

## 急性缺血性脑卒中患者 同型半胱氨酸水平与出院结局的关联研究\*

国钰梅<sup>1</sup>, 马 龙<sup>1</sup>, 潘国涛<sup>2</sup>, 杨丽荣<sup>1</sup>, 白文婷<sup>1</sup>, 包成月<sup>1</sup>,  
金星灿<sup>1</sup>, 吕利英<sup>1</sup>, 佟伟军<sup>2</sup>, 周 蓐<sup>2</sup>, 李红美<sup>2</sup>, 许 钺<sup>2</sup>

(1. 兴安盟人民医院, 内蒙古自治区乌兰浩特 137400;

2. 苏州大学流行病与卫生统计学教研室, 江苏苏州 215123)

**摘要:**目的 探讨入院时血浆同型半胱氨酸水平与急性缺血性脑卒中患者出院结局不良的关系。方法 采用回顾性队列研究的方法, 连续性纳入 1 319 例急性缺血性脑卒中住院患者, 按入院时血浆同型半胱氨酸水平分为 3 组, 采用非条件 logistic 回归分析入院时血浆同型半胱氨酸水平与急性缺血性脑卒中出院结局不良的关系。结果 结局良好与结局不良组之间入院时血浆同型半胱氨酸水平差异有统计学意义 ( $P < 0.000 1$ )。以血浆同型半胱氨酸水平第 1 组为参比, 第 2, 3 组发生出院结局不良的 OR 值 (95%CI) 分别为 2.111 (1.297~3.437,  $P < 0.05$ ), 2.113 (1.361~3.279,  $P < 0.05$ ); 经多因素调整后, 第 2, 3 组仍有增加急性缺血性脑卒中出院结局不良的风险, OR 值 (95%CI) 分别为 1.876 (1.160~3.036,  $P < 0.05$ ), 2.396 (1.414~4.062,  $P < 0.05$ )。结论 入院时血浆同型半胱氨酸水平升高可增加急性缺血性脑卒中患者出院结局不良发生率的风险, 是独立的危险因素, 血浆同型半胱氨酸水平越高不良结局的风险越高。

**关键词:** 同型半胱氨酸; 急性缺血性脑卒中; 出院; 结局不良; 风险

中图分类号: R743.3; R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2016)05-023-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2016.05.006

## Relationship between Homocysteine Levels in Patients with Acute Ischemic Stroke and Discharged Outcome

GUO Yu-mei<sup>1</sup>, MA Long<sup>1</sup>, PAN Guo-tao<sup>2</sup>, YANG Li-rong<sup>1</sup>, BAI Wen-ting<sup>1</sup>, BAO Cheng-yue<sup>1</sup>,  
JIN Xing-can<sup>1</sup>, LÜ Li-ying<sup>1</sup>, TONG Wei-jun<sup>2</sup>, ZHOU Mo<sup>2</sup>, LI Hong-mei<sup>2</sup>, XU Tan<sup>2</sup>

(1. People's Hospital of Xing'an League, Inner Mongolia Ulanhot 137400, China; 2. Department  
of Epidemiology and Health Statistics, Soochow University, Jiangsu Suzhou 215123, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the relationship between plasma homocysteine on admission and the outcome at discharge of acute ischemic stroke. **Methods** A non-concurrent cohort study was performed and a total of 1 319 patients with acute ischemic stroke were continuously included in this study. According to tertile range of plasma homocysteine, patients were divided into three group. Logistic regression analysis was used to assess the independent association between plasma homocysteine on admission and poor outcome at discharge of acute ischemic stroke. **Results** The difference of plasma homocysteine on admission between the poor outcome and those with good outcome had statistical significance ( $P < 0.000 1$ ). Without the adjustment of multiple factors, when comparing to the first group, the second and third tertile seemed to have a tendency of increasing the risk of poor outcome at discharge, the OR (95%CI) was 2.111 (1.297~3.437,  $P < 0.05$ ), 2.113 (1.361~3.279,  $P < 0.05$ ). After adjustment for multivariate, the second and third tertile also seemed to have a tendency of increasing the risk of poor outcome at discharge, the OR (95%CI) was 1.876 (1.160~3.036,  $P < 0.05$ ), 2.396 (1.414~4.062,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** The current study indicated that higher plasma homocysteine level was an independent risk factor for poor outcome at discharge in ischemic stroke patients. It would increase the risk of the outcome at discharge in patients with acute ischemic stroke, and suggests that there is a dose-response relationship between plasma homocysteine level on admission and the poor outcome at discharge.

