

# 缺血性脑血管病患者血清同型半胱氨酸水平与颈动脉狭窄及斑块稳定性的相关性研究\*

左 林<sup>1</sup>, 赵 佳<sup>2</sup>, 姜小建<sup>2</sup>, 荣伟程<sup>1</sup>, 崔光彬<sup>1</sup>

(1. 第四军医大学唐都医院放射科, 西安 710038; 2. 西安市中心医院检验科, 西安 710003)

**摘要:**目的 探讨缺血性脑血管病患者血清同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)与颈动脉狭窄及斑块稳定性的相关性。方法 将2016年6月~12月入住第四军医大学唐都医院的缺血性脑血管病患者154例纳入研究,检测患者血清 HCY 水平。应用CT血管成像(CT angiography, CTA)技术,对患者行颈部CTA扫描。根据血清 HCY 水平差异,将其分为高 HCY 组(80例观察组)和正常 HCY 组(74例对照组),比较两组患者颈动脉狭窄程度、斑块数量及稳定性,并比较不同颈动脉狭窄程度及斑块稳定程度组间 HCY 水平的差异。结果 观察组血管总狭窄率显著高于对照组,观察组中、重度狭窄率显著高于对照组,差异均具有统计学意义( $\chi^2=22.506, 5.980, 5.594$ , 均  $P<0.05$ )。轻、中、重度狭窄组血清 HCY 水平分别为  $13.16\pm 6.73, 15.19\pm 5.93$  和  $26.13\pm 11.18 \mu\text{mol/L}$ , 中、重度狭窄组血清 HCY 水平显著高于轻度狭窄组,重度狭窄组血清 HCY 水平显著高于中度狭窄组,差异均具有统计学意义( $t=3.054, 5.270, 2.684$ , 均  $P<0.01$ )。观察组颈动脉斑块检出率显著高于对照组,差异具有统计学意义( $\chi^2=25.053, P<0.01$ )。观察组不稳定斑块及混合斑块检出率显著高于对照组,稳定斑块检出率显著低于对照组,差异均具有统计学意义( $\chi^2=4.870, 4.067, 14.95$ , 均  $P<0.05$ )。稳定斑块组、混合斑块组及不稳定斑块组血清 HCY 水平分别为  $16.14\pm 5.49, 21.91\pm 6.32$  和  $26.74\pm 10.59 \mu\text{mol/L}$ , 混合斑块组及不稳定斑块组血清 HCY 水平显著高于稳定斑块组,差异均具有统计学意义( $t=4.370, 4.628$ , 均  $P<0.01$ ), 不稳定斑块组血清 HCY 水平显著高于混合斑块组,差异具有统计学意义( $t=2.249, P<0.05$ )。结论 血清 HCY 水平与颈动脉狭窄及斑块稳定性具有密切相关性,高 HCY 血症可使颈动脉狭窄发生率及狭窄程度增高,颈动脉斑块总数及不稳定斑块数量增多。

**关键词:**同型半胱氨酸;颈动脉狭窄;斑块稳定性;CT血管成像

中图分类号:R743;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2017)03-011-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2017.03.003

## Correlation Study between Serum Homocysteine Level and Carotid Artery Stenosis, Plaque Stability in Patients with Ischemic Cerebrovascular Disease

ZUO Lin<sup>1</sup>, ZHAO Jia<sup>2</sup>, JIANG Xiao-jian<sup>2</sup>, RONG Wei-cheng<sup>1</sup>, CUI Guang-bin<sup>1</sup> (1. Department of Radiology, Tangdu Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Central Hospital of Xi'an, Xi'an 710003, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the correlation between serum HCY (Homocysteine) and carotid artery stenosis, plaque stability in patients with ischemic cerebrovascular disease. **Methods** 154 patients with ischemic cerebrovascular disease in Tangdu Hospital were enrolled in the study from June to December 2016. The serum levels of HCY were detected. CT angiography (CTA) was used for patients with neck vascular scanning. According to the difference of serum HCY level, patients were divided into 80 cases of high HCY group (observation group) and 74 cases of normal HCY group (control group). The degree of carotid artery stenosis, number and stability of plaque were compared between the two groups and the correlation between serum HCY level and degree of carotid artery stenosis and plaque stability were analyzed. **Results** The total stenosis rate in the observation group was significantly higher than that in the control group, the moderate stenosis rate and severe stenosis rate in the observation group were significantly higher than those in the control group, with the statistically significant differences ( $\chi^2=5.594\sim 22.506$ , all  $P<0.05$ ). The levels of serum HCY in mild, moderate and severe stenosis group were  $13.16\pm 6.73, 15.19\pm 5.93$  and  $26.13\pm 11.18 \mu\text{mol/L}$  respectively. The levels of HCY in moderate stenosis group and severe stenosis group were significantly higher than that in mild stenosis group, and the levels of HCY in severe stenosis group was significantly higher than that in moderate stenosis group, with the statistically significant differences ( $t=2.684\sim 5.270$ , all  $P<0.01$ ). The rate of carotid plaque in the observation group was significantly higher than that in the control group, and the differences statistically significant ( $\chi^2=25.053, P<0.01$ ). The rate of unstable plaque and mixed plaque in

