三联降同型半胱氨酸治疗对卒中后认知障碍的影响

李秋菊，刘　斌，郑赟赟，张文波，严　芳，王宇卉*
（上海市浦东新区浦南医院神经内科，上海 200125）

摘要：目的 探讨急性缺血性脑卒中（acute ischemic stroke，AIS）患者血同型半胱氨酸（homocysteine，Hcy）水平与认知功能损害的相关性，以及维生素 B_{12}、叶酸及维生素 B_6 三联降 Hcy 治疗对认知功能的影响。**方法** 连续入组上海市浦东新区浦南医院神经内科住院部初次确诊 AIS 患者 74 例，根据入院次日血 Hcy 水平分为高 Hcy 血症（hyperhomocysteinemia，HHcy）组（n = 41，血 Hcy 水平≥ 10 μmol/L）和低 Hcy 血症（low homocysteine，LHcy）组（n = 33，血 Hcy 水平＜ 10 μmol/L），入院 7 d 后进行基线认知功能评估。HHcy 组每日服用甲钴胺片 1 mg、叶酸片 5 mg 和维生素 B_6 片 20 mg，分别于 3、6 及 12 个月进行认知功能评估和血 Hcy 水平检测，比较两组基线血管危险因素、认知评分的差别及随访期认知评分的变化。**结果** 基线状态下，HHcy 组平均 Hcy 为（18.86±12.44）μmol/L，LHcy 组平均 Hcy 为（8.42±1.54）μmol/L。HHcy 组男性及吸烟比例高于 LHcy 组，血叶酸、维生素 B_{12} 水平显著低于 LHcy 组（P ＜ 0.01）；HHcy 组蒙特利尔认知评估量表（Montreal cognitive assessment，MoCA）评分低于 LHcy 组（P ＜ 0.05）。甲钴胺、叶酸及维生素 B_6 三联治疗 12 个月，HHcy 组血 Hcy 水平明显降低，MoCA 评分提高（P ＜ 0.01）。**结论** HHcy 是卒中后认知障碍一项密切但可干预的危险因素，三联降 Hcy 治疗可以有效降低 AIS 患者血 Hcy 水平，并有助于延缓认知衰退。

关键词：同型半胱氨酸；急性缺血性脑卒中；卒中后认知障碍
中图分类号：R743.3；R741.05　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）09-0959-07
DOI：10.13683/j.wph.2023.09.011

Effects of triple lowering homocysteine on post-stroke congnitive impairment

LI Qiuju, LIU Bin, ZHENG Yunyun, ZHANG Wenbo, YAN Fang, WANG Yuhui*
(*Department of Neurology, Shanghai Punan Hospital of Pudong New District, Shanghai 200125, China*)

Abstract: ***Objective*** To explore the relationship between blood homocysteine (Hcy) level and cognitive impairment in patients with acute ischemic stroke (AIS), and the effects of triple lowering Hcy by vitamin B_{12}, folic acid and vitamin B_6 on cognitive function. ***Methods*** A total of 74 initial AIS patients admitted to the department of neurology of Shanghai Punan hospital of Pudong new district were continuously enrolled. The patients were divided into hyperhomocysteinemia (HHcy) group (n=41, Hcy≥10 μmol/L) and low homocysteine (LHcy) group (n=33, Hcy＜10 μmol/L) according to the blood Hcy level at the time of enrollment. Baseline cognitive function was assessed 7 days after enrollment. The patients in HHcy group were treated by oral 1 mg of mecobalamin, 5 mg of folic acid and 20 mg of vitamin B_6 every day, and cognitive evaluation and blood Hcy levels were measured at 3, 6 and 12 months respectively after treatment. The differences in baseline vascular risk factors, cognitive score at baseline and changes of cognitive scores at follow-up were compared between the two groups. ***Results*** At baseline, the average blood Hcy levels in HHcy group and the LHcy group were (18.86±12.44) and (8.42±1.54) μmol/L, respectively. There were more male patients and smokers in the HHcy group, and the levels of blood folic acid and vitamin B_{12} were significantly lower than those of the LHcy group (P＜0.01). The Montreal cognitive assessment scale (MoCA) score in HHcy group was significantly lower than that of the LHcy group (P＜0.05).

