

参考文献

- [1] BRITO-ZERÓN P, RETAMOZO S, GHEITASI H, et al. Erratum to: treating the underlying pathophysiology of primary sjögren syndrome: recent advances and future prospects[J]. *Drugs*, 2016, 76(18):1799-1799.
- [2] 阮丽萍, 王亚黎, 叶文芳, 等. 刘健治疗干燥综合征经验撷菁[J]. *中国临床保健杂志*, 2015, 18(4):429-431.
- [3] PATHAK V, RESNICK JM, ISLAM T. Bilateral pulmonary nodules and mediastinal lymphadenopathy in a patient with Sjögren's syndrome[J]. *WMJ*, 2014, 113(1):32-34.
- [4] 朱福兵, 刘健, 方利, 等. 基于细胞因子/NF- κ B 信号通路探讨干燥综合征患者高凝状态的机制[J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32(7):1017-1021, 1027.
- [5] 冯云霞, 刘健, 程园园, 等. 干燥综合征患者血清超氧化物歧化酶的变化及相关因素分析[J]. *中国临床保健杂志*, 2012, 15(5):463-465.
- [6] 程水静, 王芳, 张春媚, 等. 干燥综合征血液系统损害与免疫学及各临床指标的相关性分析[J]. *中国临床保健杂志*, 2011, 14(3):230-231.
- [7] WASSMUTH R, WAGNER U. Prognostic use of human leukocyte antigen genotyping for rheumatoid arthritis susceptibility, disease course, and clinical stratification[J]. *Rheum Dis Clin N Am*, 2002, 28(1):13-37.
- [8] 梁俊琴, 唐英, 伊力努尔, 等. 原发性干燥综合征合并皮肤血管病变 29 例临床分析[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(17):2865-2866.
- [9] 周玉林, 吴利平. 干燥综合征和硬皮病患者凝血酶调节蛋白检测的临床意义[J]. *检验医学*, 2013, 28(8):729-731.
- [10] 黄旦, 刘健. 刘健从脾胃论治干燥综合征经验[J]. *中国临床保健杂志*, 2016, 19(3):311-314.
- [11] MIOTLA J, JEFFERY P, HELLEWELL P. Platelet-activating factor plays a pivotal role in the induction of experimental lung injury[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1998, 18:197-204.
- [12] MONACO C, ANDREAKOS E, KIRIAKIDIS S, et al. T-cell-mediated signalling in immune, inflammatory and angiogenic processes; the cascade of events leading to inflammatory diseases[J]. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2004, 3(1):35-42.

(收稿日期:2017-06-16)

· 论著 ·

急性缺血性脑卒中血浆同型半胱氨酸水平与早期神经功能恶化的相关性研究

刘康^a, 程曦^b, 钱云^b, 蔡颖源^b, 王峥^b, 陈伟贤^b

(南京医科大学第一附属医院, a 肾内科, b 老年医学科, 南京 210029)

[摘要] **目的** 探讨血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平和急性缺血性脑卒中(AIS)患者早期神经功能恶化(END)发生的关系。**方法** 回顾性分析了经头颅MRI确诊的228例AIS患者临床资料。入院7d内依据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)对AIS患者神经功能缺损情况进行多次评估,任意1次NIHSS总分增加 ≥ 2 分或运动功能评分增加 ≥ 1 分定义为END,并将全部AIS患者分成非END组和END组。通过比较两组间各变量差异和构建Logistics回归模型,研究血浆Hcy水平和END的相关性。**结果** TOAST脑卒中分型在血浆Hcy水平正常组和高Hcy血症组之间分布差异显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与血浆Hcy水平正常组相比,高Hcy血症组大动脉粥样硬化型脑卒中患者比例相对增多,而小动脉闭塞型脑卒中患者比例相对减少。与非END组相比,END组血浆Hcy水平显著升高;NIHSS评分显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic回归结果显示高水平的血浆Hcy是AIS患者发生END的独立危险因素。**结论** 血浆Hcy水平升高是AIS发生END的独立危险因素,具有一定的预测价值。

