【临床研究】

三联维生素治疗对脑白质病变合并高同型半胱氨酸血症患者认知功能的影响

刘 斌，李秋菊，严 芳，张文波，郑赟赟，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 探讨三联维生素治疗（叶酸、维生素 B6、甲钴胺）对脑白质病变合并高同型半胱氨酸血症患者认知功能的影响。**方法** 前瞻性纳入 89 例脑白质病变合并高同型半胱氨酸血症患者，根据基线蒙特利尔认知评估量表（Montreal cognitive assessment，MoCA）评分分为认知障碍组（MoCA ＜ 26 分，n ＝ 66）和非认知障碍组（MoCA ≥ 26 分，n ＝ 23）。所有患者均接受三联维生素治疗 12 个月。比较两组基线特征，评估治疗后认知功能变化，并采用逻辑回归分析认知改善（MoCA 评分提高≥ 2 分）的影响因素。**结果** 两组基线特征除 MoCA 评分外［认知障碍组 20.0（17.0, 23.0）分 vs. 非认知障碍组 26.0（26.0, 27.0）分，P ＜ 0.001］，在年龄、性别、教育程度、血管危险因素、实验室指标及 Fazekas 评分方面均无统计学差异（P ＞ 0.05）。治疗 12 个月后，血清总同型半胱氨酸水平显著降低（P ＜ 0.001）。认知障碍组 MoCA 总分较基线的变化值为 1.0（−2.0, 3.0）分（P ＝ 0.126），非认知障碍组为 −1.0（−3.0, 1.0）分（P ＝ 0.053），两组变化值比较差异有统计学意义（P ＝ 0.020）。分项分析显示，认知障碍组在视觉空间与执行功能（P ＜ 0.001）、命名功能（P ＜ 0.001）、注意力（P ＝ 0.015）和抽象思维（P ＝ 0.013）方面较基线显著改善，其中视觉空间与执行功能（P ＝ 0.004）及命名功能（P ＝ 0.017）的变化显著优于非认知障碍组。多因素逻辑回归分析显示，基线 MoCA 评分是认知改善的独立预测因素（比值比＝ 0.76，95%Wald 置信区间：0.64 ～ 0.87，P ＜ 0.001）。**结论** 三联维生素治疗 12 个月可改善脑白质病变合并高同型半胱氨酸血症患者的特定认知功能，尤其在基线认知功能受损的患者中获益更明显。视觉空间与执行功能、命名功能、抽象思维和注意力改善显著。基线认知功能越差的患者，改善空间越大。

关键词：脑白质病变；高同型半胱氨酸血症；维生素；认知功能；前瞻性研究
中图分类号：R977.2；R743 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2025）12-1230-007
引用：刘斌, 李秋菊, 严芳, 等. 三联维生素治疗对脑白质病变合并高同型半胱氨酸血症患者认知功能的影响[J]. 世界临床药物, 2025, 46（12）: 1230-1236. DOI：10.13683/j.wph.2025.12.005

Effect of triple vitamin therapy on cognitive function in patients with white matter lesions and hyperhomocysteinemia

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

Abstract: ***Objective*** To investigate the effect of triple vitamin therapy（folic acid, vitamin B6, and mecobalamin）on cognitive function in patients with white matter lesions and hyperhomocysteinemia. ***Methods*** A total of 89 patients with white matter lesions and hyperhomocysteinemia were prospectively enrolled and divided into a cognitive impairment group［Montreal cognitive assessment（MoCA）＜26, n＝66）］and a non-cognitive impairment group（MoCA≥26, n＝

收稿日期：2025-01-06
作者简介：刘斌，主治医师，研究方向：脑小血管病。
通信作者：王宇卉，主任医师，研究方向：脑血管病及神经系统疾病。
基金项目：上海市浦东新区卫生健康委员会面上项目（PW2021A-65）

