

血清同型半胱氨酸水平与脑卒中相关性探讨

任 东, 杨晓华(甘肃省兰州石化总医院 730060)

【摘要】 目的 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)水平与脑卒中的相关性。**方法** 采用循环酶法测定 187 例脑卒中患者和 127 例健康对照者的血清 Hcy 水平, 两样本均数比较采用 t 检验, 多个样本之间的比较采用方差分析。**结果** 脑卒中患者组内有无糖尿病、高血压、高血脂、吸烟史和酗酒史者 Hcy 水平差异无统计学意义($P>0.05$), 一些脑卒中危险因素有无与 Hcy 水平之间有一定的相关性。脑卒中组内男性血清 Hcy 与女性相比, 差异也有统计学意义($P<0.05$)。缺血性脑卒中与失血性脑卒中之间相比, 差异无统计学意义($P>0.05$)。脑卒中不同类型 Hcy 水平之间差异无统计学意义($P>0.05$), 但动脉粥样硬化性血栓性脑梗死、脑腔梗死、脑栓塞和脑出血的血清 Hcy 水平均高于短暂性脑缺血发作和蛛网膜下腔出血组。**结论** 高 Hcy 血症是脑卒中的独立危险因素, 并且与部分传统危险因素有一定的相关性。

【关键词】 脑卒中; 同型半胱氨酸; 相关性

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.10.013 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)10-1178-02

Association between serum homocysteine and stroke in older patients REN Dong, YANG Xiao-hua (Lanzhou Petrochemical General Hospital of Gansu Province, Lanzhou, Gansu 730060, China)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between homocysteine (Hcy) and stroke in older patients. **Methods** Serum Hcy concentration was measured using cycling enzymatic method in 187 stroke patients and 127 healthy people. Two samples were compared by t test, and the comparison between multiple samples was used the analysis of variance. **Results** The result showed that there was not statistically significant difference in serum Hcy level between patients with diabetes, hypertension, high cholesterol, smoking and alcohol history or without them ($P>0.05$). But the presence or absence of certain risk factors had some relevance with Hcy levels for stroke. The difference was statistically significant between male stroke patients and female ($P<0.05$). The difference was not statistically significant between ischemic stroke and hemorrhagic stroke ($P>0.05$). Hcy levels in different types of stroke had no statistically significant difference ($P>0.05$), but Hcy levels of ATCI, brain stem cavity, CI and cerebral hemorrhage were higher than that in TIA and SAH group. **Conclusion** High Hcy hyperlipidemia is an independent risk factor for stroke, and there are some correlations with the traditional risk factors.

【Key words】 stroke; homocysteine; association

同型半胱氨酸(Hcy)是一种含硫氨基酸, 为蛋氨酸代谢过程中的重要中间产物, 正常空腹血清 Hcy 总量为 $3 \sim 15 \text{ mol/L}$, 高于此范围为高 Hcy 血症。有研究表明, 脑卒中的致病因素除糖尿病、高血压、高血脂等常见病外, 高 Hcy 可能是脑血管病重要的、独立的危险因素^[1-3], 但各种类型的脑卒中患者血清 Hcy 水平的变化以及与脑卒中相关的危险因素的关系尚不清楚。本研究通过临床病例总结, 探讨 Hcy 与脑卒中之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 8 月至 2011 年 8 月首次脑卒中发作来本院治疗者共 187 例, 男 102 例, 女 85 例, 年龄 $42 \sim 85$ 岁, 平均 (63.6 ± 10.8) 岁, 均符合全国第四届脑血管病会议修订的诊断标准^[4]。全部患者均经头颅计算机断层扫描和(或)核磁共振确诊, 且此次发病前无因脑血管病或其他原因导致的明显神经功能缺失。根据临床症状、体征和影像学资料又分为: (1)缺血性脑卒中 145 例, 其中短暂性脑缺血发作(TIA)26 例、动脉粥样硬化性血栓性脑梗死(ATCI)16 例、脑腔梗死 20 例、脑栓塞(CI)83 例; (2)失血性脑卒中 42 例, 其中脑出血 23 例、蛛网膜下腔出血(SAH)19 例。所有入选者均进行血常规、尿常规、血生化、心电图、胸部 X 线片、腹部 B 超等常规检查, 排除患有严重心、肝、肾、甲状腺疾病、免疫性疾病、恶性肿瘤及

