

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.03.014

文章编号: 1005-8982(2016)03-0068-04

临床论著

血清同型半胱氨酸对冠状动脉粥样硬化性 心脏病患者脑卒中发病的影响

洪诸权¹, 康建翼², 潘莹¹

(福建医科大学附属泉州第一医院 1.神经内科, 2.内分泌科, 福建 泉州 362000)

摘要:目的 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)水平对冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)患者脑卒中发病的影响,为临床研究提供参考依据。**方法** 回顾性收集 130 例冠心病合并脑卒中的患者作为观察组,同期纳入 145 例仅有冠心病的患者作为对照组。抽取空腹肘正中静脉血 2 ml 检测血清 Hcy,分析血清 Hcy 水平对冠心病患者脑卒中发病的影响。**结果** 观察组糖尿病史、高血压病史、吸烟史、体重指数 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 、冠心病年限患者多于对照组,Hcy 及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素分析显示,糖尿病史、高血压病史、吸烟史、Hcy 及 LDL-C 水平增高是冠心病患者脑卒中发生的高危因素($P < 0.05$)。冠心病患者中 Hcy 四分位水平最高组($> 15.77 \mu\text{g/ml}$)发生脑卒中的风险是最低组($< 10.33 \mu\text{g/ml}$)的 1.84 倍($P = 0.024$),校正相关危险因素后,发生风险仍存在,OR 为 1.74 倍($P = 0.045$)。**结论** 血清 Hcy 水平升高是冠心病患者脑卒中发生的高危因素,且随血清 Hcy 水平升高其发生风险进一步增加。

关键词: 冠状动脉粥样硬化性心脏病;脑卒中;同型半胱氨酸

中图分类号: R541.4;R743.3

文献标识码: A

Association of serum homocysteine level with stroke in patients with coronary heart disease

Zhu-quan Hong¹, Jian-yi Kang², Ying Pan¹

(1. Department of Neurology, 2. Department of Endocrinology, Quanzhou First Hospital
Affiliated to Fujian Medical University, Quanzhou, Fujian 362000, China)

Abstract: Objective To study the association of serum homocysteine (Hcy) level with stroke in coronary heart disease patients. **Methods** In this study, 130 patients with coronary heart disease and stroke were included as observation group, and 145 patients with coronary heart disease were included as control group. The serum Hcy level was detected and its association with stroke in coronary heart disease patients was analyzed. **Results** The diabetes history, hypertension history, smoking history, $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$, years of coronary heart disease, Hcy level and LDL-C level in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that diabetes history, hypertension history, smoking history, increased Hcy and LDL-C levels were the risk factors of cerebral stroke in the patients with coronary heart disease ($P < 0.05$). The subjects with Hcy level in the highest quartile ($> 15.77 \mu\text{g/ml}$) had 84% higher risk to develop stroke compared with those whose Hcy level was within the lowest quartile ($< 10.33 \mu\text{g/ml}$) with significant difference ($P = 0.024$); even after correction of the related risk factors, the risk rate was 74% higher ($P = 0.045$). **Conclusions** Elevated serum Hcy level is the high risk factor of cerebral stroke in patients with coronary heart disease. With the elevation of serum Hcy level, the risk further increases.

Keywords: coronary heart disease; stroke; homocysteine

收稿日期: 2015-10-21

随着人口老龄化的日益加重,机体自身动脉血管壁增厚、顺应性降低,脑卒中的发生率越来越高,我国脑卒中的发病率仍以每年 8.7% 的速度上升^[1]。研究证实,血清同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)是脑卒中发生的独立危险因素^[2]。但多数研究的对象为健康人群,对冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)患者的相关研究尚少。在该背景下,本研究探讨 Hcy 水平对冠心病患者脑卒中发病的影响,为临床研究提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 1 月 -2015 年 3 月 130 例冠心病合并脑卒中的患者作为观察组。其中,男性 74 例,女性 56 例;年龄 50 ~ 79 岁,平均(65.65 ± 4.12)岁;稳定心绞痛 76 例,不稳定心绞痛 24 例,急性心肌梗死 20 例,心力衰竭 10 例;出血性脑卒中 45 例,缺血性脑卒中 85 例。同期纳入 145 例仅有冠心病的体检患者作为对照组。其中,男性 80 例,女性 65 例;年龄 50 ~ 77 岁,平均(65.34 ± 4.11)岁;稳定心绞痛 80 例,不稳定心绞痛 30 例,急性心肌梗死 25 例,心力衰竭 10 例。纳入标准:既往明确诊断的冠心病患者,头颅 CT 或 MRI 显示有陈旧或急性期脑卒中;排除标准:急性或慢性感染、自身免疫性疾病、严重创伤、凝血功能障碍、恶性肿瘤、服用抗炎药物、肝肾功能不全等。

