

## 脑梗死患者血清同型半胱氨酸水平 与颈动脉粥样硬化的相关性研究\*

王兴宁, 李 慧, 米思蓉, 屈 宁, 惠玉芬, 冯 莉, 雷光星

(延安大学附属医院检验科, 陕西延安 716000)

**摘要:**目的 研究脑梗死患者血清同型半胱氨酸(Hcy)水平与颈动脉粥样硬化的相关性。方法 选择2013年1月~11月入住延安大学附属医院的脑梗死患者281例为脑梗死组,以同期140例体检正常者作为对照组,采用循环酶法测定血清Hcy水平,并进行颈动脉彩色多普勒超声检查,根据颈动脉超声检查结果将脑梗死组进一步分为动脉正常组、内膜增厚组、软斑组、混合斑组及硬斑组,采用统计学软件包SPSS 19.0进行分析。结果 脑梗死组患者血清Hcy水平为 $19.78 \pm 5.21 \mu\text{mol/L}$ ,明显高于对照组 $10.24 \pm 3.33 \mu\text{mol/L}$ ( $P < 0.001$ )。对照组、颈动脉正常组、内膜增厚组、软斑组、混合斑组及硬斑组Hcy水平分别为 $10.24 \pm 3.33$ ,  $15.20 \pm 2.99$ ,  $17.03 \pm 1.85$ ,  $25.44 \pm 4.24$ ,  $19.65 \pm 4.74$ 及 $18.31 \pm 3.67 \mu\text{mol/L}$ ,除内膜增厚组与硬斑组比较差异无统计学意义( $P = 0.106$ ),其余各组之间比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );阳性率分别为16.4%, 53.7%, 87.1%, 95.7%, 83.1%和77.3%,脑梗死各组与对照组相比差异均有统计学意义( $P < 0.001$ )。结论 Hcy在颈动脉粥样硬化的发生、发展中起重要作用,可用于脑梗死早期诊断,降低血清Hcy浓度,可能是预防颈动脉粥样硬化及脑梗死的有效途径。

**关键词:**脑梗死;同型半胱氨酸;颈动脉粥样硬化;颈动脉彩色多普勒超声检查

中图分类号:R743.3;R543.4;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2015)03-046-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2015.03.013

## Analysis of Relationship between Homocysteine and Carotid Atherosclerosis in Patients with Cerebral Infarction

WANG Xing-ning, LI Hui, MI Si-rong, QU Ning, HUI Yu-fen, FENG Li, LEI Guang-xing

(Department of Clinical Laboratory,

Affiliated Hospital of Yan'an University, Shaanxi Yan'an 716000, China)

**Abstract:** **Objective** To study the relationship between homocysteine (Hcy) and carotid atherosclerosis in patients with cerebral infarction. **Methods** During January and November 2013, 281 patients with cerebral infarction from Affiliated Hospital of Yan'an University were provided the blood samples as cerebral infarction group, 140 healthy volunteers served as control group. Serum Hcy was detected by enzymatic cycle assay. According to the results of carotid artery ultrasonography, cerebral infarction group was divided into five groups: artery normal group, intimal thickening group, soft plaque group, mixed plaque group and hard plaque group. The statistically significance was analyzed by SPSS 19.0. **Results** The serum Hcy level of cerebral infarction group was  $19.78 \pm 5.21 \mu\text{mol/L}$ , significantly higher than the control group  $10.24 \pm 3.33 \mu\text{mol/L}$  ( $P < 0.001$ ). The serum Hcy levels of control group, artery normal group, intimal thickening group, soft plaque group, mixed plaque group and hard plaque group were  $10.24 \pm 3.33$ ,  $15.20 \pm 2.99$ ,  $17.03 \pm 1.85$ ,  $25.44 \pm 4.24$ ,  $19.65 \pm 4.74$  and  $18.31 \pm 3.67 \mu\text{mol/L}$  respectively. The differences between groups were statistically significant in addition to intimal thickening group and hard plaque group ( $P = 0.106$ ). The positive rates were 16.4%, 53.7%, 87.1%, 95.7%, 83.1% and 77.3% respectively, the groups which in cerebral infarction group compared with control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.001$ ). **Conclusion** Hcy played an important role in the occurrence and development of cerebral infarction. Lower serum Hcy concentration, may be an effective way to prevent carotid atherosclerosis and cerebral infarction.

