

· 论 著 ·

高血压性脑出血和血清同型半胱氨酸水平的关系

郝小可 江小伟 宋洋 姜海 吴长周 于民芳

【摘要】目的 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)水平与高血压性脑出血的关系。**方法** 选择2015年7月至2016年4月收治的原发性高血压性脑出血51例为观察组,同期健康体检者62例为对照组。检测两组血清Hcy,以血清Hcy水平 $>10\ \mu\text{mol/L}$ 作为高Hcy血症的诊断标准。分别收集两组收缩压、舒张压、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等指标进行分析。**结果** 观察组血清Hcy水平 $[(19.08\pm 1.22)\ \mu\text{mol/L}]$ 明显高于对照组 $[(10.12\pm 0.40)\ \mu\text{mol/L}]$; $P<0.05$ 。相关性分析表明血清Hcy水平与血压、TG、LDL-C、HDL-C高低有明显相关性($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,高Hcy血症是高血压性脑出血的一个独立危险因素($OR=3.358$;95%可信区间为1.487~7.585; $P=0.004$)。**结论** 定期对高血压性脑出血高危人群进行血清Hcy水平检测对防治高血压性脑出血具有重要的临床价值。

【关键词】 高血压性脑出血;同型半胱氨酸;血清水平;相关性

【文章编号】 1009-153X(2017)04-0219-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743.34

Relationship between hypertensive intracerebral hemorrhage and serum level of homocysteine

HAO Xiao-ke, JIANG Xiao-wei, SONG Yang, JIANG Hai, WU Chang-zhou, YU Min-fang. Department of Neurosurgery, The 97th Hospital, PLA, Xuzhou 221004, China

【Abstract】 Objective To study the relationship between serum level of homocysteine (Hcy) and hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH). **Methods** The levels of serum Hcy and blood lipid including total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and blood pressure were measured from July, 2015 to April, 2016 in 51 patients with HICH and 62 healthy subjects. **Results** The levels of serum Hcy and blood LDL-C, and blood pressure including the systolic pressure and diastolic pressure were significantly higher in the patients with HICH than those in the healthy subjects ($P<0.05$). The correlation analysis showed that the serum level of Hcy was positively related to blood pressure, TG and LDL-C and negatively to HDL-C ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the high level of serum Hcy was a independent risk factor of HICH. **Conclusions** It is suggested that the high level of serum Hcy may be of the clinical value to diagnosis and prediction of HICH.

【Key words】 Hypertensive intracerebral hemorrhage; Homocysteine; Serum level; Blood lipid

高血压性脑出血是一种临床上比较常见的神经系统疾病,发病率及病死率极高。有研究表明高血压性脑出血发病后第1个月的病死率为36%,1年后病死率上升至47%,生存下来的病人大多数有不同程度的神经功能障碍^[1]。因此,研究早期预测可能引起高血压性脑出血的风险因素有着积极的临床意义。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种含硫氨基酸,主要来源于饮食中的蛋氨酸,是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的中间产物之一,其本身并不参加蛋白质的合成,在叶酸和维生素B6、B12调节下的甲基化代谢过程中具有着重要作用。近年来,研究证实Hcy水平升高与心脑血管疾病高度相关^[2,3]。本

文以51例高血压性脑出血与62例健康体检者为研究对象,对血清Hcy测定结果以及相关的检查指标进行临床分析,探讨血清Hcy水平与高血压性脑出血的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2015年7月至2016年4月收治的原发性高血压性脑出血51例为观察组,符合第4届全国脑血管疾病会议修订的诊断标准并经头颅CT/MRI确诊。排除甲状腺功能异常、肝肾功能异常、恶性肿瘤、妊娠及半年内服用避孕药、正在服用B族维生素、叶酸或复合维生素;排除其他原因引起的脑出血,如动脉瘤、外伤等。51例中,男35例,女16例;年龄 (59.51 ± 1.43) 岁。选取同期本院健康体检者62例为对照组,排除糖尿病、肝肾功能不全及心脏病等可能影响Hcy代谢的疾病,其中男41例,女21例;年龄 (56.45 ± 1.02) 岁。两组性别、年龄等无统

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2017.04.004

作者单位:221004 江苏徐州,解放军第九七医院神经外科(郝小可、江小伟、宋洋、姜海、吴长周、于民芳)

