

# 血清同型半胱氨酸水平与急性脑梗死相关性分析

庞国庆

**[摘要]** **目的:**探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)水平与急性脑梗死的关系及其与血清叶酸、维生素 B<sub>12</sub>的相关性。**方法:**选择 120 例经头颅 CT 或 MRI 证实为急性脑梗死的患者(急性脑梗死组)和 98 名同期门诊健康体检者(对照组),2 组均采用荧光偏振免疫法测定血清 Hcy 水平,采用电化学发光免疫法测定血清叶酸及维生素 B<sub>12</sub>水平。**结果:**急性脑梗死组血清 Hcy 水平明显高于对照组( $P < 0.01$ ),其血清维生素 B<sub>12</sub>及叶酸水平均明显低于对照组( $P < 0.01$ )。急性脑梗死组血清 Hcy 与叶酸、维生素 B<sub>12</sub>水平均呈负相关关系( $P < 0.05$ )。**结论:**高 Hcy 血症是急性脑梗死的独立危险因素,给予补充叶酸和维生素 B<sub>12</sub>可降低血清 Hcy,从而降低脑梗死的发生率。

**[关键词]** 脑梗死;同型半胱氨酸;叶酸;维生素 B<sub>12</sub>

**[中图分类号]** R 743.33      **[文献标志码]** A      **DOI:**10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.07.020

## Correlation analysis of plasma homocysteine level with acute cerebral infarction

PANG Guo-qing

(Department of Neurology, The Fourth People's Hospital of Lu'an, Lu'an Anhui, 237006, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the relationship between the plasma homocysteine (Hcy) level and acute cerebral infarction, and its correlation with plasma folic acid and vitamin B<sub>12</sub>. **Methods:** One hundred and twenty patients with acute cerebral infarction diagnosed by head CT or MRI and 98 healthy people were divided into the acute cerebral infarction group and control group, respectively. The levels of plasma homocysteine, and plasma folic acid and vitamin B<sub>12</sub> in two groups were measured by fluorescence polarization immunoassay (FPLA) and electrochemical luminescence immunoassay (ECLI), respectively. **Results:** The levels of plasma homocysteine, plasma folic acid and vitamin B<sub>12</sub> in acute cerebral infarction group were significantly higher than those in control group ( $P < 0.01$ ). The folic acid and vitamin B<sub>12</sub> levels of acute cerebral infarction group were significantly lower than those in control group ( $P < 0.01$ ). The level of plasma homocysteine was negative correlation with the levels of plasma folic acid and vitamin B<sub>12</sub> in acute cerebral infarction group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** The hyperhomocysteinemia is an independent risk factor of acute cerebral infarction. Supplementing the folic acid and vitamin B<sub>12</sub> can reduce the serum homocysteine, which can reduce the incidence of cerebral infarction.

**[Key words]** acute cerebral infarction; homocysteine; folic acid; vitamin B<sub>12</sub>

根据中国第 3 次全国死因调查主要情况报告的研究结果,脑血管病已位居我国死亡首位原因,且我国脑卒中仍以每年 8.7% 的速度增长<sup>[1]</sup>。除对急性脑梗死常见危险因素,如:高血压、高血脂、糖尿病、心脏病等研究外,近年来,对高 Hcy 血症其作为脑血管发病的独立危险因素的研究逐渐引起人们的重视<sup>[2]</sup>。大量研究<sup>[3-7]</sup>证实,血浆 Hcy 水平与心脑血管疾病,尤其是脑梗死的发生风险密切相关,这一关联性已经在包括青年脑卒中在内的脑卒中患者中呈现。本研究通过测定急性脑梗死患者及普通人群血清 Hcy 水平、血清叶酸及维生素 B<sub>12</sub> 水平,分析血清 Hcy (homocysteins, Hcy) 水平与急性脑梗死的关系及其与叶酸及维生素 B<sub>12</sub> 的相关性。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 (1)急性脑梗死组:选择我院 2012 年 3 月至 2015 年 3 月住院的急性脑梗死患者共 120 例,男 72 例,女 48 例;年龄 45~90 岁,病程 < 7 d。均符合全国第四届脑血管病会议修订的诊断标准,并经头颅 CT 或 MRI 扫描证实有急性脑梗死的责任病灶。(2)对照组:选择同期门诊健康体检者 98 名,男 52 名,女 46 名;年龄 46~82 岁。2 组均排除既往脑卒中、短暂性脑缺血发作、心肌梗死、糖尿病、甲状腺疾病、消化系统疾病、肝肾功能不全、巨幼红细胞性贫血等病史。

