

血清同型半胱氨酸水平与颈动脉内-中膜厚度的相关分析

于博文 武琛 薛哲 王文鑫 孔东生 程林 邵文博 孙正辉

【摘要】 目的 探讨颈动脉狭窄患者血清同型半胱氨酸水平和颈动脉内-中膜厚度以及二者的相关性。**方法** 选择 2012 年 1 月至 2018 年 4 月共 126 例颈动脉狭窄并行颈动脉内膜切除术的患者,根据颈动脉超声和全脑血管造影判断颈动脉狭窄程度,并测定血清同型半胱氨酸水平。**结果** 颈动脉狭窄组患者血清同型半胱氨酸水平 $[(16.47 \pm 6.53) \mu\text{mol/L}]$ 对 $(10.53 \pm 3.39) \mu\text{mol/L}$; $t = 8.828, P = 0.000$ 、高同型半胱氨酸血症比例[61 例(48.41%)对 6 例(6%); $\chi^2 = 48.084, P = 0.000$]和颈动脉内-中膜厚度 $[(1.33 \pm 0.15) \text{mm}]$ 对 $(0.82 \pm 0.11) \text{mm}$; $t = 28.462, P = 0.000$]均高于对照组。根据颈动脉狭窄程度进一步分为颈动脉中度狭窄亚组(10 例)和重度狭窄亚组(116 例),颈动脉中度狭窄亚组患者血清同型半胱氨酸水平低于重度狭窄亚组 $[(13.44 \pm 2.83) \mu\text{mol/L}]$ 对 $(16.73 \pm 6.69) \mu\text{mol/L}$; $t = -3.022, P = 0.007$],而高同型半胱氨酸血症比例亚组间差异无统计学意义[2 例(2/10)对 59 例(50.86%); 校正 $\chi^2 = 2.384, P = 0.123$]。Pearson 相关分析显示,血清同型半胱氨酸水平与颈动脉内-中膜厚度呈正相关($r = 0.610, P = 0.032$)。**结论** 颈动脉狭窄患者血清同型半胱氨酸水平升高,且与颈动脉内-中膜厚度呈正相关。

【关键词】 颈动脉狭窄; 动脉粥样硬化; 半胱氨酸

Analysis of the correlation between serum homocysteine level and carotid intima-media thickness

YU Bo-wen, WU Chen, XUE Zhe, WANG Wen-xin, KONG Dong-sheng, CHENG Lin, SHAO Wen-bo, SUN Zheng-hui

Department of Neurosurgery, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: SUN Zheng-hui (Email: szh301@sina.com)

【Abstract】 Objective To investigate the serum homocysteine (Hcy) level and intima-media thickness (IMT) of patients with carotid artery stenosis and the relation between the two. **Methods** A total of 126 patients diagnosed as carotid artery stenosis and performed by carotid endarterectomy (CEA) from January 2012 to April 2018 were selected in this study. The extent of carotid artery stenosis was evaluated by carotid Doppler color ultrasound and digital subtraction angiography (DSA). Serum Hcy levels were measured in all patients and 100 healthy controls. **Results** The average concentration of serum Hcy $[(16.47 \pm 6.53) \mu\text{mol/L}]$ vs. $(10.53 \pm 3.39) \mu\text{mol/L}$; $t = 8.828, P = 0.000$, the incidence rate of hyperhomocysteinemia [61 cases (48.41%) vs. 6 cases (6%); $\chi^2 = 48.084, P = 0.000$] and IMT of carotid artery $[(1.33 \pm 0.15) \text{mm}]$ vs. $(0.82 \pm 0.11) \text{mm}$; $t = 28.462, P = 0.000$] in carotid artery stenosis group were significantly higher than those in control group. According to the extent of carotid artery stenosis, the carotid artery stenosis group was further divided into moderate ($N = 10$) and severe ($N = 116$) carotid artery stenosis subgroups. The average concentration of serum Hcy in moderate stenosis group was significantly lower than that in severe stenosis group $[(13.44 \pm 2.83) \mu\text{mol/L}]$ vs. $(16.73 \pm 6.69) \mu\text{mol/L}$; $t = -3.022, P = 0.007$. Nevertheless, the incidence rate of hyperhomocysteinemia [2 cases (2/10) vs. 59 cases (50.86%); adjusted $\chi^2 = 2.384, P = 0.123$] had no significant difference between 2 subgroups. Pearson correlation analysis demonstrated that the concentration of serum Hcy was positively related with IMT of carotid artery