**Keywords:** cerebral infarction; homocysteine; carotid atherosclerosis; carotid artery ultrasonography

脑梗死(cerebral infarction, CI)是缺血性卒中的总称,是高致死和高致残的常见疾病。目前,动脉粥样硬化是脑梗死的主要病因。近年来,越来越多的学者认为同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是动脉粥样硬化的独立的危险因素<sup>[1]</sup>,且与血栓形成密切相关。颈动脉位置表浅,易通过超声检查血

管内膜厚度、有无斑块及斑块性质,已被认为是反映全身特别是心脑血管系统动脉粥样硬化的窗口<sup>[2]</sup>,本文旨在探讨脑梗死患者颈动脉粥样硬化及斑块形成各阶段与血清Hcy变化的相关性。

### 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2013年1月~11月入住延

\* 基金项目:国家高新技术研究发展计划(863计划)子课题(2011AA02A111)。

作者简介:王兴宁(1977—),男,本科,副主任检验师,主要从事临床生物化学检验, E-mail: ydfywxn@163.com。

通讯作者:雷光星(1960—),男,主任检验师。

安大学附属医院的脑梗死患者 281 例为脑梗死组(男性 191 例,女性 90 例),年龄 25~85(62.2±11.6)岁。入选标准:所有患者均符合 1995 年全国第四届脑血管病学术会议制定的诊断标准和评定办法<sup>[3]</sup>,急性起病,有明确的神经系统损害症状/体征,并经颅脑 CT 和(或)MRI 确诊,排除脑出血、心源性脑栓塞、术后脑栓塞及其他少见原因引起的脑梗死。选择同期 140 例体检正常者作为对照组(男性 87 例,女性 53 例),年龄 22~89(60.2±16.5)岁。排除标准:所有入选人员排除影响 Hcy 的其他因素如吸烟、高血压、高血脂、糖尿病、严重肝肾功能不全者、甲状腺疾病、所有感染、肿瘤、胶原病或自身免疫性疾病、代谢性疾病、严重的慢性疾病、妊娠或哺乳期妇女及近期服用维生素 B12、叶酸、氨甲喋呤等药物者。根据颈动脉多普勒超声检查结果将脑梗死组分为颈动脉正常组、内膜增厚组、软斑组、混合斑组和硬斑组。各组之间年龄、性别构成上差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 试剂和仪器 Hcy 检测使用日本 HITA-CHI7600-020 全自动生化分析仪,试剂为北京九强生物技术有限公司生产的 Hcy 检测试剂盒,质控品、校准品均由北京九强生物技术有限公司配套提供。颈部血管多普勒超声检查使用荷兰 PHILIPS IE33 型彩色多普勒超声仪。

### 1.3 方法

1.3.1 血清 Hcy 的测定:所有入选人员于清晨使用负压采血管(促凝管)抽取空腹静脉血 3 ml,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清后立即上机检测,检测原理为循环酶法。

1.3.2 颈部血管多普勒超声检查:由两名有经验的超声医师同时对所有脑梗死患者及对照组进行检查,分别检查颈总动脉、颈内动脉及椎动脉,观察血管有无内膜增厚、斑块及斑块性质,两名医生的报告结果一致方可采纳。诊断及分组标准如下<sup>[4]</sup>:颈动脉正常:内膜~中层厚度(IMI)<1.0 mm;内膜增厚组:1.0 mm≤IMI≤1.2 mm。斑块形成:IMI>1.2 mm,局部增厚、隆起并凸向管腔,但无明显狭窄。超声分型标准:软斑:纤维组织增生及钙盐沉积,斑块内出血,血栓形成,斑块突出于管腔,局部显示均匀弱回声或强度不同的混合性回声,表面显示光滑纤维帽及连续回声轮廓;硬斑:局部回声因斑块内纤维化或钙化而增强,后方回声衰减明显或伴声影;混合斑:同时存在硬斑或软斑两种回声表现。软斑及混合斑为不稳定斑块,硬斑为稳定斑块。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计软件进行

统计学分析,计数资料使用卡方检验;计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间比较使用独立样本  $t$  检验,多组间比较使用单因素方差分析, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 对照组与脑梗死组 Hcy 浓度比较 可见脑梗死组 Hcy 浓度(19.78±5.21 μmol/L)高于对照组(10.24±3.33 μmol/L),两组比较差异有统计学意义( $t=-19.74$ , $P<0.001$ )。

2.2 各脑梗死组间 Hcy 浓度的比较 见表 1。除内膜增厚组与硬斑组比较差异无统计学意义( $P=0.106$ ),其余各组之间比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 1 对照组及各脑梗死组间 Hcy 浓度的比较

组别	<i>n</i>	Hcy(μmol/L)
对照组	140	10.24±3.33
颈动脉正常组	41	15.20±2.99
内膜增厚组	31	17.03±1.85
软斑组	69	25.44±4.24
混合斑组	65	19.65±4.74
硬斑组	75	18.31±3.67
<i>F</i>	—	175.27
<i>P</i>	—	<0.05

