

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.29.020
文章编号: 1005-8982 (2018) 29-0103-05

急性脑卒中患者血浆 Hcy 与脑白质疏松、PSCAD 的相关性分析

王璐¹, 王国玉¹, 李伟¹, 王义围¹, 王浩宇², 王静静³

(承德医学院附属医院 1. 老年病科, 2. 放射科, 河北 承德 067000; 3. 中国人民解放军二六六医院 超声科, 河北 承德 067000)

摘要: 目的 探讨急性脑卒中患者血浆同型半胱氨酸 (Hcy) 与脑白质疏松、卒中后焦虑抑郁共病 (PSCAD) 的关系。**方法** 回顾性分析 270 例急性脑卒中患者临床资料, 按照脑白质疏松 (LA) 严重程度分为轻度 LA 组和中重度 LA 组, 按照是否存在 PSCAD 状态分为 PSCAD 组和非 PSCAD 组, 所有患者均于入院后第 2 天抽取肘静脉血检测血浆 Hcy 水平, 分析血浆 Hcy 水平与 LA、PSCAD 的关系。**结果** 中重度 LA 组患者年龄、高血压、吸烟、中重度梗死及血浆 Hcy 水平高于轻度 LA 组 ($P < 0.05$), PSCAD 组高血压、饮酒、基底节区和额叶区梗死、中重度梗死及血浆 Hcy 水平高于非 PSCAD 组 ($P < 0.05$); 年龄、高血压及血浆 Hcy 水平是中重度 LA 的独立危险因素 ($P < 0.05$), 饮酒、血浆 Hcy 水平是 PSCAD 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。血浆 Hcy 水平与 LA、PSCAD 呈正相关 ($P < 0.05$)。**结论** 通过检测血浆 Hcy 水平能够在一定程度上反应 LA 病情和焦虑抑郁程度, 为临床治疗和预后监测提供依据。

关键词: 急性脑卒中; 同型半胱氨酸; 脑白质疏松; 焦虑抑郁共病

中图分类号: R743.3

文献标识码: A

Relation between plasma Hcy with leukoaraiosis and PSCAD in acute stroke patients

Lu Wang¹, Guo-yu Wang¹, Wei Li¹, Yi-wei Wang¹, Hao-yu Wang², Jing-jing Wang³

(1. Department of Geriatrics, 2. Department of Radiology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei 067000, China; 3. Department of Ultrasonography, 266 Hospital of Chinese PLA, Chengde, Hebei 067000, China)

Abstract: Objective To explore the relations of plasma homocysteine (Hcy) level with leukoaraiosis and post-stroke comorbid anxiety and depression (PSCAD) in acute stroke patients. **Methods** The clinical data of 270 cases of acute stroke patients were retrospective analyzed. According to the leukoaraiosis severity (LA) they were divided into a mild LA group and a moderate and severe LA group. According to the PSCAD status they were divided into a PSCAD group and a non-PSCAD group. Elbow vein blood was extracted in all patients on the 2nd day after admission for detection of plasma Hcy level, and the relationships of plasma Hcy level with LA and PSCAD were analyzed. **Results** The age was older, the hypertension ratio, the smoking ratio, the rate of moderate and severe infarction and the plasma Hcy level were significantly higher in the moderate and severe LA group compared to the mild LA group ($P < 0.05$). The hypertension ratio, drinking ratio, the rate of basal ganglia and frontal lobe infarction, the rate of moderate and severe infarction and the plasma Hcy level in the PSCAD group were significantly higher

than those in the non-PSCAD group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that age, hypertension and plasma Hcy level were the independent risk factors for moderate and severe LA ($P < 0.05$); drinking and plasma Hcy level were the independent risk factors for PSCAD ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that plasma Hcy level was positively correlated with the severity of LA and the degree of anxiety and depression ($P < 0.05$). **Conclusions** Plasma Hcy level is positively correlated with the severity of LA and the degree of anxiety and depression.

