

# 进展性卒中血同型半胱氨酸变化的相关研究\*

李永鸿 赵旭 巫碧佳 王鹏 李荣

(广东省佛山市第二人民医院 广东 佛山 528001)

**摘要 目的:**了解各型 SIP 患者 Hcy 浓度改变特点的同时,更深一层地探讨各型进展性卒中病情变化与血 Hcy 水平的关系。**方法:**抽取 SIP 组、SIS 组卒中患者各 50 名,发病第 1、2、3 天清晨空腹肘静脉血 5 mL,采用全自动快速分析仪及其配套 Hcy 试剂盒,用荧光偏振免疫法测定血浆总 Hcy 水平。**结果:**不论是进展性脑卒中还是稳定性脑卒中,与正常相比,Hcy 的水平要高于正常组,差异具有显著性( $P<0.01$ );同时进展性脑卒中与稳定性脑卒中相比较而言,进展性脑卒中的 Hcy 水平显著高于稳定性脑卒中( $P<0.05$ )。**结论:**SIP 患者 Hcy 水平显著高于稳定性脑卒中,Hcy 增高可能是 SIP 发展的一个标志。

**关键词:**同型半胱氨酸;进展性卒中;TOAST 分型

中图分类号:R743 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)27-5316-03

## A Study of the Blood Homocysteine Variational of Stroke in Progression\*

LI Yong-hong, ZHAO Xu, WU Bi-jia, WANG Peng, LI Rong

(The Second people's Hospital of Foshan Guangdong Province, Foshan Guangdong, 528001, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the characteristics of the plasma homocysteinemia (Hcy) concentration in stroke in progress (SIP), and to further explore the relationship between plasma Hcy level and disease condition changes of stroke in progress. **Methods:** 5ml fasting venous blood were drawn each from 50 SIP patients and 50 SIS patients at the first day, the second day and the third day of attack. Then the plasma Hcy concentrations were measured by using fluorescence polarization immunoassay (FPLA) with full-automatic speedy analyser and its matched Hcy kits. **Results:** Plasma Hcy concentrations in patients with SIP or SIS were significantly higher than that in the control group ( $P<0.01$ ). The plasma Hcy concentrations of patients with SIP were also higher than that of patients with SIS ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** SIP patients had obviously higher plasma Hcy concentrations than SIS patients. The increase of Hcy concentration may be a sign of the SIP development.

**Key words:** Homocysteine; Stroke in progress; TOAST classification

Chinese Library Classification(CLC): R743 Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)27-5316-03

### 前言

进展性卒中(stroke in progress, SIP)指急性脑梗死发生后在一定时间段神经功能受损逐渐进展,呈阶梯式加重,一般在 1 周内病情发展至高峰,属于难治性缺血性脑卒中<sup>[1]</sup>。SIP 的发生及预后存在着难以预知性,其致残率、死亡率较高,已引起国内外学者的广泛关注。对进展性卒中的定义尚无统一的标准,按照现有的共识,当患者的加拿大卒中量表(CSS)评分下降 1 分、斯堪的纳维亚卒中量表评分(SSS)下降 2 分或更多、美国国立卫生研究所脑卒中量表(NIHSS)评分下降 2 分或更多时,可诊断为进展性卒中。根据病情进展时间 SIP 可分为早期进展型(发病后数 h 至 3d 内进展)和晚期进展型(3~7d 内进展)。同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)又称高半胱氨酸,为含硫氨基酸,是蛋氨酸去甲基后形成,属于氨基酸循环的中间产物。高同型半胱氨酸已被公认为动脉粥样硬化和心脑血管疾病的独立危险因素<sup>[2,3]</sup>,与缺血性卒中的发病密切相关<sup>[4-7]</sup>。高 Hcy 血症是 SIP 发展的一项独立危险因素,高 Hcy 血症患者脑卒中的发生

