

急性脑梗死患者血清同型半胱氨酸水平与常见危险因素相关性分析

张丰明¹,柯先金²,蔡志荣²,过红明²,李倩^{3*}

(¹浙江医院急诊科,浙江 杭州 310013;²江苏大学附属医院神经内科,江苏 镇江 212001;³南京医科大学附属南京医院内分泌科,江苏 南京 210006)

[摘要] 目的:观察急性脑梗死患者血清同型半胱氨酸(Hcy)水平和其他常见危险因素的变化,并探讨它们之间的相关性。方法:测定392例急性脑梗死血清同型半胱氨酸水平,分为高同型半胱氨酸血症脑梗死组(HHcy 脑梗死组)88例及同型半胱氨酸正常脑梗死组(nHcy 脑梗死组)304例,并将其临床特点、血糖、血脂水平、尿酸水平、D-二聚体及糖化血红蛋白水平特点进行回顾性分析。结果:HHcy 脑梗死组患者中男性比例多于nHcy 脑梗死组,血清Hcy及糖化血红蛋白水平高于nHcy 脑梗死组,梗死面积较nHcy 脑梗死组大,且均有统计学意义($P < 0.05$)。相关性分析显示Hcy水平分别与尿酸及D-二聚体水平呈正相关(r 值为0.144和0.129, P 值均 < 0.05)。结论:高同型半胱氨酸血症脑梗死发病以男性多见,梗死面积较大,且与尿酸及D-二聚体水平相关。

[关键词] 脑梗死;同型半胱氨酸;危险因素;相关性

[中图分类号] R743.33

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)05-597-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20160517

Correlation analysis for serum homocysteine level and common risk in acute ischemic stroke

Zhang Fengming¹, Ke Xianjin², Cai Zhirong², Guo Hongming², Li Qian^{3*}

(¹Department of Emergency, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013; ²Department of Neurology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001; ³Department of Endocrinology, Nanjing First Hospital, NJMU, Nanjing 210006, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the change and relationship between serum homocysteine level and other common risk in acute ischemic stroke. **Methods:** According to the level of homocysteine, we divided 392 cases with acute ischemic stroke into two groups: ischemic stroke with hyperhomocysteinemia group (HHcy group, $n=88$ cases) and ischemic stroke with normal homocysteine level group (nHcy group, $n=304$ cases). The clinical characteristics, the level of blood glucose, blood lipid, uric acid, D-dimer and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were retrospectively analyzed. **Results:** In the HHcy group, the male patients were more than the nHcy group. The level of serum homocysteine and HbA1c in the HHcy group was higher than the nHcy group, and the infarct size was larger than the nHcy group, all $P < 0.05$. The result of correlation analysis of serum homocystiene and other common risk factors showed that the level of Hcy was positively related to the level of uric acid and D-dimer. (r : 0.144 and 0.129 respectively, all $P < 0.05$). **Conclusions:** Ischemic stroke caused by hyperhomocysteinemia is common in men and the infarct size more lager, and correlation to the level of uric acid and D-dimer

[Key words] ischemic stroke; homocysteine; risk factors; correlation

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(05): 597-600, 614]

随着老龄化社会的到来,脑卒中成为全世界致死致残高的疾病之一,中国是人口大国,每年有新发

脑卒中患者约250万,其中有160万死于脑卒中^[1]。研究其发病原因及机制,将对预防有着深远的意义。近年来,对脑梗死的病因研究发现高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)与脑梗死的发生发展有着密切关系,它也被视为脑梗死发病的

[基金项目] 国家自然科学基金(200030136)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: shygu@njmu.edu.cn

独立危险因素之一。本文目的在于探讨高同型半胱氨酸血症致脑梗死的发病特点,以及与其他危险因素的关系,为今后临床的评估、治疗及预防提供一定的理论依据。

1 对象和方法

1.1 对象

HHcy 脑梗死组:2011 年 2 月—2014 年 4 月入住神经内科并检测血清 Hcy 水平增高的脑梗死患者 88 例,其中男 66 例,女 22 例,男女比例 3:1,年龄 33~90 岁,平均年龄(64.83 ± 11.94)岁。nHcy 脑梗死组:同期入住该院神经内科并检测血清 Hcy 水平正常的脑梗死患者 304 例,其中男 182 例,女 122 例,男女比例 1.49:1,年龄 33~94 岁,平均年龄(65.75 ± 12.22)岁。