1.2 标本采集 抽取受检对象清晨空腹时静脉血液 6 mL,立即送检,采用荧光偏振免疫法测定血清 Hcy,采用电化学发光免疫测定血清叶酸及维生素 B<sub>12</sub> 浓度。采用美国雅培公司 abbott AxSYM 全自动分析仪,质控采用雅培公司提供的 Hcy 标准样

品为对照,对其做稳定性检验。操作过程严格按照试验盒说明书进行。血清 Hcy 正常参考值(5 ~ 15  $\mu\text{mol/L}$ )。

1.3 统计学方法 采用  $t'$  检验和等级相关分析。

## 2 结果

2.1 2 组血清 Hcy、叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 水平比较 急性脑梗死组患者血清 Hcy 水平,明显高于对照组 ( $P < 0.01$ );而血浆叶酸及维生素 B<sub>12</sub> 水平均明显低于对照组 ( $P < 0.01$ ) (见表 1)。

表 1 2 组血浆 Hcy 及叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	<i>n</i>	Hcy/ ( $\mu\text{mol/L}$ )	叶酸/ ( $\mu\text{g/L}$ )	维生素 B <sub>12</sub> / ( $\text{ng/L}$ )
急性脑梗死组	120	25.41 $\pm$ 4.10	5.19 $\pm$ 1.71	219.30 $\pm$ 101.23
对照组	98	12.46 $\pm$ 2.12	10.25 $\pm$ 2.87	301.38 $\pm$ 136.51
$t'$	—	30.03	15.37	4.94
$P$	—	<0.01	<0.01	<0.01

2.2 血清 Hcy 与叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 的关系 急性脑梗死组血浆 Hcy 与叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 的关系均呈负相关关系 ( $r_s = -0.153, P < 0.05$ );对照组血清 Hcy 及叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 水平均无相关关系 ( $r_s = -0.242, P > 0.05$ )。

## 3 讨论

3.1 Hcy 代谢 Hcy 即 2-巯基-4-硫基丁酸,是一个含巯基、非蛋白源的氨基酸,是甲硫氨酸的代谢产物。1932 年 du Vigneaud 在研究胰岛素硫化过程中合成 Hcy,其结构为:  $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$ 。动物组织中含有的 Hcy,多以其复合物形式存在。在血浆中存在氧化型和还原型 Hcy 2 种形式,氧化型 Hcy 即二硫 Hcy (亦称为同型胱氨酸)、同型半胱氨酸-半胱氨酸二硫化物 (占 10% ~ 20%) 和白蛋白-同型半胱氨酸二硫化物 (占 > 70%)。氧化型 Hcy 占绝大多数 (99%),还原型即单体 Hcy 仅占 1% [8]。

Hcy 在叶酸和活化的甲基循环间起着决定性作用。它有三种代谢途径:(1)再甲基化成甲硫氨酸;(2)进入半胱氨酸生物合成通路;(3)被释放到细胞外基质中。第三种代谢途径是导致细胞外液如血浆和尿液中总 Hcy 浓度升高的直接原因。当上述代谢途径受阻时,Hcy 在细胞内蓄积,并可进入血液循环,引起慢性病理损害。参与 Hcy 代谢的酶,如亚甲基四氢叶酸还原酶、胱硫醚  $\beta$  合酶、甜菜碱 Hcy

甲基转移酶、蛋氨酸合酶等缺陷或突变是导致 Hcy 水平升高的主要原因之一 [9];由于营养因素导致的维生素 B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub> 或叶酸等的缺乏,或 Hcy 代谢障碍如代谢酶的缺乏同样可导致 Hcy 水平升高 [10];除上述因素外,其它如年龄、种族、生活习惯 (如吸烟、饮酒、高蛋白食物等)、药物和某些疾病,因素等也可以不同程度地影响血清 Hcy 水平。

3.2 高 Hcy 水平致动脉粥样硬化诱发脑卒中的可能机制 自 1969 年 McCully 首次提出 Hcy 与冠状动脉疾病的关系以来,Hcy 水平升高与心脑血管疾病的关联性一直是医学界研究的热点之一,目前已被普遍认为是动脉粥样硬化等血管性疾病新的独立危险因素 [8]。

Hcy 可能通过多种机制参与动脉粥样硬化的形成,主要包括以下几个方面 [3,9-13]:

3.2.1 引发血管内皮功能不良 1974 年发表的一项研究通过静脉注射 Hcy 导致狒狒血管内皮损伤,后期的体外实验研究进一步证实了 Hcy 对血管内皮细胞具有毒性作用。细胞实验发现,Hcy 对培养的内皮细胞所产生的毒性作用可被过氧化氢酶所抑制,而在高 Hcy 大鼠体内发现,血小板聚集性和组织因子活性增强的同时,血液中脂质过氧化的产物水平也升高,提示氧化机制可能是致病的关键 [11]。