**Keywords:** plasma homocysteine; acute ischemic stroke; discharge; the poor outcome; risk

同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 是一种含 化而形成。在我国, 高同型半胱氨酸血症 (hyperhomocysteinemia, hHcy) 患病率较高, 其与急性缺

\* 基金项目: 国家自然科学基金 (项目批准号: 81172760)。

作者简介: 国钰梅 (1962—), 女, 本科学历, 主任检验师, 研究方向为临床医学检验, Tel: 13847992738, E-mail: xamygygm@sina.com。

通讯作者: 许 钺, E-mail: xutan@suda.edu.cn。

血性脑卒中预后的关联成为近几年研究的新热点。国外研究表明 hHcy 可增加脑血管疾病的发生风险<sup>[1]</sup>,并与高血压有协同作用<sup>[2]</sup>。多项关于急性缺血性脑卒中患者危险因素的研究结果提示 hHcy 是急性缺血性脑卒中的高危因素之一<sup>[3~6]</sup>。虽然 hHcy 作为急性缺血性脑卒中发病的独立危险因素已被证实,但国内有关 hHcy 和急性缺血性脑卒中预后之间的关系仍无公认结论。宋春霞等<sup>[7]</sup>通过对 1 258 例住院急性缺血性脑卒中患者进行入院血浆 Hcy 的测定,按改良 Rankin 量表评分(modified Rankin Scale, MRs)分为轻症组(MRs<3)和重症组(MRs≥3),两组间 hHcy 患者的比例分别为 9.4%和 30.1%,两组比较差异均有统计学意义( $P<0.001$ ),血浆 Hcy 水平与急性缺血性脑卒中的神经功能缺损程度相关( $r=0.041$ ,  $P<0.01$ ),同时也是对脑卒中后神经功能缺损程度预后的预测指标之一。而 Song 等<sup>[8]</sup>通过对 267 例脑卒中患者 1 年的随访,分析入院血浆 Hcy 水平与急性缺血性脑卒中中神经损伤程度和功能结局的关系,发现两者无关联。鉴于不同的研究结果,本研究以内蒙古兴安盟人民医院神经内科住院急性缺血性脑卒中患者为研究对象,采用回顾性队列研究方法,探讨该地区急性缺血性脑卒中患者入院时血浆 Hcy 水平与出院结局不良的关系,为了更好地对急性缺血性脑卒中患者进行二、三级预防提供科学依据。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 采用回顾性队列研究的方法,连续纳入兴安盟人民医院 2009 年 6 月 1 日~2012 年 5 月 31 全部急性缺血性脑卒中 3 440 例入院患者作为调查对象,最后以经治疗后出院第一诊断为急性缺血性脑卒中病人 1 319 例作为研究对象。所有病例都符合中国脑血管病防治指南(2005)的缺血性脑卒中诊断标准,经过电子计算机断层成像(computed tomography, CT)扫描或核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)确诊为急性缺血性脑卒中患者,且符合:①初发或复发急性缺血性脑卒中;②发病后 72 h 内入院;③既往有脑卒中病史,但病前生活能自理者。患者均排除了:①明确的肿瘤病史、自身免疫性疾病史;②有肝、肾功能不全;③病前任何原因致日常生活不能自理者。所有病例均经医院伦理学委员会审批,保证了患者知情权和保护其隐私等符合伦理医学。

1.2 主要仪器与试剂 研究对象于入院后次日清晨抽取静脉血液 3 ml,在 2 h 内分离血清,3 h 内完成生化指标的检测。检测仪器为奥林巴斯 AU5400,使用配套试剂及校准品;伯乐质控品作

为第三方质控品进行质量控制。检测指标有:Hcy,血糖(Glu)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、肌酐(Cr)、尿素(Urea)和尿酸(UA)。