近期服用可能影响检查结果药物(叶酸、抗癫痫药、雌激素、维生素、甲氨蝶呤等)。对照组选择同期入院健康体检者共 127 例, 男 73 例, 女 54 例, 年龄 $40 \sim 83$ 岁, 平均 (61.3 ± 9.7) 岁, 排除标准同疾病组。两组年龄、性别构成差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 研究方法 患者在入院后未进行任何治疗前于 07:00 空腹取静脉血 5 mL, 测定血常规、血生化及肝肾功能。另外取 5 mL, $3\,000 \text{ r/min}$ 离心 10 min, 吸取上清液于 -70°C 保存, 采用循环酶法测定 Hcy 浓度, Hcy 试剂盒由德国 DiaSys Diagnostic Systems GmbH 公司提供。正常参考值为男 $(6 \pm 15) \text{ mol/L}$, 女 $(3 \pm 12) \text{ mol/L}$, 老年人 $(15 \pm 20) \text{ mol/L}$ 。

1.3 统计学方法 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS16.0 软件分析, 两样本均数比较采用 t 检验, 多个样本比较采用方差分析, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 脑卒中患者组与对照组之间血糖、血脂比较 见表 1。脑卒中组葡萄糖(GLU)、胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平与对照组相比, 差异有统计学意义($P<0.05$); 脑卒中组间相比, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 脑卒中患者组与对照组之间血糖、血脂比较 (mmol/L)

组别		<i>n</i>	GLU	TC	TG	LDL-C	HDL-C
脑卒中	TIA	26	5.34±2.21	4.60±0.86	1.90±1.28	2.93±1.04	1.32±0.25
	ATCI	16	5.62±1.97	4.58±1.23	1.96±1.20	2.69±1.32	1.35±0.27
	脑腔梗死	20	5.71±1.82	4.72±1.36	2.05±1.11	2.71±0.93	1.29±0.30
	CI	83	5.56±2.12	4.76±1.02	2.03±0.92	2.81±0.89	1.26±0.33
	脑出血	23	5.63±1.82	4.69±1.18	1.94±1.20	2.75±1.02	1.30±0.37
	SAH	19	5.68±2.05	4.57±1.63	1.96±0.94	2.87±0.75	1.33±0.40
对照组		127	4.33±1.25	3.30±1.62	0.83±0.27	3.15±0.17	1.42±0.23

2.2 脑卒中患者组内有无糖尿病、高血压、高血脂、吸烟史和酗酒史的 Hcy 比较 见表 2。脑卒中患者组内有无糖尿病、高血压、高血脂、吸烟史和酗酒史的 Hcy 比较采用 *t* 检验,结果显示差异无统计学意义($P>0.05$)。由表 2 可见,一些脑卒中危险因素的有关与 Hcy 水平之间有一定的相关性。

表 2 脑卒中患者组内有无糖尿病、高血压、高血脂、吸烟史和酗酒史的 Hcy 比较(mol/L)

组别		缺血性脑卒中		失血性脑卒中	
		<i>n</i>	Hcy 水平	<i>n</i>	Hcy 水平
糖尿病	有	43	15.63±8.26	9	18.69±8.96
	无	102	15.97±7.22	33	17.85±4.99
高血压	有	95	18.27±8.32	26	19.45±8.31
	无	50	18.92±8.73	16	18.96±9.17
高血脂	有	48	17.26±6.79	19	17.58±8.33
	无	97	16.82±6.98	23	17.16±8.24
吸烟史	有	92	16.25±8.36	27	16.59±5.34
	无	53	16.74±7.13	15	16.40±5.68
酗酒史	有	68	16.42±6.63	18	16.51±7.34
	无	77	16.57±6.72	24	16.27±7.58

2.3 脑卒中患者不同性别血清 Hcy 水平比较 脑卒中组男性 Hcy 平均水平为 (17.31±8.67) mol/L, 女性为 (15.62±7.84) mol/L, 与对照组男性 (12.26±6.62) mol/L, 女性 (10.54±5.23) mol/L 相比, 差异有统计学意义($P<0.05$), 且两组男性血清 Hcy 与女性相比, 差异也有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 缺血性脑卒中与失血性脑卒中血清 Hcy 比较 缺血性脑卒中组 Hcy 平均水平为 (16.83±7.42) mol/L, 与对照组 (12.03±5.64) mol/L 相比, 差异有统计学意义($P<0.05$); 失血性脑卒中组 Hcy 平均水平为 (17.23±6.85) mol/L, 与对照组相比, 差异有统计学意义($P<0.05$); 缺血性脑卒中与失血性脑卒中之间 Hcy 差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.5 脑卒中患者不同亚组之间血清 Hcy 比较 脑卒中不同类型 Hcy 水平分别为: TIA (16.73±7.21) mol/L、ATCI (17.24±6.63) mol/L、脑腔梗死 (17.01±6.94) mol/L、CI (17.76±7.08) mol/L、脑出血 (16.98±6.72) mol/L、SAH (16.65±7.76) mol/L。两两之间比较采用方差分析, 结果显示差异无统计学意义($P>0.05$), 与对照组相比, 差异有统计学意义($P<0.05$), 但 ATCI、脑腔梗死、CI 和脑出血的血清