通讯作者:江小伟;E-mail:jingxiaowei0605@163.com

计学差异($P>0.05$)。所有病人均为汉族,均无血缘关系。

1.2 检测方法 抽取清晨空腹静脉血 3 ml,30 min 内送检,1 h 内分离血清。采用我院全自动生化分析仪,酶循环法检测血清 Hcy。试剂盒由北京九强生物技术股份有限公司提供,具体操作方法按试剂盒的使用说明进行,以血清 Hcy $>10 \mu\text{mol/L}$ 作为高 Hcy 血症的诊断标准^[4]。分别采用葡萄糖氧化酶法及我院全自动生化分析仪检测血脂指标即总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 t 检验;计数资料用 χ^2 检验;用 Spearman 相关系数分析相关性;用多因素 Logistic 回归分析检验危险因素; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高血压性脑出血血压、血脂和血清 Hcy 水平变化 与对照组相比,观察组血压、LDL-C、血清 Hcy 均明显增高($P<0.05$),见表 1。

2.2 不同性别脑出血病人血清 Hcy 比较 男性脑出血病人血清 Hcy 水平 $[(15.02 \pm 0.97) \mu\text{mol/L}]$ 与女性病人血清 Hcy 水平 $[(12.40 \pm 0.94) \mu\text{mol/L}]$ 无统计学差异($P>0.05$)。

2.3 血清 Hcy 水平与高血压性脑出血传统危险因素的相关性分析 血清 Hcy 水平与高血压性脑出血传统危险因素例如收缩压、舒张压、TC、TG、LDL-C、HDL-C 的相关系数分别为 0.428、0.241、0.318、0.243、0.327、-0.283,均有统计学差异($P<0.05$)。

2.4 多因素 Logistic 回归分析结果 高 Hcy 血症是高血压性脑出血独立危险因素($OR=3.358$;95%可信区间为 1.487~7.585; $P=0.004$)。

3 讨论

传统观点认为心脑血管疾病的危险因素有高血压、高血脂、糖尿病等^[5]。1976 年, Wilcken 等研究提出 Hcy 也是心血管疾病的又一独立危险因素,此后许多研究相继证实了这一观点^[6]。近年来,有研究表明血清 Hcy 每升高 $5 \mu\text{mol/L}$ 相当于胆固醇升高 0.5 mmol/L ,这进一步证实了高 Hcy 血症是心脑血管疾病发病的独立危险因素^[7]。

正常情况下, Hcy 在体内主要有两种代谢途径。一种是再甲基化途径,重新甲基化生成甲硫氨酸,即甲硫氨酸循环,此过程需要甜菜碱、叶酸、亚甲基四氢叶酸还原酶、维生素 B12 等;第二种是转硫化途径,在胱硫醚- β -合成酶的作用下与丝氨酸合成胱硫醚,再在胱硫醚酶作用下生成半胱氨酸,然后再进一步分解,该途径中酶的活性依赖于维生素 B6。因此,各种原因所致的维生素 B12、维生素 B6、叶酸的缺乏,和代谢过程中一些酶的缺乏或缺陷都会导致血清 Hcy 水平升高^[8]。2000 年,我国高血压防治指南将空腹血清总 Hcy 水平 $>10 \mu\text{mol/L}$ 定义为高 Hcy 血症^[4]。

目前研究发现 Hcy 导致心脑血管疾病发生和进展主要有以下几种机制^[9-10]:①血清 Hcy 增高能够导致血管内皮细胞损伤、刺激平滑肌细胞增殖,而平滑肌细胞增殖可以促进血管内皮胶原组织增生、血管壁增厚,进而降低血管的舒张功能;②导致血管活性因子的改变。血管内皮细胞不仅是血管和血液间的屏障,而且还是一个内分泌器官,可分泌多种血管活性物质。血管内皮细胞合成的血管活性物质一氧化氮(nitric oxide, NO)可舒张血管平滑肌, Hcy 可以与 NO 反应生成 S-硝基 Hcy,从而导致 NO 相对不足,同时 Hcy 可能还能通过降低一氧化氮合酶活性而减少 NO 的生成,从而抑制血管舒张功能和使外周血管阻力升高,从而引发高血压。③致凝血功能紊乱,高 Hcy 能够通过多种途径增加血小板的粘附和聚集,加速血凝块形成,增加心脑血管病的风险。

本研究发现高血压性脑出血病人血清 Hcy 水平明显高于对照组,血清 Hcy 与收缩压及舒张压,特别是收缩压呈正相关;血清 Hcy 随着血压的升高而升高;同时血清 Hcy 和血脂的高低也有一定的相关性,