1.2 方法

详细记录患者信息,根据患者病情给予相应的对症支持治疗措施,所有患者空腹抽取静脉血 2 ml,

3 000 r/min 离心 5 min。采用酶联免疫吸附法检测血清 Hcy(试剂盒购自上海康斯尔泰科技有限公司,批号:B3525d),严格按照试剂盒说明书进行操作。Hcy 正常范围为 0 ~ 15 μmol/L。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,正态分布且方差齐用 *t* 检验;计数资料以率表示,用 χ^2 检验或精确概率法。多因素分析用 Logistic 回归分析,相关性分析用线性相关, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

观察组糖尿病史、高血压病史、吸烟史、体重指数 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 、冠心病年限患者多于对照组,Hcy 及低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);其他因素比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 影响冠心病患者脑卒中发生的高危因素

影响冠心病患者脑卒中发生的高危因素分析显示,糖尿病史、高血压病史、吸烟史、Hcy 及 LDL-C 水平增高是影响冠心病患者脑卒中发生的高危因素($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不同血清 Hcy 水平对冠心病患者脑卒中的影响

不同血清 Hcy 水平对冠心病患者脑卒中的影响分析显示,将研究对象按基线 Hcy 水平的四分位数分为 < 10.33 、 $10.33 \sim 13.45$ 、 $13.46 \sim 15.77$ 和 $>$

表 1 两组患者一般资料比较

组别	性别 例(%)		糖尿病史 例(%)		高血压病史 例(%)		吸烟史 例(%)		饮酒史 例(%)	
	男	女	有	无	有	无	有	无	有	无
观察组(<i>n</i> =130)	74(56.9)	56(55.2)	88(67.7)	42(32.3)	90(69.2)	40(30.8)	79(60.8)	51(39.2)	58(44.6)	72(55.4)
对照组(<i>n</i> =145)	80(43.1)	65(44.8)	79(54.5)	66(45.5)	80(43.1)	65(44.8)	71(49.0)	74(51.0)	52(35.9)	93(64.1)
χ^2 值	0.085		5.015		5.740		3.852		2.188	
<i>P</i> 值	0.770		0.025		0.017		0.049		0.139	

组别	体重指数 例(%)		冠心病分类 例(%)				年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	冠心病年限 / (年, $\bar{x} \pm s$)
	$\geq 25 \text{ kg/m}^2$	$< 25 \text{ kg/m}^2$	稳定心绞痛	不稳定心绞痛	急性心肌梗死	心力衰竭		
观察组(<i>n</i> =130)	42(32.3)	88(67.7)	76(58.5)	24(18.5)	20(15.4)	10(7.7)	65.65 ± 4.12	4.34 ± 0.78
对照组(<i>n</i> =145)	66(45.5)	79(54.5)	80(55.2)	30(20.7)	25(17.2)	10(6.9)	65.34 ± 4.11	2.35 ± 0.89
χ^2 值	5.015		0.508				0.433	3.323
<i>P</i> 值	0.025		0.917				0.305	0.000

续表 1

组别	Hcy/($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	FBG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
观察组($n=130$)	17.35 \pm 4.12	1.52 \pm 0.31	5.23 \pm 0.41	2.34 \pm 0.31	5.25 \pm 0.71	4.44 \pm 1.21
对照组($n=145$)	12.49 \pm 2.26	1.53 \pm 0.32	3.25 \pm 0.45	2.35 \pm 0.34	5.21 \pm 0.59	4.38 \pm 1.18
χ^2 值	3.434	0.711	2.243	0.542	0.456	0.365
P 值	0.000	0.076	0.025	0.221	0.292	0.333