收稿日期：2022-12-15
作者简介：李秋菊，主治医师，研究方向：缺血性脑血管病及认知障碍。
通信作者：王宇卉，主任医师，硕士研究生导师，研究方向：脑血管病及神经系统疾病。
基金项目：上海市浦东新区科技发展基金民生科研项目（PKJ2019-Y57）；上海市浦东新区卫生健康委员会优秀青年医学人才培养项目（PWRq2020-45）

After 12 months of triple therapy of mecobalamin, folic acid, and vitamin B_6, the blood Hcy level in the HHcy group were significantly reduced, the MoCA score was increased ($P<0.01$). ***Conclusion*** HHcy is a close but interventionable risk factor for post-stroke cognitive impairment. Triple Hcy lowering treatment can significantly reduce the Hcy level and may help to delay the cognitive decline in AIS patients.

Key words: homocysteine; acute ischemic stroke; post-stroke cognitive impairment

脑卒中危害巨大，是全球重大公共卫生问题之一。2020 年发布的数据显示，中国居民脑血管疾病死亡率为 149.49/10 万，脑卒中已成为我国首位致残致死性疾病 [1—2]。脑卒中不仅会引起躯体、行为及情感障碍，还可能导致认知功能损害，包括语言、记忆、注意力、执行功能及视空间等各个认知域 [3]。卒中后认知障碍（post-stroke cognitive impairment，PSCI）发病率高，疗效不佳，预后差，相较于躯体残疾易被忽视 [4]。因 PSCI 疗效有限，故其预防显得更为重要，尤其是针对危险因素的防治，能有效避免或延缓认知障碍的发生。血同型半胱氨酸（homocysteine，Hcy）是目前临床上检测方便且可干预的指标。高 Hcy 血症（hyperhomocysteinemia，HHcy）不仅是动脉粥样硬化和脑卒中的独立危险因素 [5—6]，且越来越多的研究提示其亦是 PSCI 的危险因素 [7—8]。但对于 Hcy 与 PSCI 的相关性仍存疑，补充 B 族维生素而降低 Hcy 的治疗能否预防 PSCI、延缓 PSCI 的发生目前仍未得出一致结论 [9—15]。本研究拟通过对急性缺血性脑卒中（acute ischemic stroke，AIS）患者进行血 Hcy 水平测定以及认知功能的评估，分析二者关联，并联合使用叶酸、甲钴胺和维生素 B_6 三联降 Hcy 治疗，随访观察三联降 Hcy 治疗对认知功能的影响，为 PSCI 的防治提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2019 年 7 月至 2020 年 6 月上海市浦东新区浦南医院神经内科住院患者共 1 211 例，符合纳入、排除标准，且完成随访的初次 AIS 患者共 74 例。纳入标准：①首次发病。②符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》[16] 中 AIS 诊断标准。③发病时间≤ 1 周。④受试者知情同意。排除标准：①有严重失语或偏瘫、意识障碍等影响认知评估的情况，以及不能配合评估者。②其他明确病因引起的认知障碍，如神经变性病及颅内感染等。③严重内科疾病，如严重肝肾功能不全、心脏病及营养不良等。④有精神病病史，酗酒、药物滥用或服用影响认知功能药物者。⑤半年内服用维生素 B_{12}、叶酸、维生素 B_6 者。本研究方案经医院伦理委员会批准［(2019) 伦理第 (008) 号］。

1.2 研究药物

叶酸片（常州制药厂有限公司，5 mg，22111411）；甲钴胺片［卫材（中国）药业有限公司，0.5 mg，2212030］；维生素 B_6 片（民生药业，10 mg，T22K06）。