[关键词] 卒中;半胱氨酸;神经系统疾病;危险因素

中图分类号:R743.33 文献标识码:A DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2017.06.009

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81670724);江苏省医学重点学科(ZDXKA2016003)

作者简介:刘康,医师,Email:dr_liukang@njmu.edu.cn

通信作者:钱云,副主任医师,Email:qianyun301@163.com

The association of plasm homocysteine level and early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke Liu Kang*, Cheng Xi, Qian Yun, Cai Yingyuan, Wang Zheng, Chen Weixian (* Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

Corresponding author: Qian Yun, Email: qianyun301@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the association between plasm homocysteine level and early neurological deterioration (END) in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** Two hundred and twenty-eight patients with AIS diagnosed by MRI were recruited. The symptoms of neurological deficits were assessed repeatedly based on the National Institute of Health stroke scale (NIHSS) within 7 days after admission. END was defined as an increase of ≥ 2 points in NIHSS or an increase of ≥ 1 points in motor function within 7 days after admission. All of the objects were categorized into the END group or non-END group. Univariate analysis and multivariable Logistic regression analysis were performed to explore the association between plasm Hcy level and END. **Results** According to TOAST classification, there was significant difference during stroke subtype distribution between the normal plasm Hcy level group and the hyperhomocysteinemia group ($P < 0.05$). In comparison with the normal plasm Hcy level group, the of patients proportion with large artery atherosclerosis was more common in the hyperhomocysteinemia group. On the contrary, the number of patients with small vessel disease was lesser in the hyperhomocysteinemia group. Compared with the non-END group, there were significant differences in plasm Hcy level and NIHSS value in the END group ($P < 0.05$). The results of logistic regression analysis revealed that hyperhomocysteinemia was an independent risk factor for END in patients with AIS. **Conclusions** Increased plasm Hcy level is significantly associated with the development of END in patients with AIS. It has certain predictive and therapeutic value for END.

[Key words] Stroke; Cysteine; Nervous system diseases; Risk factors

随着人口的老年化,我国脑卒中的发病率及患病率逐年升高^[1]。针对可治疗的危险因素之高同型半胱氨酸血症,进行一级预防具有非常重要的社会及经济价值^[2]。

血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平升高具有神经毒性,并可促进细胞因子分泌^[3]。有研究显示,血浆 Hcy 水平升高对血管内皮细胞有直接毒性作用并加重炎性损伤^[4-7]。升高的血浆 Hcy 与脑卒中急性期的功能残疾有关^[6,8-10]。然而,高血浆 Hcy 水平是否是急性脑卒中早期神经功能恶化(END)的危险因素仍然悬而未决^[11]。本研究探讨血浆 Hcy 水平升高与急性缺血性脑卒中(AIS)患者 END 发生的相关性。

1 对象和方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2014 年 6 月至 2017 月 2 月就诊于南京医科大学第一附属医院老年医学科和神经科的住院 AIS 患者资料。入组标准:(1)符合《中国急性期缺血性脑卒中诊治指南 2010》中制定的 AIS 诊断标准,经头颅 MRI 和(或)MRA 证实并排除颅内出血、短暂性脑缺血发作、合并严重的心肝肾等脏器功能不全的患者;(2)发病 72 h 内就诊,年龄 ≥ 18 岁;(3)在入院当天,第 2、3 天和第 7 天由同一位神经内科专科医师完成美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分;(4)临床资料及实验室检查结果完整。同时,根据危险因素、神经缺损症状及体征、实

验室检查及影像学结果,由 2 名神经内科专科医师采用急性卒中 Org0172 治疗试验(TOAST)分型将缺血性脑卒中患者分为大动脉粥样硬化型、小动脉闭塞型、心源性栓塞型和其他原因等 4 型^[12]。