23), based on the baseline MoCA scores. All patients received triple vitamin therapy for 12 months. The baseline characteristics between the two groups were compared, the cognitive function changes after treatment were evaluated, and the influencing factors of cognitive improvement (defined as MoCA score increase≥2 points) were analyzed by logistic regression. ***Results*** Except for MoCA scores[cognitive impairment group: 20.0(17.0, 23.0)points vs. non-cognitive impairment group: 26.0(26.0, 27.0)points, $P<0.001$], there were no statistically significant differences between the two groups in age, gender, education level, vascular risk factors, laboratory indicators, and Fazekas scores($P>0.05$). After 12 months of treatment, serum total homocysteine levels significantly decreased($P<0.001$). The change in MoCA total score from baseline was 1.0(−2.0, 3.0) points($P=0.126$) in the cognitive impairment group and −1.0(−3.0, 1.0) points($P=0.053$) in the non-cognitive impairment group, with a statistically significant difference between the two group($P=0.020$). Subdomain analysis showed that the cognitive impairment group had significant improvements compared to the baseline in visuospatial and executive function($P<0.001$), naming($P<0.001$), attention($P=0.015$), and abstraction($P=0.013$), with changes in visuospatial and executive functio($P=0.004$) and naming($P=0.017$) being significantly superior to those in the non-cognitive impairment group. Multivariate logistic regression analysis showed that baseline MoCA score was an independent predictor of cognitive improvement(odds ratio=0.76, 95% Wald confidence interval: 0.64−0.87, $P<0.001$). ***Conclusion*** Triple vitamin therapy for 12 months can improve specific cognitive functions in patients with white matter lesions and hyperhomocysteinemia, especially in patients with baseline cognitive impairment. Visuospatial and executive function, naming, abstraction, and attention have improved significantly. Patients with poorer baseline cognitive function have greater room for improvement.

Key words: cerebral white matter lesions; hyperhomocysteinemia; vitamin; cognitive function; prospective study

脑小血管病（cerebral small vessel disease，CSVD）是一种常见的年龄相关性脑血管疾病，主要包括白质高信号（white matter hyperintensities，WMH）、腔隙性脑梗死、脑微出血、血管周围间隙扩大及皮质微梗死和脑萎缩 6 种影像学表现。其中 WMH 是脑白质病变（white matter lesions，WML）最常见的表现形式。WML 可导致神经纤维束损伤，引起认知、步态、情绪及排泄功能障碍，目前尚无特效治疗方案。同型半胱氨酸（homocysteine，Hcy）被认为是 CSVD，特别是 WML 的重要危险因素。研究[1]表明，高同型半胱氨酸血症（hyperhomocysteinemia，HHcy）与认知功能障碍直接相关。Hcy 的代谢与维生素 B6、B9（叶酸）和 B12（钴胺素）密切相关，故补充 B 族维生素被认为是降低血清总同型半胱氨酸（total homocysteine，tHcy）水平的有效方法。

然而，关于补充 B 族维生素对认知功能的影响，现有研究结果仍存在争议[2]。这种不一致可能与研究人群特征、干预时间、维生素种类和剂量等因素有关。目前，针对 WML 合并 HHcy 患者的维生素干预研究较少，且多数研究仅关注总体认知功能变化，对不同认知基线患者的疗效差异及特定认知域改善缺乏系统评估。因此，本研究前瞻性纳入 89 例 WML 合并 HHcy 患者，根据基线认知功能分层，评估三联维生素治疗（叶酸、维生素 B6、甲钴胺）12 个月的疗效，并分析认知改善的影响因素，旨在为 WML 合并 HHcy 患者的精准治疗提供临床证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

前瞻性收集 2022 年 1 月至 2023 年 8 月在上海市浦东新区浦南医院神经内科就诊的 WML 合并 HHcy 患者，所有患者均符合预设的纳入和排除标准。纳入标准：①头颅 MRI 显示广泛脑 WMH（T2WI 和 FLAIR 序列），白质病变范围平行或垂直脑室测量＞ 10 mm，或弥漫融合＞ 25 mm。② tHcy ≥ 10 μmol/L。③年龄≥ 18 岁。排除标准：

①急性脑血管病、阿尔茨海默病、帕金森病、肿瘤、感染性疾病、严重肝肾损害及癫痫患者。②正在服用 B 族维生素、药物过敏或不能配合者。本研究已获得医院伦理委员会批准［(2021) 医伦第 (010) 号］。

