

脑梗死患者血浆同型半胱氨酸变化及临床意义

赵安成

作者单位: 276400 山东省, 临沂市沂水中心医院检验科

【摘要】 目的 探讨脑梗死患者血浆同型半胱氨酸(homocysteic acid, Hcy)变化及临床意义。方法 选择 120 例脑梗死患者及 41 例健康对照者, 检测受检者血浆中 Hcy、维生素 B₁₂(VitB₁₂)和叶酸(folic acid, FA)水平并比较两组间各指标检测结果的差异。结果 脑梗死组血浆 Hcy 水平(17.15±4.63) μmol/L 显著高于对照组(10.12±2.62) μmol/L, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 脑梗死组血浆 FA 和 VitB₁₂水平均低于对照组, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.01); 男性脑梗死患者血浆 Hcy 水平显著高于女性患者, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 高血压合并脑梗死患者的血浆 Hcy 水平高于单纯脑梗死患者, 且差异具有统计学意义($P < 0.01$)。结论 Hcy 是脑梗死的一个重要发病因素, 高 Hcy 血症与脑梗死发生发展相关。

【关键词】 同型半胱氨酸; 脑梗死; 叶酸; 维生素 B₁₂; 高血压

The change of plasma homocysteic acid concentration in patients with cerebral infarction and its clinical significance

ZHAO An-cheng. Department of Clinical Laboratory, Central Hospital of Linyi City, Yishui 276400, China

【Abstract】 **Objective** To explore the change of plasma homocysteic acid(Hcy) concentration in patients with cerebral infarction and its clinical significance. **Methods** 120 patients with cerebral infarction and 41 normal controls were selected and the levels of plasma Hcy, Vitamin B₁₂(VitB₁₂) and folic acid(FA) were determined. **Results** The level of Hcy in cerebral infarction group (17.15±4.63) μmol/L was higher than that in control group(10.12±2.62) μmol/L, and the difference had statistical significance($P < 0.01$). The levels of VitB₁₂ and FA in cerebral infarction group were lower than in control group, and the differences all had statistical significance(P all < 0.01). The level of Hcy in male cerebral infarction group was higher than in female cerebral infarction group, and the difference had statistical significance ($P < 0.01$). In cerebral infarction patients with hypertension the levels of Hcy were higher than in the cerebral infarction patients without hypertension, and the difference had statistical significance ($P < 0.01$). **Conclusion** Hcy level is one of the important risk factors in cerebral infarction patients, and the Hcy level has relationship with the development of cerebral infarction.

【Key words】 Homocysteic acid; Cerebral infarction; Folic acid; Vitamin B₁₂; Hypertension

脑血管病是目前严重危害人类健康的主要疾病, 一些已知的脑血管病危险因素并不能完全解释脑血管病的发生。同型半胱氨酸(homocysteic acid, Hcy)是蛋氨酸代谢过程中的一个重要中间产物, 近年来国外研究表明: 血液中的 Hcy 增高是脑血管病的独立危险因素^[1]。同时, Hcy 水平受多因素影响, 其中以遗传和营养因素为主, 营养因素因其调控性而显得尤为重要。本文研究观察 120 例脑梗死患者血浆 Hcy 的变化, 旨在了解血浆 Hcy 检测在脑梗死患者中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料 脑梗死组: 选择脑梗死患者共 120 例, 均为 2008 年 3 月至 2009 年 3 月在我院神经内科住院的患者。所有患者均经头颅 CT 或 MRI 检查证实, 符合全国第四届脑血管学术会议通过的脑梗死诊断标准, 此次发病为首次脑梗死, 排除合并有感染、严重营养不良、意识不清病例。其中男性 66 例, 女性 54 例, 年龄 35~76 岁, 平均年龄(56.45±14.18)岁。从中选取单纯脑梗死患者 28 例, 男性 20 例, 女性 8 例, 年龄 36~75 岁, 平均年龄(56.56±14.12)岁; 高血压合并脑梗死组 34 例, 男性 24 例, 女性 10 例, 年龄 37~76 岁, 平均年龄(56.65±14.16)岁; 对照组:

41 例均来源于我院健康体检者,均无心、肝、肾功能不全,无高血压、糖尿病史及血栓性疾病,其中男性 21 例,女性 20 例,年龄 32~78 岁,平均年龄(56.75±16.23)岁。脑梗死组和对照组一个月内均未服用善存片、21-金维他、银杏叶、VitC、VitE 等抗氧化剂及茶碱、甲氨蝶呤、烟酸、6-氮尿苷、左旋多巴等影响 Hcy 的代谢药物。两组间基线情况差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 方法 脑梗死组在发病第二天清晨用真空采血管采静脉血 5 ml (肝素抗凝),以离心半径 22.5 cm,3000 r/min 离心 10 min,收集血浆放入-80℃冰箱。对照组清晨以同样的方法采血。应用英国 DREW 公司 DS30 Hcy 检测仪检测血浆 Hcy 浓度。用美国 DPC 公司 Immulite 仪器采用化学发光法检测血浆叶酸(folic acid, FA)和 VitB₁₂ 的浓度。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行处理,计量数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,以 *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 脑梗死组和对照组血浆 Hcy、FA、VitB₁₂ 的水平比较 脑梗死组 Hcy 的水平显著高于对照组,差异具有统计学意义(*P* < 0.01)。脑梗死组血浆 FA、VitB₁₂ 水平均显著低于对照组,差异亦均具有统计学意义(*P* 均 < 0.01)。见表 1。

表 1 脑梗死组和对照组血浆 Hcy、FA 和 VitB₁₂ 的检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	FA (ng/ml)	VitB ₁₂ (pg/ml)
脑梗死组	120	17.15±4.63*	7.54±4.01*	247.70±119.85*
对照组	41	10.12±2.62	10.08±3.86	411.52±194.58

注:*与对照组比较,*P* < 0.01

2.2 男性和女性脑梗死患者血浆 Hcy 的水平比较 男性脑梗死组 Hcy 的水平显著高于女性脑梗死组,差异具有统计学意义(*P* < 0.01)。见表 2。

表 2 男性和女性脑梗死患者血浆 Hcy 检测结果比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

组别	例数	Hcy
女性脑梗死组	54	15.42±5.43
男性脑梗死组	66	19.86±6.32*

注:*与女性脑梗死组比较,*P* < 0.01

2.3 高血压合并脑梗死组和单纯脑梗死组血浆 Hcy 的水平比较 高血压合并脑梗死组血浆 Hcy 的

水平显著高于单纯脑梗死组,差异具有统计学意义(*P* < 0.01)。见表 3。

表 3 高血压合并脑梗死组和单纯脑梗死组 Hcy 水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

组别	例数	Hcy
单纯脑梗死组	28	17.56±3.62
高血压合并脑梗死组	34	23.51±5.72*

注:*与单纯脑梗死组比较,*P* < 0.01

3 讨论

Hcy 是一种含硫基的氨基酸,它是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程的中间产物。高 Hcy 血症可能通过各种机制致病,其中包括 Hcy 破坏机体凝血和纤溶之间的平衡,使机体处于血栓前状态,造成内皮损伤和功能异常,刺激血管平滑肌细胞增生,破坏机体凝血和纤溶的平衡,影响脂质代谢等,使机体处于血栓前状态,从而增加了脑血管疾病的危险性。体外实验表明^[2],Hcy 可导致培养的大鼠脑微血管内皮细胞损伤,细胞生长繁殖受抑制。Hcy 还能加强低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)的自身氧化,氧化的 LDL 能影响 NO 的合成和凝血酶调节蛋白的活性,从而导致内皮功能的进一步受损^[3]。

1969 年 McCully^[4]根据儿童期发生的先天性胱硫 β-合成酶缺陷引起的 Hcy 尿症发生致死性心脑血管病,提出了高 Hcy 血症可能是导致动脉粥样硬化性血管病的危险因素,从而确立了 Hcy 与脑血管疾病之间的关系。Perry 等^[5]在对 107 例中风患者进行的一项前瞻性研究认为高 Hcy 血症与缺血性中风显著相关,是中风的独立危险因素。Bostom 等^[6]研究认为:高 Hcy 血症是脑卒中的独立危险因素,导致动脉硬化的机制可能与以下几方面有关:(1)高浓度的 Hcy 通过产生一系列活性氧中间产物(超氧化物阴离子自由基、过氧化物、羟基等)抑制 NO 的合成并促进其降解,从而使 NO 介导的内皮依赖性血管舒张功能明显受损。(2)Hcy 刺激血管平滑肌细胞增殖和胶原合成,促进动脉内膜中层厚度增加。(3)Hcy 使凝血功能增强:(A)抑制蛋白 C 活性和血栓调节蛋白表达,增加凝血因子 V、XII 活性,降低内皮细胞抗凝作用;(B)干扰内皮细胞硫酸乙酰肝素合成,从而减弱抗凝血酶-III 的抗凝作用;(C)Hcy 刺激纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)基因表达,干扰内皮细胞表面纤维蛋白溶解特性;(D)Hcy=10 $\mu\text{mol/L}$ 可诱导单核细胞组织因子表达(凝血途径主要激活物);(E)Hcy 使血小板对内皮黏附能力增加 2~3 倍,

