

延安市脑卒中高危人群同型半胱氨酸的研究^{*}

王 璐¹, 李调利¹, 刘亚东², 闫杜娟², 谷秀娟^{2△} (延安大学: 1. 医学院; 2. 附属医院检验科, 陕西延安 716000)

【摘要】 目的 调查延安市脑卒中高危人群血浆同型半胱氨酸(Hcy)的检测水平, 分析其与性别、年龄、高血压、颈动脉斑块等的关系。**方法** 选取延安大学附属医院进行复筛的 1 251 例脑卒中高危人群进行体格检查、生化检查、颈动脉超声检查, 并对其检查结果进行分析。**结果** 在进行复筛的高危个体中, Hcy 平均水平(22.34 ± 15.47) $\mu\text{mol/L}$, 明显高于正常范围 $0 \sim 10 \mu\text{mol/L}$ 。Hcy 超标率达 82.2%, 其中男 85.2%, 女 80.5%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 各年龄组差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 延安市脑卒中高危人群血浆 Hcy 的检测水平远远高于正常范围 $0 \sim 10 \mu\text{mol/L}$ 。高 Hcy 作为心脑血管疾病的独立危险因素, 在高危人群的管理中应受到重视。

【关键词】 同型半胱氨酸; 脑卒中高危人群; 危险因素; 调查分析

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.17.018 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)17-2528-02

Study on homocysteine among stroke high risk population in Yan'an* WANG Lu¹, LI Diao-li¹, LIU Ya-dong², YAN Du-juan², GU Xiu-juan^{2△} (1. Medical College; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital, Yan'an University, Yan'an, Shaanxi 716000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the plasma homocysteine(Hcy) level among brain stroke high-risk population in Yanan city and to analyze its relationship with gender, age, hypertension, carotid artery plaque. **Methods** 1 251 cases of high risk brain stroke undergoing re-screening in our hospital were selected and performed the physical examination, biochemical detection, carotid arterial ultrasonography. The detection results were analyzed. **Results** Among re-detected high risk individuals, the mean Hcy level was (22.34 ± 15.47) $\mu\text{mol/L}$, which was significantly higher than the normal range $0 \sim 10 \mu\text{mol/L}$. The Hcy exceeding standard rate reached 82.2%, which in male was 85.2% and which in females was 80.5%, the differences between males and females were statistically significant ($P < 0.05$), no statistically significant differences existed among different age groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Plasma Hcy level among stroke high risk population is much higher than the normal range $0 \sim 10 \mu\text{mol/L}$. High Hcy as an independent risk factor for cardiocerebrovascular disease, which management in high-risk population should be paid attention to.

【Key words】 homocysteine; high risk population of stroke; risk factors; investigation and analysis

脑卒中具有发病率高、病死率高、致残率高和复发率高等特点, 已成为严重影响公众健康, 2008 年公布的我国居民第 3 次死亡原因抽样调查结果显示, 脑血管病已经成为我国国民第 1 位的死亡原因^[1]。大量研究已经证实, Hcy 与心脑血管疾病, 尤其是脑卒中的发生密切相关。延安大学附属医院对延安市脑卒中高危人群血浆 Hcy 的水平与性别、年龄及其他危险因素的关系进行了调查分析, 现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 3~12 月延安大学附属医院复筛的脑卒中高危人群 1 251 例, 其中男 472 例, 年龄 40~88 岁, 平均(58.83 ± 10.14) 岁; 女 779 例, 年龄 40~89 岁, 平均(57.61 ± 9.50) 岁。所有研究对象均经过乡镇卫生院初筛, 评定为脑卒中高危个体者, 在自愿原则的基础上, 纳入本次研究。

1.2 筛查内容

1.2.1 抽样方法 采取整群抽样调查的方法, 将年龄大于或等于 40 岁的延安市社区和乡镇常住居民列为筛查对象。半年以上在外居住者可排除。

1.2.2 调查方法 由筛查对象所在的乡镇卫生院按一对一询问的方式进行现场问卷调查和体格检查, 即危险因素初筛。筛查问卷采用卫生部脑卒中筛查与防治工程委员会编制的《脑卒中风险初筛表》, 体格检查包括身高、体质量、腰围、血压等。根据脑卒中筛查和干预工作流程, 对筛查对象依据以下 8 项危险因素进行脑卒中高危人群风险评估: 原发性高血压($\geq 140/90$ mm Hg), 或正在服用降压药; 房颤和心瓣膜病; 吸烟; 血脂异常或未知; 糖尿病; 很少进行体育活动(体育锻炼的标准是每周锻炼大于或等于 3 次, 每次大于或等于 30 min, 持续时间超过 1 年, 从事农业体力劳动可视为有体育活动); 肥胖($\text{BMI} \geq 26 \text{ kg/m}^2$); 有卒中家族史。具有 3 项或以上危险因素, 或既往有卒中/短暂性脑缺血发作病史者, 评定为脑卒中高危人群。对评定为脑卒中高危人群者, 进一步进行血脂、血糖、Hcy 检测及颈动脉超声检查。