率为 19%~42%<sup>[4]</sup>。

目前国内学者针对 SIP 与 Hcy 的相关性进行了一些研究<sup>[8,9]</sup>,但是大多数研究都仅停留在进展性卒中与 Hcy 血症关系的层面上,并没有对 Hcy 浓度改变与神经功能缺失症状变化程度的相关性进行深入研究。本实验提出对 SIP 患者病情进展前后的 Hcy 浓度改变与神经功能缺失症状变化程度进行研究,同时还采用 TOAST 分型,在了解各型 SIP 患者 Hcy 浓度改变特点的同时,更深一层地探讨各型进展性卒中病情变化与血 Hcy 水平的关系。

### 1 材料与方法

#### 1.1 研究对象及分组

入组患者缺血性卒中诊断参考全国第四届脑血管病会议诊断标准,经头颅 CT 或磁共振成像(MRI)检查发现急性梗死灶,发病 24 h 内入院。观察组和对照组均为中国南方汉族人,年龄、性别结构相似,相互无血缘关系,饮食结构相似,均排除血液、肝脏、肿瘤、尿毒症、结核、糖尿病、冠心病、甲状腺功能异

\* 基金项目:佛山市科技局资助项目(201008092)

作者简介:李永鸿(1972-),副主任医师,研究方向:脑血管疾病的治疗与机制研究,

Tel:1392319332 E-mail: xrllyonghong@163.com

(收稿日期:2012-04-10 接受日期:2012-05-30)

常、接受器官移植、严重营养不良等疾病。近 1 个月内未使用过影响血浆同型半胱氨酸药物 如避孕药、抗癫痫药物、多巴胺类药物、叶酸和维生素 B<sub>12</sub>。入院即对入组患者按 TOAST 分型。同时发病第 1、2、3 天对患者再美国国立卫生院神经功能缺损(NIHSS)评分,记录病情进展情况。

1.1.1 观察组 选取早期进展性卒中患者 50 例入组。入组患者发病后神经功能缺失症状在 72h 内呈逐渐进展或阶梯式加重,而且症状加重后复查 CT/MRI 梗死灶明显扩大,排除脑出血及其它血管发生新的梗死或因严重感染、高热、心功能不全所致的病情进展。

1.1.2 对照组 选取稳定性卒中患者 50 例。

1.2 研究方法

1.2.1 TOAST 分型 根据临床特点及影像学、实验室检查,TOAST 将缺血性脑卒中分为 5 个类型,各类型的病因不同,具体分类标准如下。1. 大动脉粥样硬化性卒中(Large-artery atherosclerosis LAA) 2.心源性脑栓塞(Cardioembolism CE) 3.小动脉闭塞性卒中或腔隙性卒中(small-artery occlusion lacunar SAA) 4. 其他原因所致的缺血性卒中 (Stroke of other determined etiology SOE) 5.不明原因的缺血性卒中(Stroke of undetermined etiology SUE)。以上 5 个病因分类中,LAA、CE 以及 SAA 是临床上常见的类型,应引起高度重视,SOE 在临床上比较少见,故在病因分类中应根据患者的具体情况进行个体化的检查。

1.2.2 血浆 Hcy 水平测定 分别抽取入组患者发病第 1、2、3 天清晨空腹肘静脉血 5 mL 2%EDTA 抗凝,充分摇匀,1 h 内离心,1000 r / min 离心 10 min。采用美国雅培公司 IMX 型全自动快速分析仪及其配套 Hcy 试剂盒,用荧光偏振免疫法测定血浆总 Hcy 水平。Hcy 水平高于正常值上限为高 Hcy 血症。

1.2.3 神经功能缺损评估 根据 NIHSS 评分标准,分别评定不同分型患者入院和住院 1 周内的神经功能缺损,比较不同亚型患者的病情和评分,评分判别指标:NIHSS 分值 = 住院第(n+1)天神经功能缺损评分 - 住院第 n 天神经功能缺损评分。NIHSS 分值 >2 为进展性卒中,反之,<2 为稳定性卒中。