1.3 入院及结局资料的收集 采用 EpiData3.1 软件编制统一调查表,对所有急性缺血性脑卒中病例完成入院时同型半胱氨酸水平、人口统计学、生活方式(吸烟、饮酒)、临床特征资料(一般情况、既往史、临床特征等)、实验室检测结果及出院结局相关资料的收集、录入。当患者出院时,由神经内科六名医生对其生活自理程度进行评估,评估参照改良 Rankin 量表评分(MRs)脑卒中量表中有生活依赖程度的标准进行,将评分标准记录在调查表中,评分在 3 分及其以上者(MRs≥3)定义为结局不良,若患者死亡,由医院内部的死因鉴定委员会确定其死因,由主治医生填写病例死亡登记表和死亡证明书,并将死亡的相关信息填写在病例调查表中,MRs 脑卒中量表评分为 6 分。

1.4 统计学分析 应用 SPSS18.0 软件(IBM, USA)进行统计分析,对各组的人口统计学特征以及危险因素分布情况进行描述,连续性变量计算均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ ),不满足正态分布的采用  $M(P_{25}, P_{75})$ ,分类变量计算率。组间均值比较采用方差分析,中位数比较采用 Wilcoxon 秩和检验,率的比较采用  $\chi^2$  检验。研究结局不良(死亡或残疾)危险因素分析时,采用单因素和多因素非条件 logistic 回归分析来计算结局不良发生的比值比(Odds ratio, OR)及 95%可信区间(95% Confident interval, 95%CI)。所有统计学检验的显著性水平定义为  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

2.1 患者基本情况 见表 1。本研究共连续收集急性缺血性脑卒中住院患者 1 319 例,平均年龄为  $61.72\pm 10.65$  岁;其中男性 824 人,占 62.47%;女性 495 人,占 37.53%;从发病到入院时间平均为  $48\pm 22.32$  h;结局良好的病例共 1 088 人,占 82.49%,发生结局不良的病例共 231 人,结局不良发生率为 17.51%。

2.2 结局良好和结局不良的急性缺血性脑卒中病人入院时的基线资料分析 见表 1。结局不良组相对结局良好组年龄更大,入院时体温、心率、血浆 Hcy 水平及血压(包括收缩压与舒张压)均较高(均  $P<0.05$ ),且结局不良组患有脑卒中病史的比例也较高;而结局良好的患者 TG 水平比结局不良组高( $P<0.05$ );两组间其余因素的差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )。

表1 不同结局急性缺血性脑卒中病人入院基线特征比较

项目	结局良好(n=1 088)	结局不良(n=231)	P
年龄(岁) <sup>1</sup>	61.34(10.49)	63.37(11.31)	0.008 6
性别(男) <sup>3</sup>	679(62.41)	145(62.77)	0.940 5
发病-入院时间(h) <sup>1</sup>	27.99(22.40)	25.03(21.95)	0.524 9
体温(℃) <sup>1</sup>	36.33(0.36)	36.40(0.45)	0.037 6
Sbp(mmHg) <sup>1</sup>	141.83(21.41)	151.39(26.10)	<0.000 1
Dbp(mmHg) <sup>1</sup>	88.47(13.06)	92.41(15.52)	0.000 4
心率(n/min) <sup>2</sup>	74(70.78)	76(72.80)	0.002 4
Glu(mmol/L) <sup>1</sup>	6.86(3.00)	7.02(2.95)	0.423 7
Cr(μmol/L) <sup>1</sup>	87.98(32.15)	87.12(19.52)	0.597 3
Urea(mmol/L) <sup>1</sup>	5.71(3.49)	5.62(2.37)	0.786 5
TC(mmol/L) <sup>2</sup>	5.02(4.27,5.65)	4.95(4.36,5.74)	0.647 5
TG(mmol/L) <sup>2</sup>	1.50(1.10,2.22)	1.35(1.07,1.87)	0.009 0
LDL-C(mmol/L) <sup>2</sup>	3.20(2.70,3.80)	3.32(2.70,3.91)	0.112 5
HDL-C(mmol/L) <sup>2</sup>	1.12(0.96,1.32)	1.14(0.97,1.34)	0.619 3
UA(μmol/L) <sup>2</sup>	352.60(238.53,352.60)	281.80(220.10,345.50)	0.134 7
Hcy(μmol/L) <sup>2</sup>	17.20(10.30,23.40)	20.50(15.00,27.40)	<0.000 1
脑卒中病史[n(%)] <sup>3</sup>	290(26.68)	84(36.36)	0.003 8
吸烟[n(%)] <sup>3</sup>	486(44.71)	113(48.92)	0.245 5
饮酒[n(%)] <sup>3</sup>	401(36.89)	91(39.39)	0.500 4

