

脑梗死发病危险性与血同型半胱氨酸水平的相关性

王伟平¹, 杨卉¹, 李保华¹, 王克义², 蒋琳¹, 牛国忠¹

(杭州市第一人民医院 1. 神经内科, 2. 中心实验室, 浙江省杭州市 310006)

[关键词] 神经病学; 脑梗死; 高同型半胱氨酸血症; 叶酸; 维生素 B12; 同型半胱氨酸

[摘要] 目的 探讨血浆同型半胱氨酸水平与脑梗死发病危险性的关系。方法 200 例脑梗死患者测定血浆同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B12 和欧洲脑卒中量表评分等指标, 并与 100 例健康对照者相比较。结果 脑梗死组血浆同型半胱氨酸水平高于对照组 ($18.54 \pm 6.28 \mu\text{mol/L}$ 比 $10.35 \pm 3.64 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.001$); 脑梗死组叶酸与维生素 B12 水平(分别为 $4.62 \pm 2.48 \mu\text{g/L}$ 、 $246.4 \pm 86.2 \text{ ng/L}$) 低于对照组(分别为 $8.36 \pm 1.58 \mu\text{g/L}$ 、 $348.3 \pm 58.4 \text{ ng/L}$, $P < 0.001$)。条件 Logistic 回归模型检验发现同型半胱氨酸为脑梗死的独立致病因素。脑梗死组血浆同型半胱氨酸水平与欧洲脑卒中量表评分呈负相关($r = -0.684$, $P < 0.001$), 即脑梗死病情严重程度与血同型半胱氨酸水平呈正相关。脑梗死组血同型半胱氨酸水平与血叶酸和维生素 B12 水平呈负相关($r = -0.448$, $P < 0.001$; $r = -0.264$, $P < 0.01$)。结论 高同型半胱氨酸血症增加了脑梗死的发病危险性, 并可加重其病情严重程度。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

The Relationship Between the Risk of Cerebral Infarction and Plasma Homocysteine

WANG WeiPing¹, YANG Hui¹, LI BaoHua¹, WANG KeYi², JIANG Lin¹, and NIU GuoZhong¹

(1. Department of Neurology, 2. Department of Laboratory, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou 310006, China)

[KEY WORDS] Cerebral Infarction; Hyperhomocysteinemia; Folic Acid; Vitamin B12; Homocysteine

[ABSTRACT] Aim To investigate the relationship between the risk of cerebral infarction and plasma homocysteine levels.

Methods Levels of plasma homocysteine, serum folic acid and vitamin B12 of 200 patients with acute cerebral infarction and 100 healthy subjects were determined. **Results** The mean plasma homocysteine was significantly higher in the cerebral infarction group ($18.54 \pm 6.28 \mu\text{mol/L}$) compared with that in the control group ($10.35 \pm 3.64 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.001$). The mean serum folic acid and vitamin B12 were significantly lower in the cerebral infarction group ($4.62 \pm 2.48 \mu\text{g/L}$ and $246.4 \pm 86.2 \text{ ng/L}$) compared with those in the control group ($8.36 \pm 1.58 \mu\text{g/L}$ and $348.3 \pm 58.4 \text{ ng/L}$, $P < 0.001$). Conditional logistic procedure analysis showed that plasma homocysteine was independent risky factor of cerebral infarction. Correlation coefficients between log plasma homocysteine level and serum folic acid, vitamin B12 indicated an inverse correlation ($r = -0.448$, $P < 0.001$; $r = -0.264$, $P < 0.01$, respectively). Plasma homocysteine was negatively correlated with the European stroke scale score ($r = -0.684$, $P < 0.001$). **Conclusions** Hyperhomocysteinemia increase the risk of cerebral infarction. It can aggravate the pathogenetic condition of cerebral infarction too.