1.3 统计分析

比较各型缺血性卒中血浆 Hcy 水平。比较各型进展性及稳定性卒中患者每日血浆 Hcy 水平。比较进展性卒中第 1、2、3 天血浆 Hcy 水平。数据用均数加减标准差表示,用 SPSS13.0 软件对数据进行分析,用 t 检验统计两样本间均数比较结果,不同组别用单因素方差分析统计。P<0.05 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同类型脑卒中 Hcy 水平及 NIHSS 评分

见表 1,大动脉粥样硬化性卒中病例数最多。不同类型卒中各组与正常比较,Hcy 水平差异有显著性(P<0.01),之间 Hcy 水平的差异无统计学意义(P>0.05),心源性脑栓塞类型 NIHSS 评分最高 5.1± 1.06,大动脉粥样硬化性卒中次之。

表 1 不同类型脑卒中 Hcy 水平及 NIHSS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table1 Comparison of Hcy levels and NIHSS scores between different types of stroke( $\bar{x} \pm s$ )

脑卒中类型 Types of stroke	例数 Cases	Hcy 水平(μmol/L) Hcy levels	入院时 NIHSS 评分 NIHSS score when hospitalized
LAA	44	18.08± 3.03*	4.5± 0.83
CE	24	15.43± 1.03*	5.1± 1.06
SAA	16	18.98± 2.58*	4.3± 0.53
SOE	10	14.92± 1.33*	3.9± 0.38
SUE	6	15.77± 2.01*	2.8± 0.77
Nor	20	9.55± 4.23	—

注:\*,与正常相比较 P<0.01。

Note:\*, Compared with the normal,P<0.01.

2.2 进展性脑卒中与稳定性脑卒中 Hcy 水平比较

根据 NIHSS 评分标准,将脑卒中患者分为进展性脑卒中与稳定性脑卒中,结果见图 1 所示,第 1、2、3 天各组别 Hcy 水平变化差异无统计学意义。不论是进展性脑卒中还是稳定性脑卒中,与正常相比,Hcy 的水平要高于正常组,差异具有显著性 P<0.01,同时进展性脑卒中与稳定性脑卒中相比较而言,进展性脑卒中的 Hcy 水平显著高于稳定性脑卒中 P<0.05。

3 讨论

SIP 的发生及预后存在着难以预知性,其致死率、死亡率较高,已引起国内外学者的广泛关注。关于脑卒中的 TOAST 分型,意义是相当重大的早期的分类,能有助于预后的判断,预判

早期复发性卒中及并发症发生的可能性,同时也有助于缺血性脑病的药物疗效研究及流行病学研究。尽管 TOAST 分型有这么多的优点,但是还是存在一些问题。William M landau [10]在 2005 年一篇文章中指出,有影像学提示严重脉管病变的患者,并不一定发生卒中,这导致了对心源性栓塞发生率的过高估计等。这表明对于脑卒中发生评估需要有新的标准。

同型半胱氨酸为含硫氨基酸,是蛋氨酸去甲基后形成,属于氨基酸循环的中间产物。目前研究认为 Hcy 主要是通过诱导动脉粥样硬化的产生致病,其主要作用机制可能有:1. 高 Hcy 在机体代谢过程中产生过多的过氧化物、氧自由基,破坏内皮细胞的形态,引起内皮细胞功能障碍[11],使内皮细胞的凝血及抗凝血功能发生紊乱,同时促进血管平滑肌细胞增殖[12]。2.影响

