

血清同型半胱氨酸与短暂性脑缺血发作及预后的相关性研究

辛永飞¹ 王珩²

(1. 天津中医药大学研究生学院, 天津 300193; 2. 天津市南开医院脑病科, 天津 300100)

【摘要】 目的 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)水平与短暂性脑缺血发作(TIA)及患者预后的关系。方法 选择 2014 年 5 月至 2015 年 6 月在天津市南开医院脑病科住院治疗的 TIA 患者 80 例为研究对象(TIA 组),以同期本院健康体检者 70 例为对照组,根据神经功能缺损程度评分(NDS)将 TIA 组进一步分为低危、中危、高危 3 组。测定受试者的血清 Hcy 水平,分析 TIA 与血清 Hcy 水平的关系以及 Hcy 与 TIA 患者 NDS 评分危险度分型的关系;以病程第 14 日为终点事件观察时间点,分析血清 Hcy 水平与 TIA 患者预后的关系。**结果** TIA 组血清 Hcy 水平高于对照组,差异有统计学意义($\mu\text{mol/L}$: 21.61 ± 4.32 比 10.22 ± 3.63 , $P < 0.05$)。低危、中危、高危 3 组 TIA 患者血清 Hcy 水平呈逐渐升高趋势,3 组比较差异有统计学意义(15.52 ± 3.80 、 21.81 ± 3.05 、 $23.66 \pm 3.71 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.05$); NDS 也呈逐渐升高趋势(分: 1.43 ± 1.02 、 4.15 ± 0.73 、 6.21 ± 0.36 , $P < 0.05$); TIA 患者血清 Hcy 水平与 NDS 评分呈正相关,差异有统计学意义($r = 0.06$, $P < 0.05$)。不同预后类型 3 组患者血清 Hcy 水平比较差异有统计学意义, TIA 未再发作、继续发作和进展为脑梗死患者的 Hcy 水平分别为 (15.21 ± 2.89 、 21.74 ± 3.08 、 $24.67 \pm 3.53 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.05$), NDS 评分也呈逐渐增高趋势(分: 1.32 ± 0.89 、 5.46 ± 1.01 、 6.89 ± 1.21 , $P < 0.05$)。**结论** 血清 Hcy 水平与 TIA 及 TIA 患者的 NDS 危险度分型有关,并与 TIA 患者预后存在一定联系。测定和干预 Hcy 水平,有利于评估和改善 TIA 患者预后。

【关键词】 短暂性脑缺血发作; 同型半胱氨酸; 神经功能缺损程度评分; 预后

A study on correlations between serum homocysteine and transient ischemic attack and prognosis Xin Yongfei*, Wang Heng. *Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China Corresponding author: Wang Heng, Department of Encephalopathy, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China; Email: wangheng5102@sohu.com

【Abstract】 Objective To explore relationships between the level of serum homocysteine (Hcy) and transient ischemic attack (TIA) and the prognosis of patients. **Methods** Eighty TIA patients admitted to Department of Encephalopathy in Tianjin Nankai Hospital from May 2014 to June 2015 were enrolled and recognized as TIA group. During the same period, 70 healthy subjects were assigned in the control group. According to the neural function deficit score (NDS), the patients in TIA group were further divided into low risk, middle risk and high risk subgroups. The serum level of Hcy was determined, and the relationships between the serum Hcy levels and TIA and between the levels and NDS risk types of TIA patients were analyzed. The 14th day in the course of illness was the end of observation, and the relationship between the serum level of Hcy and prognosis of TIA patients was analyzed. **Results** The serum level of Hcy in TIA group was higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($\mu\text{mol/L}$: 21.61 ± 4.32 vs. 10.22 ± 3.63 , $P < 0.05$). The serum Hcy level of low, middle and high risk TIA group was gradually increased, the differences being statistically significant (15.52 ± 3.80 , 21.81 ± 3.05 , $23.66 \pm 3.71 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.05$); the trend of NDS was also gradually increased (1.43 ± 1.02 , 4.15 ± 0.73 , 6.21 ± 0.36 , $P < 0.05$); the serum Hcy levels of TIA patients were positively correlated with NDS ($r = 0.06$, $P < 0.05$). There were 3 types of prognosis: no attack again, the onset continuing and progressing into cerebral infarction; the comparisons of the serum levels of Hcy in these 3 types showed statistically significant differences (15.21 ± 2.89 , 21.74 ± 3.08 , $24.67 \pm 3.53 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.05$), and the NDS also showed a gradually increasing trend (1.32 ± 0.89 , 5.46 ± 1.01 , 6.89 ± 1.21 , $P < 0.05$). **Conclusions** The serum level of Hcy was related to the TIA, the risk grade of NDS and the prognosis of the patient with TIA. The measurement and intervention of Hcy levels are beneficial to evaluate and improve the prognosis of patients with TIA.