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2019.01.009

基金项目:中国博士后科学基金资助项目(项目编号:2017T100808);北京市科技计划项目(项目编号:Z141107002514052)

作者单位:100853 北京,解放军总医院神经外科

通讯作者:孙正辉,Email:szh301@sina.com

($r=0.610, P=0.032$). **Conclusions** Patients with carotid artery stenosis present higher level of serum Hcy, which is positively associated with IMT.

【Key words】 Carotid stenosis; Atherosclerosis; Cysteine

This study was supported by China Postdoctoral Science Foundation Funded Project (No. 2017T100808) and Beijing Scientific and Technological Plan Project (No. Z141107002514052).

Conflicts of interest: none declared

缺血性卒中系局部脑组织血流灌注减少或完全中断,导致脑组织缺氧缺血性病变,进而产生相应的神经功能缺损症状,是长期病残的主要原因之一^[1-2]。缺血性卒中的长期治疗和康复治疗已经成为全球医疗领域的严重负担^[3]。动脉粥样硬化致颈动脉狭窄和血栓形成是其主要原因^[4]。研究显示,血清同型半胱氨酸(Hcy)是缺血性卒中的重要危险因素^[5],高同型半胱氨酸血症可能是动脉粥样硬化性血管病变的危险因素^[6]。在本研究中,我们测定 126 例行颈动脉内膜切除术(CEA)的颈动脉狭窄患者的血清同型半胱氨酸水平,以探讨血清同型半胱氨酸水平与颈动脉内-中膜厚度的相关性。

资料与方法

一、临床资料

1. 纳入标准 (1)经颈动脉超声和数字减影血管造影术(DSA)明确诊断为颈动脉狭窄。(2)临床症状明显,表现为头晕、头痛、短暂性黑蒙、言语模糊、单侧肢体麻木无力、行走不稳、口角歪斜、口周麻木、视野缺损等。(3)均行颈动脉内膜切除术。(4)本研究经解放军总医院道德伦理委员会审核批准,所有患者或其家属均知情同意并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)合并严重冠心病、心房颤动。(2)合并严重肝、肾功能障碍。(3)合并恶性肿瘤、免疫系统疾病。(4)入院前 3 个月内曾服用影响血清同型半胱氨酸水平的药物,例如叶酸、维生素 B₆、维生素 B₁₂ 等。(5)存在活动性感染,正在接受糖皮质激素治疗。

3. 一般资料 (1)颈动脉狭窄组:本研究选择 2012 年 1 月至 2018 年 4 月在解放军总医院神经外科经颈动脉超声和 DSA 证实为颈动脉狭窄并行颈动脉内膜切除术的患者 126 例,男性 72 例,女性 54 例;年龄 44~84 岁,平均(64±8)岁;病程 4~10 个月,平均(6±1)个月。(2)正常对照组(对照组):选择同期在我院进行体格检查的健康志愿者 100 例,男性 50 例,女性 50 例;年龄 42~73 岁,平均(62±5)岁。

两组受试者性别($\chi^2=1.145, P=0.285$)和年龄($t=1.239, P=0.217$)比较,差异无统计学意义,具有可比性。

二、研究方法

1. 颈动脉超声 患者仰卧位,头偏向对侧,采用深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产的 Resona 7 彩色多普勒超声诊断仪,测量颈动脉内-中膜厚度(IMT),IMT<1.00 mm 为正常,1.00~1.20 mm 为颈动脉内膜增厚,>1.20 mm 为存在颈动脉粥样硬化斑块^[7]。由两位临床工作超过 5 年的超声科医师独立评价结果。