入选标准:①急性脑梗死患者,起病 1 周内就诊;②均符合 1995 年全国第四届脑血管病学术会议制订的急性脑梗死诊断标准,并经头颅 CT/MRI 检查证实为脑梗死;③头颅 CT/MRI 显示与临床症状相符的责任病灶;④均除外脑出血、恶性肿瘤、肝肾疾病、甲状腺功能减退、恶性贫血、口服避孕药以及近期使用 B 族维生素等影响 Hcy 代谢的药物的患者。

1.2 方法

1.2.1 一般临床资料

采集统计性别、年龄、既往病史及吸烟史和实验室指标:空腹血糖(Glu)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、尿酸(UA)、D-二聚体(DDI)及糖化血红蛋白(HbA1c)。

1.2.2 血清 Hcy 测定

于患者入院次日清晨空腹采集血液 2 mL,用 EDTA 抗凝,采集后立即置于低温离心机中,以 4 000 r/min 速度离心 5 min,分离血浆应用微量荧光检测仪检测。高同型半胱氨酸血症诊断标准:血浆 Hcy 水平正常值波动于 0~15 μmol/L, >15 μmol/L 即为高同型半胱氨酸血症。

1.2.3 影像学检查

所有患者入院时常规进行头颅 CT 检查,入院后进一步头颅 MRI 平扫及 MRA 检查。

1.3 统计学方法

应用 SPSS17.0 统计学软件,数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,均数比较符合正态性检验采用 *t* 检验,样本率的比较采用 χ^2 检验,血清同型半胱氨

酸水平与其他危险因素的相关分析采用 Spearman 相关分析,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HHcy 脑梗死组与 nHcy 脑梗死组患者临床基线资料比较

高 Hcy 脑梗死组男性居多,且 Hcy 及 HbA1c 明显高于正常 Hcy 脑梗死组,均有统计学差异($P < 0.05$,表 1)。

表 1 HHcy 脑梗死组与 nHcy 脑梗死组患者临床基线资料比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics between HHcy and nHcy groups

一般资料	HHcy 脑梗死组 (n=88)	nHcy 脑梗死组 (n=304)	P 值
性别(男)	66(75%)	182(59.87%)	0.010
年龄(岁)	64.83 ± 11.94	65.75 ± 12.22	0.514
吸烟(例)	31(35.23%)	77(25.33%)	0.683
高血压(例)	66(75%)	224(73.68%)	0.804
Glu(mmol/L)	6.30 ± 2.45	6.74 ± 3.11	0.065
LDL(mmol/L)	2.92 ± 0.96	3.00 ± 0.84	0.472
HDL(mmol/L)	1.14 ± 0.36	1.13 ± 0.76	0.558
TC(mmol/L)	4.57 ± 1.09	4.64 ± 1.14	0.756
TG(mmol/L)	1.83 ± 1.11	1.81 ± 1.32	0.923
UA(μmol/L)	326.99 ± 110.46	298.61 ± 97.85	0.101
DDI(mg/L)	0.48 ± 0.32	0.50 ± 0.69	0.477
Hcy(μmol/L)	19.74 ± 4.06	10.37 ± 2.48	<0.001
HbA1c(%)	6.69 ± 1.87	6.41 ± 1.40	0.015

2.2 血清 Hcy 与其他危险因素相关性分析

患者血清 Hcy 与其他危险因素进行相关分析发现,Hcy 水平分别与尿酸及 DDI 水平呈正相关,*r* 值分别为 0.144 和 0.129,且有显著差异性,具有统计学意义(P 值均 < 0.05 ,表 2)。

2.3 HHcy 脑梗死组与 nHcy 脑梗死组不同梗死面积患者比例

表 2 血清 Hcy 与其它常见危险因素相关性分析

Table 2 Analysis of the correlation between serum homocysteine level and other common risk