注:1. 表示变量为满足正态分布的计量资料,计算各组的均值和标准差;2. 表示变量为不满足正态分布的计量资料,计算各组的中位数和四分位间距;3. 表示变量为计数资料,计算各组的构成比。

2.3 Hcy水平不同的急性缺血性脑卒中患者出院结局的分布 见表2。为进一步分析入院时不同血浆Hcy水平与急性缺血性脑卒中出院结局不良的关系,按入院时血浆Hcy(μmol/L)水平分为3组,分别为<20,20~25,>25,比较不同血浆Hcy水平间结局不良发生率的差别。3组血浆Hcy水平的结局不良发生率分别为13.43%,22.17%,24.60%,经卡方检验得3组之间的结局不良发生率差异有统计学意义( $P<0.001$ )。

表2 不同Hcy水平急性缺血性脑卒中患者的出院结局的分布[n(%)]

Hcy(μmol/L)	n	结局良好	结局不良	P
<20	789	683(86.57)	106(13.43)	<0.001
20~25	221	172(77.83)	49(22.17)	
>25	309	233(75.40)	76(24.60)	

2.4 急性缺血性脑卒中患者发生结局不良影响因素的logistic回归分析 见表3。为了探讨急性缺血性脑卒中患者出院结局不良发生的危险因素,首先采用logistic回归进行分析,结果表明,与结局不良发生率有关的危险因素有年龄、体温、高血压、高Glu、脑卒中病史、吸烟、饮酒、高TG及血浆中、高Hcy水平(均 $P<0.05$ )。

表3 影响急性缺血性脑卒中病人发生结局不良(残疾、死亡)的logistic回归

分析因素	OR	95%CI
性别(男)	0.84	0.67~1.06
年龄(每10岁)	1.24	1.12~1.38
呼吸次数	1.01	0.98~1.03
体温	1.89	1.49~2.38
心率(10)	1.01	0.98~1.04
高血压	1.68	1.35~2.10
高Glu	1.56	1.24~1.97
脑卒中病史	1.59	1.27~2.00
吸烟	1.45	1.18~1.77
饮酒	1.39	1.13~1.70
高TC	0.94	0.67~1.34
高TG	0.44	0.32~0.62
高LDL-C	1.30	0.98~1.73
低HDL-C	1.14	0.91~1.42
Hcy(<20μmol/L)	—	—
Hcy(20~25μmol/L)	2.111	1.297~3.437
Hcy(>25μmol/L)	2.113	1.361~3.279

注:高血压的标准是Sbp≥140 mmHg或Dbp≤90 mmHg;高Glu标准是空腹Glu>5.6 mmol/L;高TC标准是TC≥6.22 mmol/L;高TG标准是TG≥2.26 mmol/L;低HDL-C标准是HDL-C<1.04 mmol/L;高LDL-C标准是LDL-C≥4.14 mmol/L;年龄以每10岁一组进入模型,体温以连续变量进入模型。

2.5 入院血浆Hcy水平与急性缺血性脑卒中出院结局不良的多因素非条件logistic回归分析 见表4。为控制混杂因素的影响,进一步对不同Hcy水平与急性缺血性脑卒中出院结局不良的关系进行多因素logistic回归分析,在调整了年龄、体温、Glu、血压、脑卒中病史后,结果为:以Hcy水平第1组为参比,第2,3组的OR值(95%CI)分别为1.876(1.160~3.036,  $P<0.05$ ),2.396(1.414~4.062,  $P<0.05$ ),仍表现出有增加结局不良发生的危险性的作用。

