

血清同型半胱氨酸在脑梗死急性期及颈动脉粥样硬化斑块形成中的作用

孔勇¹, 王莹², 刘海超¹, 王培福¹

(1. 航天中心医院神经内科, 北京 100049; 2. 北京航天总医院神经内科)

【摘要】 目的 研究血清同型半胱氨酸(Hcy)水平在脑梗死急性期及颈动脉粥样硬化斑块形成中的作用。**方法** 选取 200 例脑梗死患者为研究对象, 根据患者病情分为急性发作组(A 组)120 例, 恢复期组(B 组)80 例。另取同期健康体检者 100 例设为健康对照组。采用罗氏 Modular P800 型全自动生化分析仪通过酶循环法分别检测三组人员的血清 Hcy 水平。同时彩色多普勒超声检测仪检测三组患者的颈动脉粥样硬化斑块形成情况; 并分别检测 A 组患者入院后治疗第 1 天、3 天、7 天、14 天、21 天、30 天后的血清 Hcy 水平。**结果** A 组患者血清 Hcy 水平高于 B 组以及健康对照组, 而 B 组患者又高于健康对照组, 差异均有统计学意义(P 均 <0.05); A 组患者入院后第 1 天、3 天、7 天、14 天、21 天、30 天的血清 Hcy 水平与入院时比较, 呈逐渐下降趋势, 差异均有统计学意义(P 均 <0.05); A 组无斑块组患者的血清 Hcy 水平低于单发斑块组与多发斑块组, 而单发斑块组又低于多发斑块组, 差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。经 Spearman 秩次等级相关性分析可得: 血清 Hcy 水平与脑梗死急性期时间呈负相关关系, 而与颈动脉粥样硬化斑块形成均呈正相关。斑块组吸烟史、糖代谢异常、高血压病史人数占比均明显高于无斑块组, 且三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)以及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平均明显高于无斑块组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。经多因素 logistic 回归分析可得, 吸烟史、糖代谢异常、高血压病史、TG、TC 以及 LDL-C 均是影响颈动脉粥样硬化斑块形成的危险因素(均 $P < 0.05$)。**结论** 血清 Hcy 水平与脑梗死的发生、发展密切相关, 且随着血清 Hcy 水平逐渐升高, 患者颈动脉粥样硬化程度越严重。

【关键词】 脑梗死; 半胱氨酸; 斑块; 动脉粥样硬化; 危险因素

中图分类号: R743.33; R543.5 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2018.06.009

The role of serum homocysteine in acute cerebral infarction and carotid atherosclerotic plaque formation

Kong Yong*, Wang Ying, Liu Haichao, Wang Peifu (* Department of Neurology, Aero Space Center Hospital, Beijing 100049, China)

Corresponding author: Wang Peifu, Email: pfwu@sina.com

【Abstract】 Objective To study the role of serum homocysteine (Hcy) in the formation of cerebral infarction acute stage and carotid atherosclerotic plaque. **Methods** A total of 200 cerebral infarction patients were selected as the research object, and were divided into acute group (group A 120 cases), convalescence group (group B 80 cases). In the same period, 100 cases of healthy people from physical examination were recorded as control group. The serum homocysteine levels of the three groups were detected by the enzyme circulation method with the Roche Standard P800 Automatic Biochemical Analyzer. At the same time, the formation of carotid atherosclerotic plaques was detected of the three groups. In addition, the serum homocysteine levels of 1 d, 3 d, 7 d, 14 d, 21 d and 30 d after admission were detected. **Results** The serum Hcy level in group A was higher than that in group B and control group, while group B was higher than control group, and the difference was statistically significant (all $P < 0.05$). In group A, serum Hcy levels of 1 d, 3 d, 7 d, 14 d, 21 d and 30 d after admission declined gradually, with statistically significant differences (all $P < 0.05$). The serum Hcy level of group A patients with no patch group was lower than that of the single patch group and the multiple patch group, while the single patch group was lower than that of the multiple group, and the difference was statistically significant (all $P < 0.05$). By Spearman rank correlation analysis, the serum Hcy level was negatively correlated with the acute phase of cerebral infarction, and was positively correlated with carotid atherosclerotic plaque formation. Smok-