1.2 分组及干预方法

本研究最终纳入 89 例患者。根据基线蒙特利尔认知评估量表 (Montreal cognitive assessment，MoCA) 评分，将患者分为认知障碍组 (MoCA ＜ 26 分，n ＝ 66) 和非认知障碍组 (MoCA ≥ 26 分，n ＝ 23)。所有患者均接受常规基础治疗，包括控制血压、血糖及血脂等。在基础治疗基础上，所有患者均接受三联维生素治疗，具体包括口服叶酸 (5 mg/d)、维生素 B6(25 mg/d) 及甲钴胺 (0.5 mg/d)，疗程为 12 个月。

1.3 数据采集

采集患者基线资料，具体包括人口学特征（性别、年龄、教育程度）、血管危险因素（高血压、糖尿病）及入院次晨空腹血检验指标［肾小球滤过率 (glomerular filtration rate，GFR)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C)、血清 tHcy、叶酸及维生素 B12 水平］。

头颅 MRI 使用 Fazekas 评分法对 WML 进行分级。脑室周围白质评分：无病变为 0 分；帽状或铅笔细线样病变为 1 分；光滑的晕状高信号为 2 分；不规则的脑室周围信号延伸至深部白质为 3 分。深部白质评分：无病变为 0 分；点状病灶为 1 分；开始融合的病灶为 2 分；大片融合的病灶为 3 分。两部分评分相加得到总分 (0 ～ 6 分) 作为 WML 的最终评级 [3]。

入院次日使用 MoCA 量表评估患者认知功能。MoCA 量表包含 7 个认知域：视觉空间与执行功能 (5 分)、命名 (3 分)、注意力 (6 分)、语言 (3 分)、抽象思维 (2 分)、延迟回忆 (5 分) 和定向力 (6 分)，总分 30 分。受教育年限≤ 12 年者加 1 分校正。得分＜ 26 分提示存在认知功能障碍 [4]。

每 3 个月进行 1 次电话随访，第 12 个月时两组分别再次使用 MoCA 量表进行认知功能评定，同时测定 tHcy 水平。所有资料采集和评估均由经过培训的固定人员进行，随访分析时剔除失访和重要数据缺失的受试者。

1.4 统计学方法

使用 SPSS26.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示，组间比较采用独立样本 t 检验，组内前后比较采用配对 t 检验；非正态分布的计量资料以中位数（四分位数间距）表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验，组内前后比较采用 Wilcoxon 秩检验。计数资料以 n(%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。采用二元逻辑回归分析认知改善的影响因素，将 P ＜ 0.25 的变量纳入多因素分析。认知改善定义为治疗 12 个月后 MoCA 评分较基线提高≥ 2 分。以 P ＜ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

两组患者在性别、年龄、教育程度、血管危险因素（高血压、糖尿病）、实验室检查指标 (GFR、LDL-C、tHcy、叶酸、维生素 B12) 及 Fazekas 评分方面比较，差异均无统计学意义 (P ＞ 0.05)。两组基线 MoCA 评分比较，认知障碍组为 20.0(17.0, 23.0) 分，显著低于非认知障碍组的 26.0(26.0, 27.0) 分，差异有统计学意义 (P ＜ 0.001)，见表 1。

2.2 两组治疗前后 MoCA 评分变化

治疗 12 个月后，认知障碍组 MoCA 总分较基线有改善趋势 [1.0(−2.0, 3.0) 分，P ＝ 0.126]，非认知障碍组略有下降 [−1.0(−3.0, 1.0) 分，P ＝ 0.053]，两组变化值比较差异有统计学意义 (P ＝ 0.020)。分项认知域分析显示，认知障碍组在视觉空间与执行功能 (P ＜ 0.001)、命名功能 (P ＜ 0.001) 和抽象思维 (P ＝ 0.013) 方面较基线显著改善，其中视觉空间与执行功能 (P ＝ 0.004) 和命名功能

（$P=0.017$）的组间差异有统计学意义。注意力方面，认知障碍组有显著改善（$P=0.015$），但组间差异无统计学意义（$P=0.080$）。延迟回忆和定向力方面，非认知障碍组较基线均有下降，其中延迟回忆显著下降（$P=0.006$），定向力有下降趋势（$P=0.053$），但组间差异无统计学意义（$P>0.05$）。语言方面两组均无显著变化（$P>0.05$），见表 2。