Keywords: acute stroke; homocysteine; leukoaraiosis; comorbid anxiety and depression

卒中后焦虑抑郁共病 (post stroke comorbid anxiety and depression, PSCAD) 是卒中中常见并发症之一, 对患者生活质量造成严重影响, 部分患者甚至出现自杀倾向^[1]。PSCAD 与中枢神经递质异常有关, 脑血管病变引起的血管内皮细胞毒性作用能够导致神经递质代谢障碍, 进而诱发 PSCAD^[2-3]。PSCAD 与脑白质疏松 (Leukoaraiosis, LA) 同属于脑血管病, 动脉粥样硬化可能是其共同的病理基础^[4]。同型半胱氨酸 (Homocysteine, Hcy) 是蛋氨酸分解产物, 国外研究中证实 Hcy 升高不仅能够诱发脑血管病, 还可以通过毒性作用引起神经递质代谢障碍^[5]。本研究回顾性分析承德医学院附属医院收治的急性脑卒中患者影像学 and 临床资料, 旨在探讨血浆 Hcy 与 LA、PSCAD 的相关性及临床意义, 现将研究成果总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 6 月 -2016 年 6 月于承德医学院附属医院收治的 270 例急性脑卒中患者。其中, 男性 173 例, 女性 97 例; 年龄 54 ~ 85 岁, 平均 (68.5 ± 8.2) 岁; 缺血性脑卒中 206 例, 出血性脑卒中 64 例。按照 LA 严重程度分为轻度 LA 组和中重度 LA 组, 分别为 181 例和 89 例, 按照是否存在 PSCAD 状态分为 PSCAD 组和非 PSCAD 组, 分别为 93 例和 177 例。纳入标准: ①符合全国脑血管病学术会议制定的脑血管病诊断标准, 并经头部 CT 和 / 或 MRI 诊断证实^[6]; ②焦虑、抑郁状态符合第三版中国精神障碍分类与诊断标准 (Chinese classification of mental disorders-3, CCMD-3) 和第十版国际精神疾病分类 (international classification of diseases-10, ICD-10) 诊断标准^[7-8]; ③首次发病, 发病至入院时间 ≤ 7 d。排除标准: ①脑血管畸形、脑部肿瘤、中枢神经系统感染、脑外伤或其他颅内疾病; ②精神障碍疾病史或家族史、严重认知障碍; ③心、肺疾病或肝、肾功能不全者; ④合并甲状腺功能不全、银屑病及严重贫血等影响血浆 Hcy 水平的疾病; ⑤近半年内服用利尿药、维生素 B 及抗

癫痫药等影响血浆 Hcy 水平的药物。本研究方案经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 笔者对患者临床资料进行收集、整理, 包括患者性别、年龄、既往用药史、吸烟史、饮酒史、既往病史、血糖及血脂水平等。

1.2.2 血浆 Hcy 检测 所有患者均于入院后第 2 天清晨, 于空腹时抽取患者肘静脉血 5 ml, 分离血浆, 采用荧光偏振免疫法检测血浆 Hcy 水平, 选择 TDX 型荧光免疫快速血药浓度测定仪 (美国雅培公司) 进行检测。

1.2.3 影像学检查 选取 3.0T 磁共振成像系统 (德国西门子公司) 进行检测, 并选择 T₂ 液体衰减反转回复序列 (fluidattenuated inversion recovery, FLAIR) 和 T₂ 加权成像序列。参考 Fazekas 评分标准对 LA 进行分级评价, 0 级: 未见白质异常, 1 级: 出现点状白质异常, 2 级: 可见融合的病灶, 3 级: 出现大片融合的弥漫性异常信号。其中 0 和 1 级代表轻度 LA, 2 和 3 级代表严重 LA^[9]。为了确保诊断的一致性, 由本院影像科 2 位经验丰富的医生共同阅片。