危险因素	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
Glu(mmol/L)	-0.061	0.231
LDL(mmol/L)	-0.059	0.242
HDL(mmol/L)	-0.033	0.516
TC(mmol/L)	-0.044	0.381
TG(mmol/L)	0.032	0.529
UA(umol/L)	0.144	0.004
DDI(mg/L)	0.129	0.010
HbA1c(%)	-0.084	0.098

小面积梗死:病灶最大平面直径 ≤ 1.5 cm;中面积梗死:病灶最大平面直径 $1.5\sim 4.0$ cm;大面积梗死:病灶最大平面直径 ≥ 4 cm。HHcy 脑梗死组与 nHcy 脑梗死组比较,HHcy 脑梗死组中面积梗死较 nHcy 脑梗死组患者所致比例高,且具有统计学差异($P < 0.05$,表 3)。

表 3 HHcy 脑梗死组与 nHcy 脑梗死组不同梗死面积患者比例

Table 3 Comparison of the infarct size between HHcy and nHcy groups [n(%)]

组别	小面积梗死	中面积梗死	大面积梗死
nHcy 脑梗死组	141(46.4)	112(36.8)	51(16.8)
HHcy 脑梗死组	27(30.7)	56(63.6)*	5(5.7)

与 nHcy 脑梗死组比较,* $P < 0.05$ 。

2.4 HHcy 脑梗死组内不同梗死面积患者血清 Hcy 水平比较

HHcy 脑梗死组,小、中、大面积梗死患者血清 Hcy 平均水平分别为 $(19.18 \pm 4.04)\mu\text{mol/L}$, $(20.04 \pm 4.05)\mu\text{mol/L}$ 及 $(19.44 \pm 4.79)\mu\text{mol/L}$,之间无差异性($P=0.663$)。

3 讨论

脑梗死是因脑血管闭塞导致血流中断,相应供血区的神经功能缺损,是由于多种危险因素导致,高血压、高血脂及糖尿病,即所谓的“三高”已被公认为常见危险因素,随着 1969 年 McClyly 提出高同型半胱氨酸血症与动脉粥样硬化有关后,许多研究发现其成为脑梗死及心梗的独立的致病因素^[2-3],目前,临床实践中把它视为干预因素,但学术界仍存在争议。

同型半胱氨酸(Hcy)是一种含硫氨基酸,是蛋氨酸代谢的中间产物,机体内合成代谢过程需要甲基四氢叶酸还原酶,蛋氨酸合成酶,胱硫醚 β 合成酶及维生素 B_{12} 、叶酸、维生素 B_6 的参与;正常情况下,体内 Hcy 的合成与代谢保持着动态平衡,如果 Hcy 代谢过程中所需的一些酶活性下降或物质缺乏则可导致高 Hcy。影响 Hcy 水平的主要因素有遗传性和非遗传性,前者主要指 Hcy 合成代谢过程中的几种关键酶基因突变或活性受损^[4-5];后者指摄入量不足或体内代谢障碍所致的叶酸、维生素 B_{12} 、维生素 B_6 等的缺乏导致 Hcy 代谢障碍^[6]。某些疾病,如一些恶性肿瘤、肾功能衰竭、甲减等疾病可引起 Hcy 的升高^[7]。还有一些药物如降脂药、噻嗪类利尿药等也可导致 Hcy 的升高,此外,生活不规律,长期吸