2.3 对所有组 Hcy 水平进行归类 Hcy≤15 μmol/L 为正常,Hcy>15 μmol/L 为阳性<sup>[5]</sup>,各脑梗死组与对照组间阳性率相比,差异均有统计学意义,见表 2。

3 讨论 脑梗死是常见的缺血性脑血管病,主要病因是脑组织局部供血的动脉血流突然减少或停止,使得该血管供血区的脑组织缺血、缺氧,导致脑组织坏死、软化<sup>[6]</sup>,动脉粥样硬化是其主要的原因之一。动脉粥样硬化是一种炎症性疾病<sup>[7]</sup>,早期病理改变为内膜中层增厚,且易被彩色多普勒检出,进一步导致粥样硬化斑块形成,管腔狭窄,影响血流速度,斑块破裂脱落可致远端血管栓塞,极易引起脑梗死。

表 2 各脑梗死组与对照组 Hcy 阳性率比较

组别	<i>n</i>	阳性例数	阳性率(%)	$\chi^2$	<i>P</i>
对照组	140	23	16.4	—	—
颈动脉正常组	41	22	53.7	23.530	<0.001
内膜增厚组	31	27	87.1	61.260	<0.001
软斑组	69	66	95.7	118.648	<0.001
混合斑组	65	54	83.1	80.076	<0.001
硬斑组	75	58	77.3	77.151	<0.001

Hcy 是一种含硫氨基酸,在人体内不能合成,是甲硫氨酸代谢的中间产物<sup>[8]</sup>,Hcy 导致动脉粥样硬化的主要机制有:①氧化应激机制:Hcy 可通过自身氧化产生一系列活性氧化中间产物,如过氧化氢( $H_2O_2$ ), $OH^-$  和超氧阴离子( $O_2^-$ )等活性氧物质(ROS),这些 ROS 在 Hcy 导致血管内皮损伤中起重要作用<sup>[9]</sup>。②对血脂的影响:Hcy 可作用于低密度脂蛋白(LDL),形成被巯基化修饰的 LDL,促进动脉粥样硬化发展<sup>[10]</sup>。③使血管平滑肌过度增殖:Baumbach 等<sup>[11]</sup>研究发现,高 Hcy 可诱导血管平滑肌细胞 mRNA 及某些原癌基因表达增加,促进动脉壁平滑肌细胞过度增殖。④对血小板和凝血功能影响:Hcy 是血小板活化剂<sup>[12]</sup>,它可损伤血小板一氧化氮(NO)合成酶系统,促进血小板聚集黏附和血栓形成,导致动脉粥样硬化和栓塞性疾病的发生。⑤免疫炎症机制:目前认为动脉粥样硬化与炎症反应有关,高 Hcy 能使单核细胞对炎症刺激的反应增强,并可引起多种炎症介质在动脉粥样硬化斑块中聚集<sup>[13]</sup>,导致动脉粥样硬化形成。

本研究脑梗死患者的 Hcy 水平与对照组相比差异有统计学意义( $P<0.001$ ),说明 Hcy 浓度与脑梗死有关。脑梗死患者各组之间相比及与对照组相比,除内膜增厚组与硬斑组比较差异无统计学意义( $P=0.106$ ),其他各组之间比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ );血清 Hcy 浓度与颈动脉粥样硬化程度呈正相关,即随着内膜正常、内膜增厚、斑块形成的进程,Hcy 浓度逐渐增高,提示 Hcy 参与并影响着颈动脉粥样硬化的全过程;对照组与颈动脉正常组相比,差异具有统计学意义( $P<0.001$ ),说明在颈动脉超声检查结果正常时,Hcy 浓度已明显增高,脑梗死患者的 Hcy 浓度对颈动脉超声检查正常又高度怀疑为脑梗死的患者提供可靠诊断依据;颈动脉正常组与内膜增厚组相比,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),即在颈动脉粥样硬化的早期,Hcy 浓度已明显增高,说明 Hcy 浓度与颈动脉粥样硬化密切相关;就斑块稳定性而言,不稳定的软斑组及混合斑组患者 Hcy 浓度皆明显高于稳定的硬斑组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),颈动脉粥样硬化斑块的不稳定性是导致脑梗死的主要原因,有研究认为<sup>[14]</sup>,斑块内炎症反应是引起斑块不稳定的关键因素,脑梗死患者不稳定的斑块内炎症反应总体上调,而 Hcy 即可通过免疫炎症机制,引起颈动脉粥样硬化,由此可见,Hcy 是颈部斑块不稳定的危险因素。各组 Hcy 阳性率随着颈动脉内膜正常、内膜增厚、斑块形成的进程逐渐增高,正常对照组的阳性率较低,仅为 16.4%,颈动脉正常组及内膜增厚组分别为 53.7%和 87.1%,两组阳