1.3 临床资料收集

所有患者在入院时由神经内科医生采集病史、体格检查、神经功能及认知功能评分，并进行危险因素评估，包括性别、年龄、受教育年限、吸烟、饮酒史及血管危险因素。

1.4 分组及治疗方法

符合标准的患者根据入院次日检测的血 Hcy 水平分为 HHcy 组（n = 41，血 Hcy ≥ 10 μmol/L）和低 Hcy（low homocysteine，LHcy）组（n = 33，血 Hcy < 10 μmol/L）[17]。所有入组患者均按照 AIS 诊治指南进行规范化治疗 [16]；HHcy 组再给予三联降 Hcy 治疗：甲钴胺片 1 mg、叶酸片 5 mg 和维生素 B_6 片 20 mg，一日 1 次，维持治疗 [11,14,18]。出院后第 3、6 及 12 个月随访。

1.5 主要观察指标

以蒙特利尔认知评估量表（Montreal cognitive assessment，MoCA）为主要观察指标，在入院 7 d 后及出院第 3、6 及 12 个月评定 MoCA，总分 30 分，MoCA < 22 分属于认知障碍 [19]。

1.6 次要观察指标

1.6.1 血液指标测定

所有患者入院次日和出院后第 3、6 及 12 个月采集空腹外周静脉血，分别检测血常规、Hcy、维生素 B_{12}、叶酸、血糖、肝肾功能及血脂指标。

1.6.2 神经功能评估

入院后由经过规范培训的神经内科医生对患者进行神经功能评估。采用美国国立卫生研究院卒中量表（National Institute of Health stroke scale，NIHSS）评估卒中严重程度，评分范围为 0 ～ 42 分，分数越高，神经缺损症状越重；采用改良 Rankin 量表（modified Rankin scale，mRS）评估患者的神经功能残疾情况，评分范围 0 ～ 6 分，分数越高，残疾程度越重，6 分为死亡 [20]。

1.6.3 认知功能评估

入院 7 d 后进行基线认知功能评估，并于出院后第 3、6 及 12 个月进行认知功能评估。采用 MoCA 和简明精神状态检查量表（mini-mental state examination，MMSE）评估患者的整体认知功能；采用连线试验 A（trail making test A，TMT-A）评估患者的执行功能。

1.6.4 神经影像学评估

入院后行头颅磁共振检查［东芝医疗系统（中国）有限公司，Vantage Titan™3T］，检查序列包括轴位 T1 加权成像（T1 weighed image，T1WI）、T2 加权像（T2 weighed image，T2WI）、液体衰减反转恢复（fluid attenuated inversion recovery，FLAIR）及弥散加权成像（diffusion weighted imaging，DWI）。分别由 1 名神经内科医生和影像科医生共同判读，记录患者责任梗死病灶的部位及梗死侧，包括额叶、颞叶、顶枕叶、基底节 / 丘脑、小脑 / 脑干，以及累及优势侧、非优势侧或双侧。

1.7 统计学方法

应用 SPSS26.0 软件对数据进行统计分析。呈正态分布的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，两组间比较采用 t 检验；非正态分布的计量资料以中位数和四分位数表示，两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以 n(%) 表示，采用 χ^2 检验。采用广义估计方程比较 HHcy 组三联降 Hcy 治疗前后血 Hcy 水平及认知功能变化。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

HHcy 组血叶酸及维生素 B_{12} 水平均低于 LHcy 组，HHcy 组男性及吸烟比例高于 LHcy 组，差异均有统计学意义（$P < 0.01$）。HHcy 组年龄大于 LHcy 组，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。两组患者受教育年限、高血压、糖尿病（diabetes mellitus，DM）、冠状动脉粥样硬化性心脏病（以下简称“冠心病”）、饮酒史及低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol，LDL-C）等一般资料差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 1。

2.2 两组基线期认知功能和影像参数评分比较

基线期，HHcy 组 MoCA 评分低于 LHcy 组，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。MMSE 评分、TMT-A 耗时、TMT-A 错误次数、NIHSS 评分、mRS 评分、梗死部位及梗死侧等差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 2。