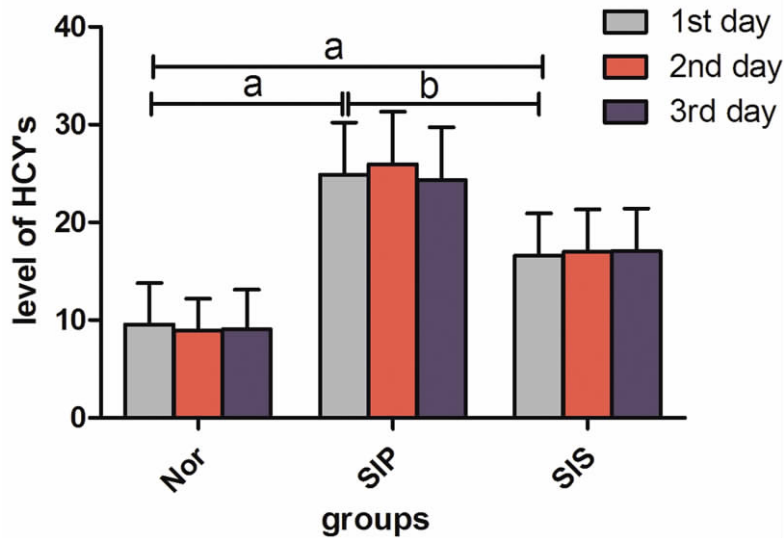


图1 进展性脑卒中组、稳定性脑卒中组及正常组 Hcy 水平比较

a 与正常组比较,脑卒中组 Hcy 水平较高,  $P < 0.01$ ; b 与稳定性脑卒中组比较,进展性脑卒中组 Hcy 水平较高,  $P < 0.05$

Fig. 1 Comparison of the Hcy levels between stroke in progress group and stroke in stable condition group and normal group

a, Compared with the normal group, the Hcy level was higher in stroke group,  $P < 0.01$ ; b, the Hcy levels was higher in SIP group than in SIS group,  $P < 0.05$

05

脂类代谢,导致胆固醇在细胞内堆积。3.增强血小板活性和粘附、增加其聚集,并增加纤维蛋白原生成,改变血液凝固状态<sup>[13]</sup>。4.刺激白细胞聚集启动促进血管疾病的进展<sup>[14]</sup>。现已证实动脉粥样硬化特别是“颈动脉斑块的形成”正是早期卒中进展的重要原因之一<sup>[7]</sup>,因此 Hcy 很可能与卒中进展密切相关。

高 Hcy 血症是否与 SIP 的病情进展是否直接相关至今尚未明确。目前国内外有多项临床研究均证实高 Hcy 血症与进展性卒中存在一定的关联性:有研究<sup>[15]</sup>发现 Hcy 水平与卒中病情呈正相关,病情越重, Hcy 水平越高。有学者<sup>[16]</sup>研究证实进展性卒中患者血 Hcy 水平高于稳定性卒中患者。现有研究成果认为 Hcy 导致卒中进展的机制可能有以下几点:1. Hcy 水平越高,脑血管动脉粥样硬化的程度越重,而累计的血管也相对增多。它导致动脉管腔结构的改变,使血管代偿能力降低,局部血流明显减慢或产生涡流,使血小板等促凝因子附壁、聚集,促进血栓形成及卒中进展<sup>[12]</sup>。2.由于动脉粥样硬化形成过程中除了脂质的堆积,还存在炎症反应的参与。高 Hcy 血症导致的动脉粥样硬化越显著,炎症反应就越重,血栓栓子更易在动脉粥样斑块处形成,而斑块又促发炎症反应,产生一系列的级联效应,引起血栓的不断扩大及炎症的继发损害<sup>[14]</sup>。3.高 Hcy 还间接影响缺血后血管再生,因而可能抑制了机体慢性缺血状态下的血管再生和侧支循环形成,使高 Hcy 患者脑供血代偿能力减弱<sup>[17]</sup>。4.高 Hcy 还可能通过干扰神经递质磷脂甲基化,影响神经信息传导而致  $Ca^{2+}$  超载,释放兴奋性氨基酸,进而使缺血半暗带扩大,从而导致卒中进展<sup>[18]</sup>。