作者简介: 孔勇, 主治医师, Email: rerereff@163.com

通信作者: 王培福, 主任医师, Email: pfwu@sina.com

ing history, abnormal glucose metabolism, hypertension accounted rate of plaque group were significantly higher than non plaque group, and triglyceride (TG), serum total cholesterol (TC) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels were significantly higher than non plaque group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression showed that smoking history, glucose metabolism disorder, a history of hypertension TG, TC, and LDL-C were the risk factors of carotid atherosclerotic plaque ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum homocysteine levels is closely associates with the occurrence and development of cerebral infarction, the degree of carotid atherosclerosis increased with the serum homocysteine levels.

[**Keywords**] Brain infarction; Cysteine; Plaque, atherosclerotic; Risk factors

近年来随着脑梗死相关研究的不断深入,有不少研究学者认为:同型半胱氨酸(Hcy)会使得患者内皮功能出现紊乱,造成脂质代谢异常以及血管内膜中层增厚,从而导致动脉粥样硬化的发生^[1]。与此同时,其可通过损害血管内皮干扰凝血因子,有效增强了血小板聚集以及减弱纤溶的作用,进一步导致血栓的形成以及血管性疾病的发生^[2]。鉴于此,本文通过研究血清 Hcy 水平与脑梗死急性期及颈动脉粥样硬化斑块形成的相关性,旨在为明确脑梗死患者病情,观察临床疗效以及评估预后提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 8 月至 2016 年 8 月我院收治的脑梗死患者 200 例为研究对象,根据患者病情分为急性发作组(A 组)120 例,恢复期组(B 组)80 例。其中 A 组男性 72 例,女性 48 例;年龄范围 62~83 岁,年龄(70.4 ± 4.5)岁;病程范围 5~15 d,病程(10.3 ± 2.2)d;B 组男性 48 例,女性 32 例;年龄范围 63~84 岁,年龄(70.6 ± 4.6)岁;病程范围 11~48 d,病程(27.4 ± 6.3)d。另取同期健康体检者 100 例设为健康对照组,其中男性 60 例,女性 40 例;年龄范围 61~85 岁,年龄(70.7 ± 4.5)岁。三组人员在性别、年龄等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),存在可比性。纳入标准^[3]:(1)脑梗死患者均符合 2010 年中华医学会神经病学分会脑血管病学组所制定的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》中的相关诊断标准,且经头颅 MRI 以及 CT 平扫确诊;(2)年龄 ≥ 60 岁;(3)病程在 30 d 以内;排除标准:(1)既往有脑梗死或脑出血病史者;(2)伴有严重感染疾病、血液系统疾病或恶性肿瘤者;(3)入院前 30 d 内接受过免疫抑制剂治疗者;(4)合并心、肝、肾等脏器功能严重障碍者;(5)近期服用过可能对血清 Hcy 水平产生影响的药物者;(6)临床病历资料缺失者。所有患者均知情并签署了同意书,且经医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法 (1)血清 Hcy 水平测定:分别采集所有患者治疗前清晨空腹静脉血 5 mL,以 3000 r/min 离心 10 min,取血清送检,采用罗氏 Modular P800 型全自动生化分析仪通过酶循环法进行检测。(2)颈动脉彩色多普勒超声检查:采用 PhihPsATL-5000 彩色多普勒超声检测仪进行,由超声检验科医师进行测量。上述血清 Hcy 水平测定与颈动脉彩色多普勒超声检查分别由同一名医师独立完成。

