

·论 著·

脑卒中患者颈动脉粥样斑块发生与Hcy水平的相关性

李载红,杨炳昂,钟文津,张洁

海南省人民医院超声医学科 海南 海口 510730

摘要:目的 探讨缺血性脑卒中患者颈动脉粥样斑块发生情况与血清同型半胱氨酸水平的相关性。方法 对缺血性脑卒中住院患者,应用彩色多普勒超声检测颈部血管内中膜厚度及斑块形成情况,并同期检测患者血清同型半胱氨酸浓度。结果 236例病例组患者中,183例检出颈动脉粥样硬化斑块,发生率为77.54%;260例对照组检出颈动脉粥样硬化斑块60例,发生率为23.07%,缺血性脑卒中组粥样硬化斑块发生率明显高于对照组($P<0.01$)。缺血性脑卒中患者平均血清同型半胱氨酸水平显著高于对照组($P<0.05$),且同型半胱氨酸水平与颈动脉粥样硬化的程度及硬化斑块的性质相关($P<0.05$)。结论 缺血性脑卒中患者颈动脉粥样硬化斑块发生与血清同型半胱氨酸水平之间有密切的相关性。

关键词:缺血性脑卒中;颈动脉粥样硬化;同型半胱氨酸

中图分类号:R743 文献标识码:A 文章编号:1009-9727(2014)8-975-04

Research on the relationship between carotid atherosclerosis and concentration of homocysteine in ischemic stroke patients

LI Zhai-hong YANG Bing-ang ZHANG Wen-jin, ZHANG Jie

Department Of Ultrasound, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, Hainan, P. R. China

Abstract:Objective To evaluate the relationship between carotid atherosclerosis and concentration of homocysteine in ischemic stroke patients. **Methods** Colour ultrasonic Doppler examination was used for examination of neck vascular intima-media thickness and plaque formation of carotid artery atherosclerosis and concentration of homocysteine in ischemic stroke patients and controls. The relationship between conditions of carotid artery atherosclerosis and the concentration of homocysteine was analyzed. **Results** Among 236 patients with the ischemic stroke, arteriosclerosis spots at the segment outside skull of carotid was observed in 183 cases (77.54%), while abnormality arteriosclerosis spots was noticed in 60 cases in the control group (23.07%), showing significant difference between the two groups ($P<0.01$). The average concentrations of homocysteine were significantly higher in ischemic stroke patients than that of the controls, and the levels of homocysteine was correlated with the degree and the stability of carotid artery atherosclerosis. **Conclusion** The high plasma level of homocysteine is strongly associated with carotid atherosclerosis in ischemic stroke patients.

Key words: Ischemic stroke; Carotid atherosclerosis; Homocysteine

脑卒中高的发病率、死亡率和致残率,给个人、家庭和社会造成沉重的经济负担和精神压力。越来越多的证据证明,缺血性脑卒中的发病与颈动脉粥样斑块发生关系密切^[1]。有研究认为血清同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)水平可能与动脉粥样硬化的程度相关,血清同型半胱氨酸浓度升高是动脉粥样硬化性血管疾病的一个新的独立危险因素,与脑梗死、心肌梗死、深静脉血栓及周围血管病的危险性密切相关^[2-4]。2009年1月~2011年6月,我们通过对236例缺血性脑卒中住院患者进行颈动脉超声检查,并同时检测血清同型半胱氨酸浓度变化,探讨缺血性脑卒中患者颈动脉粥样斑块发生情况与同型半胱氨酸水平的相关性。

1 对象与方法

1.1 对象 本研究入选病例均为广州市第十二人民医院神经内科2009年1月~2011年6月期间的236例

住院病人,男136例,女100例,平均年龄(62.57 ± 12.45)岁均被诊断为缺血性脑卒中。缺血性脑卒中诊断标准依照符合全国第四届脑血管病学术会议制定的缺血性脑卒中的诊断标准^[5]。所有入选患者入院前或入院后3d内行头颅CT或MRI检查证实诊断,所有病例均行颈动脉彩色多普勒超声检查、心电图、血糖和血脂检查,并记录性别、年龄、吸烟史、既往病史(包括高血压、糖尿病、高脂血症、心脏病及其他可能的疾病病史等)。排除上肢或下肢有一个部位截肢及上肢存在血管造瘘者。