本课题对 SIP 患者病情进展前后的 Hcy 浓度改变与神经功能缺失症状变化程度进行研究,同时还采用 TOAST 分型,在了解各型 SIP 患者 Hcy 浓度改变特点的同时,更深一层地探讨各型进展性卒中病情变化与血 Hcy 水平的关系。我们的研究选取的是我科收治的缺血性卒中患者,在入院时即行 TOAST 分型及 NIHSS 评分,测定发病第 1、2、3 天血浆总 Hcy 水平,同

时进行 NIHSS 评分。结果表明 SIP 患者 Hcy 水平显著高于稳定性卒中,这对临床预防确立血同型半胱氨酸浓度水平与进展性卒中的关系,进一步探讨 SIP 的病因,降低 SIP 的发生率,指导临床治疗提供理论依据。

#### 参考文献(References)

- [1] Arima H, Chalmers J, Woodward M, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the progress trial[J]. Journal of Hypertension, 2006, 24(6): 1201-1208
- [2] Hankey GJ, Eikelboom JW, Yi Q, et al. Antiplatelet therapy and the effects of B vitamins in patients with previous stroke or transient ischaemic attack: a post-hoc subanalysis of VITATOPS, a randomised, placebo-controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2012, 11(6): 512-520
- [3] Pascoe MC, Crewther SG, Carey LM, et al. Homocysteine as a potential biochemical marker for depression in elderly stroke survivors[J]. Food Nutr Res, 2012, 56doi:10.3402/fnr.v56i0.17973. Wpub2012Apr11
- [4] Huang Y, Jing J, Zhao XQ, et al. High-sensitivity C-reactive protein is a strong risk factor for death after acute ischemic stroke among Chinese[J]. CNS Neurosci Ther, 2012, 18(3): 261-266
- [5] Beard RS Jr, Reynolds JJ, Bearden SE. Metabotropic glutamate receptor 5 mediates phosphorylation of vascular endothelial cadherin and nuclear localization of  $\beta$ -catenin in response to homocysteine[J]. Vascu Pharmacol, 2012, 56(3-4): 159-167
- [6] Chen MG, Zhu WS, Yin Q, et al. Plasma homocysteine levels in ischemic stroke patients with obstructive sleep apnea [J]. National Medical Journal of China, 2011, 91(25): 1753-1756
- [7] Hsu FC, Sides EG, Mychaleckyj JC, et al. Transcobalamin 2 variant associated with poststroke homocysteine modifies recurrent stroke risk[J]. Neurology, 2011, 77(16): 1543-1550
- [8] 马彦, 吴胜军, 樊继军. 缺血性脑卒中患者颈动脉超声的改变与血浆同型半胱氨酸水平的关系研究 [J]. 陕西医学杂志, 2011, 12: 1604-1605

(下转第 5298 页)