2.3 两组患者血 Hcy 水平及认知功能变化

经三联降 Hcy 治疗 12 个月，HHcy 组血 Hcy 水平较基线期降低，MoCA 评分较基线期升高，差异有统计学意义（$P < 0.01$）；MMSE 评分有所提高，TMT-A 耗时及 TMT-A 错误次数虽较基线期降低，但差异无统计学意义（$P > 0.05$）。出院后第 12 个月随访显示，与 LHcy 组相比，HHcy 组 Hcy 水平、MMSE 及 MoCA 评分变化幅度更大，差异有统计学意义（$P < 0.01$），见表 3。

3 讨论

本研究结果显示，基线时 HHcy 组 MoCA 评分显著低于 LHcy 组，与既往研究结果一致，进一步支持 Hcy 在 PSCI 的发病中起重要作用 [7—8]。

随着人口老龄化的日益加剧，我国已成为全球脑卒中终身风险最高、疾病负担最重的国家 [2]，其

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

项目	HHcy组（n=41）	LHcy组（n=33）	t/χ^2值	P值
年龄/岁	67.71±7.15	64.27±6.89	2.089	0.040
性别（男/女）/n（%）	34（82.90）/7（17.10）	12（36.40）/21（63.60）	16.854	＜0.001
受教育年限/年	9.95±2.92	9.64±2.71	0.476	0.635
高血压/n（%）	35（85.40）	27（81.80）	0.169	0.681
DM/n（%）	20（48.80）	17（51.50）	0.055	0.815
冠心病/n（%）	4（9.80）	5（15.20）	0.121	0.728
吸烟/n（%）	19（46.30）	4（12.10）	9.995	0.002
饮酒/n（%）	10（24.40）	3（9.10）	2.955	0.086
LDL-C/mmol·L^{-1}	2.67±0.87	2.63± 0.95	0.164	0.870
Hcy/μmol·L^{-1}	18.86±12.44	8.42±1.54	4.783	＜0.001
叶酸/nmol·L^{-1}	11.36±5.28	21.51±7.98	−6.556	＜0.001
维生素B_{12}/pmol·L^{-1}	280.22±105.76	428.21±217.93	−3.828	0.002

表 2 两组患者基线认知功能和影像参数的比较

Table 2 Comparison of baseline cognitive function and imaging parameters between the two groups

项目	HHcy组（n=41）	LHcy组（n=33）	Z/χ^2值	P值（U检验）
MMSE评分/分	27.49±3.34	28.15±2.83	−1.225	0.220
MoCA评分/分	24.15±3.97	25.79±4.57	−2.212	0.027
TMT-A耗时/s	80.42±45.13	80.69±39.94	−0.115	0.908
TMT-A错误次数/次	0.58±1.39	0.97±1.51	−1.253	0.210
NIHSS评分/分	2.32±1.51	2.58±2.08	−0.300	0.764
mRS评分/分	1.37±0.94	1.45±1.15	−0.023	0.982
梗死部位/n（%）				
额叶	2（4.89）	3（9.09）	0.063	0.801
顶枕叶	1（2.44）	1（3.03）	0.000	1.000
颞叶	3（7.32）	5（15.15）	0.493	0.483
基底节/丘脑	23（56.10）	17（51.52）	0.155	0.694
小脑/脑干	12（29.27）	7（12.21）	0.622	0.430
梗死侧/n（%）				
优势侧	20（48.78）	10（30.30）	2.590	0.108
非优势侧	18（43.90）	21（63.64）	2.856	0.091
双侧	3（7.32）	2（6.06）	0.000	1.000

中约 1/3 的脑卒中患者会出现 PSCI，增加致残致死风险，加重社会和家庭负担[3]。PSCI 的主要影响因素包括脑卒中的危险因素及脑卒中本身，高龄、低教育水平及关键部位梗死是 PSCI 不可干预的危险因素，可干预的危险因素包括高血压、DM、高脂血症及吸烟等血管性危险因素[21]。