选取同时期在广州市第十二人民医院体检中心体检的260例健康体检者作为对照组男143例,女117例,平均年龄(61.37 ± 13.54)岁。研究个体之间无血缘关系。排除标准同缺血性脑卒中组,两组性别、年龄比较差异有统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 血浆生化指标的测定 研究对象空腹 12h 采取静脉全血 5mL, 4h 内以 2500r·min⁻¹ 低温离心机离心 7min, 分离血浆, FBG、TG、CHO、LDL、HDL 采用酶法测定, BUN 采用速率法测定, APOA、APOB 和 CR 采用免疫比浊法进行测定, Hcy 采用酶联免疫吸附测定法(ELISA 法)进行测定。试剂盒由北京中生生物工程技术有限公司提供, 应用日本 Olympus AU600 型全自动生化分析仪进行测定。所有项目测定均带有质控血浆(以 Backman 定标液作为标准品), 批内与批间变异系数在 5% 以下。全部标本均由医院检验科生化室统一检测。

1.2.2 颈动脉彩超检查 采用美国飞利浦公司生产的 IU-22 彩色多普勒超声诊断仪, 探头频率 7~10 MHz。患者取仰卧位, 充分暴露颈前部, 颈后垫枕, 头后仰, 并偏向检查侧的对侧。探头沿胸锁乳突肌外缘纵、横扫查, 测量颈动脉内径, 内中膜厚度(IMT), 观察双侧颈动脉内膜表面是否光滑、管壁上是否有粥样硬化斑块存在, 记录斑块大小、形态、部位及回声类型。内中膜厚度: 颈动脉内中膜厚度是颈动脉粥样硬化的早期指征^[6], IMT 为管腔内膜交界面到中膜与外膜交界面之间的垂直距离, IMT<1.0mm 为正常; 1.0mm≤IMT≤1.2 mm 为内膜增厚; 局部隆起增厚向管腔内突起, IMT>1.2 mm 为内膜斑块形成。有无颈动脉粥样硬化斑块、斑块部位、斑块回声强度(根据超声回声特征分为强回声、等回声、低回声和混合回声)。斑块类型^[7]: 1) 低回声脂质型软斑块; 2) 强回声或伴声影的钙化型硬斑块; 3) 回声强弱不均的溃疡型混合斑块。强回声钙化型硬斑块属于稳定斑块, 软斑块和混合斑块属于不稳定斑块^[7]。

1.3 统计学分析 应用 SPSS12.0 软件建立数据库并对资料进行分析, 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料组间比较采用 χ^2 检验, 并对资料进行多因素 Logistic 回归分析, 检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 病例组与对照组的相关危险因素比较 与对照组相比, 病例组的收缩压、舒张压、是否吸烟、低密度脂蛋白、载脂蛋白 B、空腹血糖、血肌酐、同型半胱氨酸均显著高于对照组, 而高密度脂蛋白和 ABI 则显著地低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.01$); 而是否饮酒、总胆固醇、甘油三酯、载脂蛋白 A 和尿素氮的差异则无统计学意义($P>0.05$)

2.2 病例组与对照组的颈动脉超声结果比较 236 例病例组患者中检出 30 例 IMT 增厚, 183 例颈动脉粥样硬化斑块; 260 例对照组检出 16 例 IMT 增厚, 颈动脉粥样硬化斑块 60 例。183 例被检出有颈动脉粥样硬化斑块的患者中, 18 例为钙化性斑块, 165 例患者为不稳定性斑块, 其中 82 例为软斑块, 83 例为混合性斑块; 正常对照组 60 例被检出有颈动脉粥样硬化斑块的患者中, 23 例为钙化性斑块, 27 例为不稳定斑块, 其中 10 例为软斑块, 17 例为混合性斑块(见表 1)。与对照组比较, 差异有统计学意义(a: $\chi^2=6.323, P<0.05$. b: $\chi^2=146.853, P<0.01$. c: $\chi^2=184.788, P<0.01$ 。病例组 IMT 增厚发生率、颈动脉粥样硬化斑块发生率、不稳定斑块发生率与对照组比较差异均有统计学意义, 表明颈动脉粥样硬化尤其是不稳定斑块与缺血性脑卒中相关。

2.3 缺血性脑卒中组不同程度颈动脉粥样硬化与同

表 1 缺血性脑卒中的多变量 Logistic 回归分析
Table 1 Multivariate logistic regression analysis of ischemic stroke

