

叶酸对老年脑梗死患者同型半胱氨酸水平和血管舒张功能及认知功能的影响

罗何婷^{1*}, 张金培², 张怡¹, 王彦琛¹, 鹿晓君¹(1.咸阳市中心医院老年病科, 陕西咸阳 712000; 2.陕西中医药大学附属医院脑三科, 陕西咸阳 712000)

中图分类号 R743 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)27-3789-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.27.17

摘要 目的: 探讨叶酸对老年脑梗死患者同型半胱氨酸(Hcy)水平和血管舒张功能及认知功能的影响。方法: 回顾性分析198例老年脑梗死患者资料, 按用药的不同均分为对照组和观察组。对照组患者给予常规治疗; 观察组患者在对照组治疗的基础上给予叶酸片5 mg, 口服, 每日1次。两组患者疗程均为8周。观察两组患者治疗前后的Hcy水平、血管内皮依赖性舒张功能(FMD)、简易精神状态量表(MMSE)评分及不良反应发生情况。结果: 治疗后, 观察组患者Hcy水平显著低于同组治疗前及对照组, FMD显著高于同组治疗前及对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。观察组患者MMSE总评分显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。结论: 在常规治疗的基础上, 叶酸可有效降低老年脑梗死患者Hcy水平, 提高患者认知功能, 降低脑组织损伤, 安全性较好。

关键词 叶酸; 脑梗死; 同型半胱氨酸; 认知功能; 血管舒张功能

Effect of Folic Acid on the Homocysteine level and Flow-mediated Vasodilation and Cognitive Function in the Treatment of Elderly Patients with Cerebral Infarction

LUO He-ting¹, ZHANG Jin-pei², ZHANG Yi¹, WANG Yan-chen¹, LU Xiao-jun¹(1.Dept. of Geriatrics, Xianyang Central Hospital, Shaanxi Xianyang 712000, China; 2.Third Section, Dept. of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To discuss the effect of folic acid on the homocysteine (Hcy) and flow-mediated vasodilation and cognitive function in the treatment of elderly patients with cerebral infarction. METHODS: The data of 198 elderly patients with cerebral infarction was randomly divided into the observation group and the control group by different medication. Control group was treated with conventional treatment; based on the treatment of control group, observation group was orally treated with Folic acid tablets 5 mg, once a day. The treatment course of 2 groups was 8 weeks. The Hcy level and flow-mediated vasodilation (FMD) before and after treatment, mini-mental state examination (MMSE) score and incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. RESULTS: After treatment, Hcy level in observation group was significantly lower than before and control group, FMD was significantly higher than before and control group ($P < 0.01$). MMSE score in observation group was significantly higher than control group ($P < 0.01$). There were no obvious adverse reactions in 2 groups during treatment. CONCLUSIONS: Based on the conventional treatment, folic acid can effectively reduce the Hcy level of elderly patients with cerebral infarction, improve the cognitive function and reduce the brain tissue damage, with good safety.

KEYWORDS Folic acid; Cerebral infarction; Homocysteine; Cognitive Function; Flow-mediated vasodilation

随着社会生活水平的提高, 脑血管疾病发病率逐年增高, 已成为导致我国城乡居民死亡、致残的主要疾病之一。高血压、糖尿病是脑梗死的常见病因。近年来研究显示, 同型半胱氨酸(Hcy)与脑梗死存在相关性, 被认为是导致脑梗死的独立危险因素^[1]。高Hcy不仅是脑梗死的重要危险因素, 也与卒中病因学分型、预后、病情严重程度、复发等有着密切的关系^[2]。脑梗死患者发病后, 认知功能均存在有不同程度的损伤^[3]。在本研究中笔者在常规治疗的基础上加用叶酸对老年脑梗死患者进行治疗, 以探讨其对Hcy与认知功能的影响。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性分析2012年1月—2014年2月咸阳市中心医院收治的198例老年脑梗死患者资料。纳入标准:(1)均为腔隙性