本研究发现高血压性脑出血病人血清 Hcy 水平明显高于对照组,血清 Hcy 与收缩压及舒张压,特别是收缩压呈正相关;血清 Hcy 随着血压的升高而升高;同时血清 Hcy 和血脂的高低也有一定的相关性,

表 1 高血压性脑出血病人血压、血脂、血清 Hcy 水平变化

组别	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
观察组	19.08 \pm 1.22**	171.9 \pm 3.79**	98.73 \pm 2.39**	4.66 \pm 0.12	1.47 \pm 0.09	2.24 \pm 0.07*	1.10 \pm 0.05
对照组	10.12 \pm 0.40	130.5 \pm 1.42	79.76 \pm 0.92	4.62 \pm 0.08	1.26 \pm 0.10	2.03 \pm 0.06	1.17 \pm 0.03

注:与对照组相应值比,** $P<0.01$;与对照组相应值比,* $P<0.05$;Hcy:同型半胱氨酸;TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇

而血脂异常是动脉粥样硬化的重要原因。目前普遍认为高血压是导致高血压性脑出血发生的最为重要的致病因素,而动脉粥样硬化是高血压的病理基础^[1]。本文多因素 Logistic 回归分析显示高 Hcy 血症是高血压性脑出血的独立危险因素,高 Hcy 血症使高血压病人的脑出血发生危险增加 3.35 倍。既往有研究指出男性血清 Hcy 水平要高于女性,这主要和女性雌激素分泌有关^[2]。本研究发现男性和女性血清 Hcy 水平没有统计学差别,这可能和我们选取的病人年龄偏大,女性已普遍绝经有关。

总之,高 Hcy 血症是高血压性脑出血的一个独立危险因素。血清 Hcy 水平的增高预示着高血压性脑出血风险的增加,此外血清 Hcy 水平与血脂有着一定的相关性,如果可以有效控制血 Hcy 水平,可降低动脉粥样硬化,从而减少脑出血的发病率。基于这种认识,可针对 Hcy 生成代谢的各个环节进行干预。近年来有报道指出补充叶酸及维生素 B12 可以降低血清 Hcy 水平^[13],这为我们临床治疗和预防高血压脑出血提供了新的思路。

【参考文献】

- [1] Nilsson OG, Lindgren A, Brandt L, *et al*. Prediction of death in patients with primary intracerebral hemorrhage: a prospective study of a defined population [J]. *J Neurosurg*, 2002, 97(3): 531-536.
- [2] Sengwayo D, Moraba M, Motaung S. Association of homocysteinaemia with hyperglycaemia, dyslipidaemia, hypertension and obesity [J]. *Cardiovasc J Afr*, 2013, 24(7): 265-269.
- [3] 周咏梅,陶剑虹,李 刚. 冠心病病人同型半胱氨酸、脑钠肽与冠脉病变的相关性[J]. *心血管康复医学杂志*, 2011(4): 342-345.
- [4] 刘力生,中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19:701-708.
- [5] 庄 微,蔡晓敏,张启高. 高同型半胱氨酸血症与心血管疾病相关性研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2014, 28(5): 433-435.
- [6] 于秀娟,欧超伟,于海华,等. 脑梗塞病人血同型半胱氨酸水平的分析[J]. *中国实验诊断学*, 2014, 18(5): 775-777.
- [7] Brattstrom L. Common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene offers no support for mild hyperhomocysteinemia being a causal risk factor for cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 1997, 96(10): 3805-3807.
- [8] Ueland PM, Refsum H, Beresford SA, *et al*. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk [J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 72(2): 324-332.
- [9] 曹立平,徐 青,洪丽萍,等. 原发性高血压病人同型半胱氨酸水平与动脉病变及左心室肥厚关系的临床研究[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(2): 133-135.
- [10] 张志忠,刘杨,吕 波,等. 对 3 级高血压病人血清同型半胱氨酸水平的观察[J]. *中国疗养医学*, 2013, 22(7): 622-624.
- [11] 李瑞瑞,庞 晓. 血同型半胱氨酸与高血压病人脑出血的关系[J]. *中华高血压杂志*, 2014, 21(2): 181-183.
- [12] 张 岩,霍 勇. 伴同型半胱氨酸升高的高血压—“H 型”高血压[J]. *心血管病学进展*, 2011, 32(1): 3-6.
- [13] 鞠德仁,黎峰云,罗紫英. 补充叶酸、维生素 B12 对缺血性脑卒中复发的影响[J]. *实用临床医学*, 2010, 11: 26-28.

(2016-11-07 收稿, 2017-02-25 修回)