相关因素 Related factors	变量 Variables	B	Wald	OR	95%CI	P 值 P value
高血压 Hypertension	X ₁	-0.149	0.217	0.869	0.437~1.705	0.657
CHO	X ₂	-0.724	3.673	0.518	0.242~1.039	0.065
TG	X ₃	0.137	0.778	1.145	0.843~1.557	0.375
HDL	X ₄	-0.239	0.191	0.823	0.284~2.186	0.671
LDL	X ₅	0.627	2.896	1.774	0.903~3.881	0.085
APOA	X ₆	0.167	0.392	0.845	0.507~1.426	0.539
APOB	X ₇	0.135	0.779	1.148	0.843~1.562	0.381
FPG	X ₈	0.135	2.803	1.145	0.972~1.347	0.092
BUN	X ₉	0.127	0.145	0.892	0.472~1.657	0.713
CR	X ₁₀	0.049	0.564	1.059	0.923~1.211	0.452
Hcy	X ₁₃	0.586	4.562	1.788	1.053~3.041	0.036*
饮酒 Drinking	X ₁₅	-0.259	0.337	0.767	0.315~1.854	0.093
吸烟 Smoking	X ₁₆	-0.287	0.605	0.746	0.358~1.543	0.431
颈动脉斑块 Carotid artery plaque	X ₁₇	2.135	36.127	1.118	1.056~1.238	0.000**

* $P<0.05$, ** $P<0.01$

型半胱氨酸水平的比较 30例缺血性脑卒中组患者颈动脉内膜增厚组同型半胱氨酸水平($\bar{x} \pm s$)与23例正常组比较,分别为(10.78±6.81), (8.45±5.40), 差异无统计学意义($t=1.347$, $P>0.05$); 183例颈动脉内膜斑块形成组同型半胱氨酸水平($\bar{x} \pm s$)明显高于增厚组, 分别为(13.89±5.68), (10.78±6.81), 差异有统计学意义($t=2.670$, $P<0.05$), 表明Hcy水平与颈动脉粥样硬化的程度有关。

2.4 缺血性脑卒中组不同性质颈动脉斑块与同型半胱氨酸水平的比较 165例缺血性脑卒中组患者颈动脉内膜不稳定斑块组同型半胱氨酸水平($\bar{x} \pm s$)与165例稳定斑块组比较, 不稳定斑块组血清同型半胱氨酸水平明显高于稳定斑块组, 分别为(15.27±7.49), (11.36±4.16), 差异有统计学意义($t=2.133$, $P<0.05$), 表明血清同型半胱氨酸水平与颈动脉粥样硬化斑块的性质有关。

以是否发生缺血性脑卒中为因变量, 自变量分别为空腹血糖、甘油三酯、血肌酐、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、载脂蛋白B、同型半胱氨酸水平以及是否高血压、吸烟、饮酒、颈动脉粥样硬化斑块, 进行变量Logistic回归分析, B值为该变量在Logistic方程中的系数。OR>1, 说明疾病的危险度因暴露而增加, 暴露与疾病之间“正”相关; OR<1说明疾病的危险度因暴露而减少, 暴露与疾病之间为“负”相关。重点分析同型半胱氨酸、颈动脉粥样硬化斑块, 其OR和OR95%CI分别是1.778(1.053~3.041), 1.118(1.056~1.238)。结果提示: 同型半胱氨酸、颈动脉粥样硬化斑块可以作为临床预测缺血性脑卒中的指标。

3 讨论

动脉粥样硬化性血管疾病是导致缺血性脑卒中的主要原因, 其常常导致颅内或颅外动脉和穿支动脉闭塞或严重狭窄。其机制可能是动脉内膜损伤或形成溃疡后, 胆固醇通过细胞间隙进入内皮下层并滞留在内膜下层, 血管壁的脂肪透明变性, 导致纤维增生形成, 动脉壁变得厚薄不均, 加上血小板聚集, 纤维素粘附、沉着, 形成动脉粥样硬化斑块, 动脉粥样硬化斑块的碎片脱落造成远端动脉闭塞, 导致缺血性脑卒中的发生和发展^[8]。

流行病学证据表明颈动脉内膜厚度是反映颈动脉粥样硬化疾病的早期指征。增厚的颈动脉内膜-中膜厚度对预测死亡原因前两位的冠心病和脑卒中具有很大的价值, 颈动脉内膜-中膜厚度每增加0.15 mm, 发生缺血性脑卒中的危险性就增加69%^[9]。本研究中我们发现发现中至重度颈动脉狭窄与脑卒中密切相关, 血管狭窄程度越严重, 颈动脉粥样硬化越厚,