3.2.2 诱导动脉血管平滑肌细胞增殖 体外实验表明,Hcy 可使大鼠大动脉平滑肌细胞内周期素 (cyclin)mRNA 表达上调,诱导平滑肌细胞进入分裂期,促进平滑肌细胞迅速增殖。同时,Hcy 能抑制人脐静脉血管内皮细胞的合成,提示 Hcy 可能从两个方面 (促血管平滑肌细胞增殖、抑血管内皮细胞合成) 诱导动脉粥样硬化。

3.2.3 破坏体内凝血和纤溶系统平衡 Hcy 通过抑制凝血酶调节蛋白在内皮细胞表面的表达及活性,进一步抑制蛋白 C 的激活,从而影响凝血酶的灭活,抑制抗凝血酶 III (AT-III) 的抗凝活性可增强 ADP 对血小板的诱导聚集作用、干扰内皮的纤溶活性,使机体处于血栓前状态。

3.2.4 影响脂质代谢 Hcy 能加强低密度脂蛋白的自身氧化进而影响 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。Hcy 还能增强载脂蛋白 A 与纤维蛋白的亲合力,抑制纤溶酶原与纤维蛋白之间的结合 [11]。

3.2.5 其它机制 Hcy 可通过改变谷胱甘肽的浓度影响有关的细胞功能,如抑制核转录因子 NF- $\kappa$ B

的激活,影响内皮细胞的凋亡过程及黏附分子和细胞因子的表达,其它作用可能包括参与氧化应激过程、促进炎症反应和免疫反应、影响体内的转甲基化反应以及抑制某些抗凝因子的合成等。

### 3.3 补充叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 可有效降低 Hcy 水平

补充叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 是目前认为降低 Hcy 最安全有效的途径<sup>[14]</sup>。美国和加拿大从上世纪 90 年代末开始采取食品中强制添加叶酸的公共卫生措施,回顾研究<sup>[15]</sup>发现,这一举措在显著改善人群对叶酸摄入水平的同时,使公众血清 Hcy 显著降低,更为有意义的是,同期脑卒中致死率也有了大幅度的下降<sup>[15]</sup>。2007 年我国学者发表在《Lancet》上的 Meta 分析,针对 8 项补充叶酸预防脑卒中的随机对照试验进行了荟萃<sup>[16]</sup>。在这项涉及 16 000 多例受试者的分析中,研究者发现补充叶酸总体上能够使脑卒中风险下降 18% ( $RR=0.82, 95\% CI:0.68 \sim 1.00$ ); 没有脑卒中病史的脑卒中风险下降 25% ( $RR=0.75, 95\% CI:0.62 \sim 0.90$ ); 血清 Hcy 降低超过 20% ( $RR=0.77, 95\% CI:0.63 \sim 0.94$ ); 服用叶酸超过 36 个月 ( $RR=0.71, 95\% CI:0.57 \sim 0.87$ ) 的研究中叶酸疗效更为显著。上述研究说明作为一级预防措施,补充叶酸降低 Hcy 能够显著降低脑卒中风险,而且两者间具有因果关系。该研究在世界范围内首先确证了补充叶酸对脑卒中的疗效,并且明确了最大受益人群,为补充叶酸降低 Hcy 措施在脑卒中预防领域的应用建立了坚实的循证基础。其后,又有数项新的研究和分析对上述的研究结论进行了验证和补充。心脏事件预防评价国际性研究-2 脑卒中数据再分析结果<sup>[17]</sup>表明,补充叶酸可以显著降低脑卒中总体风险 ( $HR:0.75; 95\% CI:0.59 \sim 0.97$ ) 及非致死性脑卒中风险 ( $HR:0.72; 95\% CI:0.54 \sim 0.95$ )。同时,在未强化补充叶酸地区 ( $HR:0.67; 95\% CI:0.46 \sim 0.97$ )、基线 Hcy 较高地区 ( $> 13.8 \mu\text{mol/L}; HR:0.57; 95\% CI:0.33 \sim 0.97$ ) 及无脑卒中或短暂性脑缺血发作病史的患者获益更大。

本组资料显示:急性脑梗死患者高 Hcy 血症发生率比对照组明显升高,且叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 浓度和 Hcy 均呈负相关关系 ( $P < 0.05$ ),提示血清 Hcy 浓度升高与脑梗死具有相关性,进一步提示了高 Hcy 血症是急性脑梗死发病的一个独立危险因素,高 Hcy 在急性脑梗死的发生、发展中起重要的作用。叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 的缺乏可能直接导致机体 Hcy 升高,进而促发脑梗死。因此,对于脑梗死患者应定期检测血浆 Hcy 浓度,及时补充叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 可有效降低脑卒中的风险。

