

本文引用: 匡俊鑫, 刘志强, 朱建强, 等. 新疆地区青年人群血浆同型半胱氨酸水平与急性缺血性脑卒中的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(7): 580-588. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.07.005.

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-07-0580-09

新疆地区青年人群血浆同型半胱氨酸水平与急性缺血性脑卒中的关系

匡俊鑫¹, 刘志强², 朱建强², 肖书玲¹, 韩登峰¹

(新疆医科大学第一附属医院 1. 神经内科, 2. 心脏中心, 新疆乌鲁木齐市 830011)

[关键词] 同型半胱氨酸; 青年; 缺血性脑卒中; 神经功能

[摘要] [目的] 探讨新疆地区青年人群血浆同型半胱氨酸水平与急性缺血性脑卒中的关系。[方法] 选取2019年1月—2020年12月在新疆医科大学第一附属医院神经内科住院的青年急性缺血性脑卒中患者186例作为观察组, 随机选取同期住院的非心脑血管疾病患者180例作为对照组。观察组患者根据入院时美国国立卫生研究院卒中量表评分分为轻度神经功能损伤组、中度神经功能损伤组和重度神经功能损伤组; 根据颈动脉内膜中膜厚度分为正常内膜组、内膜增厚组、斑块形成组和颈动脉狭窄组; 参照14天改良Rankin量表评分分为短期预后良好组和短期预后不良组。比较各组的临床资料及实验室结果, 探究青年缺血性脑卒中发生、颈动脉粥样硬化和短期不良预后的危险因素。[结果] 青年急性缺血性脑卒中患者血浆同型半胱氨酸水平明显高于对照组($P < 0.05$); 青年发生急性缺血性脑卒中的风险随着同型半胱氨酸水平升高而增加; 中度、重度神经功能损伤组患者的血浆同型半胱氨酸水平均高于轻度神经功能损伤组患者($P < 0.05$); 同型半胱氨酸是青年急性缺血性脑卒中患者颈动脉粥样硬化($OR = 34.194, 95\% CI: 8.184 \sim 142.876$)和短期不良预后($OR = 388.547, 95\% CI: 50.271 \sim 3003.108$)的危险因素; 同型半胱氨酸预测青年急性缺血性脑卒中短期不良预后的曲线下面积为0.712(95% CI: 0.616~0.807), 其与白细胞联合预测时曲线下面积为0.831(95% CI: 0.745~0.916)。[结论] 血浆高同型半胱氨酸水平是新疆地区青年发生急性缺血性脑卒中、颈动脉粥样硬化及短期不良预后的危险因素, 并对青年急性缺血性脑卒中患者的短期不良预后有一定的预测价值。

[中图分类号] R743.3

[文献标识码] A

Relationship between plasma homocysteine level and acute ischemic stroke in young people in Xinjiang

KUANG Junxin¹, LIU Zhiqiang², ZHU Jianqiang², XIAO Shuling¹, HAN Dengfeng¹

(1. Department of Neurology, 2. Heart Center, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

[KEY WORDS] homocysteine; youth; ischemic stroke; nerve function

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between plasma homocysteine levels and acute ischemic stroke in young people in Xinjiang. **Methods** A total of 186 young patients with acute ischemic stroke who were hospitalized in the Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2019 to December 2020 were selected as the observation group. A total of 180 patients with non-cardiovascular and cerebrovascular diseases who were hospitalized during the same period were randomly selected as the control group. The patients in the observation group were divided into mild neurological impairment group, moderate neurological impairment group and severe neurological impairment group according to the National Institutes of Health Stroke Scale score at admission. According to the carotid intima-media thickness, they were divided into normal intima group, intimal thickening group, plaque formation group and carotid artery stenosis group. According to the modified Rankin scale score at 14 days, the patients were divided into

[收稿日期] 2021-10-02

[修回日期] 2022-03-30

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81760062)

[作者简介] 匡俊鑫, 硕士, 住院医师, 研究方向为脑血管疾病与神经介入, E-mail: 1285314968@qq.com。通信作者韩登峰, 博士, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为脑血管疾病与癫痫, E-mail: 32193860@qq.com。

a short-term good prognosis group and a short-term poor prognosis group. The clinical data and laboratory results of each group were compared. Risk factors for ischemic stroke, carotid atherosclerosis, and short-term poor prognosis were explored in young adults.

Results The blood homocysteine level was significantly higher in young patients with acute ischemic stroke than that in the control group ($P < 0.05$). The risk of acute ischemic stroke in young people increased with the level of homocysteine, and the two groups of patients with moderate and severe neurological impairment had higher blood homocysteine levels than those with mild neurological impairment patients ($P < 0.05$). Homocysteine was a risk factor for carotid atherosclerosis (OR=34.194, 95% CI: 8.184 ~ 142.876) and short-term poor prognosis (OR=388.547, 95% CI: 50.271 ~ 3 003.108) in young patients with acute ischemic stroke. The area under the curve of homocysteine for predicting the short-term poor prognosis of acute ischemic stroke in young people was 0.712 (95% CI: 0.616 ~ 0.807), and the area under the curve when it was combined with leukocytes was 0.831 (95% CI: 0.745 ~ 0.916).