脑梗死(cerebral infarction, CI)是临床重症、急症,具有发病率高、残废率高、病死率高及复发率高的特点。引起脑梗死的主要原因是动脉粥样硬化,其二级预防策略包括控制已知的动脉粥样硬化高危因素、抗血小板、应用他汀类药物及血管再通措施等。然而,这些方法预防脑梗死反复发作和其他严重血管事件的作用有限。原因之一可能是存在未受此策略控制的其他尚未被认识的危险因素,高同型半胱氨酸血症可能就是这些未被认识、控制的因素之一^[1,2]。同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)是一种

含巯基的非必需氨基酸,其代谢需要叶酸及维生素 B12(vitamin B12, VitB12)等作为辅酶参与。本研究检测了 200 例急性脑梗死患者血 HCY 与叶酸、VitB12 水平,并与 100 例健康对照者比较,旨在探讨血浆 HCY 水平与脑梗死的发病危险性及其严重程度的关系,为脑梗死的预防开辟新的途径。

1 对象和方法

1.1 研究对象

200 例急性脑梗死患者(脑梗死组)来自 2005 年 1 月~2006 年 6 月杭州市第一人民医院神经内科住院患者,均为发病后 72 h 内入院,符合脑梗死的诊断标准,经头颅 CT 或/和 MRI 证实。患者入院后先进行欧洲脑卒中量表(European stroke scale, ESS)评分以评价病情严重程度。以上病例均排除心房纤维

[收稿日期] 2006-09-25

[修回日期] 2007-03-10

[作者简介] 王伟平, 硕士, 副主任医师, 主要从事脑血管病与神经康复等研究, E-mail 为 wwp158@126.com。杨卉, 博士, 主治医师, 主要从事帕金森氏病与脑血管病研究。通讯作者牛国忠, 教授, 主任医师, 主要从事脑血管病和神经介入治疗的研究, E-mail 为 NGZ001@163.com。

颤动、糖尿病、肝肾功能障碍、脑出血、甲状腺功能障碍、癌症和服用多种维生素者。100例健康对照(对照组)为本院健康体检者,排除标准同上,且既往均无严重心脑血管病事件。

1.2 酶联免疫化学发光分析法测定同型半胱氨酸

于清晨(脑梗死组系入院后次日清晨,下同)空腹抽取入选者静脉血 2 mL,置 EDTA 抗凝管中,4℃下离心分离血浆置-70℃贮存待检,采用美国 DPC 公司 IMMUNLITE 全自动化学发光分析仪及其配套 HCY 检测试剂盒测定 HCY(正常值 $\leq 15 \mu\text{mol/L}$)。

1.3 化学发光免疫分析法测定维生素 B12 和叶酸

取清晨空腹静脉血 2 mL,分离血清置-70℃保存,采用德国 Bayer 公司 ACS:180SE 全自动化学发光免疫分析仪及其配套试剂测定血 VitB12 和叶酸。

1.4 其他生物化学指标测定

取清晨空腹静脉血化验血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)和低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL),采用全自动生物化学分析仪测定。同时测定入院时的血压、身高和体重,计算体质指数。

1.5 统计学处理方法

应用 SPSS12.0 软件对数据行分析处理。利用条件 Logistic 回归模型计算脑梗死的危险因素。

2 结果

2.1 基线资料比较

脑梗死组 ESS 评分为 64.68 ± 20.34 ,两组年龄、性别、体质指数等差异无显著性,但脑梗死组收缩压、舒张压和 TG 高于对照组($P < 0.01$,表 1)。

表 1. 脑梗死组与对照组基线资料对比

基线资料	脑梗死组 ($n = 200$)	对照组 ($n = 100$)
年龄(岁)	68.24 ± 6.12	66.76 ± 6.80
男/女(例)	118/82	52/48
体质指数(kg/m^2)	25.61 ± 4.16	24.36 ± 4.57
收缩压(mmHg)	168.4 ± 24.3^a	130.3 ± 12.4
舒张压(mmHg)	84.1 ± 9.9^a	80.3 ± 7.8
TG (mmol/L)	1.78 ± 0.64^a	1.32 ± 0.46
TC (mmol/L)	4.86 ± 0.94	4.68 ± 0.68
HDL (mmol/L)	1.30 ± 0.28	1.36 ± 0.34
LDL (mmol/L)	2.35 ± 0.58	2.20 ± 0.76

a 为 $P < 0.01$,与对照组比。

2.2 血同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B12 水平

脑梗死组患者血浆 HCY 水平明显高于对照组,而叶酸及 VitB12 水平则明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$,表 2)。