综上所述,Hcy 升高与动脉粥样硬化的发生、发展密切相关,并且是诱发脑卒中疾病的关键因素之一。高 Hcy 水平与脑血管疾病尤其是脑卒中发病的协同作用,补充叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 降低 Hcy 可以显著降低脑卒中发生这一论断也得到了越来越多随机对照试验的确证。更为有意义的是,Hcy 升高是脑卒中可干预的危险因素。对有脑梗死高危因素的人群进行血浆 Hcy、叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 水平检测,早期采取干预措施,做到早诊断、早治疗,降低急性脑卒中的发生率有着重要意义,对改善我国患者家庭和社会负担具有重要的现实与长远价值。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] ZHAO D, LIU J, WANG W, *et al.* Epidemiological transition of stroke in China: Twenty-one-year observational study from the sino-monica-beijing project [J]. *Stroke*, 2008, 39(6):1668.
- [2] 傅毅, 刘建荣, 陈生弟. 同型半胱氨酸与脑血管病 [J]. *临床神经病学杂志*, 2003, 16(6):189.
- [3] 宋笑凯, 李淮玉. 同型半胱氨酸与心脑血管疾病风险的研究进展 [J]. *医学综述*, 2011, 17(4):522.
- [4] 刘聪, 童晓欣. 血清同型半胱氨酸水平与青年缺血性脑卒中的关系 [J]. *卒中与神经疾病*, 2010, 17(3):167.
- [5] The Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: A meta-analysis [J]. *JAMA*, 2002, 288(16):2015.
- [6] CASAS JP, BAUTISTA LE, SMEETH L, *et al.* Homocysteine and stroke: Evidence on a causal link from mendelian randomisation [J]. *Lancet*, 2005, 365(9455):224.
- [7] XU X, LI J, SHENG W, *et al.* Meta-analysis of genetic studies from journals published in china of ischemic stroke in the han chinese population [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 26(1):48.
- [8] Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease [J]. *Lancet*, 1999, 354(9176):407.
- [9] 王杨, 蒋善群, 秦献辉, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因型对叶酸降低同型半胱氨酸的影响 [J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19(2):143.
- [10] 陈芳, 吕海东. 中青年缺血性脑血管病与 MTHFR 基因多态性及血浆同型半胱氨酸的相关性 [J]. *中华临床神经病学杂志*, 2014, 13(5):492.
- [11] LENTZ SR. Homocysteine and vascular dysfunction [J]. *Life Science*. 1997, 61(13):1205.
- [12] TSAI JC, PERRELLA MA, YOSHIZUMI M, *et al.* Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: A link to atherosclerosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(14):6369.
- [13] HARPEL PC, ZHANG X, BORTH W. Homocysteine and hemostasis: Pathogenic mechanisms predisposing to thrombosis [J]. *J Nutr*, 1996, 126(4 Suppl):1285S.
- [14] PEZZINI A, DEL ZOTTO E, PADOVANI A. Homocysteine and cerebral ischemia: Pathogenic and therapeutical implications [J]. *Curr Med Chem*, 2007, 14(3):249.



均显著高于对照组 ( $P < 0.01$ ) (见表 3)。随访 3 ~ 12 个月, 2 组所有皮片或皮瓣成活者创面均愈合良好, 功能外形满意, 暂未发现复发病例。

表 3 2 组患者 II 期手术方式及皮片和皮瓣成活率比较

分组	n	手术方式		成活率/%	
		皮片移植	皮瓣移植	皮片成活率	皮瓣成活率
观察组	34	13	21	95.34 ± 3.40	97.09 ± 4.02
对照组	34	19	15	88.08 ± 3.23	88.23 ± 3.12
t	—	2.13*		9.03	10.15
P	—	>0.05		<0.01	<0.01

\* 示  $\chi^2$  值

### 3 讨论

随着社会人口增长与老年化进程, 慢性创伤已成严重危害人类健康的不可忽视的问题。创伤、感染、血液神经营养、细胞因子、细胞免疫等均可影响慢性创面的发生和发展, 但具体机制尚未完全阐明<sup>[5]</sup>。瘢痕组织的形成为慢性创面修复的关键, 但其若受到压力、剪切力或摩擦力后容易破溃; 传统抗感染、敷料等治疗虽然可在一定程度上保护创面, 但疗效不甚理想, 伤口愈合缓慢<sup>[6]</sup>; 随着对伤口愈合理论不断发展及医学科技进步, 多种新型药物、敷料、生长因子、封闭负压技术等均在临床上得到了广泛应用<sup>[7]</sup>。