2.3 认知改善的影响因素分析

以认知改善（MoCA 评分提高≥ 2 分）为因变量，将年龄、性别、教育程度、基线 MoCA 评分、高血压、糖尿病、LDL-C、Hcy、叶酸、维生素 B12、GFR 及 Fazekas 评分纳入单因素逻辑回归分析。结果显示，基线 MoCA 评分与认知改善显著相关［比值比（odds ratio，OR）= 0.75，95% Wald 置信区间

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

变量		非认知障碍组（n=23）	认知障碍组（n=66）	$t/\chi^2/Z$值	P值
年龄/岁		74.00±9.44	71.17±8.36	1.275	0.211
性别（男/女）/n（%）		10（43.48）/13（56.52）	40（60.61）/26（39.39）	1.396	0.237
教育程度/n（%）	文盲	2（8.70）	12（18.18）	Fisher	0.612
	小学	12（52.17）	33（50.00）		
	中学以上	9（39.13）	21（31.82）		
高血压/n（%）		16（69.57）	49（74.24）	0.026	0.871
糖尿病/n（%）		9（39.13）	17（25.76）	0.899	0.343
GFR/mL·min^{-1}		86.00（71.50, 129.00）	90.50（80.00, 105.50）	−0.450	0.653
LDL-C/mmol·L^{-1}		2.21±0.91	2.34±0.98	0.594	0.556
tHcy/μmol·L^{-1}		13.41（12.12, 19.70）	13.16（11.54, 15.95）	0.853	0.394
叶酸/nmol·L^{-1}		22.52（12.89, 33.91）	22.66（15.26, 26.10）	0.028	0.978
血清维生素B12/pmol·L^{-1}		282（223.5, 331.17）	329.17（252.4, 340.5）	−1.015	0.310
Fazekas评分/分	1级	10（43.47）	26（39.40）	0.174	0.917
	2级	7（30.43）	20（30.30）		
	3级	6（26.10）	20（30.30）		
MoCA/分		26.0（26.0, 27.0）	20.0（17.0, 23.0）	7.113	＜0.001

表 2 两组治疗前后 MoCA 评分变化

Table 2 Changes in MoCA scores before and after treatment in both groups

分项	非认知障碍组			认知障碍组			两组变化值
	基线	变化值	P值	基线	变化值	P值	P值
总分/分	26.0（26.0, 27.0）	−1.0（−3.0, 1.0）	0.053	20.0（17.2, 23.0）	1.0（−2.0, 3.0）	0.126	0.020
视觉空间与执行功能/分	5.0（5.0, 5.0）	0.0（0.0, 0.0）	−	4.0（4.0, 5.0）	0.0（0.0, 1.0）	＜0.001	0.004
命名/分	3.0（3.0, 3.0）	0.0（0.0, 0.0）	−	3.0（2.0, 3.0）	0.0（0.0, 0.0）	＜0.001	0.017
注意力/分	6.0（5.0, 6.0）	0.0（0.0, 0.0）	0.484	4.0（4.0, 5.0）	0.0（0.0, 1.0）	0.015	0.080
语言/分	2.0（2.0, 2.0）	0.0（0.0, 0.0）	0.346	1.5（1.0, 2.0）	0.0（0.0, 0.0）	0.305	0.195
抽象思维/分	1.0（1.0, 2.0）	0.0（−1.0, 0.0）	0.393	1.0（1.0, 1.0）	0.0（0.0, 0.0）	0.013	0.790
延迟回忆/分	5.0（5.0, 5.0）	0.0（−1.0, 0.0）	0.006	4.0（3.0, 4.0）	0.0（−1.0, 0.0）	0.228	0.146
定向力/分	4.0（4.0, 4.0）	0.0（−1.0, 0.0）	0.053	2.0（2.0, 4.0）	0.0（−1.0, 1.0）	0.940	0.105

（confidence interval，CI）：0.65 ～ 0.86，$P < 0.001$］，年龄（$P = 0.053$）、性别（$P = 0.079$）、教育程度（$P = 0.052$）和 Fazekas 评分（$P = 0.170$）与认知改善潜在相关（$P < 0.25$）。将上述 5 个变量纳入多因素逻辑回归分析。结果显示，基线 MoCA 评分是认知改善的独立预测因素（OR = 0.76，95% Wald CI：0.64 ～ 0.87，$P < 0.001$），见表 3。