2. 全脑血管造影 患者仰卧位,采用美国 GE 公司生产的 Innova 3100 型数字减影血管造影仪,测量颈总动脉(CCA)和颈内动脉(ICA)狭窄率,并参照北美症状性颈动脉内膜切除术试验(NASCET)标准,颈动脉狭窄率(%)=(正常管径-最狭窄处管径)/正常管径×100%,其中,<50%为轻度狭窄,50%~69%为中度狭窄,70%~99%为重度狭窄,100%为闭塞。

3. 血清同型半胱氨酸水平测定 颈动脉狭窄组患者于入院第 2 天清晨 6:00、对照组受试者于体检当日清晨 8:00,分别空腹抽取肘静脉血各 3 ml,采用美国 Roche 公司生产的 Cobas8000 全自动生化分析仪,采用 Gcelk 酶循环法测定血清同型半胱氨酸水平,≥15 μmol/L 诊断为高同型半胱氨酸血症^[8-9]。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用 χ^2 检验;呈正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}±s$)表示,采用两独立样本的 t 检验。血清同型半胱氨酸水平与颈动脉内-中膜厚度的相关性采用 Pearson 相关分析。以 $P≤0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

颈动脉狭窄组患者血清同型半胱氨酸 5.10~42.50 μmol/L、平均(16.47±6.53) μmol/L,其中 61 例

表 1 颈动脉狭窄组与对照组受试者血清同型半胱氨酸水平和高同型半胱氨酸血症比例的比较

Table 1. Comparison of serum Hcy level and incidence rate of hyperhomocysteinemia between carotid artery stenosis and control groups

Group	N	Hcy ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)	Hyperhomocysteinemia [case (%)]
Control	100	10.53 ± 3.39	6 (6.00)
Carotid stenosis	126	16.47 ± 6.53	61 (48.41)
<i>t</i> or χ^2 value		8.828	48.084
<i>P</i> value		0.000	0.000

Hcy, homocysteine, 同型半胱氨酸

表 2 颈动脉中度狭窄亚组与重度狭窄亚组患者血清同型半胱氨酸水平和高同型半胱氨酸血症比例的比较

Table 2. Comparison of serum Hcy level and incidence rate of hyperhomocysteinemia between moderate and severe carotid artery stenosis subgroups

Group	N	Hcy ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)	Hyperhomocysteinemia [case (%)]
Moderate stenosis	10	13.44 ± 2.83	2 (2/10)
Severe stenosis	116	16.73 ± 6.69	59 (50.86)
<i>t</i> or χ^2 value		-3.022	2.384*
<i>P</i> value		0.007	0.123

*adjusted χ^2 value, 校正 χ^2 值。Hcy, homocysteine, 同型半胱氨酸

表 3 颈动脉狭窄组与对照组受试者颈动脉内-中膜厚度的比较($\bar{x} \pm s, \text{mm}$)

Table 3. Comparison of IMT between carotid artery stenosis and control groups ($\bar{x} \pm s, \text{mm}$)

Group	N	IMT	<i>t</i> value	<i>P</i> value
Control	100	0.82 ± 0.11	28.462	0.000
Carotid stenosis	126	1.33 ± 0.15		

IMT, intima-media thickness, 内-中膜厚度

(48.41%) 诊断为高同型半胱氨酸血症; 对照组受试者血清同型半胱氨酸 6.68 ~ 28.56 $\mu\text{mol/L}$ 、平均 (10.53 ± 3.39) $\mu\text{mol/L}$, 其中 6 例 (6%) 诊断为高同型半胱氨酸血症; 两组受试者血清同型半胱氨酸水平 ($P = 0.000$) 和高同型半胱氨酸血症比例 ($P = 0.000$) 差异均有统计学意义 (表 1)。

根据颈动脉狭窄程度进一步将颈动脉狭窄患者分为中度狭窄亚组 (10 例) 以及重度狭窄亚组 (116 例)。颈动脉中度狭窄亚组血清同型半胱氨酸 9.80 ~ 19.70 $\mu\text{mol/L}$ 、平均 (13.44 ± 2.83) $\mu\text{mol/L}$, 其中有 2 例 (2/10) 诊断为高同型半胱氨酸血症; 颈动脉重度狭窄亚组患者血清同型半胱氨酸 5.10 ~ 42.50 $\mu\text{mol/L}$ 、平均 (16.73 ± 6.69) $\mu\text{mol/L}$, 其中 59 例 (50.86%) 诊断为高同型半胱氨酸血症; 两亚组患者