斑块越不稳定, 发生卒中的风险就越高。临床上早期发现动脉粥样硬化并采取治疗, 可减缓甚至逆转其进一步发展。彩色多普勒超声由于其具有无创、便宜、敏感、操作简单以及可动态观察颈动脉粥样硬化的发生和对颈动脉管腔狭窄程度的有效判定等特性, 彩色多普勒超声测量颈动脉内膜-中膜厚度已经广泛应用于各种心血管病危险的二级预防。临床上通过彩色多普勒超声检查颈动脉内膜-中膜厚度, 早期对高危患者进行干预, 从而预防缺血性脑卒中的发生。

同型半胱氨酸是一种含硫氨基酸, 是蛋氨酸和半胱氨酸的重要中间代谢产物, 同型半胱氨酸是颈动脉重度狭窄血栓形成的重要危险因素之一, 同型半胱氨酸水平升高可增高缺血性脑卒中的发病风险^[10], 高同型半胱氨酸血症与缺血性脑卒中有密切关系, 也是缺血性脑卒中的一项独立危险因素。本研究单因素分析结合血清同型半胱氨酸水平检测及颈部血管彩超检查发现缺血性脑卒中患者同型半胱氨酸水平明显高于正常对照者, 且同型半胱氨酸水平与颈动脉粥样硬化斑块的稳定性和颈动脉粥样硬化的程度相关, Logistic回归分析显示其危险度是1.788, 由此推测同型半胱氨酸水平升高可能促使颈动脉粥样硬化斑块的形成, 从而证实了同型半胱氨酸水平升高是颈动脉粥样硬化斑块的危险因素。高同型半胱氨酸可能通过促进颈动脉粥样硬化斑块的形成, 间接增加缺血性脑卒中发生的风险, 从而导致缺血性脑卒中的发生。但其确切的发病机制尚未阐明, 主要与内皮损伤、炎症反应、脂质渗入沉积、血管平滑肌细胞的增殖和迁移有关^[11-13]。

综上所述, 在缺血性脑卒中患者, 颈动脉粥样硬化与同型半胱氨酸水平有密切的相关性。临床上可将同型半胱氨酸作为重要检测指标, 早期发现高同型半胱氨酸并及时给与针对高同型半胱氨酸的药物如叶酸等干预对减轻或延缓高同型半胱氨酸所致的动脉损伤乃至预防缺血性脑卒中的发生均具有重要意义。

参考文献

- [1] Wang K, Zhao JW, Jiang GM, et al. Correlation of atherosclerotic renal artery stenosis with extracranial carotid and intracranial cerebral arteries atherosclerosis in patients with ischemic stroke[J]. Blood Press. 2013, 22(5): 312~316.
- [2] Vrentzos G, Papadakis JA, Malliaraki N, et al. Association of serum total homocysteine with the extent of ischemic heart disease in a Mediterranean cohort[J]. Angiology, 2004, 55(5): 517~524.
- [3] Tehlivets O. Homocysteine as a risk factor for atherosclerosis: is its conversion to s-adenosyl-L-homocysteine the key to deregulated lipid metabolism? [J]. J Lipids. 2011, 2011: 702853. doi: 10.1155/2011/ (下转第989页)

细菌毒素、焦痂中变性胶原等)均可对体内T淋巴细胞—巨噬细胞轴造成影响,使其产生 γ -IFN,进而导致单核—巨噬细胞系统的激活,导致新喋呤水平出现升高。脓毒血症患者的血清新喋呤水平出现明显升高,可能是由于创伤后感染引起 γ -IFN释放,进而促使巨噬细胞产生大量的新喋呤;同时,体内多种其他因素也可以引起新喋呤的释放,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)以及脂多糖(LPS)和IL-2等。临床上,创伤早期新喋呤的合成和释放大多主要是由于急性组织损伤后同种抗原相互作用引起,新喋呤的显著和持续升高与脓毒症以及脓毒性休克的发生与发展具有密切的相关性。崔巍等^[8]研究了60例危重患者血清新喋呤的改变情况,从而探讨其与MODS以及感染严重程度的主要关系。研究表明,危重患者的血清新喋呤水平明显高于对照组的正常水平,其中脓毒症患者的血清新喋呤水平明显高于非脓毒症患者,这主要是由于与非脓毒症患者相比,脓毒症患者体内单核—巨噬细胞激活显著,患者机体全身炎症反应比较剧烈。