Hcy 水平均高于 TIA 和 SAH 组。

3 讨 论

传统的脑卒中危险因素主要有高血压、高血脂、糖尿病、大量吸烟、酗酒史等, 临床上控制这些危险因素, 对防止脑卒中的发生, 阻止患者病情发展, 预后判断等方面获得了显著效果, 但很多脑卒中患者并无上述传统的危险因素。因此寻找新的卒中危险因素, 可帮助进一步认识脑卒中的发病机制, 制定新的防治策略。随着检测水平的不断提高, 越来越多的研究表明高 Hcy 血症是脑卒中的一项新的独立危险因素。本研究结果与大量资料报道一致, 脑卒中患者血清 Hcy 水平显著高于对照组, 它的浓度水平与疾病的危险性密切相关^[5-8]。目前, 大量研究表明高血压、糖尿病、高血脂、吸烟和酗酒被认为是脑卒中的危险因素, 本研究对于这些危险因素的研究与相关报道一致, 然而与 Hcy 水平之间的关系并不是呈正相关, 组内有无高血压、高血脂、糖尿病、吸烟史和酗酒史的 Hcy 水平差异无统计学意义。有研究表明, 脑卒中患者高血压与 Hcy 有一定的相关性^[9-11], 而高血脂与 Hcy 对于脑血管病可能是 2 项独立的危险因素。由此说明高 Hcy 血症与高血压、高血脂、糖尿病等危险因素一样, 可能是脑卒中的独立危险因子, 但需要进一步的大样本的流行病学研究来证实。另外, 本研究表明, 在脑卒中男性患者与女性患者之间比较, 男性 Hcy 水平高于女性患者, 二者相比差异有统计学意义, 这可能与雌激素对 Hcy 代谢的影响以及男性肌肉容量比女性大有关。本研究表明, ATCI、脑腔梗死、CI 和脑出血的血清 Hcy 水平均高于 TIA 和 SAH 组, 但差异无统计学意义。本研究表明, 脑卒中不同类型组患者血清的 Hcy 明显高于对照组, 提示 Hcy 与脑卒中的发病相关。

总之, 高 Hcy 血症与脑卒中的发生密切相关, 过高的 Hcy 会增加脑血管病的发生率, 增加致残率, 可能是脑卒中发病的一项新的独立危险因素, 临床上测定血清 Hcy 水平可作为脑卒中发生、发展和预后判断的指标之一。因此, 在脑卒中临床工作中应该将 Hcy 的测定与血糖、血脂、高血压等危险因素一样, 早期发现高 Hcy 血症、早期控制 Hcy 水平, 合理有效降低血液中 Hcy 水平, 对于预防脑卒中的发病、减少致残率和延长人类寿命等方面可能会起到一定的作用。

参考文献

[1] Cacciapuoti F. Hyper-homocysteinemia; a novel risk factor or a powerful marker for cardiovascular diseases? Pathogenetic and therapeutical uncertainties [J]. J Thromb Thrombolysis, 2011, 32(1): 82-88. (下转第 1182 页)

液甚至脓性黏液等情况的出现。陈凤等^[7]研究表明,第 2 代杂交捕获法检测 HPV DNA 结果不受标本带有分泌物的影响。但该法存在一定的交叉反应现象,无法进行 HPV 分型,进口试剂盒成本高,目前还不能达到全面普及^[8]。在本研究中有黏液组的 HPV 检出率(20.92%)与无黏液组的 HPV 检出率(25.11%)差异有统计学意义,因此表明样本中宫颈黏液的存在影响了 HPV 的检出率。探讨其原因有:(1)采样误差。HPV 主要宿主是宫颈上皮细胞,受到宫颈黏液特别是脓性黏液的影响,采样过程收集到的不是病变位置的上皮细胞,而仅仅是宫颈黏液。相比之下,无黏液标本中宫颈上皮细胞的含量明显比有黏液标本的要高,易于获得足够含量的 HPV DNA 模板量,有利于提高 HPV 的检出率。(2)方法学误差。含有 HPV 的宫颈上皮细胞被包裹在宫颈黏液中,使用碱裂解法在抽提 HPV DNA 过程中,可能未能充分溶解黏液释放出病毒 DNA,导致抽提效果不佳,无法获得足够的模板量进行 PCR,从而使黏液组一部分标本结果出现假阴性。同时,本研究数据显示,有宫颈黏液标本的复查率(6.91%)比无宫颈黏液的复查率(2.49%)高。这一现象国外有类似报道,Peavor 等^[9]通过内标(β -珠蛋白)监控发现,由于 DNA 抽提失败而需要复查的标本占 7%。本文探讨宫颈有黏液标本高复查率原因在于有黏液标本可能含有较多的黏蛋白、免疫球蛋白、蛋白酶和多糖等内源性 PCR 抑制物。抑制物可通过干扰核酸提取过程的细胞裂解或者通过抑制 DNA 聚合酶活性而干扰 PCR^[10],导致杂交 IC 点不显色。由此可见,宫颈黏液标本不仅影响了 HPV 的检出率,也在一定程度上干扰 PCR 和杂交过程。