烟、饮酒、饮用咖啡和蛋氨酸摄入过多等亦可导致 Hcy 的升高。本研究发现 HHcy 脑梗死组的 Hcy 升高与男性和糖化血红蛋白升高有关,并且发现血清 Hcy 水平与尿酸和 D 二聚体水平相关。分析原因如下:①与性别有关:男性组的 Hcy 水平高于女性组,推测可能与雌激素参与 Hcy 代谢调节有关,并且男性多饮酒及吸烟不良嗜好,其中吸烟能降低细胞抗氧化能力作用,目前有些研究发现吸烟者与不吸烟者相比血清 Hcy 水平明显增高^[8-9]。这可能与代谢障碍有关,也可能是 Hcy 水平升高多见于男性的一个原因,这与国外研究发现血清 Hcy 升高多见于男性的报道相一致^[10-11]。②与 HbA1c 有关:HbA1c 是血液中的血红蛋白与血糖经过持续的酶促反应而形成的复合物,它能反应测定血液中前 8~12 周的血糖平均浓度,也是目前诊断糖尿病及评估控制血糖水平的重要指标。糖尿病患者血清 Hcy 水平升高,可能与糖代谢异常导致维生素代谢的紊乱有关,进而引起患者血清维生素 B_{12} 水平的降低,从而导致血清的 Hcy 升高。又由于长期糖尿病,在糖基化终产物形成过程中产生大量自由基损伤微血管内皮细胞,使细胞内合成后的 Hcy 直接释放到细胞外基质,从而血液中 Hcy 得到一定的升高。③与 DDI 关系:DDI 是交联纤维蛋白经纤溶酶水解产生的一种特异性降解产物,其在血浆中稳定性好、敏感性高、特异性强,是证实体内存在高凝和继发纤溶的特异指标。本研究发现急性脑梗死患者 DDI 水平与 Hcy 水平存在正相关,这与国外文献报道一致^[12],其相关性可能是由于高水平 Hcy 可激活凝血状态,而促凝状态伴随 DDI 升高,这也成为急性脑梗死时干预的理由。④与 UA 的关系:国外有研究发现 Hcy 导致血管动脉粥样硬化,并与 UA 水平呈正相关^[13],这与本研究结果较为一致。UA 被认为在动脉粥样硬化的早期具有抗氧化作用,但在后期却转变为促氧化作用^[14],来自 S 腺苷的同型半胱氨酸的代谢产物腺苷是 UA 合成的前体,如果其优先进入 UA 的合成途径,则将 Hcy 与 UA 的体内合成代谢联系到了一起^[15],但两者之间的交互作用机制不明,有待于进一步研究。

动脉粥样硬化是脑梗死最重要的病理生理机制,导致动脉粥样硬化的常见的因素为高血压、高血脂及糖尿病,目前研究发现 Hcy 也是导致脑梗死的独立危险因素。国外有研究通过流行病学资料回顾性分析发现患者血清 Hcy 浓度每增高 $5\mu\text{mol/L}$,发生脑血管疾病的危险系数增加一半^[16]。印度已建

议将 Hcy 检测列入脑卒中的临床防治指南之中^[17]。有研究发现高 Hcy 合并糖尿病患者易并发血管病变,尤其是大血管病变^[18-19]。本研究也发现高 Hcy 脑梗死组中面积梗死患者比例明显高于正常 Hcy 脑梗死组,且具有统计学意义,间接表明所致责任血管闭塞为大血管病变,但各组之间血清 Hcy 水平无统计学意义。高 Hcy 引起动脉粥样硬化的机制尚未完全阐明,综合相关研究,其可能的发生机制有:①损伤内皮细胞:Hcy 是一种反应性血管损伤性氨基酸,高 Hcy 导致内皮细胞骨架肌动蛋白重排,可直接或间接损伤血管内皮细胞,使内皮细胞的结构完整性和功能受到破坏;还可使内皮细胞的表型发生改变,影响血管细胞功能的改变,同时还改变内皮的基因表达,诱导细胞凋亡。②影响氧化应激:Hcy 可以产生羟自由基、过氧化氢等氧自由基,氧自由基能够促进低密度脂蛋白还原氧化,诱发巨噬细胞转化为泡沫细胞,引起蛋白质损伤,导致酶和受体功能障碍,以及诱导产生应激蛋白,同时还干扰谷胱甘肽的合成,影响其抗氧化作用,从而导致细胞的氧化应激反应。③刺激血管平滑肌细胞增生:诱导其增生,同时通过信号转导方式干扰血管平滑肌正常功能,加速了动脉粥样硬化的发生发展。④加速炎症反应:Hcy 可以诱导机体产生过氧化物,活化 I κ B 激酶,导致 NF- κ B 迅速而短暂的升高,NF- κ B 的异常激活导致机体炎症反应放大。以上 4 点均可加速动脉粥样硬化的发生发展。⑤致血栓作用:增强血小板的聚集性和黏附性,增强凝血因子 V、X 的活性,降低抗血栓形成因子 VI、VII 的活性,从而诱发血栓形成,增加了脑梗死的发生率^[20]。⑥Hcy 产生内皮毒素抑制内皮依赖性血管扩张作用,从而对血管调节功能产生影响,导致血管舒缩功能紊乱,产生血管痉挛^[21]。