\* 作者简介:左 林(1984—),男,硕士,主治医师,现从事心脑血管影像诊断与研究, E-mail: zuolinzi@foxmail.com。

通讯作者:崔光彬,男,主任医师(教授),博士生导师, E-mail: cgbd@126.com。

the observation group was significantly higher than that in the control group, and the rate of stable plaque was significantly lower than that in the control group ( $\chi^2 = 4.067 \sim 14.95$ , all  $P < 0.05$ ). The levels of serum HCY in stable plaque group, mixed plaque group and unstable plaque group were  $16.14 \pm 5.49$ ,  $21.91 \pm 6.32$  and  $26.74 \pm 10.59 \mu\text{mol/L}$  respectively. The levels of HCY in mixed plaque group and unstable plaque group were significantly higher than that in stable plaque group, and the differences were statistically significant ( $t = 4.370, 4.628$ , all  $P < 0.01$ ). The level of HCY in unstable plaque group was significantly higher than that in mixed plaque group, and the difference was statistically significant ( $t = 2.249$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum HCY levels were closely related to carotid artery stenosis and plaque stability. Hyperhomocysteinemia can increase the incidence and degree of carotid artery stenosis as well as the number of carotid plaques and unstable plaques.

**Keywords:** homocysteine; carotid artery stenosis; plaque stability; CTA

颈动脉粥样硬化是缺血性脑血管病独立和重要的危险因素,颈动脉粥样硬化斑块的破损是导致急性脑梗死的主要病理原因,并对患者的预后产生重要的影响,而高同型半胱氨酸血症(高 HCY 血症)是动脉粥样硬化的独立危险因素,HCY 水平可能与颈动脉血管狭窄及斑块稳定性有密切关系。本研究通过分析比较不同 HCY 水平缺血性脑血管病患者颈动脉狭窄及斑块性质,探讨缺血性脑血管病患者血清 HCY 水平与颈动脉狭窄及斑块稳定性的关系。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取 2016 年 6 月~12 月期间在第四军医大学唐都医院住院诊治的缺血性脑血管病患者 154 例,即脑梗死 115 例,短暂性脑缺血发作 39 例,所有患者均经头颈部 CT 血管成像(CTA)检查证实存在头颈部动脉狭窄。154 例患者中 HCY 升高者设为观察组 80 例,HCY 正常者设为对照组 74 例。观察组中男性 38 例,女性 42 例,平均年龄  $67.31 \pm 7.17$  岁;对照组男性 35 例,女性 39 例,平均年龄  $65.91 \pm 6.03$  岁。两组在性别、年龄等一般资料及吸烟史、饮酒史、血压、血糖、血脂等危险因素方面比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。纳入标准:1)缺血性脑血管病患者诊断均符合全国第四届脑血管病学术会议修订的诊断标准,并经头颅 CT 或 MRI 检查证实;2)发病后 7 天内入住我院神经内科;3)发病前无脑血管狭窄病史;排除标准:①2 周内服用过叶酸或 B 族维生素药物;②患有糖尿病、心脏病、甲状腺病、恶性肿瘤、肝肾功能不全;③近期使用免疫抑制剂、雌激素、避孕药、抗凝剂、炎症抑制剂、抗癫痫药(如苯妥英钠、卡马西平)、左旋多巴、茶碱等影响实验准确性药物的患者。