性率经过卡方检验与对照组相比差异均有统计学意义( $P<0.001$ ),说明脑梗死颈动脉超声检查正常及颈动脉粥样硬化早期,Hcy 在大多数患者中已升高,且阳性率逐渐增高,另就斑块稳定性而言,不稳定的软斑组及混合斑组患者 Hcy 阳性率皆明显高于稳定的硬斑组,更加证实 Hcy 是颈部斑块不稳定的因素。

综上所述,脑梗死患者血清 Hcy 浓度水平与颈动脉粥样硬化的程度呈明显的相关性,Hcy 结合颈动脉超声检查可帮助临床医生早期对怀疑脑梗死的患者做出诊断,降低血清 Hcy 浓度,可能是预防颈动脉粥样硬化及脑梗死的有效途径。

#### 参考文献:

- [1] Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis [J]. British Medical Journal, 2002, 325 (7374): 1202-1206.
- [2] O'leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the cardiovascular health study. The CHS Collaborative Research Group [J]. Stroke, 1992, 23(12): 1752-1760.
- [3] 中华医学会第四届脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379. The Chinese medical association of the fourth national cerebrovascular disease conference. Points of various cerebrovascular disease diagnosis [J]. Chinese Journal of Neurology, 1996, 29(6): 379.
- [4] 王新房, 李治安. 彩色多普勒诊断学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 224. Wang XF, Li ZA. Color doppler diagnostics [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1991: 224.
- [5] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 (2010) [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8): 701-743. Writing group of 2010 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension. 2010 Chinese guidelines for the management of hypertension [J]. Chin J Hypertens, 2011, 19(8): 701-743.
- [6] 王靖东, 吴成志, 吕晓侠, 等. 血清同型半胱氨酸水平与脑梗死发生及颈动脉粥样硬化相关性的临床研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2007, 24(5): 576-578. Wang JD, Wu CZ, Lü XX, et al. The associative study between serum homocysteine and cerebral infarction as well as carotid artery atherosclerosis [J]. J Apoplexy and Nervous Diseases, 2007, 24(5): 576-578.
- [7] Shoenfeld Y, Sherer Y, Harats D, et al. Atherosclerosis as an infectious, inflammatory and autoimmune disease [J]. Trends in Immunology, 2001, 22(6): 293-295.

- [8] Jacobsen DW, Gatautis VJ, Green R, et al. Rapid HPLC determination of total homocysteine and other thiols in serum and plasma: Sex differences and correlation with cobalamin and folate concentrations in healthy subjects[J]. Clin Chem, 1994, 40(12): 873-881.
- [9] 刘晓军, 蔡东联. 高同型半胱氨酸血症致动脉粥样硬化机制研究进展(综述)[J]. 肠外与肠内营养, 2007, 14(2): 120-125.  
Liu XJ, Cai DL. Progress on mechanism of hyperhomocysteinemia resulting in atherosclerosis[J]. Parenteral & Enteral Nutrition, 2007, 14(2): 120-125.
- [10] 王俊, 钱钧, 许萍萍. 高同型半胱氨酸血症致动脉粥样硬化的发病机制及血浆浓度影响因素(综述)[J]. 内蒙古中医药, 2013(1): 132-133.  
Wang J, Qian J, Xu PP. Pathogenesis and plasma concentration factors of homocysteinemia resulting in atherosclerosis of hyper[J]. Nei Mongol Journal of Traditional Chinese Medicine, 2013(1): 132-133.
- [11] Baumbach GL, Sigmund CD, Bottiglieri T, et al. Structure of cerebral arterioles in cystathionine beta-synthase-deficient mice[J]. Circ Res, 2002, 91(10): 931-937.
- [12] 张宏华, 张玲. 高同型半胱氨酸对动脉粥样硬化形成的作用[J]. 生命的化学, 2008, 28(1): 81-82.  
Zhang HH, Zhang L. Effect of homocysteine in atherosclerosis formation[J]. Chemistry of Life, 2008, 28(1): 81-82.
- [13] 李毅敏, 张庆瑜, 王佩显. 同型半胱氨酸与缺血性动脉硬化关系的研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2002, 7(6): 433-434, 419.  
Li YM, Zhang QY, Wang PX. Progress in research on relationship between homocysteine and ischemic arteriosclerosis[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Medicine, 2002, 7(6): 433-434, 419.
- [14] Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk makers in acute coronary syndromes[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(4 Suppl): 37-42.
- 收稿日期: 2015-01-12 修回日期: 2015-01-16