表4 不同Hcy水平与急性缺血性脑卒中出院结局不良的多因素非条件logistic回归分析

因素	OR	95%CI
Hcy<20 μmol/L	—	—
Hcy20~25 μmol/L	1.876	1.160~3.036
Hcy>25 μmol/L	2.396	1.414~4.062

3 讨论 hHcy是急性缺血性脑卒中的一个独立危险因素<sup>[9~11]</sup>,与急性缺血性脑卒中预后不良存在密切关联<sup>[5,12,13]</sup>。普通人群中血浆Hcy水平高于15 μmol/L者只有不到5%,而在脑卒中患者中可达30%~40%<sup>[14]</sup>。Wu等<sup>[12]</sup>人将125例脑卒中病人分为高Hcy组(Hcy>15 μmol/L)和低Hcy

组( $\text{Hcy} \leq 15 \mu\text{mol/L}$ ),随访观察18个月后,发现高Hcy组的结局不良发生率明显高于低Hcy组( $\text{OR} = 1.08; 95\% \text{CI } 1.04 \sim 1.13, P < 0.05$ )。张伟丽等<sup>[13]</sup>通过对1 823例初发脑卒中患者进行4.5年(中位数,范围为0.1~6.0年)的前瞻性随访,校正年龄、性别、吸烟、饮酒等传统因素后,发现hHcy显著增加初发脑卒中患者的心脑血管事件再发风险( $\text{RR} = 1.54; 95\% \text{CI } 1.18 \sim 2.21$ )和脑卒中复发风险( $\text{RR} = 1.74; 95\% \text{CI } 1.3 \sim 2.3$ ),并且血浆Hcy水平能够反映急性脑卒中患者病情的严重程度。Wald等<sup>[5]</sup>所进行的一项荟萃分析显示,hHcy对脑卒中的发生风险大于冠心病,对脑卒中预后有着不良影响,且在脑卒中的事件结局上与高血压协同作用。

本回顾性队列研究中,通过检测急性缺血性脑卒中患者入院时血浆Hcy水平,将患者出院时的结局,分成结局良好组和结局不良组,统计分析结果显示,不良结局组的血浆同型半胱氨酸水平明显高于结局良好组,两组之间的差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。进一步通过多因素非条件logistic回归模型拟合得出,hHcy可增加急性缺血性脑卒中出院结局不良发生风险的结论。

鉴于以上结果,并且大量循证医学研究发现补充叶酸、VitB6、VitB12等可降低血浆Hcy水平,从而显著减少急性缺血性脑卒中发生<sup>[10]</sup>。自1998年起,美国和加拿大采取了食品中强制添加叶酸的举措,使本国人群血浆Hcy显著降低,同期脑卒中致死率也呈现明显下降趋势<sup>[15]</sup>。由我国王晓斌等<sup>[16]</sup>科研人员对经过严格筛选的8项随机对照临床试验进行的荟萃分析结果显示,补充叶酸可以降低18%( $\text{RR} = 0.82; 95\% \text{CI } 0.68 \sim 1.00; P = 0.045$ )脑卒中事件的发生,而当血浆Hcy水平降低幅度 $>20\%$ 时,这一效应更为突出。说明作为一级预防措施,补充叶酸降低血浆Hcy能够显著降低脑卒中风险,改善脑卒中病人的预后。

急性缺血性脑卒中的患病率、死亡率和致残率较高,对神经功能损害较大,而血浆Hcy的检测已有迅速简便的方法,所以针对不同的脑卒中未发生前的预防以及发生后的快速治疗具有重要的意义。但是,降低血浆Hcy水平进行不同程度的调节使其达到一个适当的水平,这对于血浆Hcy浓度是否能降低急性缺血性脑卒中的预后结局如发病率和死亡率尚不明确,临床医生对脑卒中防治指南的认识、遵守程度不一,所以还需要进一步探索hHcy引起脑卒中的具体致病机制,开展更多长期的前瞻性研究,以期更好的预防与控制急性缺血性脑卒中带来的危害,降低脑卒中疾病负担,促进人类