Conclusions High plasma homocysteine level is a risk factor for acute ischemic stroke, carotid atherosclerosis and short-term poor prognosis in young people in Xinjiang. It has a certain predictive value for the short-term poor prognosis of young patients with acute ischemic stroke.

脑卒中是造成全球疾病负担的第二大原因,也是导致中国人口残疾的第一大原因。其中缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)是各种原因导致脑组织不同程度的缺血、缺氧,产生相应的神经功能损伤表现的一种卒中类型,约占整体的 69.6% ~ 77.8%^[1]。近年来,缺血性脑卒中的发病率和死亡率呈现上升趋势,首次发病年龄趋于年轻化,青年缺血性脑卒中发病率在逐年增加^[2-4]。青年缺血性脑卒中对个人和社会的影响巨大,然而其病因、危险因素和发病机制复杂,在早期预防上存在较大难度。目前认为青年缺血性脑卒中的主要病因是早期动脉粥样硬化,且颅内外血管狭窄在这些患者中并不少见^[5]。高血压、糖尿病、血脂紊乱、吸烟等传统脑血管病危险因素与之密切相关^[6]。然而,青年人通常暴露于危险因素的时间较短,况且部分青年人群并未罹患上述疾病,依旧发生严重的脑血管事件,这可能意味其它因素在发挥着重要作用。

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)在人体内由蛋氨酸转化为半胱氨酸的过程中产生,与叶酸循环密切相关,缺乏叶酸、维生素 B12 和维生素 B6 均可引起其水平升高。此外,它在人体内的水平还与遗传变异、环境暴露、生活习惯、疾病状态、激素水平等多种因素相关^[7-9]。近年来,同型半胱氨酸与青年缺血性脑卒中发病的重要关联性被逐渐关注^[10]。高水平的同型半胱氨酸能损伤血管内皮,促进局部血栓形成,增加动脉粥样硬化的面积和复杂性,是心脑血管疾病的独立危险因素^[11-12]。一项针对中国人群高同型半胱氨酸血症患病率的荟萃分析显示,在患病率的地理分布上,北方地区高于南方地区,内陆地区高于沿海地区^[13]。而新疆地区处于中国大陆的西北边陲,远离海洋,聚居着多种民族。特殊的地理环境、居民生活方式与饮食习惯,可能

使得在这一地区同型半胱氨酸与青年缺血性脑卒中的发生关联性更为密切。本研究旨在研究新疆地区青年人群血浆同型半胱氨酸水平与急性缺血性脑卒中发病之间的关联性,并探讨同型半胱氨酸水平与卒中严重程度、颈动脉粥样硬化以及卒中患者短期预后之间的关系。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取 2019 年 1 月—2020 年 12 月在新疆医科大学第一附属医院神经内科住院的青年急性缺血性脑卒中患者 186 例作为观察组。随机选取同期住院的非心脑血管疾病患者 180 例作为对照组,主要包括前庭周围性眩晕、紧张型头痛、特发性震颤、躯体形式障碍、抑郁状态等患者。观察组纳入标准:①年龄 15 ~ 45 岁之间;②符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》诊断标准,并经头部影像学证实具有责任缺血灶^[14];③符合 TOAST^[15]分型中大动脉粥样硬化型的诊断要点,且责任缺血灶位于颈内动脉系统(前循环);④首次发病,发病 72 h 内入院,既往无脑血管疾病史;⑤临床资料完整。观察组排除标准:①既往有自身免疫性疾病,或长期服用激素、免疫抑制药物;②发病前 2 周内明确的呼吸道、消化道或其他部位的感染史;③存在血液系统、内分泌系统疾病,恶性肿瘤,严重的肝、肾等器质性疾病;④近 3 个月内服用过叶酸、B 族维生素、氨甲蝶呤或抗癫痫药物等影响同型半胱氨酸代谢的药物;⑤具有冠状动脉粥样硬化性心脏病、心脏瓣膜疾病、心房颤动、先天性心脏疾病等心脏疾病史。对照组纳入标准:既往无心脑血管疾病史,年龄 15 ~ 45 岁之间,头部影像学证实颅内未见明显异