Hcy 是一种含硫非必需氨基酸，是蛋氨酸代谢的中间产物，在体内主要有 2 条代谢途径，即再甲基化和转硫化途径[13]。正常生理情况下，Hcy 在体内能被分解代谢，处于动态平衡状态，任何原发或继发性原因引起代谢障碍时，都会出现血 Hcy 水平升高，导致 HHcy。研究表明，HHcy 是动脉粥样硬化和脑卒中的独立危险因素[22—24]。本中心既往研究也显示，缺血性脑卒中患者血 Hcy 水平升高较常见，

表 3 两组患者 Hcy 及认知的变化

Table 3 Changes of Hcy and cognition between the two groups

项目	HHcy组（n=41）				
	基线	3个月	6个月	12个月	12个月较基线差值
Hcy/μmol·L^{-1}	15.64（18.09, 13.26）▲	13.62（15.82, 11.31）▲*	11.76（13.74, 10.27）▲*	10.27（11.58, 9.23）▲*	−5.22（−3.40, −7.05）▲
MMSE评分/分	29.00（30.00, 26.50）	27.00（28.00, 20.00）*	27.00（29.00, 25.50）*	28.00（29.00, 26.50）	0.00（0.50, −1.00）▲
MoCA评分/分	25.00（27.50, 21.00）	22.00（26.00, 20.00）▲*	24.00（27.00, 22.00）	26.00（28.00, 24.00）*	1.00（2.00, 0.00）▲
TMT-A耗时/s	59.85（103.35, 49.13）	77.00（113.25, 56.00）*	17.72（106.25, 55.00）	65.00（91.25, 53.50）	3.00（9.25, −5.18）
TMT-A错误次数/分	0.00（0.25, 0.00）	0.00（1.00, 0.00）*	0.00（1.00, 0.00）	0.00（0.25, 0.00）▲	0.00（0.00, 0.00）
项目	LHcy组（n=33）				
	基线	3个月	6个月	12个月	12个月较基线差值
Hcy/μmol·L^{-1}	8.79（9.67, 7.84）	8.43（9.46, 7.98）	8.85（9.42, 8.50）*	9.44（9.76, 9.29）*	0.40（1.29, −0.12）
MMSE评分/分	29.00（30.00, 28.00）	28.00（29.00, 26.00）*	28.00（29.00, 26.00）*	28.00（29.00, 25.00）	−1.00（0.00, −1.00）
MoCA评分/分	27.00（29.00, 24.50）	26.00（28.00, 23.00）*	27.00（28.00, 22.00）	26.00（29.00, 22.00）*	−1.00（0.00, −1.00）
TMT-A耗时/s	72.76（115.50, 52）	84.00（117.00, 55.00）*	68.00（125.00, 55.00）*	70.00（129.00, 55.00）*	3.00（7.51, 0.04）
TMT-A错误次数/分	0.00（2.00, 0.00）	0.00（2.00, 0.00）	0.00（3.00, 0.00）	0.00（3.00, 0.00）	0.00（0.00, 0.00）

注：较基线期，*P < 0.01；较 LHcy 组，▲P < 0.01。

Note: *vs* baseline perioal, *P < 0.01; *vs* LHcy group, ▲P < 0.01.

血 Hcy 水平与颈动脉斑块数量、斑块回声及斑块总面积有关[25]。HHcy 不仅与动脉粥样硬化及脑卒中的发生率增加有关，且会通过不同机制造成卒中后神经功能缺损，PSCI 的发生风险也可能进一步增高。Hcy 导致认知障碍的机制尚未完全明确，其可能通过直接及间接途径导致认知障碍。间接途径为依赖于 Hcy 的血管损伤途径：Hcy 可促进 LDL-C 氧化，导致血管壁增厚；促进脑动脉硬化；Hcy 通过抑制血管上皮细胞 DNA 合成，促进氧自由基聚集，产生氧化应激等直接损害血管内皮细胞，从而引发脑小血管疾病，导致脑白质病变，继而出现认知功能下降[11,26]。直接途径指高 Hcy 水平可通过激活 *N*- 甲基 -*D*- 天门冬氨酸受体，产生神经细胞毒性，导致神经元死亡[27]；Hcy 水平升高可增加细胞内 *S*- 腺苷半胱氨酸，减少 *S*- 腺苷甲硫氨酸，导致体内甲基化酶活性降低，抑制体内众多重要的甲基化作用，引起磷酸化 tau 蛋白增多、加速 β 淀粉样蛋白形成、下调早老素基因表达，导致神经细胞功能受损[28]。