健康。

#### 参考文献:

- [1] Fan FF, Huo Y, Wang X, et al. Effect of enalapril on plasma homocysteine levels in patients with essential hypertension[J]. Journal of Zhejiang University Science B, 2010, 11(8): 583-591.
- [2] 闫福堂, 于建平, 袁军, 等. 血清同型半胱氨酸与原发性高血压的关系研究[J]. 现代检验医学杂志, 2013, 28(5): 50-52.  
Yan FT, Yu JP, Yuan J, et al. Relationship research on serum Hcy with essential hypertension[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2013, 28(5): 50-52.
- [3] Eikelboom JW, Hankey GJ, Anand SS, et al. Association between high homocyst(e)ine and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke[J]. Stroke, 2000, 31(5): 1069-1075.
- [4] Martín-Herrero F, Martín-Moreiras J, Pabón P, et al. Homocysteine and outcome in young patients with acute coronary syndromes[J]. International Journal of Cardiology, 2007, 118(2): 183-188.
- [5] Wald DS, Wald NJ, Morris JK, et al. Folic acid, homocysteine, and cardiovascular disease: judging causality in the face of inconclusive trial evidence[J]. BMJ, 2006, 333(7578): 1114-1117.
- [6] 吴雁, 王白石. 缺血性脑卒中患者血清红细胞生成素与同型半胱氨酸水平改变及其意义[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(5): 117-119.  
Wu Y, Wang BS. Serum erythropoietin, homocysteine level change and its significance in ischemic stroke patients[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(5): 117-119.
- [7] 宋春霞, 李亚军, 张世俊, 等. 血同型半胱氨酸水平与缺血性脑卒中严重程度的关系[J]. 中风与神经疾病杂志, 2011, 28(6): 547-548.  
Song CX, Li YJ, Zhang SJ, et al. Relationship between homocysteine levels in blood and severity of ischemic stroke[J]. Journal of Apoplexy and Nervous Diseases, 2011, 28(6): 547-548.
- [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]. Journal of the Neurological Sciences, 2009, 278(1/2): 60-63.
- [9] Stead LG, Gilmore RM, Bellolio MF, et al. Hyperglycemia as an independent predictor of worse outcome in non-diabetic patients presenting with acute ischemic stroke[J]. Neurocritical Care, 2009, 10(2): 181-186.
- [10] 陆敏, 赵红东, 唐冰. 高Hcy血症与急性缺血性脑卒中复发相关性研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2012, 20(3): 217-220.  
Lu M, Zhao HD, Tang B. Hyperhomocysteinemia and the recurrence of acute ischemic cerebral stroke [J]. Journal of Brain and Nervous Diseases, 2012, 20(3): 217-220.

(下转29页)

细胞吞噬后成为泡沫细胞,启动 AS 过程<sup>[5]</sup>。③ HCY 可以通过抑制细胞抗氧化酶如 SOD 的活性,减少活性氧清除,加速动脉壁损伤<sup>[6]</sup>。

ROS 可氧化多不饱和脂肪酸,形成 MDA,氧化修饰 LDL 形成 ox-LDL,巨噬细胞吞噬氧化修饰的 ox-LDL 转变为泡沫细胞,沉积于血管壁,导致 AS 的形成,由此可见,MDA 不仅是反映氧化应激的重要指标,还参与了 AS 的形成过程。SOD 等抗氧化酶可以有效清除由氧化反应产生的超氧阴离子自由基  $O_2^-$ ,保护组织细胞免受过氧化损伤。前期研究显示,CHD 患者血清 T-SOD 和 Mn-SOD 活性降低,机体的抗氧化能力下降<sup>[7]</sup>。本研究结果显示,CHD 组 MDA 水平显著高于对照组,而 SOD 活性显著低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明 CHD 患者机体氧化应激反应增强,体内抗氧化系统不足以对抗氧化系统的作用。机体在正常状态下,ROS 的产生和清除保持着动态平衡。但是在 AS 状态下,ROS 产生过度且清除减弱,导致机体氧化应激,血管持续损伤,进而加剧 AS 的进展<sup>[8]</sup>。

本研究结果显示,CHD 组 HCY 和 MDA 水平均升高,且两者呈正相关,说明 HCY 和 MDA 水平升高是 CHD 的影响因素之一,提示 HCY 和 MDA 均参与了 AS 的形成和发展,HCY 及其产生的 ROS 导致的氧化应激反应是 CHD 血管损伤的重要作用机制之一。本研究结果显示,CHD 组 HCY 水平与 SOD 活性呈负相关,说明高 HCY 可通过抑制 SOD 的活性而削弱机体抗氧化的能力,造成血管内皮细胞过氧化损伤<sup>[9]</sup>。