常。对照组排除标准参照观察组。研究经本院伦理委员会批准,符合 2013 年修订的《赫尔辛基宣言》,所有研究对象均被告知参与研究,并签署知情同意书。

1.2 一般资料的收集

收集所有研究对象姓名、住院号、入院日期、联系电话、性别、年龄、身高、体质量,记录有无吸烟史、饮酒史,有无高血压、2 型糖尿病等一般资料,并进行详细的体格检查。

1.3 实验室检查和辅助检查

所有的研究对象均在入院的次日清晨抽取外周静脉血进行实验室检查,并于采血前 12 h 禁食、水。收集的实验室指标主要包括血常规、血液生物化学指标、同型半胱氨酸等。血常规采用日本 SYS-MEX 公司生产的 XE-2100 型血细胞分析仪检测;血液生物化学指标采用日立 7600 全自动生物化学分析仪;糖化血红蛋白检测使用伯乐 D10 糖化血红蛋白分析仪,试剂为伯乐配套试剂;同型半胱氨酸检测方法为酶循环法,检测仪器和配套试剂为美国公司生产的贝克曼 DXC800 全自动生物化学分析仪和配套试剂;均严格按照标准流程进行测定和分析。所有研究对象均在入院 48 h 内完善心脏超声、颈部血管超声、头颅 CT 和(或)头部核磁共振。颈部血管超声使用 Philips iE33 彩色超声诊断仪,参数设置探头频率为 5~10 MHz,受检者取仰卧位头偏向检测血管对侧,常规对颈总动脉起始段至颈内动脉颅外段进行横向、纵向检测,详细记录斑块情况,计算内膜中膜厚度(intima-media thickness, IMT)及狭窄程度。

1.4 神经功能损伤严重程度

使用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分评估观察组患者神经功能损伤严重程度。1~4 分为轻度神经功能损伤,5~15 分为中度神经功能损伤, ≥ 16 分为重度神经功能损伤^[16]。

1.5 颈动脉粥样硬化

根据颈部血管超声结果计算颈动脉内膜中膜厚度,IMT<1.0 mm 为正常内膜,1.0 mm \leq IMT<1.2 mm 为内膜增厚,1.2 mm \leq IMT \leq 1.4 mm 为斑块形成,IMT>1.4 mm 被认为颈动脉狭窄^[17]。以双侧颈动脉最大 IMT 作为颈动脉粥样硬化程度的判断标准。

1.6 缺血性脑卒中的短期预后

在卒中患者发病 14 天后,采用改良 Rankin 量

表(Modified Rankin Scale, mRS)进行随访以评估卒中后的短期预后状态,mRS 评分 0~2 分视为预后良好,mRS 评分 3~5 分或死亡视为预后不良^[18-19]。

1.7 统计学方法

应用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析和作图。符合正态分布的连续性变量采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。不符合正态分布的连续性变量采用中位数及四分位间距表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验或 Kruskal-Wallis *H* 检验(多组)。计数资料则用例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用单因素和(或)多因素 Logistic 回归分析青年人发生急性缺血性脑卒中的危险因素,以及颈动脉狭窄的危险因素。对于偏态分布的连续性变量,求出以 10 为底的对数值后进行数据转换,符合正态分布后进行回归分析。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价同型半胱氨酸在青年急性缺血性脑卒中的短期不良预后中的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

观察组男 160 例,女 26 例,年龄为 41(8)岁;对照组男 152 例,女 28 例,年龄为 41(8)岁,两组的年龄、男性比例、饮酒比例、体质指数(body mass index, BMI)、血浆甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)等指标差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组吸烟、高血压、糖尿病史的比例以及同型半胱氨酸水平、白细胞(white blood cell, WBC)计数等指标高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);血浆高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、载脂蛋白 A I (apolipoprotein A I, ApoA I)水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$;表 1)。

2.2 青年急性缺血性脑卒中危险因素的 Logistic 回归分析

分别利用单因素和多因素 Logistic 回归分析各指标与青年急性缺血性脑卒中的关系,采用 Forward 法构建回归模型。最终结果显示吸烟、高血压/糖尿病、血浆脂蛋白(a)和同型半胱氨酸水平及高白细胞计数均为青年发生急性缺血性脑卒中的危险因素($OR>1, P<0.05$;表 2)。

表 1. 观察组与对照组一般资料比较

Table 1. Comparison of general information between observation group and control group

一般资料	对照组 (n=180)	观察组 (n=186)	$\chi^2/t/Z$ 值	P
年龄/岁	41(8)	41(8)	-0.477	0.633
男性/[例(%)]	152(84.44)	160(86.00)	0.181	0.671
吸烟史/[例(%)]	72(40.00)	117(62.90)	19.214	0.000
饮酒史/[例(%)]	38(21.11)	46(24.70)	0.678	0.410
高血压/[例(%)]	37(20.56)	97(52.20)	39.347	0.000
糖尿病/[例(%)]	14(7.78)	38(20.4)	12.014	0.001
BMI/(kg/m ²)	25.37(4.81)	25.95(4.90)	-1.365	0.172
TG/(mmol/L)	1.48(1.28)	1.67(1.04)	-1.669	0.095
TC/(mmol/L)	4.02±0.92	4.12±1.04	0.834	0.405
LDLC/(mmol/L)	2.68±0.76	2.79±0.93	1.055	0.292
HDLc/(mmol/L)	1.10±0.28	1.00±0.26	-3.628	0.000
ApoA I/(g/L)	1.14±0.23	1.07±0.22	-2.837	0.005
ApoB/(g/L)	0.91±0.25	0.97±0.36	1.681	0.094
Lp(a)/(mg/L)	96.15(153.58)	157.60(234.66)	-5.336	0.000
Hcy/(μmol/L)	11.40(3.48)	13.12(9.79)	-3.877	0.000
尿酸/(μmol/L)	311.76±80.85	349.39±102.99	3.121	0.002
WBC/(×10 ⁹ /L)	6.99±2.10	8.39±2.19	7.218	0.000