1.3 观察指标 分别对比 A 组、B 组以及健康对照组患者的血清 Hcy 水平,同时比较三组患者颈动脉粥样硬化斑块形成情况。分析 A 组患者入院后治疗 1 天、3 天、7 天、14 天、21 天、30 天后的血清 Hcy 水平,并比较斑块组与无斑块组临床资料。

1.4 评价标准 颈动脉粥样硬化斑块形成标准如下^[4]:内中膜厚度超过 1.2 mm 即为斑块形成;颈动脉内膜光滑完整即为正常;其中斑块质地与周围组织相比呈低回声,且表面粗糙不平整即为软斑;强回声且表面光滑即为硬斑。

1.5 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件分析数据。用例(%)表示计数资料,进行 χ^2 检验;用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,多组间均数比较采用单因素(ANOVA)方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。多时点重复观测资料则行重复测量方差分析。相关性采用 Spreaman 分析。颈动脉粥样硬化斑块形成与各因素的关系采用多因素 logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 A 组、B 组以及健康对照组的血清 Hcy 水平对比 见表 1。

2.2 A 组患者入院后不同时间点的血清 Hcy 水平分析 A 组患者入院后 1 天、3 天、7 天、14 天、21 天、30 天的血清 Hcy 水平与入院时比较,呈逐渐下降趋势,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 1 A 组、B 组以及健康对照组的血清 Hcy 水平对比($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

组别	例数	血清 Hcy 水平
健康对照组	100	10.3 ± 1.6
A 组	120	24.5 ± 3.1 ^a
B 组	80	16.7 ± 2.1 ^{ab}
F 值		947.327
P 值		<0.001

注:Hcy 为同型半胱氨酸,下表同;A 组为急性发作组,B 组为恢复期组;整体分析为单因素方差分析;两两比较为 LSD-*t* 检验,与健康对照组比较,^a*P* < 0.05;与 A 组比较,^b*P* < 0.05

表 2 A 组患者入院后不同时间点的血清 Hcy 水平分析($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

组别	例数	血清 Hcy 水平
入院时	120	24.5 ± 3.1
入院后 1 d	120	20.5 ± 2.6 ^a
入院后 3 d	120	17.7 ± 2.0 ^a
入院后 7 d	120	16.2 ± 1.7 ^a
入院后 14 d	120	14.8 ± 1.8 ^a
入院后 21 d	120	13.2 ± 1.5 ^a
入院后 30 d	120	11.7 ± 1.6 ^a
F 值		549.548
P 值		<0.001

注:A 组为急性发作组;整体分析为单因素重复测量方差分析;两两比较为差值 *t* 检验,与入院时比较,^a*P* < 0.05

2.3 A 组患者不同颈动脉斑块数量患者的血清 Hcy 水平对比 见表 3。

表 3 A 组患者不同颈动脉斑块数量患者的血清 Hcy 水平对比($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

组别	例数	血清 Hcy 水平
无斑块组	30	12.8 ± 1.7
单发斑块组	58	21.4 ± 2.5 ^a
多发斑块组	32	25.7 ± 3.2 ^{ab}
F 值		108.644
P 值		<0.001

注:A 组为急性发作组;整体分析为单因素方差分析;两两比较为 LSD-*t* 检验,与无斑块组相比较,^a*P* < 0.05;与单发斑块组相比,^b*P* < 0.05

表 5 斑块组与无斑块组的临床资料对比

组别	例数	吸烟史[例(%)]	糖代谢异常[例(%)]	高血压病史[例(%)]	TG($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	TC($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	LDL-C($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	HDL-C($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)
斑块组	90	53(58.89)	56(62.22)	57(63.33)	2.13 ± 0.44	5.77 ± 0.28	4.82 ± 0.61	1.64 ± 0.23
无斑块组	30	9(30.00)	10(33.33)	12(40.00)	1.47 ± 0.37	4.59 ± 0.38	3.50 ± 0.57	1.58 ± 0.30
χ ² (<i>t</i>) 值		7.519	7.587	5.013	(7.386)	(18.196)	(10.428)	(1.143)
P 值		0.006	0.006	0.025	<0.001	<0.001	<0.001	0.255