1.3 仪器与试剂 仪器为 Beckman AU2700 生化分析仪。超声检查应用飞利浦 IE33 彩色多普勒超声诊断仪。试剂、质控品和校准品均由深圳奥萨制药有限公司提供。

* 基金项目: 陕西省延安市 2013 年度科学技术研究发展计划项目(2013-kw33)。

作者简介: 王璐, 男, 硕士, 副教授, 主要从事临床检验诊断学方面的研究。 △ 通讯作者, E-mail: xiujuanguo01@163.com。

1.4 方法 所有被检者均晨起空腹抽取静脉血 3~5 mL(用肝素抗凝管),以 3 000 r/min 离心 10 min,在室内质控在控的情况下采用速率法测定血浆 Hcy 水平。依据《脑卒中高危人群筛查和干预项目工作手册》,脑卒中高危个体血浆 Hcy 的超标值大于或等于 10 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.5 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件包对数据进行处理及统计学分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 高危人群血浆 Hcy 水平与性别、年龄的关系 见表 1、2。

表 1 不同性别高危个体血浆 Hcy 水平比较

性别	<i>n</i>	Hcy($\bar{x}\pm s,\mu\text{mol/L}$)	超标(<i>n</i>)	超标率(%)
男性	472	24.17 $\pm$ 16.75	402	85.2
女性	779	21.23 $\pm$ 14.54	627	80.5
U/χ^2		3.270		4.413
P		<0.05		<0.05

表 2 相同性别、不同年龄组高危个体血浆 Hcy 水平比较($\bar{x}\pm s,\mu\text{mol/L}$)

年龄段(岁)	男性		女性	
	<i>n</i>	Hcy	<i>n</i>	Hcy
>40~ $\leq$ 50	90	23.53 $\pm$ 15.17	162	20.18 $\pm$ 16.61
>50~ $\leq$ 60	179	23.98 $\pm$ 16.46	323	20.81 $\pm$ 13.59
>60~ $\leq$ 70	123	23.97 $\pm$ 15.17	195	22.06 $\pm$ 14.71
>70	80	25.57 $\pm$ 21.09	99	22.61 $\pm$ 13.58
F		0.242		0.878
P		>0.05		>0.05

2.2 高危人群血浆 Hcy 水平与颈动脉斑块、血压的关系 见表 3。

表 3 4 组血浆 Hcy 水平比较

组别	<i>n</i>	Hcy($\bar{x}\pm s,\mu\text{mol/L}$)
血压正常无斑块组	395	19.91 $\pm$ 13.05*#●
高血压无斑块组	351	22.46 $\pm$ 15.04
血压正常斑块组	231	23.76 $\pm$ 16.17
高血压合并斑块组	274	24.46 $\pm$ 18.02
F		5.679
P		<0.05

注:与高血压无斑块组比较,* $P<0.05$;与血压正常斑块组比较,# $P<0.05$;与高血压合并斑块组比较,● $P<0.05$ 。

3 讨 论

Hcy 是人体内蛋氨酸去甲基生成的一种含硫氨基酸,它在人体内主要通过甲基化和转硫作用两种途径代谢:Hcy 在蛋氨酸合成酶及辅酶维生素 B12 的参与下,以 5-甲基-4-氢叶酸为甲基供体,Hcy 被甲基化生成蛋氨酸;Hcy 在胱硫醚- β -合成酶及辅酶维生素 B6 的参与下,与丝氨酸缩合成胱硫醚^[2-3]。Hcy 导致脑卒中发生率升高的机制尚不完全明确,不过大量研究证

实,Hcy 反应性增高是引起血管壁损伤的重要因素,Hcy 通过引起内皮细胞受损,血管平滑肌细胞增殖,血液凝固性增高和脂质过氧化等机制诱发心脑血管疾病^[4]。

本次调查分析发现,延安市脑卒中高危人群血浆 Hcy 检测水平男性高于女性,差异有统计学意义($P<0.05$),这与中国卒中一级预防指南中 2010 年版阐述的一致。男性大多数有吸烟、饮酒等不良生活习惯,喜好高盐、高脂饮食,摄入的蔬菜、水果过少,造成维生素的缺乏,影响 Hcy 的代谢。并且,男性对自身健康的关注低于女性,这一系列因素都可造成男性的 Hcy 检测水平高于女性。相同性别不同年龄组血浆 Hcy 检测水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),这与以往一直认为的人体血浆 Hcy 水平随年龄增加而上升不符,但是近几年也有研究认为,高 Hcy 血症有年轻化的趋势^[5-6]。近年来人们的饮食习惯发生了很大变化,加上脑卒中高危人群其他危险因素如高血脂、高血压、糖尿病等趋于年轻化,都可能导致高危人群高 Hcy 血症的年轻化趋势,这一现象应引起高度重视。