注:LDLC:低密度脂蛋白胆固醇;ApoB:载脂蛋白 B;Lp(a):脂蛋白(a)。

表 2. 青年急性缺血性脑卒中危险因素分析

Table 2. Analysis of risk factors for acute ischemic stroke in young adults

变量	单因素分析			多因素分析		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
吸烟史	1.621	0.958 ~ 2.741	0.072	1.721	1.037 ~ 2.854	0.036
高血压	3.247	1.874 ~ 5.625	0.000	3.292	1.928 ~ 5.620	0.000
糖尿病	2.091	0.966 ~ 4.527	0.061	2.249	1.052 ~ 4.809	0.037
HDLc	0.524	0.136 ~ 2.022	0.348			
ApoA I	1.013	0.204 ~ 5.026	0.988			
lgLp(a)	4.058	2.291 ~ 7.188	0.000	4.057	2.302 ~ 7.153	0.000
lgHcy	10.329	2.949 ~ 36.182	0.000	11.172	3.239 ~ 38.539	0.000
尿酸	1.000	0.997 ~ 1.003	0.821			
WBC	1.388	1.221 ~ 1.576	0.000	1.390	1.228 ~ 1.573	0.000

注:空白处表示不适用。

2.3 血浆同型半胱氨酸水平与青年发生急性缺血性脑卒中的关系

按照同型半胱氨酸值的四分位数将研究对象分为四等份,依次为第一四分位数($Hcy \leq 10.34 \mu\text{mol/L}$)、第二四分位数($10.34 \mu\text{mol/L} < Hcy \leq 12.21 \mu\text{mol/L}$)、第三四分位数($12.21 \mu\text{mol/L} < Hcy \leq 16.32 \mu\text{mol/L}$)和第四四分位数($Hcy >$

$16.32 \mu\text{mol/L}$)水平,其血浆同型半胱氨酸水平随之升高。单因素与多因素分析均显示血浆同型半胱氨酸在第四四分位数水平的研究对象发生急性缺血性脑卒中风险明显高于第一四分位数水平的研究对象。提示青年人群的血浆同型半胱氨酸水平升高至一定水平时其发生急性缺血性脑卒中的风险增加(表3)。

表 3. 同型半胱氨酸水平与青年发生急性缺血性脑卒中的关系

Table 3. The relationship between homocysteine levels and the occurrence of acute ischemic stroke in young people

Hcy/($\mu\text{mol/L}$)	单因素分析			多因素分析		
	<i>P</i>	OR	95% CI	<i>P</i>	OR	95% CI
≤ 10.34						
10.34 ~ 12.21	0.702	1.121	0.624 ~ 2.013	0.443	0.753	0.364 ~ 1.555
12.21 ~ 16.32	0.596	1.172	0.653 ~ 2.102	0.409	0.736	0.356 ~ 1.524
>16.32	0.000	3.487	1.882 ~ 6.461	0.018	2.431	1.162 ~ 5.086

注:空白处表示不适用。

2.4 不同神经功能损伤程度的青年缺血性脑卒中患者血浆同型半胱氨酸水平比较

观察组中,轻度、中度和重度神经功能损伤患者分别为 109、68 和 9 例,其同型半胱氨酸浓度分别为 11.90(5.395)、16.86(19.00)和 23.62(22.96) $\mu\text{mol/L}$,三组间比较,差异有统计学意义($H = 16.049, P < 0.05$)。进一步行两两比较发现,中度、重度神经功能损伤组患者血浆同型半胱氨酸浓度均高于轻度神经功能损伤组($P < 0.05$)。中度神经功能损伤组与重度神经功能损伤组患者之间血浆同型半胱氨酸浓度差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.5 血浆同型半胱氨酸水平与青年缺血性脑卒中患者颈动脉粥样硬化的相关性

观察组中正常内膜、内膜增厚、斑块形成和颈

动脉狭窄的患者分别为 64、25、29 和 68 例,其同型半胱氨酸浓度分别为 10.54(2.78)、13.74(5.01)、16.96(12.03)和 17.57(17.29) $\mu\text{mol/L}$,不同颈动脉粥样硬化程度组比较,差异有统计学意义($H = 50.280, P < 0.05$)。进一步行两两比较发现,内膜增厚组、颈动脉斑块形成组和颈动脉狭窄组患者血浆同型半胱氨酸浓度均高于正常内膜组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。颈动脉斑块形成组与颈动脉狭窄组患者血浆同型半胱氨酸浓度差异无统计学意义($P > 0.05$)。利用多因素 Logistic 回归(Forwald 法)分析青年急性缺血性脑卒中颈动脉狭窄的危险因素,结果显示糖尿病、尿酸和同型半胱氨酸均为青年急性缺血性脑卒中患者发生颈动脉狭窄的危险因素($OR > 1, P < 0.05$;表 4)。

表 4. 青年急性缺血性脑卒中患者颈动脉狭窄危险因素分析

Table 4. Risk factors of carotid artery stenosis in young patients with acute ischemic stroke