1.2 END 的定义 在入院当天 1 h 内应用 NIHSS 评分对 AIS 患者的神经功能缺损情况进行评分,患者入院 7 d 内的多次 NIHSS 复评均由同一位神经内科专科医师完成。如果入院 7 d 内患者的 NIHSS 总分增加 ≥ 2 分或运动功能评分增加 ≥ 1 分定义为 END^[13]。根据 END 发生与否,将 AIS 患者分为 END 组和非 END 组。

1.3 研究方法 入组的 AIS 患者在入院后完成流行病学资料和脑卒中危险因素的评估和血浆 Hcy 测定。流行病学资料包括:年龄、性别、高血压、糖尿病、冠心病、心房颤动、血脂异常、短暂性脑缺血发作或卒中史、吸烟及饮酒史、入院时收缩压及舒张压和 NIHSS 评分(入院时,第 2、3、7 天)。患者住院期间均按照《中国急性期缺血性脑卒中诊治指南 2010》要求规范进行抗血小板聚集、他汀调脂和积极控制危险因素等治疗措施。

1.4 统计学处理 数据分析运用 STATA 14.0 完成。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料采用中位数 \pm 四分位间距表示。两组间符合正态分布且满足方差齐性的数据采用 t 检验,方差

不齐的数据采用 t' 检验。偏态分布数据采用秩检验。多时点偏态资料经转换后采用重复测量方差分析。计数资料组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 检验。各危险因素与 END 的关系采用 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 根据入组标准,最终有 228 例 AIS 患者入选。其中男性 149 例、女性 79 例,平均年龄 (67.1 ± 11.7) 岁。所有 AIS 患者中有高血压史者 171 例(75.0%),糖尿病者 94 例(41.2%),高脂血症者 94 例(41.2%),卒中史者 76 例(33.3%),冠心病者 25 例(11.0%),合并心房颤动患者 27 例(11.9%),吸烟者 63 例(29.2%),饮酒者 43 例(19.9%)。所有 AIS 患者按照血浆 Hcy 水平区分为正常血清 Hcy 水平组和高 Hcy 血症组,两组的流行病学资料、TOAST 分型结果、血浆 Hcy 检测结果和 NIHSS 评分详见表 1。

TOAST 分型在两组间差异显著,其中大动脉粥样硬化型患者在高 Hcy 血症组中占比例较大,而小动脉闭塞型患者的比例相对较低。大动脉粥样硬化型和小动脉闭塞型 AIS 患者在正常血清 Hcy 水平组中所占比例与高 Hcy 血症组相比则恰恰相反。两组间年龄、性别、高血压史、糖尿病史、高脂血症史、冠心病及心房颤动史、脑卒中史、吸烟及饮酒史、入院时收缩压及舒张压、入院时 NIHSS 评分及第 2、3、7 天复评均差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 END 组和非 END 组的基本资料比较 在 228 例 AIS 患者中,有 46 例(20.18%)发生了 END;另 182 例(79.82%)患者病情相对稳定。与非 END 组

相比,END 组血浆 Hcy 水平和入院后第 2、3 及 7 天复评的 NIHSS 评分显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组间入院时的 NIHSS 评分差异无统计学意义($P = 0.086$)。两组患者间年龄、性别、高血压、糖尿病、高脂血症史、冠心病史、心房颤动、吸烟史、饮酒史、脑卒中史和 TOAST 分型、入院时收缩压及舒张压均差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 END 发生和危险因素关系分析 以患者发生 END 状态为因变量(赋值 1 = 发生,0 = 否),将表 2 中 $P < 0.2$ 的高脂血症史、饮酒史、血浆 Hcy 水平和 NIHSS 评分等 4 个指标作为自变量,建立非条件 Logistic 回归模型,并采用后退法进行自变量的选择和剔除($\alpha_{\text{剔除}} = 0.05$)。Logistic 回归分析显示,血浆高 Hcy 血症是 AIS 患者发生 END 的独立危险因素($OR = 4.251, 95\% CI = 2.041 \sim 8.855, P < 0.001$)。