血清同型半胱氨酸水平差异有统计学意义 ($P = 0.007$), 但高同型半胱氨酸血症比例差异无统计学意义 ($P = 0.123$, 表 2)。

颈动脉狭窄组患者颈动脉内-中膜厚度 1.16 ~ 1.68 mm, 平均 (1.33 ± 0.15) mm; 对照组颈动脉内-中膜厚度 0.55 ~ 1.33 mm, 平均 (0.82 ± 0.11) mm; 两组受试者颈动脉内-中膜厚度差异有统计学意义 ($P = 0.000$, 表 3)。

Pearson 相关分析显示, 血清同型半胱氨酸水平与颈动脉内-中膜厚度呈正相关关系 ($r = 0.610, P = 0.032$)。

讨 论

本研究结果显示, 颈动脉狭窄组患者血清同型半胱氨酸水平、高同型半胱氨酸血症比例和颈动脉内-中膜厚度均高于对照组; 进一步亚组分析显示, 颈动脉中度狭窄亚组患者血清同型半胱氨酸水平低于重度狭窄亚组, 而高同型半胱氨酸血症比例亚组间差异无统计学意义; Pearson 相关分析显示, 血清同型半胱氨酸水平与颈动脉内-中膜厚度呈正相关。既往研究显示, 血清同型半胱氨酸水平是心血管病、缺血性卒中和颈动脉粥样硬化性狭窄的危险因素^[10-11]。究其原因, 可能与血清同型半胱氨酸损伤血管内皮细胞、增加血小板聚集、降低一氧化氮利用率、促进血管平滑肌细胞增殖、破坏血管内膜相关^[12-15], 进而导致正常新陈代谢完整性破坏, 引起动脉粥样硬化。过去 20 年, 缺血性卒中已成为全球主要健康问题, 且其发病率有逐渐升高趋势^[16]。缺血性卒中的发生与多种因素相关, 其中颈动脉粥样硬化性狭窄和粥样硬化斑块易损性是其主要因素。

综上所述, 探讨血清同型半胱氨酸水平与颈动脉内-中膜厚度的相关性, 对早期预测和干预颈动脉狭窄的发生与发展, 进而预防缺血性卒中的发生具有重要意义。本研究尚存不足之处: (1) 为回顾性研究, 较前瞻性研究缺乏更明确的因果关系。(2) 样本量较小且受限于颈动脉内膜切除术手术适应证, 两亚组 (颈动脉中度狭窄亚组与重度狭窄亚组) 样本量相差较大, 易产生偏倚。尚待今后扩大样本量、开展前瞻性随机对照临床试验进一步验证。

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] Liu GR, Gao SL, Zhang J, Zhang WL, Guo J, Chen RY, Li Q,