危险因素	B	S. E.	Wald	df	<i>P</i>	OR	95% CI
糖尿病	0.947	0.412	5.270	1	0.022	2.577	1.149 ~ 5.783
尿酸	0.003	0.002	4.070	1	0.044	1.003	1.000 ~ 1.007
lgHcy	3.532	0.730	23.439	1	0.000	34.194	8.184 ~ 142.876

2.6 血浆同型半胱氨酸水平对青年急性缺血性脑卒中短期不良预后的预测价值

观察组中青年急性缺血性脑卒中患者具有良好预后者为 138 例,血浆同型半胱氨酸浓度为 12.45(6.51) $\mu\text{mol/L}$;具有不良预后者为 48 例(无死亡病例),其血浆同型半胱氨酸浓度为 23.36(22.80) $\mu\text{mol/L}$,两组差异具有统计学意义($Z = -4.361, P < 0.05$)。利用多因素 Logistic 回归(Forwald 法)分析青年急性缺血性脑卒中短期不良预后的危险因素,结果显示男性、高白细胞计数和血浆高同型半胱氨酸水平均为青年急性缺血性脑卒中患者发生颈动脉狭窄的危险因素($OR > 1, P <$

0.05;表 5)。

利用 ROC 曲线分析血浆同型半胱氨酸水平、白细胞计数以及二者联合对青年急性缺血性脑卒中患者短期不良预后的预测价值,结果显示同型半胱氨酸预测的曲线下面积为 0.712(95% CI:0.616 ~ 0.807),当血浆同型半胱氨酸浓度为 17.92 $\mu\text{mol/L}$ 时,约登指数最大,预测这些卒中患者短期不良预后的灵敏度为 0.604,特异度为 0.797。而血浆同型半胱氨酸水平与 WBC 计数组成的联合预测指标的曲线下面积为 0.831(95% CI:0.745 ~ 0.916),灵敏度为 0.750,特异度为 0.906。表明血浆同型半胱氨酸水平对预测青年急性缺血性脑卒中患者短期不

良预后有一定价值,并且它与白细胞计数联合预测 的价值更大(图 1)。

表 5. 青年急性缺血性脑卒中患者短期预后不良危险因素分析

Table 5. Analysis of risk factors for short-term poor prognosis in young patients with acute ischemic stroke

危险因素	B	S. E.	Wald	df	P	OR	95% CI
男性	1.372	0.665	4.254	1	0.039	3.942	1.071 ~ 14.516
lgTG	-2.892	1.114	6.747	1	0.009	0.055	0.006 ~ 0.492
WBC	0.564	0.117	23.110	1	0.000	1.758	1.397 ~ 2.212
lgHcy	5.962	1.043	32.656	1	0.000	388.547	50.271 ~ 3 003.108

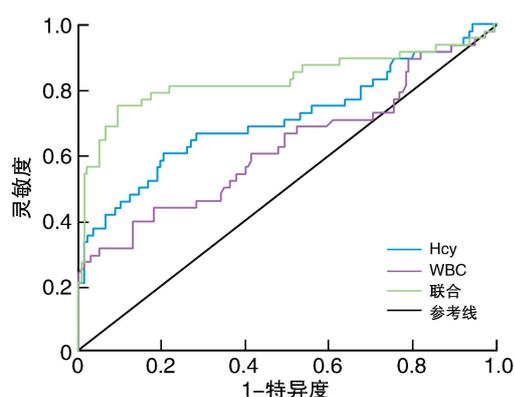


图 1. 同型半胱氨酸预测青年急性缺血性脑卒中短期不良预后的 ROC 曲线

Figure 1. The ROC curve of homocysteine predicting the short-term poor prognosis of young acute ischemic stroke

3 讨论

同型半胱氨酸是蛋氨酸代谢的中间产物,其结构类似于氨基酸,但并不参与构成蛋白质。在人体内,蛋氨酸与 ATP 在 S-腺苷甲硫氨酸合成酶的作用下生成 S-腺苷甲硫氨酸,并向 DNA、RNA、蛋白质和神经递质等受体分子转移甲基,并通过多个步骤最终合成同型半胱氨酸。同型半胱氨酸在人体内的代谢途径主要有再甲基化和转硫化,与叶酸循环交织关联,这中间涉及上百种酶,并需要镁离子和维生素 B2、B6、B12 等作为辅酶参与代谢^[20]。因此,不仅代谢相关的酶缺陷会导致血同型半胱氨酸水平升高,缺乏 B 族维生素以及叶酸的摄入、吸收及利用也是引起循环中同型半胱氨酸水平升高常见的原因^[21-22]。

研究发现同型半胱氨酸可干扰血管内皮细胞的一氧化氮合酶活性,并且它的自氧化巯基能促进活性氧的生成,使得一氧化氮(nitric oxide, NO)失活。而 NO 是重要的血管扩张因子,可参与调控局