**1.2 试剂和仪器** HCY 水平测定应用北京九强生物技术股份有限公司生产的 HCY 测定试剂盒,检测应用日立 7600 全自动生化分析仪。采用德国 Siemens 公司生产的双源炫速 64 层 CT 机进行扫描及图像处理。

## 1.3 检测方法

**1.3.1 HCY 测定:**采集所有研究对象早晨空腹肘静脉血 2~3 ml,0.5 h 内送检。采用 HCY 试剂盒及全自动生化分析仪,严格按试剂说明书操作,随批质控,由同一组专业检验师操作检测 HCY 水平。

**1.3.2 头颈部血管检查:**采用德国 Siemens 公司生产的双源炫速 64 层 CT 机进行扫描和图像分析,所得 CTA 血管造影结果需经过 2 名有丰富经验的专业影像诊断医师进行独立分析。

**1.3.3 血管狭窄程度及斑块性质判定:**根据北美症状性颈动脉内膜切除术试验(NASCET)方法对血管进行狭窄程度分析,轻度狭窄组:血管狭窄程度小于 50%;中度狭窄组:血管狭窄程度位于 50%~70%之间;重度狭窄组:血管狭窄程度大于 70%及血管闭塞。斑块性质判定:根据 CT 值对斑块进行分型<sup>[1]</sup>,若斑块的 CT 值是(225~684) HU,定为稳定斑块(钙化斑块);若斑块的 CT 值是(-12~43) HU,定为不稳定斑块(脂质斑块);若斑块其内同时含脂质、软组织、钙化等多种密度值的斑块为混合斑块。

**1.4 统计学分析** 应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,计量资料采用均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )的形式表示,两组数据间的比较采用独立样本的  $t$  检验,计数资料以率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者血管狭窄程度比较及不同程度狭窄组间血清 HCY 水平比较** 见表 1。观察组血管狭窄率显著高于对照组,其中,观察组中、重度狭窄率显著高于对照组,差异均具有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),观察组轻度狭窄率与对照组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。中度狭窄组及重度狭窄组血清 HCY 水平显著高于轻度狭窄组,重度狭窄组血清 HCY 水平显著高于中度狭窄组,差异均具有统计学意义( $t = 3.054, 5.270, 2.684$ , 均  $P < 0.01$ )。

表1 两组患者血管狭窄程度比较及不同程度狭窄组间血清 HCY 水平比较[n(%)]

狭窄程度	观察组(n=80)	对照组(n=74)	$\chi^2$	P	HCY( $\mu\text{mol/L}$ )
轻度狭窄	23(28.75)	19(25.68)	0.183	0.669	13.16 $\pm$ 6.73
中度狭窄	28(35.00)	13(17.57)	5.980	0.014	15.19 $\pm$ 5.93
重度狭窄	19(23.75)	7(9.46)	5.594	0.018	26.13 $\pm$ 11.18
合计	70(87.50)	39(52.70)	22.506	0.000	

2.2 两组患者颈动脉斑块检出情况比较 观察组患者共有 69 例(86.25%)检出斑块,共检出斑块 183 个;对照组患者共有 36 例(48.65%)检出斑块,共检出斑块 101 个,两组斑块检出率比较,差异有统计学意义( $\chi^2=25.053, P<0.01$ )。

2.3 两组患者斑块性质比较及不同性质斑块组间血清 HCY 水平比较 见表 2。观察组不稳定斑块及混合斑块检出率显著高于对照组,稳定斑块检出

率显著低于对照组,差异均具有统计学意义( $\chi^2=4.870, 4.067, 14.95$ , 均  $P<0.05$ )。混合斑块组及不稳定斑块组血清 HCY 水平显著高于稳定斑块组,差异均具有统计学意义( $t=4.370, 4.628$ , 均  $P<0.01$ ),不稳定斑块组血清 HCY 水平显著高于混合斑块组,差异具有统计学意义( $t=2.249, P<0.05$ )。

表2 两组患者斑块性质比较及不同性质斑块组间血清 HCY 水平比较[n(%)]

斑块性质	观察组(n=69)	对照组(n=36)	$\chi^2$	P	HCY( $\mu\text{mol/L}$ )
稳定斑块	19(27.54)	24(66.67)	14.95	0.000	16.14 $\pm$ 5.49
混合斑块	29(42.03)	8(22.22)	4.067	0.044	21.91 $\pm$ 6.32
不稳定斑块	21(30.43)	4(11.11)	4.870	0.027	26.74 $\pm$ 10.59