注:HDL-C:低密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol);TG:三酰甘油(Triglycerides);TC:总胆固醇(total cholesterol);FBG:空腹血糖(fasting blood glucose)

表 2 影响冠心病患者焦虑情绪的独立危险因素

因素	回归系数	SE(β)	Wald 值	OR 值	95%CI		P 值
					下限	上限	
糖尿病史	0.833	0.380	4.814	2.301	1.093	4.844	0.028
高血压病史	0.621	0.259	5.748	1.861	1.120	3.092	0.017
吸烟史	0.683	0.331	4.247	1.980	1.034	3.791	0.039
Hcy 水平	1.324	0.631	4.401	3.760	1.091	12.958	0.036
LDL-C 水平	1.056	0.437	5.853	2.875	1.222	6.764	0.016

15.77 $\mu\text{mol/L}$ 4 组,采用条件 Logistic 回归分析比较不同 Hcy 水平冠心病患者的脑卒中发生风险,结果发现,脑卒中事件发生风险随 Hcy 水平的升高而增

加,模型 1 OR=1.00、1.56、1.68 和 1.84;模型 2 OR=1.00、1.25、1.54 和 2.68;模型 3 OR=1.00、1.08、1.34 和 1.74。见表 3。

表 3 不同血清 Hcy 水平对冠心病患者脑卒中的作用

四分位间距	模型 1				模型 2				模型 3			
	OR	95%CI		P 值	OR	95%CI		P 值	OR	95%CI		P 值
		下限	上限			下限	上限			下限	上限	
<10.33 $\mu\text{mol/L}$	1.00				1.00				1.00			
10.33 ~ 13.45 $\mu\text{mol/L}$	1.56	1.22	1.79	0.018	1.25	0.73	1.85	0.742	1.08	0.81	1.54	0.592
13.46 ~ 15.77 $\mu\text{mol/L}$	1.68	1.42	1.89	0.013	1.54	1.24	1.76	0.034	1.34	0.83	1.79	0.070
>15.77 $\mu\text{mol/L}$	1.84	1.12	2.18	0.024	2.68	1.92	3.42	0.003	1.74	1.23	2.61	0.045

注:模型 1:未校正任何因素;模型 2:校正性别、高血压病史、糖尿病史、吸烟史;模型 3:校正性别、高血压病史、糖尿病史、LDL-C、吸烟史

3 讨论

随着社会经济的发展,国民的健康状况亦发生的巨大变化,脑卒中已成为临床常见疾病,高发率、高致残率、高死亡率的特点使其成为危害人们健康的主要疾病^[9]。研究证实,炎症反应、动脉粥样硬化是引起脑卒中发生的主要机制^[4]。Hcy 是甲硫氨酸代谢过程中,不参与蛋白质合成的氨基酸,通过增加血管内皮细胞内氧化低密度脂蛋白水平引起内皮细胞损伤,同时 Hcy 可以促进氧自由基的生成,进而引起炎症反应,参与脑卒中的发生、发展^[5-6]。但目前多数研究的对象为健康人群,有关冠心病患者 Hcy

水平对脑卒中发病的影响研究尚少。

本研究分析血清 Hcy 对冠心病合并脑卒中患者的影响发现,观察组的糖尿病史、高血压病史、吸烟史、体重指数 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 、冠心病年限患者多余对照组,Hcy 及 LDL-C 水平明显高于对照组。进一步多因素 Logistic 回归分析发现,糖尿病史、高血压病史、吸烟史,Hcy 及 LDL-C 水平是影响冠心病患者脑卒中发生的高危因素。可见在冠心病患者中,血清 Hcy 是除高血压、糖尿病等危险因素外,影响脑卒中发生的独立危险因素。分析认为 Hcy 可以增加血管细胞黏附分子-1 的分泌,促进动脉硬化的发生^[7],

同时增加血栓素的合成,影响血小板而刺激凝血反应^[8-9],最终导致血小板聚集,发生动脉硬化。此外Hcy与泡沫细胞相互作用,加重血管内皮细胞的损伤,引起氧自由基释放增加,发生血管痉挛,引起炎症反应^[10-11],最终导致颈动脉粥样硬化。