1.2.4 量表评价 所有患者入院时由专业医师进行量表测定, 为了避免疲劳、紧张、恐慌或生物节律对情绪的影响, 检查均于 13:00 ~ 16:00 时进行, 量表测定于入院后 3 周内完成。参考 CCMD-3、ICD-10 的相关标准, 以汉密尔顿抑郁量表 ≥ 17 分、汉密尔顿焦虑量表 ≥ 14 分作为 PSCAD 的诊断标准^[7-8]。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 13.0 统计学软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, 相关分析采用 Spearman 法, 影响因素的分析采用多因素 Logistic 回归模型, 引入变量检验水准 $\alpha = 0.05$, 提出变量检验水准 $\alpha = 0.10$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 轻度 LA 组和中重度 LA 组临床资料比较

两组年龄、高血压、吸烟、中重度梗死及 Hcy 水平比较,

差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 以 LA 作为因变量, 年龄、高血压、吸烟及血浆 Hcy 水平作为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: 年龄、高血压及 Hcy 水平是中重度 LA 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 1 和 2。

2.2 PSCAD 组和非 PSCAD 组临床资料比较

两组高血压、饮酒、基底节区梗死、额叶区梗死、中重度梗死及 Hcy 水平比较, 差异有统计学意义

($P < 0.05$); 以 PSCAD 作为因变量, 高血压、饮酒及血浆 Hcy 水平作为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: 饮酒、血浆 Hcy 水平是 PSCAD 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3 和 4。

2.3 患者血浆 Hcy 水平与 LA、PSCAD 的相关性

患者血浆 Hcy 水平与 LA、PSCAD 呈正相关 ($r = 0.775$ 和 0.757 , $P = 0.000$)。见附图。

表 1 轻度 LA 组和中重度 LA 组患者临床资料比较

组别	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	男/女/例	高血压例 (%)	糖尿病例 (%)	高血脂例 (%)	吸烟例 (%)	饮酒例 (%)	脑出血例 (%)	脑缺血例 (%)
轻度 LA 组 ($n = 181$)	67.7 \pm 7.2	113/68	123 (68.0)	45 (24.9)	85 (47.0)	71 (39.2)	47 (26.0)	44 (24.3)	139 (76.8)
中重度 LA 组 ($n = 89$)	75.4 \pm 9.5	60/29	79 (88.8)	27 (30.3)	37 (41.6)	56 (62.9)	31 (34.8)	20 (22.5)	67 (75.3)
t/χ^2 值	7.408	0.644	13.710	0.915	0.699	13.446	2.282	0.111	0.076
P 值	0.000	0.422	0.000	0.339	0.403	0.000	0.131	0.739	0.783

组别	基底节区梗死例 (%)	顶枕叶区梗死例 (%)	额叶区梗死例 (%)	其他梗死部位例 (%)	轻度梗死例 (%)	中重度梗死例 (%)	抗凝治疗例 (%)	Hcy/ ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)
轻度 LA 组 ($n = 181$)	54 (29.8)	50 (27.6)	58 (32.0)	18 (9.9)	106 (58.6)	65 (35.9)	11 (6.1)	11.37 \pm 1.18
中重度 LA 组 ($n = 89$)	27 (30.3)	28 (31.5)	26 (29.2)	9 (10.1)	47 (52.8)	52 (58.4)	3 (3.4)	14.49 \pm 2.04
t/χ^2 值	0.007	0.427	0.223	0.002	0.805	12.317	0.889	15.885
P 值	0.932	0.513	0.637	0.966	0.370	0.000	0.346	0.000

表 2 LA 危险因素的多因素 Logistic 回归分析

因素	b	S_b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95%CI	
						下限	上限
年龄	3.121	1.006	12.018	0.001	5.920	1.362	11.322
高血压	2.001	0.423	10.193	0.010	2.265	1.185	4.419
Hcy 水平	1.032	0.334	5.140	0.024	2.227	1.247	2.374