部血流及外周循环。同型半胱氨酸可通过该机制介导干扰血管内皮的功能,对脑的局部血流产生损害^[23-24]。此外,同型半胱氨酸可抑制血小板中 NO 合成,促进花生四烯酸的释放以及血栓素 A2 的形成,使得血小板对各种激动剂具有高反应性及敏感性,而血小板的活化增强和高聚集性则是心脑血管疾病发病的危险因素之一。同型半胱氨酸还具有潜在的促凝作用,可能通过增强凝血因子 V 的活性以及削弱活化蛋白 C 灭活凝血因子 V 的能力等机制发挥其促凝活性。纤维蛋白原和其他血浆蛋白可以被同型半胱氨酸共价修饰,导致纤维蛋白凝块的结构发生改变,形成对纤维蛋白溶解的“抵抗力”,可能会增加同型半胱氨酸水平高的患者发生血栓事件的风险^[25-26]。Tang 等^[27]和 van Beynum 等^[28]的研究发现同型半胱氨酸水平升高分别是年轻人和儿童卒中常见的独立危险因素。本研究通过对 186 例青年急性缺血性脑卒中患者相关临床数据分析,同样显示出血浆高同型半胱氨酸水平是青年发生急性缺血性脑卒中的独立危险因素,且随着同型半胱氨酸水平的升高,卒中的风险呈上升趋势。在最近的一项关于血浆同型半胱氨酸水平与缺血性脑卒中之间关系的前瞻性队列研究中,证实了同型半胱氨酸水平升高与缺血性脑卒中的风险增加有关^[29]。Wang 等^[30]的研究也发现在中国高血压患者中,血浆同型半胱氨酸水平与卒中的发生呈现正相关关系。

本研究对观察组内不同神经功能损伤程度的患者进行了比较,发现神经功能损伤越重,其血浆同型半胱氨酸水平也越高。中度、重度神经功能损伤患者同型半胱氨酸水平均明显高于轻度神经功能损伤患者,这与闫静等^[31]研究结果一致。这提示循环中同型半胱氨酸水平越高,对血管内皮的损伤越重,其促凝作用和活化血小板的效果越强,从而更能促进局部血栓的形成。因此,同型半胱氨酸有

助于我们对卒中患者病情严重程度的判断。尽管我们的研究并未显示出中度及重度神经功能损伤患者之间血浆同型半胱氨酸水平存在显著性差异,但这可能是由于样本量较小的原因。循环中过高的同型半胱氨酸能促进血管发生动脉粥样硬化,这其中涉及复杂的免疫和炎症机制。首先,同型半胱氨酸是一种促炎和免疫调节因子,能增强血管细胞黏附分子1、组织因子和基质金属蛋白酶9的表达,还对白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、IL-12、IL-18等多种炎症因子的产生具有刺激作用,增加动脉粥样硬化病变面积和复杂性^[32]。其次,同型半胱氨酸能够诱导人血管内皮细胞和单核细胞表达趋化因子[如IL-8和单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)]和趋化因子受体,增强单核细胞对动脉壁的黏附作用,加剧动脉粥样硬化病变的发展^[33]。此外,还有研究认为同型半胱氨酸可能通过结合和修饰特定蛋白导致新抗原的形成,从而触发自身免疫反应,与心脑血管病变的进展有关。IMT通常被用来评估颈动脉粥样硬化,后者与大动脉粥样硬化型脑梗死密切相关^[34-36]。本研究结果显示,同型半胱氨酸是颈动脉粥样硬化的独立危险因素,卒中患者血浆同型半胱氨酸水平上升的同时,颈动脉IMT也呈增加趋势。Shenoy等^[37]在冠状动脉粥样硬化与同型半胱氨酸之间关系的研究中得出类似的结论,血浆同型半胱氨酸浓度与冠状动脉疾病的严重程度增加显著相关。一项探究中国青壮年卒中患者颅内动脉粥样硬化的患病率和危险因素的研究显示,高同型半胱氨酸血症是脑部大动脉粥样硬化的独立危险因素。暴露于多种危险因素的青壮年,更易出现颈部动脉粥样硬化的早期发展^[38]。

进一步探究血浆同型半胱氨酸浓度在青年急性缺血性脑卒中短期预后中的作用,我们发现短期预后不良的患者血浆同型半胱氨酸浓度明显高于短期预后良好的患者,血浆高同型半胱氨酸水平是青年缺血性脑卒中短期预后不良的独立危险因素。其预测卒中患者短期不良预后的曲线下面积为0.712,而与白细胞计数联合预测的曲线下面积达0.831。Luo等^[39]研究也发现血浆高同型半胱氨酸水平与不良预后的风险增加独立相关,但与卒中后颅内出血风险无关。值得注意的是,一些既往的研究显示出了阴性的结果,使得血浆同型半胱氨酸水平在预测缺血性脑卒中预后的作用中存在争议^[40]。目前,血浆高同型半胱氨酸水平与卒中不良预后的具体机制尚不明确,但可能涉及多种炎症反应。同

型半胱氨酸可增加自由基的产生,抑制抗氧化酶的活性,导致氧化应激;并可通过多重机制诱发DNA的损伤和线粒体的功能障碍,最终使得神经细胞凋亡;同型半胱氨酸以及它的代谢产物可产生如H₂O₂等氧化物,可通过氧化损伤介导自噬激活导致神经元死亡^[39]。