促进内皮血栓形成。(4)影响脂质代谢。Hcy 刺激平滑肌增生,可诱导单核细胞转变为泡沫细胞,促进氧化修饰的 LDL 在泡沫细胞中堆积。

由表 1 可见,脑梗死组 Hcy 的水平显著高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$),说明高 Hcy 血症与缺血性脑血管病密切相关,这也证明了 Perry 的结论:缺血性中风与高 Hcy 血症显著相关,是中风的独立危险因素^[9]。

Hcy 是高活性的含硫氨基酸,是蛋氨酸代谢的中间产物,Hcy 有两条代谢途径:重甲基化途径和转硫途径。(1)重甲基化途径,Hcy 在依赖 VitB₁₂ 的蛋氨酸合成酶催化下,由 5-甲基四氢叶酸提供甲基,合成蛋氨酸,其中 5-甲基四氢叶酸合成需依赖 VitB₁₂ 的 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)参与。Hcy 也可在甜菜碱-同型半胱氨酸甲基转移酶作用下,由甜菜碱提供甲基生成蛋氨酸。(2)转硫途径,需要依赖 VitB₁₂ 的两种酶,胱硫醚-β-合成酶(CBS)和 γ-胱硫醚酶合成半胱氨酸。血浆 Hcy 水平受遗传、营养、年龄、性别、药物的影响,其中以遗传及营养因素为主。Hcy 代谢过程中的关键酶 MTHFR 和 CBS 基因突变可导致酶活性下降,是导致高 Hcy 血症的重要原因。营养因素中,最重要的是 FA、Vit B₆、VitB₁₂ 相对缺乏。一般认为,在高 Hcy 血症形成过程中,体内 FA、VitB₆、VitB₁₂ 等缺乏均是导致血浆 Hcy 浓度升高的直接因素。Miller^[7]从实验鼠中发现,FA 缺乏可使病情加重,并可引起 Hcy 上升。同样 Duan 等^[8]在神经毒素 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的小鼠中,进一步证实 FA 缺乏和 Hcy 水平上升,均能使环境毒素损害多巴胺能神经元愈加严重。从表 1 可看出:脑梗死组血浆 FA 水平、Vit B₁₂ 水平均显著低于对照组,差异具有统计学意义(P 均 < 0.01),这进一步验证了 FA 和 VitB₁₂ 是 Hcy 的重要非遗传影响因素,FA 和 VitB₁₂ 的缺乏是诱发血浆 Hcy 升高的一个重要因素,从而推论体内 FA 和 VitB₁₂ 浓度降低是导致脑梗死的间接危险因素。国外已将补充饮食中的 FA 和 VitB₁₂ 作为降低血液 Hcy 的水平、减少动脉硬化疾病发生的一种手段。Hackam 等^[9]报道:对高 Hcy 血症患者给予 FA 和 VitB₁₂ 治疗,可减少其颈动脉斑块面积,并认为患者 Hcy 含量高于 14 μmol/L 时即应治疗,以控制其 Hcy 水平低于 9.0 μmol/L 为宜,并进一步认为,当血 Hcy 水平处于 9.0 μmol/L 时,脑血管病的危险性即开始升高;而血 Hcy 水平高于 12.0 μmol/L 时,脑血管病的危险性明显上升。因此对脑梗死患者通过营养干

预疗法降低血浆 Hcy 的水平、增加 FA 和 VitB₁₂ 含量,在患者中推行加服 FA 和 VitB₁₂ 等制剂,开展大规模前瞻性调查必将成为神经病学研究领域的重要课题,同时也为脑梗死的预防和治疗开辟了新的途径。

有实验证明血浆 Hcy 浓度受雌激素水平的影响,雌激素降低血浆 Hcy 浓度的确切机制目前尚未确切证明,有人认为可能与雌激素增强甜菜碱 Hcy 甲基转移酶的活性、促进 Hcy 代谢有关^[10]。在表 2 中,男性脑梗死组 Hcy 的水平显著高于女性脑梗死组,两组差异有统计学意义($P < 0.01$),这可能与女性雌激素显著高于男性且男性的肌肉容量比女性大有关。

原发性高血压患者血浆 Hcy 是增高的^[11]。本文的研究结果显示原发性高血压合并脑梗死患者的 Hcy 水平要高于单纯脑梗死患者,提示血浆 Hcy 浓度升高与原发性高血压有一定的关系,原发性高血压和高 Hcy 血症共同作用可能会增高脑梗死的发病机会。