注: TG 为三酰甘油, TC 为总胆固醇, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇, 下表同

2.4 血清 Hcy 水平与脑梗死急性期时间以及颈动脉粥样硬化斑块形成的相关性分析 经 Spearman 秩次等级相关分析可得:血清 Hcy 水平与脑梗死急性期时间呈负相关,而与颈动脉粥样硬化斑块形成呈正相关。见表 4。

表 4 血清 Hcy 水平与脑梗死急性期严重程度以及颈动脉粥样硬化斑块形成的相关性分析

变量	血清 Hcy 水平	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
脑梗死急性期时间	-0.612	<0.001
颈动脉粥样硬化斑块形成	0.674	<0.001

2.5 斑块组与无斑块组的临床资料对比 斑块组吸烟史、糖代谢异常、高血压病史人数占比均明显高于无斑块组,且 TG、TC 以及 LDL-C 水平均明显高于无斑块组,差异均有统计学意义(均 *P* < 0.05)。见表 5。

2.6 影响颈动脉粥样硬化斑块形成的多因素 logistic 回归分析 以颈动脉粥样硬化斑块形成状况为应变量,建立多因素 logistic 回归模型。分析可得,吸烟史、糖代谢异常、高血压病史、TG、TC 以及 LDL-C 均是影响颈动脉粥样硬化斑块形成的危险因素(均 *P* < 0.05)。见表 6。

3 讨论

Hcy 属于蛋氨酸循环的中间产物,且临床上已有不少研究报道证实,血浆 Hcy 水平的升高可促进动脉粥样硬化,同时促进动脉以及静脉血栓形成,从而导致心脑血管疾病的发生^[5-8]。

本研究结果显示:A 组患者血清 Hcy 水平高于 B 组以及健康对照组,而 B 组患者又高于健康对照组,这与李海华^[9]一致,说明了血清 Hcy 水平可能在脑梗死的发生、发展中发挥着至关重要的作用,可能成为临床上判断患者病情严重程度的指标之一。

表 6 影响颈动脉粥样硬化斑块形成的
多因素 logistic 回归分析

影响因素	β	标准误	Wald χ^2 值	OR(95% CI) 值	P 值
吸烟史	0.347	0.114	8.834	1.154(1.034~1.353)	0.018
糖代谢异常	0.684	0.289	7.434	1.258(1.411~1.907)	0.029
高血压病史	0.572	0.221	6.986	1.742(1.213~2.739)	0.034
TG	0.492	0.199	6.678	1.674(1.624~3.527)	0.038
TC	0.733	0.345	6.678	1.671(2.058~5.932)	0.032
LDL-C	0.248	0.109	6.678	1.586(1.573~2.185)	0.032

Hcy 属于蛋氨酸代谢过程中的一种中间产物,而血液中的 Hcy 可在氧化成为同型胱氨酸的同时产生超氧化自由基,从而对血管内皮细胞造成损伤;与此同时,其可在甲基化成为蛋氨酸的过程中和细胞内的 DNA 相结合,从而使蛋白质的表达发生改变,对凝血机制造成影响,在一定程度上增强血小板功能,促进了血栓形成。此外,A 组患者入院后 1 d、3 d、7 d、14 d、21 d、30 d 的血清 Hcy 呈逐渐下降趋势。这提示了在临床治疗脑梗死患者时,可通过检测其血清 Hcy 水平,从而有效判定临床疗效,为治疗方案的制定提供指导作用。另外,A 组无斑块组患者的血清 Hcy 显著低于单发斑块组与多发斑块组,而单发斑块组又显著低于多发斑块组,差异均有统计学意义。这与文献相一致^[10-11],说明了血清 Hcy 水平可能与颈动脉粥样硬化斑块的形成存在密切相关。其中 Hcy 对细胞因子、蛋白以及细胞活性物质产生激发作用,从而加重了上述物质对血管壁造成的损害,同时可有效促进纤维蛋白原以及血栓等在血管壁沉积,进一步促进平滑肌过度生长、纤维化、直至变硬,促进了泡沫细胞的形成,最终引发动脉粥样硬化。另有研究报道证实^[12-13],Hcy 可通过释放自由基,促使弹性纤维降解、血管壁增厚以及管腔狭窄。此外,经 Spearman 秩次等级相关分析可得:血清 Hcy 水平与脑梗死急性期时间呈负相关,而与颈动脉粥样硬化斑块形成均呈正相关关系。这充分证明了上述结果。经多因素 logistic 回归分析可得,吸烟史、糖代谢异常、高血压病史、TG、TC 以及 LDL-C 均是影响颈动脉粥样硬化斑块形成的危险因素。