本研究存在一些局限性。首先,本研究是横断面研究,不能明确血浆同型半胱氨酸水平与青年人发生急性缺血性脑卒中的因果关系。其次,本研究仅来自新疆地区的单一中心,不排除存在地域差别的影响。另外,部分病情严重的卒中患者因收住重症医学中心,且临床数据缺失,未能纳入本研究观察组,可能会存在一定的偏倚。再者,对观察组内部的分析,重度神经功能损伤组与中度神经功能损伤组,以及颈动脉狭窄组与斑块形成组的患者未显示出血浆同型半胱氨酸水平的差异,这可能与研究的样本量较少有关。后续有必要开展一些多中心、更大样本量的前瞻性研究。

综上所述,血浆高同型半胱氨酸浓度是新疆地区青年发生急性缺血性脑卒中的危险因素,其水平与缺血性脑卒中患者的神经损伤严重程度、颈动脉粥样硬化程度有关,血浆同型半胱氨酸水平升高提示青年缺血性脑卒中的短期预后不良。

[参考文献]

- [1] WANG W, JIANG B, SUN H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults [J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.
- [2] WANG J, BAI L, SHI M, et al. Trends in age of first-ever stroke following increased incidence and life expectancy in a low-income Chinese population [J]. *Stroke*, 2016, 47(4): 929-935.
- [3] VARONA J F, GUERRA J M, BERMEJO F, et al. Causes of ischemic stroke in young adults, and evolution of the etiological diagnosis over the long term [J]. *Eur Neurol*, 2007, 57(4): 212-218.
- [4] PUTAALA J. Ischemic stroke in young adults [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2020, 26(2): 386-414.
- [5] GE J J, XING Y Q, CHEN H X, et al. Analysis of young ischemic stroke patients in Northeast China [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(1): 3.
- [6] TSAI C F, SUDLOW C, ANDERSON N, et al. Variations of risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Chinese patients in Taiwan [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 9700.
- [7] MOAT S J. Plasma total homocysteine: instigator or indicator of cardiovascular disease? [J]. *Ann Clin Biochem*,

- 2008, 45(Pt 4): 345-348.
- [8] NYGÅRD O, VOLLSET S E, REFSUM H, et al. Total homocysteine and cardiovascular disease[J]. *J Intern Med*, 1999, 246(5): 425-454.
- [9] XU R, HUANG F, WANG Y, et al. Gender-and age-related differences in homocysteine concentration: a cross-sectional study of the general population of China[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17401.
- [10] 冯志霞, 许哲通, 吕志坤, 等. 200 例青年脑梗死患者 CISS 分型与高同型半胱氨酸的关系[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2016, 33(3): 242-244.
FENG Z X, XU Z T, LYU Z K, et al. Correlation between different CISS classifications and high homocysteine in youth cerebral infarction[J]. *J Apoplexy Nerv Dis*, 2016, 33(3): 242-244.
- [11] 武晓玲, 郝智军, 杨金水, 等. 同型半胱氨酸水平与急性脑梗死 TOAST 分型及颈动脉斑块稳定性的相关性分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(12): 1249-1252.
WU X L, HAO Z J, YANG J S, et al. Relationship of serum Hcy level with TOAST classification and carotid plaque stability in acute cerebral infarction patients[J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2019, 21(12): 1249-1252.
- [12] HUANG L W, LI L L, LI J, et al. Association of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene variant C677T with serum homocysteine levels and the severity of ischaemic stroke: a case-control study in the southwest of China [J]. *J Int Med Res*, 2022, 50(2): 3000605221081632.
- [13] YANG B, FAN S, ZHI X, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in China; a systematic review and Meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2015, 7(1): 74-90.
- [14] 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.
CHINESE SOCIETY OF NEUROLOGY, CHINESE STROKE SOCIETY. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. *Chin J Neurol*, 2018, 51(9): 666-682.
- [15] ADAMS H P, BENDIXEN B H, KAPPELLE L J, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment[J]. *Stroke*, 1993, 24(1): 35-41.
- [16] 沈丽萍, 杨江胜, 刘东柏, 等. 高迁移率族蛋白 B1 水平与急性脑梗死病情严重程度及预后的关联研究 [J]. *中华神经医学杂志*, 2019, 18(11): 1131-1135.
SHEN L P, YANG J S, LIU D B, et al. Correlations of high mobility group protein box-1 level with severity and prognoses of acute cerebral infarction [J]. *Chin J Neurology*, 2019, 18(11): 1131-1135.
- [17] 范福玲, 陈月琴, 赵美. 40 岁以上脑卒中高危居民颈动脉斑块形成及中重度狭窄的危险因素[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(10): 2029-2031.
FAN F L, CHEN Y Q, ZHAO M. Risk factors of carotid artery plaque formation and moderate to severe stenosis in high-risk stroke residents over 40 years old [J]. *Chin J Gerontol*, 2021, 41(10): 2029-2031.
- [18] 王君燕, 余方, 周晓庆, 等. 免疫炎症因子及低 FT3 对青年急性缺血性脑卒中患者卒中严重程度及短期预后的影响[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2018, 45(3): 266-271.
WANG J Y, YU F, ZHOU X Q, et al. Effect of immune and inflammatory factors and low FT3 on the severity and short-term outcome of stroke in young patients with acute ischemic stroke [J]. *J Int Neurol Neurosurg*, 2018, 45(3): 266-271.
- [19] 喻长莉, 李建军. 急性缺血性脑卒中患者血清 TIGAR mRNA 水平及其与预后的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(7): 589-593.
YU C L, LI J J. Serum TIGAR mRNA level in patients with acute ischemic stroke and its relationship with prognosis [J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(7): 589-593.
- [20] YAKUB M, MOTI N, PARVEEN S, et al. Polymorphisms in MTHFR, MS and CBS genes and homocysteine levels in a Pakistani population [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33222.
- [21] REHMAN T, SHABBIR M, INAM-UR-RAHEEM M, et al. Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases [J]. *Food Sci Nutr*, 2020, 8(9): 4696-4707.
- [22] KIM J, KIM H, ROH H, et al. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance [J]. *Arch Pharm Res*, 2018, 41(4): 372-383.
- [23] KAROLCZAK K, OLAS B. Mechanism of action of homocysteine and its thiolactone in hemostasis system [J]. *Physiol Res*, 2009, 58(5): 623-633.
- [24] TODA N, OKAMURA T. Hyperhomocysteinemia impairs regional blood flow: involvements of endothelial and neuronal nitric oxide [J]. *Pflugers Arch*, 2016, 468(9): 1517-1525.
- [25] ZHANG F, SLUNGAARD A, VERCELLOTTI G M, et al. Superoxide-dependent cerebrovascular effects of homocysteine [J]. *Am J Physiol*, 1998, 274(6): R1704-R1711.
- [26] 廖磊, 周贺民, 任松涛, 等. miR-221 通过细胞周期蛋白 D1 介导同型半胱氨酸诱导人冠状动脉内皮细胞损伤 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(5): 389-394.
LIAO L, ZHOU H M, REN S T, et al. miR-221 mediates homocysteine induced injury of human coronary artery en-