表 3 PSCAD 组和非 PSCAD 组临床资料比较

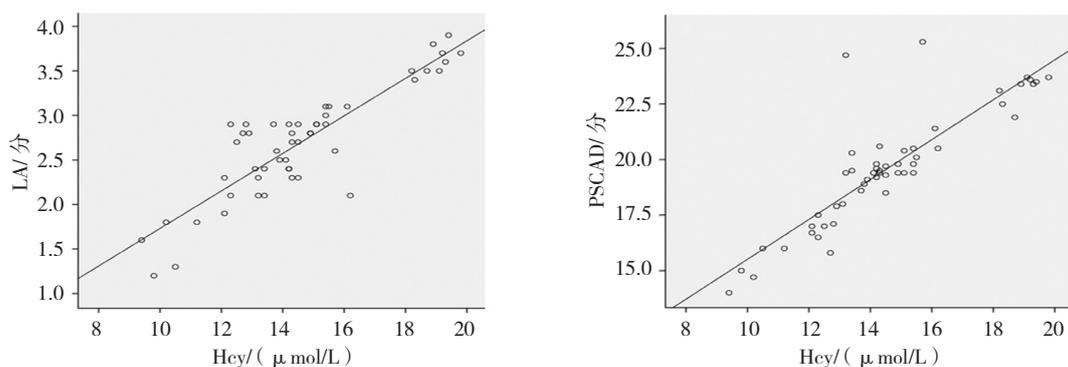
组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	男/女/例	高血压例 (%)	糖尿病例 (%)	高血脂例 (%)	吸烟例 (%)	饮酒例 (%)	脑出血例 (%)	脑缺血例 (%)
PSCAD 组 ($n = 93$)	70.2 \pm 6.8	57/36	84 (90.3)	28 (30.1)	40 (43.0)	41 (44.1)	36 (38.7)	23 (24.7)	72 (77.4)
非 PSCAD 组 ($n = 177$)	70.3 \pm 7.1	116/61	118 (66.7)	44 (24.9)	82 (46.3)	86 (48.6)	42 (23.7)	41 (23.2)	134 (75.7)
t/χ^2 值	0.112	0.478	18.107	0.859	0.271	0.496	6.660	0.083	0.099
P 值	0.456	0.490	0.000	0.354	0.603	0.481	0.010	0.774	0.753

续表 3

组别	基底节区梗死 例 (%)	顶枕叶区梗死 例 (%)	额叶区梗死 例 (%)	其他梗死部位 例 (%)	轻度梗死 例 (%)	中重度梗死 例 (%)	抗凝治疗 例 (%)	Hcy 水平/($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)
PSCAD 组 ($n=93$)	45 (48.4)	29 (31.2)	47 (50.5)	11 (11.8)	50 (53.8)	65 (69.9)	5 (5.4)	15.39 \pm 2.36
非 PSCAD 组 ($n=177$)	36 (20.3)	49 (27.7)	37 (20.9)	16 (9.4)	103 (58.2)	52 (29.4)	9 (5.1)	10.83 \pm 1.03
t/χ^2 值	14.373	0.363	24.980	0.527	0.487	40.752	0.011	22.045
P 值	0.000	0.547	0.000	0.468	0.485	0.000	0.918	0.000

表 4 PSCAD 危险因素的多因素 Logistic 回归分析

因素	b	S_b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95%CI	
						下限	上限
饮酒	2.163	0.968	11.739	0.002	5.920	1.916	14.557
Hcy 水平	1.324	0.667	4.471	0.038	3.139	1.007	9.771



附图 Hcy 与 LA、PSCAD 的相关性

3 讨论

脑白质是连接神经轴突和大脑皮层的主要结构和功能体系,脑白质发生病变能够影响神经与大脑皮层的连接功能,中断各功能区联络,引起神经功能障碍^[10-11]。研究证实,LA 与脑血管病变密切相关,多种血管病变的危险因素共同作用可引起白质缺血、髓鞘脱失及胶质增生等,从而引起痴呆、情感障碍及焦虑抑郁等神经心理缺陷^[12]。Hcy 是甲硫氨酸的代谢产物,正常情况下,体内 Hcy 保持相对稳定并维持含硫氨基酸的平衡。机体 Hcy 代谢障碍时会出现 Hcy 蓄积,诱发脑血管病或引起神经递质代谢障碍。ZHANG 等^[13]证实血浆 Hcy 水平与动脉粥样硬化性脑梗死密切相关,高 Hcy 可加速低密度脂蛋白的过氧化,抑制血管扩张活性物质一氧化氮的形成。LIU 等^[14]报道称 Hcy 升高能够激活血管内皮细胞凋亡途径,引起内皮细胞损伤或凋亡。近年来有研究显示 Hcy 与神经毒性作用有关,高 Hcy 水平升高能够氧化产生自由基,抑制谷