3 讨论

高同型半胱氨酸血症是脑卒中的独立危险因素^[14-15]。本研究发现,高 Hcy 血症与 AIS 的 END 相关。结果和近期韩国的一项前瞻性、多中心研究结果高度相似^[13]。对 AIS 患者而言,END 常见且对预后具有重要影响,提示将会遗留更严重的神经功能残疾^[16]。

本研究显示 TOAST 分型在两组间差异显著,其中大动脉粥样硬化型患者在高 Hcy 血症组中较多,而小动脉闭塞型患者相对较少,提示 Hcy 可能通过引起动脉粥样硬化等机制引起脑卒中^[17]。Youssef 等^[18]研究发现,血浆 Hcy 水平升高与缺血性脑卒中的发病风险增加密切相关。然而,高水平的血浆 Hcy 与脑卒中结局之间的关系仍存在争议^[19-20]。血浆 Hcy 水平影响脑卒中的具体致病机制仍需深入

表 1 AIS 患者中高 Hcy 组、正常 Hcy 组的临床特征

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男性 [例(%)]	TOAST 分型[例(%)]				血浆 Hcy 值 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	NIHSS 评分[M(IQR), 分]			
				大动脉粥样硬化型	心源性栓塞型	小动脉闭塞型	其他		入院时	第 2 天	第 3 天	第 7 天
正常 Hcy 组	121	66.17 \pm 11.62	77(63.6)	74(61.2)	11(9.1)	34(28.1)	2(1.7)	10.81 \pm 2.85	3(4)	3(3)	3(4)	3(4)
高 Hcy 组	107	68.21 \pm 11.74	72(67.3)	88(82.2)	8(7.5)	10(9.4)	1(0.9)	20.49 \pm 6.33	3(3)	3(4)	3(4)	3(4)
P 值		0.189	0.563		0.001			<0.001				0.457

表 2 AIS 患者 END 发生相关的危险因素

组别	例数	TOAST 分型[例(%)]				血浆 Hcy 值 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	NIHSS 评分[M(IQR), 分]			
		大动脉粥样硬化型	心源性栓塞型	小动脉闭塞型	其他		入院时	第 2 天	第 3 天	第 7 天
非 END 组	182	125(68.7)	15(8.2)	39(21.4)	3(1.7)	14.54 \pm 6.53	3(4)	3(4)	3(4)	2.5(3)
END 组	46	37(80.4)	4(8.7)	5(10.9)	0(0.0)	18.59 \pm 7.03	4(5)	4(5)	6(6)	6(4)
P 值			0.366			<0.001				0.039

研究。目前,有专家设想,血浆 Hcy 水平升高可能导致脑卒中患者发生神经功能残疾^[21]。

本研究仅入组了发病 72 h 以内的急性脑卒中患者,患者可能在 24 h 或 48 h 内已经发生了 END,故以后的工作重点需进行脑卒中的科普宣教,让脑卒中患者或旁观者能够及时识别并送至医院专科进行评估和诊治^[22]。血浆 Hcy 水平是一个预测 AIS 患者发生 END 的具有较高应用价值的指标^[23-24]。