Hcy 代谢过程中需要维生素 B_{12}、叶酸及维生素 B_6 参与，三者任一缺乏均可能导致 Hcy 水平增高，补充维生素 B_{12}、叶酸及维生素 B_6 可更有效地降低血 Hcy 水平[13]。有学者利用有向无环图程序、通过贝叶斯分析发现，B 族维生素可通过降低 Hcy 水平减缓局部脑萎缩，从而减慢认知衰退速度[29]。目前对于降 Hcy 治疗的叶酸剂量，国内外尚无统一的推荐。国内外进行的一些临床研究试图使用一种或多种 B 族维生素来降低 Hcy 水平，以改善认知障碍，然而大多数研究和 meta 分析结果都是阴性的，这可能与临床研究的设计、实施和结果分析等存在缺陷有关，如对照组受试者并未出现认知功能下降，随访时间太短不足以观察到认知功能下降，单独使用叶酸或 B 族维生素干预或者服用的剂量过低等[11]。研究表明，Hcy 水平升高与认知功能损害之间存在梯度关系，Hcy 基线水平强烈影响认知水平，即安慰剂组中 Hcy ＞ 11.3 μmol/L 的患者出现显著的认知功能下降；同时 Hcy 基线水平显著影响脑萎缩率，即 Hcy ＞ 13 μmol/L 的受试者接受 B 族维生素治疗后脑萎缩率减慢 53%[29]。研究表明，Hcy ＞ 10.8 μmol/L 时阿尔茨海默病发病率增高[30]。本研究结果显示，HHcy 组经过三联降 Hcy 治疗 12 个月后，血 Hcy 水平降低，MoCA 评分有所提高，说明三联降 Hcy 治疗有助于延缓认知衰退。但本研究还

存在一定的局限性，首先，样本量尚少，且为单中心研究；其次，并未对该人群中 HHcy 患者进行分层、分组研究。今后还需扩大样本量，根据血 Hcy 水平对 HHcy 患者进行分层分析，验证应开始临床干预的 Hcy 水平阈值，同时延长随访时间，从而进一步明确三联降 Hcy 治疗对卒中患者远期认知水平的效应，为 PSCI 的防治提供理论依据。

4 结论

HHcy 是 PSCI 的一个密切但可干预的危险因素，甲钴胺、叶酸及维生素 B_6 三联降 Hcy 治疗可以有效降低 AIS 患者血 Hcy 水平，并有助于延缓认知衰退。

参考文献：

[1] Wang YJ, Li ZX, Gu HQ, *et al*. China stroke statistics 2019: a report from the National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, the Chinese Stroke Association, National Center for Chronic and Non-communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention and Institute for Global Neuroscience and Stroke Collaborations[J]. Stroke Vasc Neurol, 2020, 5(3): 211-239.

[2] GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980 — 2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016[J]. Lancet, 2017, 390(10100): 1151-1210.

[3] Mijajlović MD, Pavlović A, Brainin M, *et al*. Post-stroke dementia – a comprehensive review[J]. Bio Med Central Med, 2017, 15(1): 11.

[4] 汪凯，董强. 卒中后认知障碍管理专家共识2021[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(4): 376-389.

[5] Spence JD, Azarpazhooh MR, Larsson SC, *et al*. Stroke prevention in older adults: recent advances[J]. Stroke, 2020, 51(12): 3770-3777.

[6] Feng Y, Kang K, Xue Q, *et al*. Value of plasma homocysteine to predict stroke, cardiovascular diseases, and new-onset hypertension: a retrospective cohort study[J]. Medicine(Baltimore), 2020, 99(34): e21541.