【Key words】 Transient ischemic attack; Homocysteine; Neural function deficit score; Prognosis

短暂性脑缺血发作(TIA)是临床常见的缺血性脑血管疾病,表现为数分钟至数小时内出现的一过性或短暂性脑循环供血障碍,一般在 24 h 内消失,

恢复后不遗留神经功能缺损的症状和体征,具有突发性、短暂性、可逆性等特点。TIA 是缺血性脑卒中的先兆和危险因素,有效预防和控制 TIA,对于降低脑卒中发病率具有重要意义。目前认为血同型半胱氨酸(Hcy)水平升高是动脉粥样硬化的独立危险因素^[1],可诱发动脉粥样硬化,导致缺血性脑血管病的

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.02.016

基金项目:天津市医药卫生科技计划项目(2715028)

通讯作者:王珩,Email: wangheng5120@sohu.com

发生。本研究通过测定 TIA 发作患者血清 Hcy 水平,探讨 Hcy 水平与 TIA 患者预后的相关性,并分析 Hcy 水平检测在脑血管病患者中的临床应用价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 TIA 组:选择本院 2014 年 5 月至 2015 年 6 月神经内科住院的 TIA 患者 80 例为 TIA 组,其中男性 42 例,女性 38 例;平均年龄(64.24 ± 9.16)岁;诊断标准参照 2005 年卫生部疾病控制司、中华医学会神经病学分会制定的《中国脑血管病防治指南》,全部患者以 CT 和(或)磁共振成像(MRI)影像学确诊,在入院前 10 d 内至少有一次的 TIA 发作;排除近 4 周服用维生素、叶酸类药物者。入组患者按神经功能缺损程度评分(NDS)分为 3 组,低危组 24 例,中危组 29 例,高危组 27 例。

1.1.2 对照组:选取本院 2014 年 5 月至 2015 年 6 月健康体检者 70 例为对照组,其中男性 36 例,女性 34 例;年龄(62.72 ± 8.91)岁;排除心脑血管疾病、高血压、糖尿病、肝肾疾病、血液病、恶性肿瘤等,近 4 周末服用维生素、叶酸类药物。

TIA 组和对照组性别、年龄比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理委员会批准,检测方法取得受试者知情同意并签署知情同意书。

1.2 检测指标和方法

1.2.1 血清 Hcy 水平测定:TIA 组患者于入院第 2 日晨起空腹抽取静脉血 5 mL,对照组血标本于体检时抽取。用自动生化分析仪测定血清 Hcy 水平。Hcy 的正常参考值为 $5 \sim 15 \mu\text{mol/L}$, $\text{Hcy} > 15 \mu\text{mol/L}$ 定义为高同型半胱氨酸血症(HHcy)^[2]。

1.2.2 NDS:按 Johnston 等^[3]提出的 NDS 对 TIA 组患者进行评分:①年龄: ≥ 60 岁为 1 分;②血压:收缩压 ≥ 140 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg 为 1 分;③临床症状:单侧肢体无力为 2 分;语言障碍,不伴肢体无力为 1 分;无语言障碍或者肢体无力为 0 分;④症状持续时间: ≥ 60 min 为 2 分,10 ~ 59 min 为 1 分; < 10 min 为 0 分;⑤合并症:患有糖尿病为 1 分。总分为 7 分,低危组为 0 ~ 3 分、中危组为 4 ~ 5 分、高危组为 6 ~ 7 分。