目前,越来越多的研究开始关注多个生物标记物对脓毒血症预后的共同评价,蒋贤高等曾收集72例脓毒血症休克患者第一天发病的促炎及抗炎细胞因子(包括IL-1 β 、IL-6、IL-10、TNF- α)、前3d乳酸、降钙素原与脑利钠肽及APACHE II评分^[9]。研究表明通过观察乳酸水平升高可以较有效地预测28d病死率,但BNP(心房利钠肽)水平仅预测2~3d的死亡。通过观察,同时出现降钙素原与乳酸升高的患者死亡率为87.6%,因此,观察入院2d内乳酸和降钙素原的升高趋势对预测死亡更具有临床价值。可见,综合利用降

钙素原、新喋呤与乳酸进行临床评价,可以提高预测的敏感性。

参考文献

- [1] Robinson K, Kruger P, Prins J, et al. The metabolic syndrome in critical ill patients[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2011, 25(5): 835-845.
- [2] Lehvy M M, Fink M P, Marshall J C, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference[J]. Crit Care Med, 2003, 31:1250.
- [3] Suarez-Santamaria M, Santolaria F, Perez-Ramirez A. Prognostic value of inflammatory markers(notably cytokines and procalcitonin), nutritional assessment, and organ function in patients with sepsis[J]. Eur Cytokine Netw, 2010, 21(1):19.
- [4] Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Braun GG, et al. Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis[J]. J Crit Care, 2011, 39: 195.
- [5] Mehta P D, Patarick B A, Dalton A J, et al. Increased serum neopterin levels in adults with Donm syndrome [J]. J Neuroimmunol, 2005, 164(2): A129-33.
- [6] Andert SE, Griesmacher A, Zuckermann A, et al. Neopterin release from human endothelial cells is triggered by interferon- γ [J]. Clin Exp Immunol, 1992, 88(3):555-558.
- [7] Bevilacqua M. Endothelial leukocyte adhesion molecules[J]. Annu Rev Immunol, 1993, 11:767-804.
- [8] 崔巍, 李丹阳, 王懿娜, 等. 脓毒症患者血清新喋呤改变及其意义[J]. 中华急诊医学杂志, 2001, 10(4):238-240.
- [9] 蒋贤高, 汪晓波, 王仁数. 脓毒血症患者监测血清降钙素原、C反应蛋白的临床意义[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2009, 8(5):429-431.

收稿日期:2014-02-12 编辑:谢永慧

(上接第977页)

702853.

- [4] Unal E, Mungan S, Bilen S, et al. The effects of lipoprotein(a) and homocysteine on prognosis and risk factors in acute ischemic stroke[J]. Int J Neurosci. 2013 Mar 11. [Epub ahead of print]
- [5] 王新德. 各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6):379-380.
- [6] Cui R, Iso H, Yamagishi K, et al. High serum total cholesterol levels is a risk factor of ischemic stroke for general Japanese population: The JPHC study[J]. Atherosclerosis, 2012, 221(2):565-569.
- [7] Woodward M, Lowe G D, Campbell D J. Associations of inflammatory and hemostatic variables with the risk of recurrent stroke[J]. Stroke, 2005, 36(10): 2143-2147.
- [8] King A, Shipley M, Markus H; ACES Investigators. The effect of medical treatments on stroke risk in asymptomatic carotid stenosis[J]. Stroke, 2013, 44(2):542-546.
- [9] Asgeirsdottir L P, Agnarsson U, Jonsson G S. Lower extremity blood

flow in healthy men: effect of smoking, cholesterol, and physical activity—a Doppler study[J]. Angiology. 2001, 52(7):437-445.

- [10] Kalita J, Kumar G, Bansal V, et al. Relationship of homocysteine with other risk factors and outcome of ischemic stroke[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2009, 111(4): 364-367.
- [11] Zhang D, Chen Y, Xie X, et al. Homocysteine activates vascular smooth muscle cells by DNA demethylation of platelet-derived growth factor in endothelial cells[J]. J Mol Cell Cardiol. 2012 Oct;53(4):487-496
- [12] Kim OJ, Hong SH, Oh SH, et al. Association between VEGF polymorphisms and homocysteine levels in patients with ischemic stroke and silent brain infarction[J]. Stroke. 2011, 42(9):2393-2402.
- [13] Sen S, Reddy PL, Grewal RP, et al. Hyperhomocysteinemia is Associated with Aortic Atheroma Progression in Stroke/TIA Patients[J]. Front Neurol. 2010, 26:1:131.

收稿日期:2014-03-24 编辑:崔宜庆