表 2. 两组血同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B12 对比

组别	HCY ($\mu\text{mol/L}$)	叶酸 ($\mu\text{g/L}$)	VitB12 (ng/L)
脑梗死组	18.54 ± 6.28	4.62 ± 2.48	246.4 ± 86.2
对照组	10.35 ± 3.64	8.36 ± 1.58	348.3 ± 58.4
P 值	0.000	0.000	0.000

2.3 脑梗死患者相关危险因素分析

脑梗死组血浆 HCY 水平增高,从各项监测指标的相对危险度来看,与脑梗死有关的因素分别为 HCY、叶酸、VitB12、TG 和收缩压和舒张压。条件 Logistic 回归模型检验发现 HCY、TG 和收缩压为脑梗死的独立致病因素,而血 HDL 水平与脑梗死呈负相关,叶酸和 VitB12 因与 HCY 代谢有关故不能进行条件 Logistic 回归分析(表 3)。

表 3. 条件 Logistic 相关危险因素的回归分析

相关危险因素	偏回归系数	标准差	OR	95% CI	P
HCY ($\mu\text{mol/L}$)	0.165	0.073	1.180	1.023~1.361	0.024
TG (mmol/L)	0.015	0.007	1.015	1.001~1.029	0.040
胆固醇 (mmol/L)	0.005	0.010	1.005	0.985~1.024	0.643
HDL (mmol/L)	-0.061	0.024	0.941	0.898~0.987	0.012
LDL (mmol/L)	-0.005	0.013	0.995	0.970~1.020	0.696
收缩压 (mmHg)	0.103	0.019	1.208	1.069~1.421	0.000
舒张压 (mmHg)	-0.004	0.044	1.013	0.997~1.029	0.114

2.4 血同型半胱氨酸水平与叶酸、维生素 B12 及脑梗死病情严重程度的关系

脑梗死组血 HCY 水平与各检测指标的相关回归分析表明,血 HCY 水平与血叶酸($r = -0.448$, $P < 0.001$)和 VitB12($r = -0.264$, $P < 0.01$)水平及 ESS($r = -0.684$, $P < 0.001$)均呈显著负相关,即脑梗死病情严重程度与血 HCY 水平呈正相关。

3 讨论

脑梗死严重危害人类健康,近年发现高 HCY 血症是脑梗死等心脑血管疾病的重要危险因素^[1,2],新近研究还发现,青年患者与老年患者一样,HCY 水平与缺血性卒中再发密切相关^[3],高血压可能促进

HCY 的血管损害^[4]。对 HCY 在脑梗死病因中的重要性应予以进一步研究并引起临床重视。

同型半胱氨酸(HCY)是一种含巯基的非必需氨基酸,来源于饮食中的蛋氨酸,是蛋氨酸代谢循环的重要中间产物,位于两条代谢途径的交点即再甲基化途径和转硫化途径,它们需要叶酸及 VitB6、VitB12 作为辅酶参与代谢,当后三者缺乏或机体摄入障碍时,可引起高 HCY 血症。此外,吸烟、高龄、高蛋氨酸饮食、各种药物和疾病均可导致血浆总 HCY 的增高。本研究发现血浆 HCY 水平与 VitB12 和叶酸呈负相关,说明血浆内 VitB12 和叶酸的降低可能是导致高 HCY 血症的原因。这与国外的报道一致^[5]。

我们的研究也发现脑梗死组患者血 HCY 水平明显高于正常对照组($P < 0.001$)。条件 Logistic 回归模型检验发现 HCY 为脑梗死的独立致病因素,与国外报道相近^[1-3]。从各项监测指标的相对危险度来看,与脑梗死有关的因素分别为 HCY、叶酸、VitB12、TG、收缩压和舒张压,这说明 HCY、TG 和收缩压、舒张压的增高及叶酸、VitB12 的降低可能使脑梗死发病危险性增加。

同时我们还发现脑梗死组血 HCY 水平与 ESS 呈显著负相关($P < 0.001$),表明脑梗死的病情严重程度与血 HCY 水平呈正相关,高 HCY 血症可以加重脑梗死的病情严重程度。这与 Clarke^[6]的报道一致。