综上所述,血清 Hcy 水平与脑梗死的发生、发展具有密切相关,且随着血清 Hcy 水平逐渐升高,

患者颈动脉粥样硬化程度越严重。

参考文献

[1] 鲁远君,帅杰,吕向洋,等. PAS 疗法对脑梗死患者超敏 C 反应蛋白、同型半胱氨酸及颈动脉粥样硬化的影响[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(20):65-70.

[2] 赵俊杰,刘宁,陈军,等. 同型半胱氨酸、尿酸水平与脑梗死合并颈动脉粥样硬化斑块的相关性分析[J]. 中国实用神经疾病杂志,2016,19(24):45-47.

[3] 车楠. 青年脑梗死患者颈动脉粥样硬化与 Hcy、hs-CRP 及 Cys C 的相关性分析[J]. 检验医学与临床,2016,13(24):3507-3509.

[4] 王雅琼,张斌. 脑梗死患者血清 Hcy、UA、FBG 和 BP 与颈动脉粥样硬化斑块的关系[J]. 江苏医药,2016,42(8):931-933.

[5] 林陆韬,韦志,韦荣玮,等. 糖尿病合并心房颤动患者血清超敏 C 反应蛋白与同型半胱氨酸水平和颈动脉硬化的相关性[J]. 中国临床保健杂志,2018,21(2):203-206.

[6] 张津津,刘润梅,李良,等. 老年无症状性脑梗死患者颈动脉粥样硬化以及血清微量元素水平的改变[J]. 现代生物医学进展,2016,16(34):6656-6659.

[7] 王姗姗,王振福,孙虹,等. 老年脑梗死患者高同型半胱氨酸血症与动脉粥样硬化斑块的相关性分析[J]. 中国临床保健杂志,2011,14(4):368-369.

[8] 珠勒皮亚·司马义,陈玉岚,布海力且木·买买提. 原发性高血压老年患者 C-反应蛋白、同型半胱氨酸水平变化与颈动脉粥样硬化、左室肥厚关系[J]. 中国临床保健杂志,2013,16(1):1-3.

[9] 李海华. 同型半胱氨酸血尿酸水平与腔隙性脑梗死患者动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中国临床新医学,2017,10(4):341-343.

[10] 姜德远. 脑梗死患者血同型半胱氨酸水平、C 反应蛋白与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 航空航天医学杂志,2017,28(1):84-85.

[11] 黄刚哲. 2 型糖尿病伴发急性脑梗死患者血清同型半胱氨酸水平及其与颈动脉粥样硬化关系研究[J]. 贵州医药,2017,41(5):472-473.

[12] 周浩,魏守超,赵兴军,等. 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与脑梗死患者颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中国卒中杂志,2017,27(1):23-28.

[13] 顾汉沛,葛剑青,王光胜,等. 血浆 Lp-PLA2、HCY、尿酸与血脂对稳定大动脉粥样硬化性脑梗死病人颈动脉斑块的临床意义[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(5):613-616.