表 3 认知改善的影响因素分析

Table 3 Analysis of factors associated with cognitive improvement

变量	单因素			多因素		
	OR	95% Wald CI	*P*值	OR	95% Wald CI	*P*值
年龄	0.95	0.89～1.00	0.053	0.94	0.87～1.01	0.104
性别	0.42	0.15～1.08	0.079	0.50	0.15～1.60	0.248
教育程度	0.50	0.25～0.99	0.052	0.51	0.22～1.13	0.103
基线MoCA评分	0.75	0.65～0.86	＜0.001	0.76	0.64～0.87	＜0.001
高血压	1.08	0.40～3.16	0.884	–	–	–
糖尿病	1.03	0.37～2.73	0.955	–	–	–
LDL-C	1.27	0.79～2.05	0.332	–	–	–
Hcy	1.04	0.97～1.13	0.251	–	–	–
叶酸	0.98	0.94～1.02	0.387	–	–	–
维生素B12	1.00	0.99～1.00	0.543	–	–	–
GFR	1.00	0.99～1.01	0.951	–	–	–
Fazekas评分	0.67	0.37～1.17	0.170	0.58	0.28～1.14	0.123

2.4 治疗前后 tHcy 水平变化

89 例患者中有 64 例在第 12 个月时复查了 tHcy，其中 55 例（85.9%）降低，9 例（14.1%）升高。治疗前 tHcy 为 12.93（11.51，17.14）μmol/L，治疗后 tHcy 为 7.10（5.70，12.87）μmol/L，Wilcoxon 配对检验结果显示，治疗后 tHcy 较治疗前显著降低（$Z = -4.770$，$P < 0.001$）。

3 讨论

CSVD 是一种年龄相关的脑血管病，是指由各种病因影响脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉及小静脉所导致的一系列临床、影像、病理综合征。CSVD 的影像学表现有 6 种类型：近期皮质下小梗死、推测为血管源性的腔隙、WMH、脑微出血、扩大的周围血管间隙和脑萎缩。随着 CSVD 逐渐加重，患者可出现认知障碍、运动障碍、情感障碍和二便障碍等症状[5]。约 45% 的痴呆与 CSVD 有关[6]。WML 是 CSVD 最常见的影像学表现，又称 WMH 或脑白质疏松，通常指在 MRI 上发现的侧脑室周围及半卵圆区的脑白质病变。大脑白质区有广泛的联络纤维，WML 可损害神经纤维束，造成信息传导的中断，从而导致认知功能障碍[7—8]。小的点状病变非常普遍，但几乎没有临床意义。一般来说，只有广泛的融合性病灶才被认为是引起认知功能障碍的原因。研究[9]报道，在社区人群、脑卒中和痴呆患者中，中至重度 WML 发生率分别为 20.5%、40.5% 和 58.4%。

Hcy 是蛋氨酸代谢过程中产生的含硫氨基酸，在体内主要通过转硫作用和再甲基化作用这两条途径进行代谢。上述代谢途径中任何 1 个环节受阻均可导致 tHcy 水平增高[10]。转硫作用中，Hcy 在维生素 B6（磷酸吡哆醛）的参与下与丝氨酸结合形成胱硫醚。而在再甲基化途径中，Hcy 在维生素 B12（钴胺素）及四氢叶酸的辅助下，接受来自 N-5 甲基四氢叶酸或甜菜碱的一个甲基，形成蛋氨酸。研究[11—12]表明，高 tHcy 水平是 WML 和认知功能障碍的危险因素。DOUAUD 等[13]发现，B 族维生素可降低 tHcy 水平，并减缓大脑萎缩，特别是在基线 tHcy 水平较高的个体中。同时补充叶酸、维生素 B6 和甲钴胺（维生素 B12 的活性形式）可显著降低 tHcy 水平[14]。本研究结果进一步印证了这一观点。在完成 12 个月随访的 64 例 WML 合并 HHcy 患者中，55 例（85.9%）的 tHcy 水平较基线降低，且无不良反应，提示 B 族维生素在调节 tHcy 水平方面具有良好的安全性和有效性。