综上所述,高 Hcy 是脑梗死的独立危险因素,合并其他危险因素影响大血管病变的可能性更大,导致梗死面积更大,临床症状更为严重。血清 Hcy 水平与男性,吸烟及 UA 水平存在一定关联性,因此,降低 Hcy 浓度的同时,需关注其他相关危险因素。此研究结果可能对今后临床工作具有一定指导意义,但与有关研究结果不尽相同,可能由于样本量不足,尚需进一步扩大样本量。

[参考文献]

[1] Liu L, Wang D, Wong KS, et al. Stroke and stroke care in china: Huge burden, significant workload, and a national Priority[J]. *Stroke*, 2011, 42(12): 3651-3654

[2] McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia; Im-

plications for the pathogenesis of arteriosclerosis[J]. *Am J Pathol*, 1969, 56(1): 111-128

[3] Petras M, Tatarkova Z, Kovalska M, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the neuronal system disorders[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2014, 65(1): 15-23

[4] Hanson NQ, Aras O, Yang F, et al. C677T and A1298C Polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase gene: Incidence and effect of combined genotypes on Plasma fasting and Post-methionine load homocysteine in vascular disease[J]. *Clin Chem*, 2001, 47(4): 661-666

[5] Tsai MY, Bignell M, Yang F, et al. Polygenic influence on Plasma homocysteine: Association of two Prevalent mutations, the 844ins68 of cystathionine beta-synthase and A (2756)G of methionine synthase, with lowered Plasma homocysteine levels[J]. *Atherosclerosis*, 2000, 149(1): 131-137

[6] 陈先荣, 李智, 刘一平. 同型半胱氨酸血症与 2 型糖尿病关系研究[J]. *检验医学与临床*, 2010, 7(17): 1869-1870

[7] 乔淑冬, 刘娜, 高晓红, 等. 缺血性脑卒中患者高同型半胱氨酸血症的危险因素的研究[J]. *北京医学*, 2011, 33(4): 283-285

[8] Marszall M, Czarnowski W. Smoking influence on the level of homocysteine and 5-methyltetrahydrofolic acid in active and non smokers[J]. *Przegl Lek*, 2007, 64(10): 685-688

[9] Sobczak A, Szoltysek-Boldys I, Grela W, et al. The influence of tobacco smoke on homocysteine level in Plasma of healthy males[J]. *Przegl Lek*, 2007, 64(10): 679-684

[10] Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, et al. Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: Results from the third national health and nutrition examination survey[J]. *Am J Clin Nutr*, 1999, 69(3): 482-489

[11] Kim HJ, Kim MK, Kim JU, et al. Major determinants of serum homocysteine concentrations in a Korean population[J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25(4): 509-516

[12] Kuch B, Bobak M, Fobker M, et al. Associations between homocysteine and coagulation factors--a cross-sectional study in two populations of central Europe[J]. *Thromb Res*, 2001, 103(4): 265-273

[13] Kiseljakovic E, Valjevac A, Hasic S, et al. Association of homocysteine with traditional and non-traditional risk factors in Patients with atherosclerotic vascular disease[J]. *Med Glas(Zenica)*, 2011, 8(1): 126-133

[14] Nieto FJ, Iribarren C, Gross MD, et al. Uric acid and serum antioxidant capacity: A reaction to atherosclerosis? [J]. *Atherosclerosis*, 2000, 148(1): 131-139