脑梗死, 且均为首次发作, 发病2周内均给予头颅CT或(和)MRI检查;(2)均符合全国第四届脑血管疾病会议修订的诊断标准^[4], Hcy $> 10 \mu\text{mol/L}$ 。排除标准:(1)合并血液系统疾病、免疫系统疾病;(2)患有严重的心血管、消化道疾病;(3)伴有严重肝肾功能不全;(4)合并恶性肿瘤、滥用药物或酒精依赖;(5)近3个月内服用过甲氨蝶呤、维生素B₆、抗癫痫药、维生素B₁₂等影响Hcy水平的药物。将所有患者资料按用药的不同均分为观察组和对照组。观察组男性49例, 女性50例; 年龄(69.7 ± 4.1)岁。对照组男性53例, 女性46例; 年龄(70.4 ± 3.8)岁。两组患者年龄、性别等基本资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组患者给予低分子肝素、阿司匹林, 合并高血压患者给予降压药, 糖尿病患者给予胰岛素, 维持水电解质平衡等常规治疗; 观察组患者在对照组治疗的基础上给予叶酸片(天津

*副主任医师, 硕士。研究方向: 神经内科、脑血管疾病。E-mail: Lhtjd1975@126.com

力生制药股份有限公司,规格:5 mg/片)5 mg,口服,每日1次。两组患者疗程均为8周。

1.3 观察指标

观察两组患者治疗前后Hcy水平、血管内皮依赖性舒张功能(FMD)^[9]、简易精神状态量表(MMSE)评分^[6]及不良反应发生情况。MMSE评分包括注意力与计算能力、定向能力、记忆能力、回忆能力、语言能力5个方面,总分30分,评分越高,说明患者精神状态越好。

1.4 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后Hcy水平比较

治疗前,两组患者Hcy水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,观察组患者Hcy水平显著低于同组治疗前及对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$);对照组患者治疗前、后Hcy水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表1。

表1 两组患者治疗前后Hcy水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

Tab 1 Comparison of Hcy level between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	99	24.13±4.21	18.11±4.23*
对照组	99	23.98±4.16	23.19±4.19

注:与治疗前及对照组比较,* $P < 0.01$

Note: vs. before and control group, * $P < 0.01$

2.2 两组患者MMSE总评分比较

观察组患者MMSE总评分显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),详见表2。

表2 两组患者MMES总评分比较($\bar{x} \pm s, \text{分}$)

Tab 2 Comparison of MMES scores between 2 groups ($\bar{x} \pm s, \text{score}$)

组别	n	记忆能力	定向能力	回忆能力	语言能力	注意力与计算能力	总评分
观察组	99	2.95±0.30	8.15±1.02	2.51±0.23	7.23±0.91	4.98±1.02	23.78±2.56
对照组	99	2.09±0.31	4.56±0.95	1.21±0.28	5.21±0.94	2.01±0.92	19.19±2.46

2.3 两组患者治疗前后FMD比较

治疗前,两组患者FMD比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,观察组患者FMD显著高于同组治疗前及对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$);对照组患者治疗前、后FMD比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后FMD比较($\bar{x} \pm s, \%$)

Tab 3 Comparison of FMD between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	99	9.1±3.3	11.3±3.5*
对照组	99	9.3±3.1	9.6±3.3

注:与治疗前及对照组比较,* $P < 0.01$

Note: vs. before treatment and control group, * $P < 0.01$

2.4 不良反应

两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

3 讨论

有研究表明,Hcy水平与心脑血管事件发生风险呈正相关,Hcy水平每升高5 $\mu\text{mol/L}$,脑卒中风险可增加约59%;