鉴于 tHcy、WML 和认知功能三者之间存在关联，研究者们对补充维生素是否能改善认知功能进行了深入探讨，但结果存在争议。MA 等[15]通过

研究发现，补充高剂量 B 族维生素可改善轻度认知障碍患者的特定认知领域。BARONI 等 [16] 的研究进一步支持了这一观点，其结果显示，血清维生素 B12 和叶酸水平与特定的认知功能测试结果呈正相关。然而，也有研究 [17—18] 表明补充 B 族维生素与认知功能之间的关系并不显著。出现矛盾观点可能与入组人群年龄过于年轻、研究持续时间短、单独使用一种或两种 B 族维生素不足以起效有关。

本研究针对 WML 合并 HHcy 患者进行了为期 12 个月的三联维生素治疗，并根据基线认知功能进行分层分析。结果显示，基线认知功能受损患者（MoCA ＜ 26 分）获益更为显著。治疗 12 个月后，认知障碍组 MoCA 总分较基线有改善趋势，非认知障碍组 MoCA 总分略有下降，两组变化值比较差异有统计学意义。这提示三联维生素治疗对已存在认知功能障碍的 WML 患者更为有效，这可能与基线认知功能较差的患者改善空间更大有关。

认知改善具有选择性，主要体现在特定认知域。分项分析显示，认知障碍组在视觉空间与执行功能、命名功能和抽象思维方面较基线显著改善，其中视觉空间与执行功能和命名功能的改善幅度明显优于非认知障碍组。此外，认知障碍组在注意力方面也有显著改善。这与 JOKINEN 等 [19] 的研究结果相符，其发现 WML 与认知功能下降有关，特别是在执行功能、处理速度和视空间能力方面。视觉空间与执行功能的显著改善可能与 WML 主要影响额叶 - 皮质下环路有关，该环路负责执行功能和信息处理速度，而三联维生素治疗可能通过降低 tHcy 水平、改善血管内皮功能及减轻氧化应激等机制，部分修复受损的神经纤维束，从而改善相关认知功能。

多因素逻辑回归分析显示，基线 MoCA 评分是认知改善的独立预测因素，基线 MoCA 评分越低，治疗后认知改善的可能性越大。这提示早期识别认知功能受损的 WML 合并 HHcy 患者，并及时给予三联维生素治疗，可能获得更好的疗效。这也解释了为何既往部分研究未能发现维生素补充对认知功能的显著改善，可能与研究对象基线认知功能相对正常、改善空间有限有关。

值得注意的是，本研究中非认知障碍组 MoCA 评分略有下降趋势，特别是在延迟回忆和定向力方面，这种变化可能与 WML 负担随时间增加有关，也提示对于基线认知功能正常的 WML 患者，单纯补充维生素可能不足以完全阻止认知功能的自然衰退，还需要结合其他干预措施，如控制血管危险因素及增加认知训练等。

目前，临床上通常将 tHcy 的正常值上限定为 15 μmol/L，超过此值的患者才会接受三联降 Hcy 治疗。然而，最新共识 [20] 将高 tHcy 的定义调整为＞ 10 μmol/L，这一标准更有利于早期识别和干预高危人群。本研究纳入标准采用 tHcy ≥ 10 μmol/L，更为宽松的标准可能有助于早期识别高危人群并及时干预。未来研究可进一步探讨不同 tHcy 水平患者对三联维生素治疗的反应差异。

本研究存在一定局限性。首先，样本量相对较小，未来需开展多中心、大样本研究以验证结论的可靠性。其次，随访时间仅为 12 个月，长期疗效尚不明确。最后，本研究仅采用 MoCA 量表评估认知功能，未来研究应结合多样化认知测试及神经影像学技术进行更全面的评估，并通过影像学随访探讨三联维生素治疗能否延缓 WML 进展。

4 结论

三联维生素治疗 12 个月可显著改善 WML 合并 HHcy 患者的认知功能，尤其是基线认知功能受损者。认知改善主要体现在视觉空间与执行功能、命名功能、抽象思维及注意力方面，且基线认知功能越差，改善空间越大。这些发现提示应对此类患者进行早期认知功能筛查并及时给予三联维生素治疗，为 WML 患者临床管理提供了新思路，但仍需更大样本的多中心、长期随访研究进一步验证。

参考文献：

[1] SANDHYA G, MONISHA S, SINGH S, *et al*. Hyperhomocysteinemia and its effect on ageing and language functions - HEAL study[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 20101.