胱甘肽氧化酶的活性,引起神经细胞代谢障碍^[15]。国外一项研究显示, Hcy 能够激活炎症反应,其释放的细胞因子如 TNF- α 、IL-1 β 等会作为神经递质参与神经-内分泌-免疫系统中,而该系统在卒中后焦虑、抑郁的发病过程中发挥重要作用^[16]。

本研究显示血浆 Hcy 水平升高是中重度 LA 的独立危险因素。TIAN 等^[17]报道称血浆 Hcy 水平升高能够诱导细胞黏附分子-1 表达上调,对血管内皮细胞的完整性造成破坏,说明高血浆 Hcy 引起的脑血管病可能与血管内皮细胞受损有关。DUAN 等^[18]也证实血浆 Hcy 水平是导致 LA 的独立危险因素。目前认为 Hcy 水平增高对内皮细胞损伤会引起血管壁结构变化,导致微小动脉狭窄或闭塞,进而诱发出血或缺血性脑血管病。本研究结果显示血浆 Hcy 水平与 LA 严重程度呈正相关,提示 Hcy 水平升高可能是导致 LA 的诱因之一。血浆 Hcy 水平升高会作用于内皮细胞,导致脑小动脉发生收缩,血管持续收缩和血流低灌注可使脑白质慢性缺血,最终发生 LA^[19]。

焦虑、抑郁状态与中枢神经递质功能异常有关,有报道称脑血管病变与焦虑、抑郁状态有关,然而关于其作用机制依然不明确^[20]。本研究显示血浆 Hcy 水平是 PSCAD 的独立危险因素。ZHOU 等^[21]报道称血浆 Hcy 水平升高会影响甲硫氨酸的正常代谢,并负反馈抑制单胺类神经递质释放,PSCAD 发生与单胺类神经递质减少有关。另外 Hcy 直接毒性作用可能也是导致 PSCAD 的原因之一。KAROLCZAK 等^[22]称 Hcy 作用于大脑边缘系统的 N-甲基-D 天门冬氨酸受体,引起兴奋性神经毒性作用并直接损伤神经元细胞,从而引起焦虑、抑郁等情绪。本研究显示血浆 Hcy 水平与焦虑抑郁程度呈正相关,说明血浆 Hcy 水平与 PSCAD 有关。田杰等^[23]发现合并高 Hcy 水平的卒中患者出现 PSCAD 的风险升高。

综上所述,通过检测血浆 Hcy 水平能够在一定程度上反应 LA 病情和焦虑抑郁程度,并为临床治疗和预后监测提供依据。

参 考 文 献:

- [1] CUMMING T B, BLOMSTRAND C, SKOOG I, et al. The high prevalence of anxiety disorders after stroke[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2016, 24(2): 154-160.
- [2] 努尔比亚·买买提明, 钟雯雯, 陈俊逾. 中西医结合加情志调摄法对卒中后焦虑抑郁共病患者 SAS、SDS 评分的改善作用[J]. *中国社区医师*, 2016, 32(25): 110-111.
- [3] 赵彦慧. 坚强个性培养联合疏肝解郁胶囊治疗卒中后焦虑抑郁共病 43 例[J]. *中国药业*, 2015, 34(20): 113-114.
- [4] CHEN Y, WANG C, LIANG H, et al. Resting-state functional magnetic resonance imaging in patients with leukoaraiosis-associated subcortical vascular cognitive impairment: a cross-sectional study[J]. *Neurol Res*, 2016, 38(6): 510-517.
- [5] SONODA M, SHOJI T, KUWAMURA Y, et al. Plasma homocysteine and cerebral small vessel disease as possible mediators between kidney and cognitive functions in patients with diabetes mellitus[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4382.
- [6] 王薇薇, 王新德. 第六届全国脑血管病学术会议纪要[J]. *中华神经科杂志*, 2004, 37(4): 346-348.
- [7] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. *中华精神科杂志*, 2001, 34(3): 184-188.
- [8] NORLIN BAGGE E, ESBJÖRNSSON E, SUNNERHAGEN K S, et al. Cognitive screening and behavioural observation of functional ability in patients with multiple episode schizophrenia: an exploratory study[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(6): e014783.
- [9] CHENG R, QI H, LIU Y, et al. Abnormal amplitude of low-frequency fluctuations and functional connectivity of resting-state functional magnetic resonance imaging in patients with leukoaraiosis[J]. *Brain Behav*, 2017, 7(6): DOI: 10.4172/Neuropsychiatry.1000159.
- [10] KIM G M, PARK K Y, AVERY R, et al. Extensive leukoaraiosis is associated with high early risk of recurrence after ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2014, 45(2): 479-485.
- [11] AVET J, PICHOT V, BARTHÉLÉMY J C, et al. Leukoaraiosis and ambulatory blood pressure load in a healthy elderly cohort study: The PROOF study[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 172(1): 59-63.
- [12] ROST N S, SADAGHIANI S, BIFFI A, et al. Setting a gold standard for quantification of leukoaraiosis burden in patients with ischemic stroke: the atherosclerosis risk in communities study[J]. *J Neurosci Methods*, 2014, 221: 196-201.
- [13] ZHANG W, ZHANG X. Correlation between the youth cerebral infarction in different TOAST classifications and high homocysteine[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(1): 39-42.
- [14] LIU S, SUN Z, CHU P, et al. EGCG protects against homocysteine-induced human umbilical vein endothelial cells apoptosis by modulating mitochondrial-dependent apoptotic signaling and PI3K/Akt/eNOS signaling pathways[J]. *Apoptosis*, 2017, 22(5): 672-680.
- [15] PANG X, SI J, XU S, et al. Simvastatin inhibits homocysteine-induced CRP generation via interfering with the ROS-p38/ERK1/2 signal pathway in rat vascular smooth muscle cells[J]. *Vascul Pharmacol*, 2017, 88(1): 42-47.
- [16] CHEN H, CHEN X, HONG X, et al. Maternal exposure to ambient PM2.5 exaggerates fetal cardiovascular maldevelopment induced by homocysteine in rats[J]. *Environ Toxicol*, 2017, 32(3): 877-889.
- [17] TIAN X, ZHAO L, SONG X, et al. HSP27 inhibits homocysteine-induced endothelial apoptosis by modulation of ros production and mitochondrial caspase-dependent apoptotic pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016(1): DOI: 10.1155/2016/4847874.
- [18] DUAN S, ZHANG S, LI L, et al. Carotid artery intima-media thickness associated with prognosis of intracranial branch atheromatous disease[J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(4): 361-367.
- [19] XU S, ZHAO Y, JIN C, et al. PKC/NADPH oxidase are involved in the protective effect of pioglitazone in high homocysteine-induced paracrine dysfunction in endothelial progenitor cells[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(3): 1037-1048.
- [20] TURI E, CONLEY Y, STANFILL A G. A literature review of psychosocial comorbidities related to working capacity after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurosci Nurs*, 2017, 49(3): 179-184.
- [21] ZHOU Z, TREVISI E, LUCHINI D N, et al. Differences in liver functionality indexes in peripartur dairy cows fed rumen-protected methionine or choline are associated with performance, oxidative stress status, and plasma amino acid profiles[J]. *J Dairy Sci*, 2017, 100(8): 6720-6732.
- [22] KAROLCZAK K, PIENIAZEK A, WATALA C. Inhibition of glutamate receptors reduces the homocysteine-induced whole blood platelet aggregation but does not affect superoxide anion generation or platelet membrane fluidization[J]. *Platelets*, 2017, 28(1): 90-98.
- [23] 田杰, 卢建刚, 曾秋蓉, 等. 同型半胱氨酸和颈动脉内膜中层厚度与老年冠心病严重程度的相关性[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 15(03): 266-269.

(李科 编辑)