- Wang DL. Carotid atherosclerosis in elderly hypertensive ischemic stroke patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Zhonghua Lao Nian Xin Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2013, 15: 607-610.[刘国荣, 高素玲, 张江, 张文丽, 郭静, 陈瑞英, 李倩, 王大力. 老年高血压缺血性脑卒中合并 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化程度的分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 15:607-610.]
- [2] World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update[R]. Switzerland: WHO Press, 2004: 11-12.
- [3] Wang YL, Wu D, Liao XL, Zhang W, Zhao XQ, Wang YJ. Burden of stroke in China[J]. *Int J Stroke*, 2007, 2:211-213.
- [4] Zheng JX, Sun SC, Liu JC. Effect of intensive lipid lowering on blood-fat and carotid atherosclerosis in patients with cerebral ischemic stroke[J]. *Zhong Feng Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 30:25-27.[郑建新, 孙顺成, 刘俊超. 强化降脂对缺血性脑卒中患者血脂及颈动脉粥样硬化的影响[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2013, 30:25-27.]
- [5] Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B. Pronounced association of elevated serum homocysteine with stroke in subgroups of individuals: a nationwide study[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 298(1/2): 153-157.
- [6] Wang H, Fan D, Zhang H, Fu Y, Zhang J, Shen Y. Serum level of homocysteine is correlated to carotid atherosclerosis in Chinese with ischemic stroke[J]. *Neuro Res*, 2006, 28:25-30.
- [7] Soonthornpun S, Setasuban W, Thamprasit A. Correlation between change in serum homocysteine levels during hyperinsulinemia and insulin sensitivity[J]. *J Med Assoc Thai*, 2007, 90:1506-1511.
- [8] Li Y, Li CW, Feng L. The serum HCY reference value established by enzymatic cycling assay method[J]. *Re Dai Yi Xue Za Zhi*, 2013, 13:1231-1232.[李炎, 李超伟, 丰琳. 酶比色法检测同型半胱氨酸参考区间的探讨[J]. *热带医学杂志*, 2013, 13:1231-1232.]
- [9] Guo TK, Guo CL, Gan L, Li JG, Guo Y. Investigation of the reference range of homocysteine[J]. *Jian Yan Yi Xue Yu Lin Chuang*, 2013, 10:872-873.[郭坤, 郭纯良, 甘露, 李进光, 郭勇. 同型半胱氨酸检测参考值范围的探讨[J]. *检验医学与临床*, 2013, 10:872-873.]
- [10] Veeranna V, Zalawadiya SK, Niraj A, Pradhan J, Ference B, Burack RC, Jacob S, Afonso L. Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58:1025-1033.
- [11] Han L, Wu Q, Wang C, Hao Y, Zhao J, Zhang L, Fan R, Liu Y, Li R, Chen Z, Zhang T, Chen S, Ma J, Liu S, Peng X, Duan S. Homocysteine, ischemic stroke, and coronary heart disease in hypertensive patients: a population-based, prospective cohort study[J]. *Stroke*, 2015, 46:1777-1786.
- [12] Coppola A, Davi G, De Stefano V, Mancini FP, Cerbone AM, Di Minno G. Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2000, 26:243-254.
- [13] Lentz SR. Mechanisms of homocysteine-induced atherothrombosis[J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3:1646-1654.
- [14] Werstuck GH, Lentz SR, Dayal S, Hossain GS, Sood SK, Shi YY, Zhou J, Maeda N, Krisans SK, Malinow MR, Austin RC. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress causes dysregulation of the cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways[J]. *J Clin Invest*, 2001, 107:1263-1273.
- [15] Hofmann MA, Lalla E, Lu Y, Gleason MR, Wolf BM, Tanji N, Ferran LJ, Kohl B, Rao V, Kisiel W, Stern DM, Schmidt AM. Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model[J]. *J Clin Invest*, 2001, 107:675-683.
- [16] Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson LM, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C; Global Burden of Diseases, Injuries, Risk Factors Study 2010 (GBD 2010), GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2014, 383:245-255.

(收稿日期:2018-12-25)

《中国现代神经疾病杂志》关于谨防伪造微信采编中心的声明

《中国现代神经疾病杂志》编辑部近期发现伪造本刊微信采编中心的非法行为,微信号 1025282431,昵称麦芽糖,伪造《中国现代神经疾病杂志》采编中心。该微信号以核对作者信息为由,请我刊作者添加其为微信好友,借以窃取相关信息甚至索取审稿费和版面费等,此举对我刊及广大作者、读者造成严重不良影响。

《中国现代神经疾病杂志》特此郑重声明:我刊迄今为止并未建立微信平台的采编中心,作者投稿的唯一途径是登录我刊官方网站 www.xdjb.org,进入“作者在线投稿”界面,按照操作提示提交稿件。稿件经外审通过后,需作者配合修改,达到发表要求后方可待编、排期和刊出,这一过程中编辑部人员与作者之间的联系均采用我刊公共邮箱(xdsjbbzz@263.net.cn)和公用电话[(022)59065611,59065612]。

若遇假冒我刊网站、伪造我刊采编中心、中介、代理等不法事件,欢迎广大作者和读者向我刊提供相关线索!对于以我刊名义从事非法活动的个别网站或微信号,我刊保留通过法律途径解决问题的权利。此声明长期有效,最终解释权归我刊所有。