Hcy水平每下降3 $\mu\text{mol/L}$,脑卒中风险可降低约24%,高Hcy的危害已被广泛认可,并被列入脑卒中防治指南中^[7]。当Hcy水平超过15 $\mu\text{mol/L}$ 时,其认知受损程度是Hcy水平低于15 $\mu\text{mol/L}$ 人群的2.5倍^[8]。其机制可能是Hcy具有依赖血管性的损害途径,可通过自身的氧化作用与改变内皮细胞的基因表达,抑制一氧化氮合成酶,干扰纤溶酶原激活位点,直接损伤血管内皮细胞^[9];同时,Hcy可影响平滑肌细胞的增殖、迁移,减少内皮细胞表面血栓调节蛋白,诱导纤维蛋白原生成纤维蛋白,增强组织因子活性,提高血小板聚集功能,促进血栓的形成。Hcy可促进脂质沉积在动脉壁,增加泡沫细胞,使动脉壁内的糖蛋白分子纤维化结构发生改变,促进粥样硬化斑块形成,增加巨噬细胞的聚集,使动脉粥样硬化的进程加快。Hcy可抑制S-腺苷高半胱氨酸的分解,增高S-腺苷高半胱氨酸的含量,减慢脑组织中甲基化过程,增加神经元对凋亡与损害的敏感性,促进神经元的凋亡。Hcy对神经元除具有类似谷氨酸的神经毒性作用外,还可增强 β 淀粉样蛋白的神经毒性作用;此外,Hcy氧化形式的同型黄基丙氨酸、同型半胱氨酸亚磺酸对神经网络活动也有较强的抑制作用。

Hcy是蛋氨酸循环过程中的一个中间产物,叶酸是蛋氨酸循环的一种重要的辅酶,当机体缺乏叶酸时,蛋氨酸循环通路受阻,Hcy水平升高,当人体血液中Hcy含量超过一定浓度时,会对血管内皮细胞造成损伤,加重凝血过程,从而形成血栓,发生心血管事件^[10]。目前,已知的降低Hcy最有效的方法是及时补充叶酸的含量。

本研究结果显示,治疗后,观察组患者Hcy水平显著低于同组治疗前及对照组、FMD显著高于同组治疗前及对照组,差异均有统计学意义。观察组患者MMSE总评分显著高于对照组,差异有统计学意义。两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。这表明,叶酸可显著降低患者Hcy水平,改善血管舒张功能和认知功能,安全性较好。

综上所述,在常规治疗的基础上,叶酸可有效降低老年脑梗死患者Hcy水平,提高患者认知功能,降低脑组织损伤,安全性较好。由于本研究纳入的样本量较小,此结论还有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 张志坚,葛永琼,肖静,等.血浆同型半胱氨酸水平与脑梗死后轻度认知功能障碍的相关性研究[J].海南医学,2014,25(17):2510.
- [2] 张明华,叶平,骆雷鸣,等.社区健康人群血浆同型半胱氨酸水平与脉搏速度的相关性研究[J].中国循环杂志,2013,28(2):132.
- [3] 宋文娟,吴俊,高荣,等.叶酸对老年脑梗死伴高血压患者同型半胱氨酸水平和认知功能的影响[J].实用老年医学,2012,26(6):507.
- [4] 王拥军,刘力生,饶克勤,等.我国脑卒中预防策略思考:同时控制高血压和高同型半胱氨酸水平[J].中华医学杂志,2008,88(47):3316.
- [5] 杨惠玲,李伟,高前进,等.游泳训练对糖尿病大鼠主动脉血管内皮依赖性舒张功能的改善及机制[J].中国康复医学杂志,2014,29(8):740.
- [6] 刘力生.中国高血压防治指南2010[J].中华高血压杂志,2011,19(8):701.
- [7] 朱建一,吕志刚,史恒川.同型半胱氨酸对老年2型糖尿

PDCA 循环管理法在前列地尔注射液超说明书剂量用药干预中的应用

林璐^{1,2*}, 劳海燕¹, 伦玉宁¹, 杨敏^{1#} (1.广东省人民医院/广东省医学科学院药学部, 广州 510000; 2.中山大学药学院, 广州 510000)

中图分类号 R95;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)27-3791-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.27.18