目前认为高 HCY 血症引起脑梗死危险性增加及加重其病情严重程度机制涉及血管壁、血小板和凝血因子三个方面。HCY 与动脉粥样斑块中胶原代谢关系密切,能促进胶原的合成,抑制血管平滑肌细胞基质金属蛋白酶 1 的表达;同时可影响血管平滑肌细胞基质金属蛋白酶 2 的表达,在动脉硬化中可能起一定的促进作用^[7],大量动物实验和体外模型研究观察到,在高 HCY 水平作用下,血管内皮细胞易于斑片状脱落,随后脂质细胞填充受损区,中层平滑肌细胞增生,影响血管壁弹性。血小板在内皮细胞受损处积聚,引起富含血小板的血栓形成。HCY 加强凝血因子Ⅰ和Ⅴ的活性,抑制蛋白 C 的活性,阻止组织型纤溶酶原激活物结合到内皮细胞,从而促进血栓形成。另外有研究显示,高 HCY 使血清与主动脉组织白细胞介素 8 水平显著增加,主动脉

内皮细胞核因子 κB 表达增加,提示炎症反应可能是高 HCY 血症促进动脉粥样硬化的重要分子机制,核因子 κB 在这一过程中起重要的介导作用^[8]。

叶酸、VitB12 和 VitB6 是 HCY 代谢过程中重要的辅助因子,它们的缺乏可导致高 HCY 血症,我们的研究也发现血浆 HCY 水平与 VitB12 和叶酸呈负相关,故采取补充叶酸、VitB12 和 VitB6 可能有助于降低血 HCY 水平,从而达到治疗脑梗死及预防复发的目的。Sachdev^[9]提出,为预防脑卒中等心脑血管疾病的发生,应在年轻时就积极纠正高 HCY 血症。但 Toole 等^[10]对 3 680 例非致残的脑梗死患者进行长达 7 年的多中心随机双盲研究发现,予高剂量 VitB6、VitB12 与叶酸治疗,治疗组血 HCY 平均降低 2 $\mu\text{mol/L}$,但追踪观察 2 年中,治疗组各种心脑血管事件发生率未能下降。在不同人群中 HCY 与血管性疾病的关系还有待进一步研究。

总之,我们的研究证实高 HCY 血症是脑梗死的独立致病因素,它增加了脑梗死的发病危险性,且脑梗死病情严重程度与血 HCY 水平呈正相关。

[参考文献]

- [1] Boysen G, Brander T, Christensen H, Gideon R, Truelsen T. Homocysteine and risk of recurrent stroke [J]. *Stroke*, 2003, **34**(5): 1 258-261.
- [2] Martinelli I, Battaglioli T, Pedotti P, Cattaneo M, Mamucci PM. Hyperhomocysteine in cerebral vein thrombosis [J]. *Blood*, 2003, **102**(4): 1 363-366.
- [3] Bos MJ, Van Goor ML, Koudstaal PJ, Dippel DW. Plasma homocysteine is a risk factor for recurrent vascular events in young patients with an ischaemic stroke or TIA [J]. *J Neurol*, 2005, **252**(3): 332-337.
- [4] Sobol AB, Bald E, Loba J. Fractions of total plasma homocysteine in patients with ischemic stroke before the age of 55 years [J]. *Angiology*, 2005, **56**(2): 201-209.
- [5] Fakhrzadeh H, Ghotbi S, Pourebrahim R, Nouri M, Heshmat R, Bandarian F, et al. Total plasma homocysteine, folate, and vitamin B12 status in healthy Iranian adults: the Tehran homocysteine survey (2003-2004)/a cross-sectional population based study [J]. *BMC Public Health*, 2006, **6**: 29.
- [6] Clarke R. Commentary: an updated review of the published studies of homocysteine and cardiovascular disease [J]. *Int J Epidemiol*, 2002, **31**(1): 70.
- [7] 邢杨波,郭航远,马孝泉,何红. 同型半胱氨酸对大鼠血管平滑肌细胞基质金属蛋白酶 2 表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, **14**(6): 508-510.
- [8] 刘伟峰,张步延,黄文增,关红菁. 高同型半胱氨酸血症致血管炎症作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13**(4): 464-466.
- [9] Sachdev P. Homocysteine, cerebrovascular disease and brain atrophy [J]. *J Neurol Sci*, 2004, **226**(1-2): 25-29.
- [10] Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2004, **291**(5): 565-575.

(此文编辑 许雪梅)