参考文献

- [1] 王雁,孙晓明,张晨. 缺血性脑卒中与侧支循环[J]. 临床神经病学杂志,2011,24(2):158-159.
- [2] SPENCE JD. Homocysteine-lowering therapy: a role in stroke prevention? [J]. *Lancet Neurol*,2007,6(9):830-838.
- [3] UNDAS A, BROZEK J, SZCZEKLIK A. Homocysteine and thrombosis: from basic science to clinical evidence [J]. *Thromb Haemost*,2005,94(5):907-915.
- [4] AUSTIN RC, LENTZ SR, WERSTUCK GH. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease [J]. *Cell Death Differ*,2004,11(suppl 1):56-64.
- [5] WANG CY, CHEN ZW, 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.
- [6] KANAMARU T, SUDA S, MURAGA K, et al. Albuminuria predicts early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke [J]. *J Neurol Sci*,2017,372:417-420.
- [7] 肖武玉,陈威,唐传蓉,等. 尿激酶溶栓改善急性脑梗死患者氧化应激及神经功能的效果 [J]. 中国临床保健杂志,2017,20(1):87-89.
- [8] SONG IU, KIM JS, RYU SY, 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.
- [9] MIZRAHI EH, FLEISSIG Y, ARAD M, et al. Plasma homocysteine level and functional outcome of patients with ischemic stroke [J]. *Arch Phys Med Rehabil*,2005,86(1):60-63.
- [10] 鲍勇,王邦宁,胡元生,等. 血清胱抑素 C 与同型半胱氨酸及脂蛋白(a)和急性脑梗死患者相关性分析 [J]. 中国临床保健杂志,2017,20(4):417-418.
- [11] 王晶,刘家丰,郭兆慧,等. 高同型半胱氨酸血症与老年急性脑梗死预后的关系研究 [J]. 中华高血压杂志,2013,15(11):599-601.
- [12] ADAMS HP JR, BENDIXEN BH, KAPPELLE LJ, 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.
- [13] KWON HM, LEE YS, BAE HJ, et al. Homocysteine as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke [J]. *Stroke*,2014,45(3):871-873.
- [14] 樊东升. 预防脑卒中要重视对高同型半胱氨酸水平的控制 [J]. 中华老年医学杂志,2005,24(4):309.
- [15] 周燕利,王昭文. 血同型半胱氨酸、叶酸及维生素 B₁₂ 水平监测在脑卒中患者临床诊疗的有效性评价 [J]. 中国临床保健杂志,2015,18(3):301-303.
- [16] STEINKE W, LEY SC. Lacunar stroke is the major cause of progressive motor deficits [J]. *Stroke*,2002,33(6):1510-1516.
- [17] 徐鹏程,王天雄,吴小三,等. 急性前循环缺血性脑卒中与颈动脉粥样硬化斑块的相关性研究 [J]. 中国临床保健杂志,2016,19(3):240-242.
- [18] YOUSSEF MY, MOJIMINIYI OA, ABDELLA NA. Plasma concentrations of C-reactive protein and total homocysteine in relation to the severity and risk factors for cerebrovascular disease [J]. *Transl Res*,2007,150(3):158-163.
- [19] NTAIOS GC, SAVOPOULOS CG, CHATZINIKOLAOU AC, et al. Vitamins and stroke: the homocysteine hypothesis still in doubt [J]. *Neurologist*,2008,14(1):2-4.
- [20] OKUBADEJO NU, OLADIPO OO, ADEYOMOYE AA, et al. Exploratory study of plasma total homocysteine and its relationship to short-term outcome in acute ischaemic stroke in Nigerians [J]. *BMC Neurol*,2008,8(1):26.
- [21] FASSBENDER K, MIELKE O, HENNERICI M, et al. Plasma homocyst(e)ine concentrations in cerebrovascular disease [J]. *Stroke*,1999,30(10):2244-2245.
- [22] 潘希丁,杨杰,王军,等. 脑梗死患者 6 个月死亡危险因素分析:南京市第一医院卒中登记 [J]. 临床神经病学杂志,2015,28(6):409-412.
- [23] MEIKLEJOHN DJ, VICKERS MA, DIJKHUISEN R, et al. Plasma homocysteine concentrations in the acute and convalescent periods of atherothrombotic stroke [J]. *Stroke*,2001,32(1):57-62.
- [24] 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):3316-3318.

(收稿日期:2017-09-12)