

[文章编号] 1000-2200(2004)02-0151-03

脑血管病患者血浆同型半胱氨酸浓度及相关因素分析

傅毅, 陈生弟, 马飞月

[摘要] 目的: 探讨高同型半胱氨酸(Hcy)血症及其相关因素与脑血管病的关系。方法: 选择年龄及性别基本匹配的脑梗死组 60 例、脑出血组 30 例、神经系统其他疾病组 30 例和正常老年人组 30 名, 采用酶联免疫分析法测定入选者血浆 Hcy 浓度, 并同时测定叶酸、维生素 B₁₂。结果: 脑梗死组和脑出血组 Hcy 浓度明显高于神经内科其他疾病组和正常老年人组($P < 0.01$)。相关回归分析显示: 梗死组和脑出血组 Hcy 与叶酸、维生素 B₁₂ 存在负相关。结论: 高 Hcy 血症与脑血管病相关。补充叶酸、维生素 B₁₂ 可能有助于降低这一危险因素。

[关键词] 脑血管病; 同型半胱氨酸; 叶酸; 维生素 B₁₂

[中国图书资料分类号] R 743 [文献标识码] A

Homocysteine level in patients with cerebrovascular disease and the relative factors

FU Yi, CHEN Sheng-di, MA Fei-Yue

(Department of Neurology, Ruijin Hospital, Affiliated to Shanghai Second Medical University, Shanghai 200025, China)

[Abstract] **Objective:** To examine the relationship between hyperhomocysteinemia, cerebrovascular disease and the relative factors. **Methods:** The four groups randomly selected had no obvious differences in age and sex. The plasma homocysteine(Hcy) levels of 60 patients with cerebral infarction, 30 patients with cerebral hemorrhage, 30 patients with other neurological diseases and 30 normal controls were measured by STE. Besides Hcy, each patient received laboratory examinations including folate and Vitamin B₁₂. **Results:** The plasma Hcy level in the group with cerebral infarction or cerebral hemorrhage was significantly higher than that with other neurological diseases or normal controls($P < 0.01$). Correlation analysis showed that plasma Hcy in stroke was negatively correlated with plasma folate and Vitamin B₁₂($P < 0.05$). **Conclusions:** There is a certain relationship between the level of Hcy and cerebrovascular disease; therefore folate and Vitamin B₁₂ supplementation might help to lower the risk factors.

[Key words] cerebrovascular disease; homocysteine; folate; Vitamin B₁₂

[收稿日期] 2003-09-05

[作者单位] 上海第二医科大学附属瑞金医院 神经内科, 200025

[作者简介] 傅毅(1966—), 男, 浙江镇海人, 主治医师。

动脉粥样硬化是造成老年人易患心、脑血管病的主要原因, 传统危险因素如吸烟、高血压、高脂血症、糖尿病和肥胖等, 并不能解释所有的动脉粥样硬

结性强的修复材料, 以减少边缘间隙和微漏; (3) 选择光泽度好的修复材料以减少细菌的黏附和菌斑的形成; (4) 保持良好的口腔卫生习惯, 正确使用牙线; (5) 定期检查, 辅以 X 线片。

[参 考 文 献]

- [1] 赵雷. 继发龋的诊断[J]. 国外医学·口腔医学分册, 1997, 24(5): 265~268.
- [2] Qvist J, Qvist V, Mjor JA. Placement and longevity of amalgam restorations in Denmark[J]. *Acta Odontol Scand*, 1990, 48(5): 297~303.
- [3] Pimenta LA, Fontana UF, Cury JA, et al. Inhibition of demineral-

ization in vitro around amalgam restorations[J]. *Quintessence Int*, 1998, 29(6): 363~367.

- [4] 袁敏慧. 活髓前牙复合树脂充填失败原因分析[J]. 临床口腔医学杂志, 1995, 11(2): 87~88.
- [5] 侯本祥. 复合树脂修复术中的夹层技术[J]. 国外医学·口腔医学分册, 1993, 20(3): 156~158.
- [6] 周学东. 继发龋的细菌学研究进展[J]. 国外医学·口腔医学分册, 1993, 20(3): 133~135.
- [7] Mjor IA, Jokstad A. Five-year study of class II restorations in permanent teeth using amalgam, glass polyalkenoate (ionomer) cement and resin-based composite materials[J]. *J Dent*, 1993, 21(6): 338~343.