3 讨论 HCY 是一种含硫氨基酸,是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的中间产物,也是腺苷蛋氨酸水解反应的产物,在正常情况下人体血浆中 HCY 的含量很低。研究发现,动脉粥样硬化与高 HCY 血症具有密切的相关性<sup>[2]</sup>,其具体机制为:HCY 在代谢过程中易发生自身氧化,引起过氧化物、氧自由基生成增多,导致血管内皮细胞损伤及功能障碍,破坏内皮细胞再生能力;还可以增强血小板活性,促进血管收缩和血小板聚集,破坏血管内凝血-纤溶平衡,增加纤维蛋白原生成,促进凝血及血栓形成,从而导致动脉粥样硬化<sup>[3]</sup>。我们之前的研究结果也表明 HCY 可以通过抑制超氧化物歧化酶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,从而加剧动脉粥样硬化的进展<sup>[4,5]</sup>。高 HCY 血症不仅是脑梗死发病的独立致病因素,而且与脑梗死患者的病情严重程度及预后密切相关<sup>[6,7]</sup>。本研究选择缺血性脑血管病患者作为研究对象,探讨 HCY 与颈动脉狭窄及斑块性质的关系。

近年来的研究表明,HCY 水平升高与头颈部动脉粥样硬化及血管狭窄密切相关,从而加大缺血性脑血管疾病发生的风险<sup>[8,9]</sup>。颈动脉狭窄的主要原因是动脉粥样硬化,随狭窄程度的增加,缺血性脑血管疾病的危险性也相应增加。本研究结果显示,观察组血管重度及中度狭窄率显著高于对照

组,且随着狭窄程度加重,HCY 水平逐渐升高,与以往的报道一致。

颈动脉斑块形成是动脉粥样硬化的明显特征,可反映动脉粥样硬化的程度。大量研究表明,不稳定斑块脱落和破裂导致动脉管腔血栓形成是造成急性缺血事件的主要机制<sup>[10,11]</sup>,颈动脉斑块尤其是不稳定斑块是缺血性脑卒中的重要危险因素,所以判断斑块的性质对缺血性脑血管病的治疗和预防有着重要意义。本研究结果显示:观察组不稳定斑块及混合斑块数量及检出率显著高于对照组,且混合斑块组及不稳定斑块组血清 HCY 水平显著高于稳定斑块组,即随着 HCY 水平升高,颈动脉不稳定斑块数量增多,动脉粥样硬化加重,说明 HCY 升高可增加发生不稳定颈动脉斑块的风险,高 HCY 血症可能是不稳定颈动脉斑块发生的危险因素。因此对患者应用干预高 HCY 血症的药物对预防和治疗脑血管疾病有重要意义。

近年来,较多学者采用颈动脉超声来评价高 HCY 血症患者颈动脉狭窄及斑块性质。但受到颅骨的影响,超声检查无法全面评估颈动脉全段及颅内血管的病变情况,而且受操作者人为影响较大,具有一定局限性。多层螺旋 CT 血管造影(MS-CTA)具有较高的密度分辨率和空间分辨率,可准确显示颈内动脉、颈外动脉、颈总动脉及椎动脉全段异常部位的狭窄程度及斑块形态,(下转 17 页)