根据血清Hcy水平四分位研究发现,冠心病患者中Hcy四分位水平最高组($>15.77 \mu\text{g/ml}$)发生脑卒中的风险是最低组($<10.33 \mu\text{g/ml}$)的1.84倍($P=0.024$);校正相关危险因素后,发生风险仍存在,OR为1.74倍($P=0.045$)。国外一项随访310例冠状动脉粥样硬化性心脏病合并脑卒中(包括131例出血性卒中和101例缺血性卒中)患者的研究亦发现^[12],血清Hcy水平每升高 $5 \mu\text{mol/L}$,脑卒中的发生风险增加1.49倍(95%CI:1.01,2.18);进一步分析发现,血清Hcy水平最高四分位数($\geq 15.3 \mu\text{mol/L}$)与最低四分位数($<10.5 \mu\text{mol/L}$)比较,发生脑卒中的风险增加4.35倍(95%CI:1.12,16.9),支持本研究结果。两组研究脑卒中发生风险不同,可能与两组纳入的研究对象不同有关,该研究为欧洲人群,本研究为亚洲人群,存在种族差异;同时亦可能与欧洲实行叶酸食品强化,欧洲人群的总体Hcy水平低有关。

本研究存在一定不足:①纳入对象为冠心病患者,未纳入健康人群,因此与健康人群比较,脑卒中发生风险可能更高;②研究纳入的部分对象冠心病时间较长,其吸烟、饮酒等有可能得到较好的管理及改善;③本研究为回顾性研究,且样本量小,需更大样本的前瞻性研究进一步验证。

综上所述,血清Hcy水平升高是冠心病患者脑卒中发生的高危因素,随着血清Hcy水平升高其发生风险进一步增加,对该类人群需要加强管理,引导其积极控制血压、血糖,多吃水果、蔬菜,戒烟、低

盐饮食等,对降低脑卒中发生有一定积极作用。

参 考 文 献:

- [1] 王博,毛蕾,沈滔,等.急性脑梗死患者血胆红素、高敏C反应蛋白和同型半胱氨酸的表达及其临床意义[J].中国医药导报,2013,10(13):39-41.
- [2] 谭莹,何国厚,王磊,等.缺血性脑卒中患者颈动脉斑块性质与同型半胱氨酸、血脂水平的相关性分析[J].卒中与神经疾病,2013,20(2):99-100.
- [3] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010[J].中华医学信息导报,2010,25(14):16-19.
- [4] Rueda-Clausen CF, Córdoba-Porras A, Bedoya G, et al. Increased plasma levels of total homocysteine but not asymmetric dimethylarginine in Hispanic subjects with ischemic stroke FREC-VI sub-study[J]. Eur J Neural, 2012, 19(3): 417-425.
- [5] 石炎川,陈跃鸿,原敏,等.血清同型半胱氨酸与中青年脑梗死关系的研究[J].中华全科医学,2011,9(3):380-381.
- [6] 蒋宜,唐渝平,史若飞,等.血浆脑钠素和同型半胱氨酸在急性冠状动脉综合征中的临床应用价值[J].重庆医学,2013,42(9):1021-1022.
- [7] 游明瑶,何珊,赵艳,等.血清内脂素及同型半胱氨酸水平与动脉粥样硬化性脑梗死的关系[J].中国老年学杂志,2014,10(5):2623-2624.
- [8] Jeon SB, Kang DW, Kim JS, et al. Homocysteine, small-vessel disease, and atherosclerosis: an MRI study of 825 stroke patients[J]. Neurology, 2014, 83(8): 695-701.
- [9] 马剑平,陈忠伟,陈思韩,等.高血压患者同型半胱氨酸与卒中关系的前瞻性研究[J].中华内科杂志,2015,54(4):296-301.
- [10] 王景,何超明,刘娜,等.不同危险因素在脑梗死和脑出血患者中的分布差异和作用[J].中国现代医学杂志,2014,24(31):84-87.
- [11] 降文兰,曹占良,王玮.Hcy和CBS表达量与脑卒中关系的临床研究[J].中国现代医学杂志,2014,24(23):55-58.
- [12] Ashjazadeh N, Fathi M, Shariat A. Evaluation of homocysteine level as a risk factor among patients with Ischemic stroke and its subtypes[J]. Iran J Med Sci, 2013, 38(3): 233-239.

(申海菊 编辑)