本次前来复筛的 1 251 例高危个体中,有 625 例高血压,患有高血压的高危个体血浆 Hcy 水平显著高于血压正常者,差异有统计学意义($P<0.05$),这一结果与高血压和高 Hcy 血症两种因素并存时,具有明显的协同作用一致^[7]。一项 6 个城市高血压人群调查结果显示,我国高血压人群中“H 型”高血压约占 75%,而在本次卒中高危人群筛查中,“H 型”高血压占 85%^[8]。“H 型”高血压是卒中发生的最重要危险因素,单纯 Hcy 升高,血浆 Hcy>10 $\mu\text{mol/L}$ 时,血管中风风险比健康者增加 2 倍,如果同时伴有高血压,发生心脑血管事件的危险将显著增加到 11~30 倍^[9]。延安市卒中高危人群“H 型”高血压所占比例大,这一形势很严峻,应积极采取早期防治,在降低血压的同时降低血浆 Hcy 的水平。505 例有颈动脉斑块,存在颈动脉斑块的高危个体血浆 Hcy 水平显著高于无斑块者,差异有统计学意义($P<0.05$)。这与已经证实的高 Hcy 会加速斑块的形成一致^[10]。高 Hcy 血症者应及时进行动脉超声检查,及时发现狭窄,预防心脑血管疾病的发生。同样,动脉粥样硬化者应动态监测血浆 Hcy 的水平,尽早进行干预。高血压合并斑块组血浆 Hcy 水平虽然与高血压无斑块组和血压正常斑块组差异无统计学意义,但 Hcy 均值水平较高,高血压是诱发动脉粥样硬化的高危因素,又能与 Hcy 协同作用,加大血管壁的损伤,当这 3 种高危因素并存时导致卒中发生率很高。

世界卫生组织的 MONICA 研究表明,我国脑卒中发生率以每年 8.7% 的速率上升。脑卒中严重影响着患者的生命健康和生活质量,给患者及其家庭乃至社会带来沉重的负担,及早发现脑卒中危险因素并进行积极的干预,可有效减少脑卒中的发病率,具有深远的意义。所以,应对高危人群血浆 Hcy 水平进行动态监测,以便进行有效的干预。鉴于延安市高危人群血浆高 Hcy 可能有年轻化趋势,建议将 Hcy 纳入健康体检范畴。开展健康教育讲座,高危人群应养成不抽烟、不喝酒,积极进行体育锻炼,多吃蔬菜、水果,低钠、低脂饮食的良好生活习惯和饮食习惯。部分欧美国家食品中强制添加叶酸,对降低血浆 Hcy 水平有显著效果,脑卒中致死率也呈下降趋势^[11]。及早治疗慢性病,同时,基地医院应组织团队开展高危人群的随访管理和定期体检,积极有效地预防高危人群脑卒中的发生。

参考文献

[1] 王陇德. 脑卒中塞查与干预:一项重大(下转第 2532 页)

线性范围指标本不需要任何预处理可以检测出待测物的浓度范围。用于线性范围验证的标本应尽覆盖整个线性范围^[10]。厂家声明的线性范围为 $(1\times 10^3\sim 1\times 10^9)$ U/mL,但是本研究收集到的最高浓度的标本为 1.48×10^8 U/mL,本研究就以这个标本为线性范围的上限,然后用小牛血清进行稀释至线性下限,结果表明在 $(1.48\times 10^3\sim 1.48\times 10^8)$ U/mL 的范围,线性回归方程的 r^2 为 0.999, $P<0.05$,证实检测系统在这个浓度范围呈线性。收集更高浓度的标本,对线性范围进行重新验证,有待进一步验证。

根据 CNAS-CL36 文件,检测下限是 25 个标本能检出 22 个的浓度值。由于参考物质难以获得,选用了 2014 年第二次全国室间质评物质进行梯度浓度稀释。厂家声明的检测下限为 500 U/mL,本研究以 10 个标本检出不小于 9 个为判断标准。检测的结果为 10 个标本全部检出,符合设定的判断标准。认为与厂家声明的检测下限一致。