1.2.3 TIA 组患者预后的判定:TIA 患者经常规治疗后,于病程第 14 日观察临床转归:① TIA 未再发作;② TIA 继续发作;③ 进展为脑梗死,脑梗死的

诊断符合中华医学会神经病学分会制定的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》。

1.3 统计学方法:所有数据资料使用 SPSS 18.0 统计软件进行分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,相关分析采用直线回归, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TIA 组与对照组血清 Hcy 水平和 NDS 的比较(表 1): TIA 组血清 Hcy 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),NDS 明显升高。

表 1 TIA 组与对照组血清 Hcy 水平和 NDS 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	血清 Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	NDS(分)
对照组	70	10.22 ± 3.63	无此项
TIA 组	80	$21.61 \pm 4.32^*$	4.68 ± 0.94

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

2.2 不同病情程度 TIA 患者血清 Hcy 水平比较及与 NDS 的相关性分析(表 2):中危组 Hcy 水平及 NDS 评分较低危组明显升高,高危组较中危组明显升高,3 组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。相关性分析显示, TIA 患者血清 Hcy 水平与 NDS 评分呈正相关($r = 0.06$, $P < 0.05$)。

表 2 TIA 患者血清 Hcy 水平与 NDS 关系比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	血清 Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	NDS(分)
低危组	24	15.52 ± 3.80	1.43 ± 1.02
中危组	29	21.81 ± 3.65^a	4.15 ± 0.73^a
高危组	27	23.66 ± 3.71^b	6.21 ± 0.36^b

注:与低危组比较, ^a $P < 0.05$;与中危组比较, ^b $P < 0.05$

2.3 不同预后 TIA 患者血清 Hcy 水平和 NDS 的比较(表 3):随着病情进展, TIA 患者血清 Hcy 水平及 NDS 均呈增加趋势,3 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 不同预后 TIA 患者血清 Hcy 水平和 NDS 比较($\bar{x} \pm s$)

预后类型	例数(例)	血清 Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	NDS(分)
TIA 未再发作	20	15.21 ± 2.89	1.32 ± 0.89
TIA 继续发作	45	21.74 ± 3.08^a	5.46 ± 1.01^a
进展为脑梗死	15	24.67 ± 3.53^b	6.89 ± 1.21^b

注:与 TIA 未再发作比较, ^a $P < 0.05$;与 TIA 继续发作比较, ^b $P < 0.05$

3 讨论

Hcy 是一种含硫的氨基酸,它主要是由蛋氨酸在肝脏、肌肉及其它一些组织中脱甲基生成^[4],是甲硫氨酸酶水解反应后的中间代谢产物,人体正常

Hcy 含量为 5~15 μmol/L,如机体甲硫氨酸代谢障碍可导致血清 Hcy 水平升高而出现 HHcy。1969 年 McCully 提出了 Hcy 与动脉粥样硬化相关的病理学机制^[5],近年来也有越来越多的研究证实人体高含量的 Hcy 水平与动脉粥样硬化密切相关^[6-7],目前认为升高的 Hcy 可诱发过氧化氢和氧自由基进一步释放,同时引起血管内皮细胞的损伤,并导致细胞凋亡,使蛋白质氧化终末产物增加,同时 Hcy 可加速动脉壁的脂质沉积,使动脉壁糖蛋白分子纤维化结构改变,促进斑块钙化,降低血管壁弹性,诱发动脉粥样硬化的可能增加^[8]。Hcy 进一步诱发内皮细胞产生同时可激活 V、X、XII 凝血因子,促进血小板的黏附和聚集,并与载脂蛋白 B 形成致密的复合物,血管壁的巨噬细胞极易吞噬其形成复合物,引起脂肪堆积,导致血栓形成^[9]。血 Hcy 水平升高已成为缺血性脑血管病的独立危险因素之一^[10],老年冠心病患者 Hcy 水平升高,且在 HHcy 患者体内存在氧化损伤,这为进一步阐明 Hcy 导致动脉粥样硬化的发病机制提供了依据^[11]。因此对 Hcy 水平的检测和控制越来越受到人们的重视。