目前临床上对创面治疗遵循“TIME 原则”, 即: 坏死组织 (tissue nonviable, T)、感染或炎症 (infection or inflammation, I)、湿性平衡 (moisture imbalance, M)、创面边缘 (edge of wound, E)。“TIME”的步骤为首先保持创面的湿性平衡, 然后运用各种生物因子模拟创面正常微环境, 最终达到加速创面愈合或为手术创造时机的目的<sup>[8]</sup>。本文治疗方法为先给予所有患者以全身支持治疗及全身营养, 缩短创面红期的进展时间, 并及时清除坏死渗液及分泌物, 能起到一定清创效果, 接着采用负压封闭引流联合冲洗治疗<sup>[9]</sup>。但由于创面一般面积较大, 且坏死组织程度深, 炎症渗出物多, 且伴发多重感染等, 若单独应用负压引流装置会出现引流管堵管、薄

膜下积液等问题<sup>[10]</sup>。而在负压引流装置基础上联合含氧液冲洗治疗, 在有效缓解组织缺氧的同时, 为创口愈合创造了适宜的微环境。本研究结果显示, 采用负压封闭引流联合含氧液冲洗对慢性创面治疗, 泡沫干瘪率、肉芽组织覆盖率和细菌清除率均高于负压封闭引流仅联合 0.9% 氯化钠注射液冲洗 ( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ ), 且创面局部组织液氧分压及 II 期手术的皮片移植成活率和皮瓣移植成活率均显著高于负压封闭引流仅联合 0.9% 氯化钠注射液冲洗 ( $P < 0.01$ )。

综上所述, 慢性创面患者进行清创后, 采用负压封闭引流联合含氧液冲洗治疗, 之后进行 II 期手术, 疗效好, 值得推广。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] RAJGOPAL M, 缪明远. 慢性创面微循环障碍的作用及评估 [J]. 中华烧伤杂志, 2012, 28(1): 42.
- [2] 林才, 罗旭. 细胞缺氧与创面难愈的相关性思考 [J/CD]. 中华损伤与修复杂志 (电子版), 2010, 5(3): 4.
- [3] SHAH JB. Correction of hypoxia, a critical element for wound bed preparation guidelines: TIME02, Principle of Wound Bed Preparation [J]. J Am Col Certif Wound Spec, 2011, 3(2): 26.
- [4] 陈楚芬, 谢肖霞, 李爱利, 等. 负压创面疗法联合冲洗在糖尿病足溃疡治疗中的疗效研究 [J/CD]. 中华损伤与修复杂志 (电子版), 2012, 7(6): 70.
- [5] 方艳丽, 陈咏梅, 刘争, 等. 生理盐水持续冲洗在封闭式负压引流患者中的护理效果分析 [J]. 华西医学, 2013(10): 1501.
- [6] 于云聚, 于爱萍, 郭占山, 等. 创面应用生理盐水冲洗量与细菌残留量相关临床研究 [J]. 中国伤残医学, 2011, 19(12): 5.
- [7] 梁月英, 伍淑文, 谢小英, 等. 伤口负压治疗在下肢静脉性溃疡创面床准备的应用 [J/CD]. 中国血管外科杂志 (电子版), 2013, 5(1): 58.
- [8] KUCHARZEWSKI M, MIESZCZAŃSKI P, WILEMSKA-KUCHARZEWSKA K, et al. The application of negative pressure wound therapy in the treatment of chronic venous leg ulceration: authors experience [J]. Biomed Res Intern, 1980, 109(1): 41.
- [9] 周岳平, 李志清, 张春新, 等. 负压封闭引流联合冲洗液冲洗在深 II 度烧伤创面的应用 [J]. 广东医学, 2012, 33(8): 1161.
- [10] 程银忠, 王伟鹏, 于洪亮, 等. 持续负压封闭引流 - 冲洗技术在治疗感染创面中的应用 [J]. 中国美容医学, 2013, 22(3): 331.

(本文编辑 刘梦楠)

(上接第 902 页)

- [15] 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.
- [16] WANG X, QIN X, DEMIRTAS H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: A meta-analysis [J].

Lancet, 2007, 369(9576): 1876.

- [17] SAPOSNIK G, RAY JG, SHERIDAN P, et al. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: Additional findings from the HOPE 2 trial [J]. Stroke, 2009, 40(4): 1365.

(本文编辑 刘畅)