[2] SUH SW, KIM HS, HAN JH, *et al*. Efficacy of vitamins on cognitive function of non-demented people: a systematic review and meta-analysis[J]. Nutrients, 2020, 12(4): 1168.

[3] ZENG W, CHEN Y, ZHU Z, *et al*. Severity of white matter hyperintensities: lesion patterns, cognition, and microstructural changes[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2020, 40(12): 2454-2463.

[4] WOOD JL, WEINTRAUB S, COVENTRY C, *et al*. Montreal cognitive assessment(MoCA) performance and domain-specific index scores in amnestic versus aphasic dementia[J]. J Int Neuropsychol Soc, 2020, 26(9): 927-931.

[5] 中国研究型医院学会脑小血管病专业委员会, 《中国脑小血管病诊治专家共识》编写组. 中国脑小血管病诊治专家共识2021[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(7): 716-726.

[6] CHOJDAK-LUKASIEWICZ J, DZIADKOWIAK E, ZIMNY A, *et al*. Cerebral small vessel disease: a review[J]. Adv Clin Exp Med, 2021, 30(3): 349-356.

[7] MASCALCHI M, GINESTRONI A, TOSCHI N, *et al*. The burden of microstructural damage modulates cortical activation in elderly subjects with MCI and leuko-araiosis: a DTI and fMRI study[J]. Hum Brain Mapp, 2014, 35(3): 819-830.

[8] DEBETTE S, SCHILLING S, DUPERRON MG, *et al*. Clinical significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Med Assoc Neurol, 2019, 76(1): 81-94.

[9] MARKUS HS, DE LEEUW FE. Cerebral small vessel disease: recent advances and future directions[J]. Int J Stroke, 2023, 18(1): 4-14.

[10] HERRMANN M, SCHMIDT JP, UMANSKAYA N, *et al*. The role of hyperhomocysteinemia as well as folate, vitamin B6 and B12 deficiencies in osteoporosis - a systematic review[J]. Clin Chem Lab Med, 2007, 45(12): 1621-1632.

[11] AL-HASHEL JY, ALROUGHANI R, GAD K, *et al*. Risk factors of white matter hyperintensities in migraine patients[J]. Bio Med Central Neurol, 2022, 22(1): 159.

[12] LUZZI S, CHERUBINI V, FALSETTI L, *et al*. Homocysteine, cognitive functions, and degenerative dementias: state of the art[J]. Biomedicines, 2022, 10(11): 2741.

[13] 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.

[14] CHEN H, LIU S, JI L, *et al*. Association of serum vitamin B12, folate, and homocysteine with cognitive function in a middle-aged and elderly population: a cross-sectional study in rural China[J]. Am J Clin Nutr, 2020, 111(3): 708-715.

[15] MA F, ZHOU X, LI Q, *et al*. Effects of folic acid and vitamin B12, alone and in combination on cognitive function and inflammatory factors in the elderly with mild cognitive impairment: a single-blind experimental design[J]. Curr Alzheimer Res, 2019, 16(7): 622-632.

[16] BARONI L, BONETTO C, RIZZO G, *et al*. Association between cognitive impairment and vitamin B12, folate, and homocysteine status in elderly adults: a retrospective study[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 70(2): 443-453.

[17] 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.

[18] ZHANG C, LUO J, YUAN C, *et al*. Vitamin B12, B6, or folate and cognitive function in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. J Alzheimers Dis, 2020, 77(2): 781-794.

[19] JOKINEN H, KOIKKALAINEN J, LAAKSO HM, *et al*. Global burden of small vessel disease-related brain changes on MRI predicts cognitive and functional decline[J]. Stroke, 2020, 51(1): 170-178.

[20] 孔娟. 高同型半胱氨酸血症诊疗专家共识[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2020, 7(3): 283-288.

（编辑：王 佳）