综上所述,在严格遵循标本采集要求的前提下,如何有效清除黏液对 HPV DNA 抽提的干扰,提高 HybridMax 技术对 HPV 分型的阳性率,尚有待进一步研究。

参考文献

[1] Munoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 348(6): 518-527.

(上接第 1179 页)

[2] Clarke R, Homocysteine B. Vitamins and the risk of cardiovascular disease[J]. Clin Chem, 2005, 57(8): 1201-1202.

[3] Veeranna V, Zalawadiya SK, Niraj A, et al. Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(10): 1025-1033.

[4] 全国脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床功能缺损评分标准[J]. 中国实用内科杂志, 1997, 17(5): 3139.

[5] 陈彦龙. 急性脑血管病与血浆同型半胱氨酸水平关系研究[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2009, 16(5): 385-386.

[6] 胡晓芳, 罗军, 孟冬娅, 等. 同型半胱氨酸在急性脑血管病发病早期中的作用地位[J]. 实验与检验医学, 2009, 27(3): 266-274.

[7] 胡志雄, 汤智敏. 同型半胱氨酸与脑血管病研究进展[J].

[2] Bosch FX, Manos MM, Munoz N, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical: a worldwide perspective International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group[J]. J Natl Cancer Inst 1995, 87: 796-802.

[3] Trotter H, Franco E L. The epidemiology of genital human papillomavirus infection[J]. Vaccine, 2006, 24(Suppl 1): 1-15.

[4] 陶萍萍, 卞美璐, 欧华, 等. 导流杂交基因芯片技术在人乳头状瘤病毒检测中应用的研究[J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(1): 43-47.

[5] 吕晓萍, 李体远, 戴勇, 等. 人乳头状瘤病毒快速导流杂交与传统杂交法比较基因分型及临床应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2005, 15: 618-621.

[6] Higuchi R. Simple and rapid preparation of samples for PCR. In: Erlich HA, eds. PCR technology: principles and applications for DNA amplification[M]. New York: Stockton Press, 1989: 31-38.

[7] 陈凤, 沈艳红, 刘彬, 等. 第二代杂交捕获法检测子宫颈癌人乳头瘤病毒影响因素的研究[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(2): 129-130.

[8] Poljak M, Marin IJ, Seme K, et al. Hybrid Capture II HPV Test detects at least 15 human papillomavirus genotypes not included in its current high-risk probe cocktail [J]. J Clin Virol, 2002, 25(suppl 3): 89-97.

[9] Peavor R, Jones J, Fiander AN, et al. Development of optimal liquid based cytology sample processing methods for HPV testing: minimising the 'inadequate' test result[J]. J Virol Methods, 2011, 173(2): 374-377.

[10] 李金明. 实时荧光 PCR 技术[M]. 北京: 人民军医出版社, 2007: 70-71.

(收稿日期: 2011-12-28)

实用心脑血管病杂志, 2009, 17(9): 839-841.

[8] 李福春, 卢宏. 血浆同型半胱氨酸水平与缺血性脑血管的相关性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2009, 6(1): 29-31.

[9] 高嵩, 危春英, 陈开森. 原发性高血压患者血清同型半胱氨酸和超敏 C 反应蛋白及叶酸的变化及意义[J]. 检验医学与临床, 2011, 18(6): 2243-2244.

[10] 张高明, 李志沐, 许森林, 等. 高血压病及其血管病变患者血浆同型半胱氨酸检测的临床价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2008, 10(1): 56-57.

[11] 潘晓华, 高文伟. 高同型半胱氨酸血症与缺血性脑血管病相关性[J]. 中国热带医学, 2005, 5(8): 1679-1681.

(收稿日期: 2011-12-27)