摘要 目的:为强化医院超说明书剂量用药管理提供参考。方法:运用PDCA循环管理法,在计划阶段调查我院内分泌科2012年7月前列地尔注射液(Lipo-PGE₁)超说明书剂量使用现状,发现问题,寻找原因,制订干预目标和措施;在实施阶段进行干预,在检查阶段定期审核医嘱,并在处理阶段抽查2013年同期数据,分析干预效果,将干预流程标准化。结果:PDCA循环干预前共分析用药医嘱943条、患者126例次,分别按用药患者数、用药医嘱数和药品使用量计算,超说明书剂量用药发生率分别为39.68%、31.50%和47.90%;经过一个PDCA循环干预后,调查2013年同期用药医嘱414条、患者73例次,结果超说明书剂量用药发生率为0。干预前后Lipo-PGE₁的实际处方日剂量(PDD)由13.15 μg下降到说明书规定的范围内(10.00 μg),下降率23.95%;药物使用强度(DUD)由59.82下降到20.07,下降率66.45%。干预前后Lipo-PGE₁的超说明书剂量用药发生率、PDD、DUD比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。本次干预达到了预期的目标值。结论:PDCA循环管理法以其条理清晰的工作思路和持续改进的循环方法,为医院超说明书剂量用药管理提供了一个可行的途径。

关键词 PDCA循环管理法;前列地尔注射液;超说明书剂量用药;干预

Application of PDCA Cycle Management in the Intervention of Off-label Dosage of Alprostadil Injection

LIN Lu^{1,2}, LAO Hai-yan¹, LUN Yu-ning¹, YANG Min¹ (1.Dept. of Pharmacy, Guangdong General Hospital/Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510000, China; 2.School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide reference for strengthening the management of drug off-label dosage in hospital. **METHODS:** PDCA cycle management was conducted to investigate the current situation of off-label dosage of Alprostadil injection (Lipo-PGE₁) in endocrinology department of our hospital before Jul. 2012 in the Plan stage, identify problems, find reasons and develop intervention objectives and measures; after intervention in Do stage, medical advices were checked periodically in Check stage, and the data in the same stage of 2013 were spot-checked in Astage stage, intervention effect was analyzed and interventional process was standardized. **RESULTS:** Totally 943 medical advices, including 126 cases/times were analyzed before PDCA intervention and according to the data of cases, medical advices and drug usage amount, the incidences of off-label dosage were 39.68%, 31.50% and 47.90%, respectively; after a cycle of PDCA intervention, totally 414 medical advices, including 73 cases were analyzed and the incidences of off-label dosage were 0. The prescribed daily dose (PDD) was decreased from 13.15 μg to the predetermined range (10.00 μg) with decrease rate of 23.95%; the drug use density (DUD) was decreased from 59.82 to 20.07 with decrease rate of 66.45%. There were significant differences in among the incidence of off-label dosage, PDD and DUD of Lipo-PGE₁ ($P < 0.05$). It reached the expected targets. **CONCLUSIONS:** Because of its well-organized ideas on work and continuous improvement methods of circulation, PDCA cycle management provides a workable avenue to manage drug off-label dosage uses in hospital.

KEYWORDS PDCA cycle management; Alprostadil injection; Off-label dosage use; Intervention

病患者大血管病变的影响[J].实用老年医学,2010,24(2):135.

[8] Dufouil C, Alperovitch A, Ducros V, *et al.* Homocysteine, white matter hyperintensities, and cognition in healthy elderly people[J]. *Ann Neurol*, 2003, 53(2):214.

*药师。研究方向:临床药学。电话:020-83827812。E-mail: snowy.lin@163.com

#通信作者:主任药师。研究方向:临床药学、药事管理。电话:020-83827812。E-mail: mnmmyang@aliyun.com

[9] Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, *et al.* Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACI trial: a randomised, double blind, controlled trial[J]. *Lancet*, 2007, 369(9557):208.

[10] 宋文娟, 吴俊. 叶酸对老年脑梗死伴高同型半胱氨酸血症患者血管内皮功能的影响[J]. 中国脑血管病杂志, 2014, 11(9):466.

(收稿日期:2015-05-26 修回日期:2015-07-21)

(编辑:陈宏)