化。1969年 McCully^[1]首次报道了1例少见的先天性异常病例,并意外地发现同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)及其在动脉粥样硬化发病中的重要性,从而人们对Hcy引起了高度重视。近来研究提示高Hcy血症是冠心病、卒中、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、外周血管粥样硬化及静脉栓塞的危险因素。本研究旨在进一步了解血Hcy水平与脑血管病发病的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 入选对象为2002年8月~2003年3月瑞金医院及其分院神经内科门诊及住院患者150例,无一例患者的家族中有同型半胱氨酸尿症史。脑梗死组60例,男30例,女30例;年龄50~76岁,平均年龄(65.15±8.37)岁。脑出血组30例,男15例,女15例;年龄50~80岁,平均年龄(65.67±9.16)岁。符合1995年第四届全国脑血管病学术会议修订的急性脑梗死和脑出血的诊断标准^[2],均经头颅CT和(或)MRI检查确诊。神经系统其他疾病组30例(包括PD、重症肌无力、多系统萎缩、遗传性共济失调、口面多动症和运动神经病等),男15例,女15例;年龄50~75岁,平均年龄(62.30±8.47)岁;无脑卒中史,可有头晕、乏力、头痛等症状;其中PD 13例,符合1984年全国锥体外系疾病讨论会所提出的诊断标准^[3],全部采用美多巴等治疗。正常老年人组30名,男15名,女15名;年龄50~80岁,平均年龄(63.30±9.91)岁,符合健康老年人的诊断标准。各组年龄及性别差异无显著性;无明显吸烟史,无甲状腺、肝肾功能明显减退及代谢性疾患等。

1.2 方法 所有被检者均晨起空腹抽取静脉血3ml予肝素抗凝管中(脑梗死、脑出血组患者在发病一周后抽血),混匀,在1h内离心分离,取上清液,采用酶联免疫分析法,按照同型半胱氨酸ELISA试剂盒(DIAZYME公司,美国)的要求进行血浆Hcy测定。此外同时采用放免方法测定被检者的血叶酸、维生素B₁₂。

1.3 统计学方法 采用方差分析和 q 检验以及直线相关分析。

2 结果

2.1 各组血浆Hcy水平检测结果 脑梗死、脑出

血患者的Hcy水平均显著高于神经系统其他疾病患者或正常老年人($P < 0.01$),并且神经系统其他疾病患者的血Hcy水平也高于正常老年人($P < 0.01$),而脑梗死组与脑出血组的差异无显著性($P > 0.05$)(见表1)。

表1 各组血浆同型半胱氨酸浓度检测结果($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	同型半胱氨酸 ($\mu\text{mol/L}$)	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>MS</i> 组内
正常老年人组	30	10.12±2.62			
神经系统其他疾病组	30	13.43±3.58**	25.17	<0.01	15.798
脑梗死组	60	17.15±4.63##			
脑出血组	30	17.06±4.03##			

q 检验:与正常老年人组比较** $P < 0.01$;与神经系统其他疾病组比较## $P < 0.01$

2.2 各组血叶酸及维生素B₁₂浓度检测结果 脑梗死组、脑出血组的叶酸和维生素B₁₂浓度均低于正常老年人组($P < 0.01$),而神经系统其他疾病组的叶酸和维生素B₁₂浓度亦均低于正常老年人组($P < 0.01$);脑梗死组的维生素B₁₂浓度低于神经系统其他疾病组($P < 0.05$)。但脑梗死组、脑出血组之间差异无显著性($P > 0.05$)(见表2)。

表2 各组血叶酸及维生素B₁₂浓度检测结果($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	叶酸 (ng/ml)	维生素B ₁₂ (pg/ml)
正常老年人组	30	11.94±4.88	706.50±138.32
神经系统其他疾病组	30	9.26±3.27**	577.63±180.98**
脑梗死组	60	8.01±2.12**	476.02±188.73##
脑出血组	30	8.25±2.56**	491.10±196.90**
<i>F</i>	—	11.22	12.21
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01
<i>MS</i> 组内	—	9.972	32400.986

q 检验:与正常老年人组比较** $P < 0.01$;与神经系统其他疾病组比较## $P < 0.05$

2.3 脑卒中组血Hcy水平与叶酸及维生素B₁₂的关系 脑卒中组(包括脑梗死组和脑出血组)的血Hcy水平均与叶酸和维生素B₁₂呈负相关($r = -0.21, P < 0.05$ 及 $r = -0.22, P < 0.05$)。

3 讨论

虽然高Hcy血症是脑血管病的一个重要独立危险因素,但其致病机制尚未明了。一般认为Hcy

可能促使氧自由基和过氧化氢生成,引起血管内皮细胞损伤,促进动脉平滑肌细胞的增生,加速低密度脂蛋白的氧化,增加泡沫细胞的形成;激活血小板的黏附和聚集,造成动脉粥样硬化;促进凝血和抑制抗凝的作用,使患者易患脑卒中。Kristensen 等^[4]新近发现血 Hcy 升高作为青年脑卒中危险因素与纤溶系统中组织纤溶酶原激活剂异常有关。Sasaki 等^[5]也在日本患者中发现,高血 Hcy 浓度与颈动脉斑块的严重程度有关联。并且 2001 年有文献报道,血清 Hcy 水平与血清高密度脂蛋白和低密度脂蛋白的水平有显著相关性。