- 研究[J]. 山西医科大学学报, 2011,(6): 549-550
- Peng Jun, Jiang Dan, Wu Yin-xia. Medical simulation technology and its application in clinical teaching of first-aid skills[J]. Journal of Shanxi Medical University, 2011,(6):549-550
- [10] Ost D, Resiers AD, Britt EJ, et al. Assessment of a bronchoscopy simulator[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164:2248-2255
- [11] Chen JS, Hsu HH, Lai IR, et al. Validation of a computer-based bronchoscopy simulator developed in Taiwan[J]. J Formos Med Assoc, 2006, 105:569-576
- [12] Mohsen D, Henri G. Bronchoscopy simulation: a brief review[J]. Advances in Health Sciences Education, 2009, 14(2): 2287-2296
- [13] Susan M, Nicholas S. Simulation in procedural training at the tipping point[J]. Chest, 2010, 137(5): 1009-1011
- [14] Lars K, Klaus RL, Paul C, et al. Reliable and valid assessment of clinical bronchoscopy performance[J]. Respiration, 2012, 83:53-60
- [15] Abrahamn S, Demon JS, Wolf RM. Effectiveness of a simulator in training anesthesiology residents [J]. Qua Saf Health Care, 2004, 13: 395-397
- [16] LeRoy Heinfichs W, Yotmgblood P, Harter PM, et al. Simulation for team training and assessment case studies of online training with virtual worlds[J]. World J Surg, 2008, 32(2):161-170
- [17] Bhm MG, Powers TW, Sundaresma S. Bmnchoscopy simulator effectively prepares junior residents to competently perform basic clinical bronchoscopy[J]. Ann Thorac Surg, 2004, 78:287-291
- [18] Mohsen D, Momen MW, Nazanin ZR, et al. Comparative effectiveness of low- and high-fidelity bronchoscopy simulation for training in conventional transbronchial needle aspiration and user preferences[J]. Respiration, 2010, 80(4): 327-334
- [19] Jeffrey HB, Elaine RC, Joe F, et al. Use of simulation-based education to reduce catheter-related bloodstream infections[J]. Arch Intern Med, 2009, 169(15):1420-1423
- [20] David R, Carla R, Alain M. Simulation in Flexible Bronchoscopy and Endobronchial Ultrasound: A Review [J]. Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology, 2011, 18(3): 247-256

## (上接第 5318 页)

- Ma Yan, Wu Shen-jun, Fan Ji-jun. Relationship between carotid B-Ultra sound changes and plasma homocysteine in cerebral ischemic stroke patients[J]. Shaanxi Medical Journal, 2011, 12:1604-1605
- [9] 陆敏, 姜建东, 袁存国, 等. 血浆同型半胱氨酸水平与缺血性脑卒中复发的关系[J]. 临床神经病学杂志, 2009, 2:142-144
- Lu Min, Jiang Jian-dong, Yuan Cun-guo, et al. Relationship between plasma homocysteinemia concentration and recurrence of ischemical cerebral stroke[J]. Journal of Clinical Neurology, 2009, 2:142-144
- [10] Landau WM, Nassief A. Editorial comment--time to burn the TOAST [J]. Stroke, 2005, 36(4):902-904
- [11] Huang C, Zhang L, Wang Z, et al. Endothelial progenitor cells are associated with plasma homocysteine in coronary artery disease[J]. Acta Cardiol, 2011, 66(6):773-777
- [12] Zhang D, Xie X, Chen Y, et al. Homocysteine upregulates soluble epoxide hydrolase in vascular endothelium in vitro and in vivo [J]. Circ Res, 2012, 110(6):808-817
- [13] Malinowska J, Tomczynska M, Olas B. Changes of blood platelet adhesion to collagen and fibrinogen induced by homocysteine and its thiolactone[J]. Clin Biochem, 2012, May 23[Epub ahead of print]
- [14] Zhao HP, Feng J, Sun K, Liu YY, et al. Caffeic Acid inhibits acute hyperhomocysteinemia-induced leukocyte rolling and adhesion in mouse cerebral venules[J]. Microcirculation, 2012, 19(3):233-244
- [15] Myung SW, Kim M, Min HK, et al. Determination of homocysteine and its related compounds by solid-phase microextraction-gas chromatography-mass spectrometry [J]. J Chromatogr B Biomed Sci Appl, 1999, 727(1-2):1-8
- [16] Herrmann W, Knapp JP. Hyperhomocysteinemia: a new risk factor for degenerative diseases[J]. Clin Lab, 2002, 48(9-10):471-481
- [17] Yan TT, Li Q, Zhang XH, et al. Homocysteine impaired endothelial function through compromised vascular endothelial growth factor/Akt/endothelial nitric oxide synthase signaling [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2010, 37(11):1071-1077
- [18] Sun Y, Lu CJ, Chen RC, et al. Lack of association between total serum homocysteine and extracranial cerebral flow[J]. J Formos Med Assoc, 2010, 109(4):278-286