- dothelial cells via cyclin D1 [J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(5): 389-394.
- [27] TANG M, YAO M, ZHU Y, et al. Sex differences of ischemic stroke in young adults: a single-center Chinese cohort study [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(9): 105087.
- [28] VAN BEYNUM I M, SMEITINK J A, DEN HEIJER M, et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for ischemic stroke in children [J]. *Circulation*, 1999, 99(16): 2070-2072.
- [29] WU X, ZHOU Q, CHEN Q, et al. Association of homocysteine level with risk of stroke: a dose-response Meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30(11): 1861-1869.
- [30] WANG C Y, CHEN Z W, ZHANG T, et al. Elevated plasma homocysteine level is associated with ischemic stroke in Chinese hypertensive patients [J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25(6): 538-544.
- [31] 闫静, 许铁. 急性缺血性脑卒中患者脂蛋白相关磷脂酶 A2 和同型半胱氨酸水平的变化及影响因素 [J]. *中国急救医学*, 2014(11): 992-995.
- YAN J, XU T. Variation and influencing factors of Lp-PLA2 and HCY levels in acute ischemic stroke patients [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2014(11): 992-995.
- [32] DESAI A, LANKFORD H A, WARREN J S. Homocysteine augments cytokine-induced chemokine expression in human vascular smooth muscle cells: implications for atherogenesis [J]. *Inflammation*, 2001, 25(3): 179-186.
- [33] LAZZERINI P E, CAPECCHI P L, SELVI E, et al. Hyperhomocysteinemia, inflammation and autoimmunity [J]. *Autoimmun Rev*, 2007, 6(7): 503-509.
- [34] GANGULY P, ALAM S F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease [J]. *Nutr J*, 2015, 14: 6.
- [35] TSCHIDERER L, KLINGENSCHMID G, SEEKIRCHER L, et al. Carotid intima-media thickness predicts carotid plaque development: Meta-analysis of seven studies involving 9341 participants [J]. *Eur J Clin Invest*, 2020, 50(4): e13217.
- [36] SHIMODA S, KITAMURA A, IMANO H, et al. Associations of carotid intima-media thickness and plaque heterogeneity with the risks of stroke subtypes and coronary artery disease in the Japanese general population: the circulatory risk in communities study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(19): e017020.
- [37] SHENOY V, MEHENDALE V, PRABHU K, et al. Correlation of serum homocysteine levels with the severity of coronary artery disease [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2014, 29(3): 339-344.
- [38] NIU J W, GAO S, CUI L Y, et al. Intracranial atherosclerosis in Chinese young adult stroke patients [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(6): 1519-1523.
- [39] LUO Y, JIN H, GUO Z N, et al. Effect of hyperhomocysteinemia on clinical outcome and hemorrhagic transformation after thrombolysis in ischemic stroke patients [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 592.
- [40] SONG I U, KIM J S, RYU S Y, et al. Are plasma homocysteine levels related to neurological severity and functional outcome after ischemic stroke in the Korean population? [J]. *J Neurol Sci*, 2009, 278(1/2): 60-63.
- (此文编辑 许雪梅)