综上所述,血浆 Hcy 水平与脑梗死的发生发展密切相关,随时监测脑血管病高危患者 Hcy 水平,对该病的预防与治疗具有重要的临床意义。

4 参考文献

- 1 Sacco RL, Roberts JK, Jacobs BS. Homocystein as a risk factor for ischemic stroke: an epidemiological story in evolution. *Neuropeptide miology*, 1998, 17: 167-173.
- 2 滕晓茗,周微雅,杨霞芳,等.同型半胱氨酸致脑血管内皮细胞损伤及丙丁酚拮抗作用的浓度依赖性. *中国临床康复*, 2004, 45: 45-47.
- 3 徐倩,曹凯.高同型半胱氨酸血症致动脉粥样硬化机制的研究进展. *承德医学院学报*, 2010, 27: 81-83.
- 4 McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications of the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol*, 1969, 56: 111-128.
- 5 Perry IJ, Refsum H, Morris RW, et al. Prospective study of serum homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet*, 1995, 346: 1395-1398.
- 6 Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: the Framingham Study. *Ann Intern Med*, 1999, 131: 352-355.
- 7 Miller JW. Homocysteine, folate deficiency, and Parkinson's disease. *Nutr Rev*, 2002, 60: 410-413.
- 8 Duan W, Ladenheim B, Cutler RG, et al. Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurochem*, 2002, 80: 101-110.

9 Hackam DG, Peterson JC, Spence JD. What level of plasma homocyst(e)ine should be treated? Effects of vitamin therapy on progression of carotid atherosclerosis in patients with homocyst (e)ine levels above and below 14 umol/L. Am J Hypertens, 2000, 13: 105-110.

10 Gao W, Tang J. Hyperhomocysteinemia: a new risk factor for many kinds of diseases: summary for national symposium on hyperhomocys-

teinemia and disease. China Med J, 1999, 79: 1-5.

11 Brattstrom L, Lindgern A, Israelsson B, et al. Hyperhomocysteinemia in stroke: prevalence, cause, and relationships to type of stroke and stroke risk factors. Eur J Clin Invest, 1992, 22: 214-221.

(收稿日期: 2010-02-19)

(本文编辑: 陈淑莲)



2010 全国临床微生物与感染免疫学术研讨会

为了交流微生物学与免疫学领域国内外最新研究进展, 推动我国相关学科建设不断取得新的发展和成就, 中华医学会微生物学与免疫学分会拟于 2010 年 7 月在上海召开《2010 全国临床微生物与感染免疫学术研讨会》。

届时将邀请知名专家作专题报告, 同时欢迎从事相关科研、教学、医疗、疾病预防与控制、检验检疫、生物技术研发等工作的专家学者积极投稿参会交流。现将征文有关事宜通知如下。

1 会议主题

临床微生物感染免疫及相关生物技术的研究现状与展望

2 征文内容

临床微生物学与感染免疫相关基础研究、应用研究及产品研发的论著、研究报告、技术与方法、文献综述等。

- (1) 病原微生物功能基因组学和蛋白质组学研究;
- (2) 新发传染病的病原学、免疫学、流行病学、病理学及发病机理研究;
- (3) 病原微生物的致病性、耐药性及医院内感染控制研究;
- (4) 传染性疾病的预防、监控、诊断、防护及治疗;
- (5) 病原微生物的遗传变异、分子生物学及检验诊断新技术、新方法研究;
- (6) 现代生物技术及生物信息学在微生物学及免疫学研究中的应用;
- (7) 感染免疫等相关基础研究与临床应用研究;
- (8) 肿瘤免疫等相关基础研究与临床应用研究;
- (9) 移植免疫及分子免疫等相关基础研究与临床应用研究;
- (10) 新型生物技术药物及疫苗的相关研究等;
- (11) 青年学术论坛(英文交流)。

3 征文要求

3.1 所投稿件应尚未在有关杂志上公开发表, 也未在其他会议上交流, 文责自负。

3.2 来稿摘要在 1000 字以内, 采用 WORD 文本编辑, A4 纸排版。征文截止日期至 2010 年 6 月 15 日, 来稿经学术委员会组织专家审定录取者将编入大会论文集交流。为方便联系, 来稿请注明第一作者联系电话、通讯地址、邮编及电子邮箱。

4 投稿方式

为便于管理, 所有应征稿件请一律通过大会网站注册、投稿。本次会议网站地址为: www.nccsmi.org

5 联系人

任浩: 上海第二军医大学微生物教研室(会议秘书处)
电话: 13761407190, 电子邮箱: hmren@yahoo.com
刘亚君: 中华医学会学术会务部
电话: 010-85158122; FAX: 010-65123754
李银太: 中华医学会微生物学与免疫学分会秘书长
电话: 13501097751

6 其他事宜

本通知复印有效, 研讨会议具体时间和地点另行通知。
会议时间: 2010-07-01 至 2010-07-31
会议地点: 上海市
联系人: 刘亚君
电话: 010-85158122
传真: 010-65123754
E-mail: hmren@yahoo.com
联系地址: 北京市东四西大街 42 号 100710