本研究显示,脑梗死、脑出血患者的血 Hcy 水平均显著高于神经系统其他疾病患者或正常老年人,并且神经系统其他疾病患者的血 Hcy 水平也高于正常老年人,统计学上均差异有显著性,而脑梗死组与脑出血组的差异无显著意义。表明 Hcy 浓度增高与脑血管病的发生相关。Eikelboom 等^[6]报道血 Hcy 水平的增高为脑卒中的独立危险因素之一。Tan 等^[7]也证实了在亚洲成年患者中高 Hcy 血症与脑卒中之间有很强和重要的相关性。而 Rogers 等^[8]报道 PD 患者中存在血浆 Hcy 浓度增高,笔者认为左旋多巴治疗可能引起 Hcy 血症,后者增加了动脉粥样硬化和痴呆的危险性。本文初步研究结果亦发现含有 13 例 PD 患者的神经系统其他疾病组中血浆 Hcy 浓度较正常老年人组偏高,与 Rogers 等报道的结果相同。由于本文 PD 样本数有限,尚不能对 PD 病情的严重程度、有或无药物治疗等因素与血浆 Hcy 浓度之间的关系作出分析,尚待今后扩大样本做进一步研究。Widner 等^[9]在 PD 患者中也发现,高 Hcy 血症可以引起新陈代谢紊乱,与维生素缺乏密切相关,并激活免疫系统。这些发现说明维生素缺乏和高 Hcy 血症可能是 PD 的危险因素。

本组资料显示脑梗死组、脑出血组的血叶酸和维生素 B₁₂浓度均明显低于正常老年人组,而且脑卒中组(包括脑梗死组和脑出血组)的血浆 Hcy 浓度与叶酸、维生素 B₁₂之间均呈负相关,与国内外的报道相一致,表明叶酸和维生素 B₁₂的缺乏是诱发血浆 Hcy 升高的一个重要因素。另据 McKay 等^[10]报道,老年人的血浆 Hcy 浓度普遍偏高,经适度给予补充 B 族维生素,对老年人有益,并能降低血浆

Hcy 浓度。Hackam 等^[11]也证实,对血中 Hcy 高的患者给予叶酸和维生素 B₁₂治疗后,颈动脉斑块面积会有所减小。并认为血 Hcy 水平在 9.0 μmol/L 时,脑卒中的危险性即开始升高;而血 Hcy 水平 > 12.0 μmol/L 时,脑卒中的危险性明显升高,这应引起临床高度重视。

综上所述,老年人适度摄取补充叶酸和维生素 B₁₂,可能对预防和治疗脑血管病和 PD 等有益。今后有必要开展大样本前瞻性干预和治疗性研究,以明确其作用。

[参 考 文 献]

- [1] McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia; Implications for the pathogenesis of arteriosclerosis[J]. *Am J Pathol*, 1969, 56(1): 111 ~ 128.
- [2] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379 ~ 380.
- [3] 王新德. 帕金森病及帕金森综合症的诊断标准[J]. *中华神经精神科杂志*, 1985, 18(4): 255 ~ 256.
- [4] Kristensen B, Malm J, Nilsson TK, et al. Hyperhomocysteinemia and hypofibrinolysis in young adults with ischemic stroke[J]. *Stroke*, 1999, 30(5): 974 ~ 980.
- [5] Sasaki T, Watanabe M, Nagai Y, et al. Association of plasma homocysteine concentration with atherosclerotic carotid plaques and lacunar infarction[J]. *Stroke*, 2002, 33(6): 1 493 ~ 1 496.
- [6] Eikelboom JW, Hankey GJ, Anand SS, et al. Association between high homocyst(e)ine and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2000, 31(5): 1 069 ~ 1 075.
- [7] Tan NC, Venkatasubramanian N, Saw SM, et al. Hyperhomocyst(e)inemia and risk of ischemic stroke among young Asian adults [J]. *Stroke*, 2002, 33(8): 1 956 ~ 1 962.
- [8] Rogers JD, Sanchez Saffon A, Frol AB, et al. Elevated plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa: Association with vascular disease[J]. *Arch Neurol*, 2003, 60(1): 59 ~ 64.
- [9] Widner B, Leblhuber F, Frick B, et al. Moderate hyperhomocysteinemia and immune activation in Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm*, 2002, 109(12): 1 445 ~ 1 452.
- [10] McKay DL, Perrone G, Rasmussen H, et al. Multivitamin/Mineral supplementation improves plasma B-Vitamin status and homocysteine concentration in healthy older adults consuming a folate-fortified diet[J]. *J Nutr*, 2000, 130(12): 3 090 ~ 3 096.
- [11] Hackam DG, Peterson JG, 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 micromol/L [J]. *Am J Hypertens*, 2000, 13(1 Pt 1): 105 ~ 110.