TIA 与脑梗死的发生关系密切,“中国脑血管病防治指南”^[12]中指出,1 次 TIA 后 1 个月内脑卒中发生率约 4%~8%,1 年内约 12%~13%,5 年内则达 24%~29%。TIA 是脑梗死的预警信号,一旦进展成脑梗死可能给患者造成不可逆转的功能性缺损。因此,探索可预测 TIA 患者预后的相关因素,对早期预防与干预有重要意义。目前国际上比较常用的评价 TIA 患者预后的工具为 NDS 评分,但其仅仅是依据患者的临床症状和相关病史进行评分对预后做出判断,存在一定的局限性。黄铿伟等^[13]研究认为 HHcy 与 TIA 复发次数、持续时间均密切相关,Hcy 是 TIA 发病的独立危险因素,监测 Hcy 水平有助于提示预后情况。王坤等^[14]认为行 NDS 评分的同时测定 Hcy 水平有利于对 TIA 患者的临床转归做出较为准确的评估。本研究显示,TIA 组血清 Hcy 水平明显高于对照组;高危组血清 Hcy 水平高于中危组和低危组,且血清 Hcy 水平与 NDS 评分呈

正相关;不同预后类型的 TIA 患者血清 Hcy 水平比较差异有统计学意义,血清 Hcy 水平相对越高其临床转归越差。

综上所述,TIA 患者的血清 Hcy 水平较高,对患者进行 NDS 评分的同时结合测定 Hcy 水平,有利于对 TIA 患者预后做出较为准确的评估。常规检测血清 Hcy 水平,并进行积极治疗和干预,对降低 TIA 早期脑梗死发生率具有重要意义。

参考文献

[1] Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes [J]. JAMA, 1995, 274(13): 1049-1057.

[2] Boysen G, Brander T, Christensen H, et al. Homocysteine and risk of recurrent stroke[J]. Stroke, 2003, 34(5): 1258-1261.

[3] Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack [J]. Lancet, 2007, 369(9558): 283-292.

[4] 韩辉,靳轶敏,付君,等.高同型半胱氨酸血症与缺血性脑血管病的关系[J].中华危重病急救医学,2004,16(3):188-189.

[5] McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis [J]. Am J Pathol, 1969, 56(1): 111-128.

[6] 扬帆,谭红梅,王虹.血浆同型半胱氨酸水平升高与动脉粥样硬化[J].生理学报,2005,57(2):103-114.

[7] 沈国荣.急性脑梗死患者治疗前后血浆 Hcy 和血清 GST 检测的临床意义[J].放射免疫学杂志,2008,21(3):210-212.

[8] 杨宏伟,王湛.脑血管病患者血浆凝血酶调节蛋白和同型半胱氨酸含量的改变及意义[J].中华危重病急救医学,2008,20(12):767.

[9] 田虹,辛晓敏,金英玉,等.血浆同型半胱氨酸与短暂性脑缺血发作的相关性分析[J].哈尔滨医科大学学报,2009,43(6):612-614.

[10] 刘东涛,胡文立.影响脑卒中预后的因素分析[J].卒中与神经疾病,2008,15(6):381-383.

[11] 陈哲,李春盛,张健.高同型半胱氨酸与冠状动脉粥样硬化性心脏病[J].中华危重病急救医学,2003,15(8):508-510.

[12] 饶明俐.中国脑血管病防治指南[M].北京:人民卫生出版社,2007.

[13] 黄铿伟,魏越浩,黄毓华,等.高同型半胱氨酸血症与短暂性脑缺血发作及预后的关系[J].广东医学,2015,36(10):1568-1570.

[14] 王坤,王文明,盛玉国,等.血清同型半胱氨酸水平测定在短暂性脑缺血发作患者临床转归中的应用[J].实用医学杂志,2011,27(15):2801-2802.

(收稿日期:2016-02-28)
(本文编辑:邸美仙 李银平)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对时间表示方法的有关要求

论文中时间作为单位修饰词仅为数字时,天(日)用“d”,小时用“h”,分钟用“min”,秒用“s”。例如:观察患者 28 d 病死率、离心 10 min 等。论文中时间为非单位时可用天、小时、分钟、秒。例如:在描述第 × 天、第 × 小时、第 × 分钟或每天、每小时、每分钟等时,均用汉字。