本研究按照文献[6]的报道,对用不同检测试剂检测的 20 个样本进行相关回归分析,然后检测系数 a 和截距 b 与 1 和 0 是否有统计学意义,结果显示 a 和 b 95%的置信区间分别包括 1 和 0,说明在 $P=0.05$ 的检验水平下,两者差异无统计学意义,说明两种不同检测试剂的结果一致。也有文献[11]采用 Bland-Altman 法评价不同检测系统的一致性,本研究采用了两种方法进行了比较,发现效果是一致的。

目前在临床上,性能验证主要集中在生化、免疫、临检等领域,在分子生物学领域目前尚未有权威机构发布性能验证的方案。由于 PCR 技术步骤繁琐,手工操作多,并且高浓度标本和标准品难以获得,性能验证方法的程序及方法常常困惑着临床工作人员。本实验室参考其他领域性能验证的方法,对新试剂盒的精密密度、正确度、线性范围、检测下限和一致性进行了验证,结果表明,新试剂的性能和厂家声明的一致,检测结果可以接受,可以达到应用于临床,也为分子生物学领域进行性能验证提供了一种思路。

参考文献

[1] CNAS-CL02. 医学实验室质量和能力认可准则

(上接第 2529 页)

的国民保健工程[J]. 中国实用内科学, 2010, 30(11): 965-967.

[2] 张岩, 霍勇. 伴同型半胱氨酸升高的高血压——“H 型”高血压[J]. 心血管病学进展, 2011, 32(1): 32.

[3] 王玉, 丁一妹, 李小鹰, 等. 降低血浆同型半胱氨酸与脑卒中预防[J]. 中国预防医学杂志, 2011, 12(2): 209-210.

[4] Alsulaimani S, Gardener H, Elkind MS, et al. Elevated homocysteine and carotid plaque area and densitometry in the northern Manhattan study[J]. Stroke, 2013, 44(2): 457-461.

[5] 何素稳, 侯艺威, 李春华, 等. 脑梗死患者血清同型半胱氨酸的增龄性变化[J]. 四川医学, 2011, 32(1): 114-115.

[6] 王雪茵, 胡永华. 同型半胱氨酸代谢与脑卒中关系研究进展[J]. 中华疾病控制杂志, 2013, 17(11): 988-992.

(ISO15189)[S]. 2012.

[2] CLSI. User verification of performance for precision and trueness: approved guideline-second edition [S]. EP15-A2, 2005.

[3] NCCLS. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: a statistical approach. Approved guideline NCCLS document EP6-A [S]. Wayne, Pa: NCCLS, 2003.

[4] CNAS-CL36. 医学实验室质量和能力认可准则在分子诊断领域的应用说明[S]. 2012.

[5] 王薇, 王治国, 李少男. 临床实验室对厂家声明的精密度和真实度的性能验证要求[J]. 检验医学, 2010, 25(12): 1001-1005.

[6] 胡良平. 检验医学科研设计与统计分析[M]. 北京: 人民军医出版社, 2004: 185

[7] 蒋玲丽, 王雪亮, 王华梁, 等. 实时荧光定量 PCR 检测病毒核酸方法学性能验证程序的探讨[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2012, 4(5): 321-325.

[8] 余男, 甘明, 詹希美, 等. 乙型肝炎病毒核酸定量检测中不确定度的研究[J]. 热带医学杂志, 2007, 7(4): 310-314.

[9] 毕波, 吕元. 定量检测方法学性能验证的系统设计[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(2): 143-145.

[10] CLSI. Evaluation of the linearity of quantitative analytical methods[S]. EP6-A2, 2003.

[11] 秦绪珍, 孙江燕, 韩建华, 等. COBAS Taqman HBV DNA 的方法学验证[J]. 现代检验医学杂志, 2008, 23(1): 29-31.

(收稿日期: 2015-03-15 修回日期: 2015-03-25)

[7] Pascoe MC, Grewther SG, Carey LM, et al. Homocysteine as a potential biochemical marker for depression in elderly stroke survivors[J]. Food Nutr Res, 2012, 56(4): 83-89.

[8] 胡盛寿, 孔灵芝. 中国脑血管病报告[M]. 北京: 中国大百科全书出版社, 2006: 11.

[9] 张曼, 孙宁玲. 如何认识血浆同型半胱氨酸的正常值[J]. 中国脑卒中防治, 2011, 1(1): 23.

[10] 马丽, 录海斌. 青年急性脑梗死与高同型半胱氨酸血症的相关性探讨[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(1): 36-37.

[11] Yang Q, Botto LD, Erickson D, et al. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002[J]. Circulation, 2006, 113(10): 1335-1343.

(收稿日期: 2015-03-18 修回日期: 2015-04-16)