#### 参考文献:

- [1] Makino J, Nii M, Kamiya T, et al. Oxidized low-density lipoprotein accelerates the destabilization of extracellular-superoxide dismutase mRNA during foam cell formation[J]. Arch Biochem Biophys, 2015(575): 54-60.
- [2] Hu H, Wang C, Jin Y, et al. Alpha-lipoic acid defends homocysteine-induced endoplasmic reticulum and oxidative stress in HAECs[J]. Biomed Pharmacother, 2016(80): 63-72.
- [3] Xiao Y, Su X, Huang W, et al. Role of S-adenosylhomocysteine in cardiovascular disease and its potential epigenetic mechanism[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2015(67): 158-166.
- [4] Antoniadou C, Shirodaria C, Stefanadis C, et al. Homocysteine lowering: any use in atherosclerosis[J]. Hellenic J Cardiol, 2007, 48(5): 249-251.
- [5] Karalezli A, Parlak ES, Kanbay A, et al. Homocysteine and serum-lipid levels in pulmonary embolism[J]. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2011, 17(6): E186-E189.
- [6] Caylak E, Aytekin M, Halifeoglu I. Antioxidant effects of methionine, alpha-lipoic acid, N-acetylcysteine and homocysteine on lead-induced oxidative stress to erythrocytes in rats[J]. Exp Toxicol Pathol, 2008, 60(4/5): 289-294.
- [7] 赵佳, 左林, 姚创利, 等. 锰超氧化物歧化酶基因变异与血脂和同型半胱氨酸水平的关系研究[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(3): 12-15.
- [8] Zhao J, Zuo L, Yao CL, et al. Study on the relationship between manganese superoxide dismutase gene variants and the levels of blood lipid and homocysteine[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(3): 12-15.
- [9] Mladenka P, Simunek T, Hubl M, et al. The role of reactive oxygen and nitrogen species in cellular iron metabolism[J]. Free Radic Res, 2006, 40(3): 263-272.
- [10] 赵佳, 姚创利, 左林, 等. 冠心病患者血清同型半胱氨酸对血脂和锰超氧化物歧化酶的影响[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(5): 44-45, 49.
- [11] Zhao J, Yao CL, Zuo L, et al. Effects of homocysteine on blood lipid and manganese superoxide dismutase in patients with coronary heart disease[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(5): 44-45, 49.
- [12] 收稿日期: 2016-05-17 修回日期: 2016-07-25
- [13] (上接 26 页)
- [14] Lee M, Hong KS, Chang SC, et al. Efficacy of homocysteine-lowering therapy with folic acid in stroke prevention a meta-analysis[J]. Stroke, 2010, 41(6): 1205-1212.
- [15] Wu XQ, Ding J, Ge AY, et al. Acute phase homocysteine related to severity and outcome of atherothrombotic stroke[J]. European Journal of Internal Medicine, 2013, 24(4): 362-367.
- [16] 张伟丽, 祝立新, 孙凯, 等. 高同型半胱氨酸水平与脑卒中患者心脑血管事件再发风险的关系[J]. 临床内科杂志, 2009, 26(10): 666-668.
- [17] Zhang WL, Zhu LX, Sun K, et al. Elevated plasma homocysteine levels contribute to the risk of secondary cardio-cerebrovascular disease in a large prospective stroke population[J]. Journal of Clinical Internal Medicine, 2009, 26(10): 666-668.
- [18] Temple ME, Luzier AB, Kazierad DJ. Homocysteine as a risk factor for atherosclerosis[J]. Annals of Pharmacotherapy, 2000, 34(1): 57-65.
- [19] Yang Q, Botto LD, Erickson JD, et al. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002[J]. Circulation, 2006, 113(10): 1335-1343.
- [20] Wang X, Qin X, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis[J]. The Lancet, 2007, 369(9576): 1876-1882.
- [21] 收稿日期: 2016-03-08 修回日期: 2016-06-13