[7] Wu JX, Xue J, Zhuang L, *et al*. Plasma parameters and risk factors of patients with post-stroke cognitive impairment[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(1): 45-52.

[8] Zhou S, Chen J, Cheng L, *et al*. Age-dependent association between elevated homocysteine and cognitive impairment in a post-stroke population: a prospective study[J]. Front Nutr, 2021, 8: 691837.

[9] McCaddon A, Miller JW. Assessing the association between homocysteine and cognition: reflections on Bradford Hill, meta-analyses and causality[J]. Nutr Rev, 2015, 73(10): 723-735.

[10] Hainsworth AH, Yeo NE, Weekman EM, *et al*. Homocysteine, hyperhomocysteinemia and vascular contributions to cognitive impairment and dementia(VCID)[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1862(5): 1008-1017.

[11] Smith AD, Refsum H, Bottiglieri T, *et al*. Homocysteine and dementia: an international consensus statement[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 62(2): 561-570.

[12] Ford AH, Almeida OP. Effect of vitamin B supplementation on cognitive function in the elderly: a systematic review and meta-analysis[J]. Drugs Aging, 2019, 36(5): 419-434.

[13] Zaric BL, Obradovic M, Bajic V, *et al*. Homocysteine and hyperhomocysteinaemia[J]. Curr Med Chem, 2019, 26(16): 2948-2961.

[14] Gofir A, Wibowo S, Hakimi M, *et al*. Folic acid treatment for patients with vascular cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2021, 25(2): 136-143.

[15] Lauriola M, D'Onofrio G, Ciccone F, *et al*. Relationship of homocysteine plasma levels with mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, vascular dementia, psychobehavioral, and functional complications[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 82(1): 235-248.

[16] 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2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.

[17] Sacco RL, Adams R, Albers G, *et al*. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline[J]. Circulation, 2006, 113(10): e409-e449.

[18] 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.

[19] Lees R, Selvarajah J, Fenton C, *et al*. Test accuracy of cognitive screening tests for diagnosis of dementia and multidomain cognitive impairment in stroke[J]. Stroke, 2014, 45(10): 3008-3018.

[20] Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales[J]. Lancet Neurol, 2006, 5(7): 603-612.

[21] Surawan J, Areemit S, Tiamkao S, *et al*. Risk factors associated with post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. Neurol Int, 2017, 9(3): 7216.

[22] Moretti R, Giuffré M, Caruso P, *et al*. Homocysteine in neurology: a possible contributing factor to small vessel disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 2051.

[23] Kaplan P, Tatarkova Z, Sivonova MK, *et al*. Homocysteine and mitochondria in cardiovascular and cerebrovascular systems[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7698.

[24] Huang S, Cai J, Tian Y. The prognostic value of homocysteine in acute ischemic stroke patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Syst Neurosci, 2021, 14: 600582.

[25] 郑赟赟, 张文波, 严芳, 等. 甲钴胺、叶酸及维生素B_6三联降同型半胱氨酸治疗对缺血性脑卒中患者颈动脉斑块的影响[J]. 世界临床药物, 2021, 42(7): 565-570.

[26] Lai WKC, Kan MY. Homocysteine-induced endothelial dysfunction[J]. Ann Nutr Metab, 2015, 67(1): 1-12.

[27] Smith AD, Refsum H. Homocysteine, B vitamins, and cognitive impairment[J]. Annu Rev Nutr, 2016, 36: 211-239.

[28] Li JG, Chu J, Barrero C, *et al*. Homocysteine exacerbates β-amyloid pathology, tau pathology, and cognitive deficit in a mouse model of Alzheimer disease with plaques and tangles[J]. Ann Neurol, 2014, 75(6): 851-863.

[29] Douaud G, Refsum H, de Jager CA, *et al*. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(23): 9523-9528.

[30] Whalley LJ, Duthie SJ, Collins AR, *et al*. Homocysteine, antioxidant micronutrients and late onset dementia[J]. Eur J Nutr, 2014, 53(1): 277-285.

（编辑：王　佳）