- nii clonal lineages[J]. Int J Antimicrob Agents, 2013, 41(1):11-19.
- [2] 谈 昀, 刘 萍, 白永梅. 2011~2015 年鲍曼不动杆菌耐药相关基因及耐药性变迁研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(1):53-56, 60.  
Tan Y, Liu P, Bai YM. Study on the drug resistance related genes and drug resistance of *Acinetobacter baumannii* from 2011 to 2015[J]. J Mod Lab Med, 2017, 32(1):53-56, 60.
- [3] 余 清, 罗 君, 蒋 维. 院内鲍曼不动杆菌耐药谱分析及相关  $\beta$ -内酰胺酶基因分布情况调查[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(6):60-63.  
Yu Q, Luo J, Jiang W. Study on the characterisitc of drug resistance and  $\beta$ -lactamase genes in *Acinetobacter baumannii*[J]. J Mod Lab Med, 2015, 30(6):60-63.
- [4] Turton JF, Woodford N, Glover J, et al. Identification of *Acinetobacter baumannii* by detection of the blaOXA-51-like carbapenemase gene intrinsic to this species[J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(8):2974-2976.
- [5] Seifert H, Dolzani L, Bressan R, et al. Standardization and interlaboratory reproducibility assessment of pulsed-field gel electrophoresis-generated fingerprints of *Acinetobacter baumannii* [J]. J Clin Microbiol, 2005, 43(9):4328-4335.
- [6] Van Belkum A, Tassios PT, Dijkshoorn L, et al. Guidelines for the validation and application of typing methods for use in bacterial epidemiology [J]. Clin Microbiol Infect, 2007, 13(Suppl 3):1-46.
- [7] 胡付品, 朱德妹, 汪 复, 等. 2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(5):365-374.  
Hu FP, Zhu DM, Wang F, et al. CHINET 2013 surveillance of bacterial resistance in China[J]. Chin J Infect Chemother, 2014, 14(5):365-374.
- [8] Nhu NT, Lan NP, Campbell JI, et al. Emergence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* as the major cause of ventilator-associated pneumonia in intensive care unit patients at an infectious disease hospital in southern Vietnam[J]. J Med Microbiol, 2014, 63(pt 10):1386-1394.
- [9] Kuo HY, Chang KC, Kuo JW, et al. Imipenem; a potent inducer of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*[J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 39(1):33-38.

收稿日期:2017-03-12

修回日期:2017-04-18

(上接 13 页)通过强大的后处理软件,不仅对斑块的外形进行观察,位置进行确定,还可以测算其内部的成分,为斑块的分型及不稳定斑块的判断提供了无创的检查方法。目前利用 CTA 作为影像学手段探讨 HCY 与动脉斑块性质相关性方面的研究相对较少。本研究采用 Siemens 双源 CT 血管成像评估患者颈动脉血管狭窄程度及斑块性质,能够更准确、全面地评估颈部血管病变。而对患者行 CTA 检查,早期发现不稳定斑块,并结合血清 HCY 水平,给予早期的干预,对脑梗死的预防具有非常积极的作用。

#### 参考文献:

- [1] Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, et al. Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography [J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 37(5):1430-1435.
- [2] Fu HJ, Zhao LB, Xue JJ, et al. Elevated serum homocysteine (Hcy) levels may contribute to the pathogenesis of cerebral infarction [J]. J Mol Neurosci, 2015, 56(3):553-561.
- [3] Choi SH, Choi-Kwon S, Kim MS, et al. Poor nutrition and alcohol consumption are related to high serum homocysteine level at post-stroke[J]. Nutr Res Pract, 2015, 9(5):503-510.
- [4] 赵 佳, 左 林, 姚创利, 等. 冠心病患者血清同型半胱氨酸水平与氧化应激的关系研究[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(5):27-29.  
Zhao J, Zuo L, Yao CL, et al. Study on the relationship between serum homocysteine levels and oxidative stress in patients with coronary heart disease [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(5):27-29.
- [5] 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.  
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.
- [6] Petras M, Tatarkova Z, Kovalska M, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the neuronal system disorders[J]. J Physiol Pharmacol, 2014, 65(1):15-23.
- [7] 国钰梅, 马 龙, 潘国涛, 等. 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[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(5):23-26, 29.  
Guo YM, Ma L, Pan GT, et al. Relationship between homocysteine levels in patients with acute ischemic stroke and discharged outcome [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(5):23-26, 29.
- [8] Jia J, Wang A, Wang J, et al. Homocysteine and its relationship to asymptomatic carotid stenosis in a Chinese community population [J]. Sci Rep, 2016(6):37361.
- [9] Kim JM, Park KY, Shin DW, et al. Relation of serum homocysteine levels to cerebral artery calcification and atherosclerosis [J]. Atherosclerosis, 2016(254):200-204.
- [10] Recalde RPA. The concept of the vulnerable or unstable atherosclerotic plaque [J]. Sang Thromb Vaiss, 2011, 23(4):196-204.
- [11] Fishbein MC. The vulnerable and unstable atherosclerotic plaque [J]. Cardiovasc Pathol, 2010, 19(1):6-11.

收稿日期:2017-03-09

修回日期:2017-04-19