain derived neurotrophic factor levels in patients with affective disorders:a randomised controlled study[J].PLoS One.2015,10(5):e0127629.
- [4]Tojo Y,Sekine H,Hirano I,et al.Hypoxia Signaling Cascade for Erythropoietin Production in Hepatocytes [J].Mol Cell Biol,2015,35(15):2658-2672.
- [5]Torres J,Ishida K.Neuroprotection after major cardiovascular surgery[J].Curr Treat Options Neurol,2015,17(7):357.
- [6]Larphaveesarp A,Ferriero DM,Gonzalez FF.Growth factors for the treatment of ischemic brain injury (growth factor treatment)[J].Brain Sci,2015,5(2):165-177.
- [7]祝慧凤,徐晓玉,万东,等.促红素促脑血管新生机制研究进展[J].中国药理学通报.2011,27(4):451-454.
- [8]Wang W,Li D,Li Q,et al.Erythropoietin promotes peripheral nerve regeneration in rats by upregulating expression of insulin-like growth factor-1[J].Arch Med Sci,2015,11(2):433-437.
- [9]刘鸣,贺茂林.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.
- [10]戴轶伟,季燕.急性脑梗死后认知功能障碍相关影响因素[J].医学综述,2016,22(21):4316-4318.
- [11]Lu J,Jiang L,Zhu H,et al.Hypoxia-inducible factor-1 α and erythropoietin expression in the hippocampus of neonatal rats following hypoxia-ischemia [J].J Nanosci Nanotechnol,2014,14(8):5614-5619.
- [12]Grote Beverborg N,Verweij N,Klip IT,et al.Erythropoietin in the general population:reference ranges and clinical,biochemical and genetic correlates[J].PLoS One,2015,10(4):e0125215.

(下转第 67 页)

(上接第 61 页)

- [13]于代华,蒋玮,彭细娟,等.促红素预处理对大鼠脑缺血再灌注损伤的影响[J].中华危重症医学杂志(电子版),2013,12(6):339-343.
- [14]Jeong JH,Kang SH,Kim JH,et al.Protective effects of poly(lactic-co-glycolic acid)nanoparticles loaded with erythropoietin stabilized by sodium cholate against glutamate-induced neurotoxicity[J].J Nanosci Nanotechnol,2014,14(11):8365-8371.
- [15]Xiong Y,Mahmood A,Meng Y,et al.Delayed administration of erythropoietin reducing hippocampal cell loss,enhancing angiogenesis and neurogenesis, and improving functional outcome following traumatic brain injury in rats:comparison of treatment with single and triple dose[J].J Neurosurg,2010,113(3):598-608.
- [16]张士永,高天,孙剑,等.血浆同型半胱氨酸水平与脑梗死的相关性研究[J].中国医药导报,2011,8(11):78-79.
- [17]Holmes MV,Newcombe P,Hubacek JA,et al.Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype,homocysteine,and stroke risk:a meta-analysis of genetic studies and randomised trials [J].Lancet,2011,378(9791):584-594.
- [18]付平,陈肖蕾.合理应用人促红素治疗肾性贫血[J].中国实用内科杂志,2012,32(12):900-902.
- [19]Hasegawa T,Zhao J,Fuller DS,et al.Erythropoietin Hyporesponsiveness in Dialysis Patients:Possible Role of Statins [J].Am J Nephrol,2017,46(1):11-17.

收稿日期:2020-06-16;修回日期:2020-06-27

编辑/肖婷婷