

不同病因下急性脑梗死合并缺血性脑白质病变与血同型半胱氨酸水平的相关性探讨

涂宇^{1a}, 巩萱^{1b}, 卓文燕^{1a}, 陈欢^{1a}, 林晶², 范玉华²

摘要 目的:探讨血同型半胱氨酸(Hcy)水平与急性脑梗死(ACI)合并缺血性脑白质病变(WMIL)在不同病因下的相关性。**方法:**选择ACI、WMIL患者280例,分为单纯动脉粥样硬化血栓型脑梗死(AT)组、单纯WMIL组、(AT+WMIL)组及(小动脉闭塞卒中+WMIL)(SAO+WMIL)组各70例,测定其血Hcy水平,组间互相比较。**结果:**(AT+WMIL)组、(SAO+WMIL)组的Hcy水平高于单纯WMIL组($P<0.05$, $P<0.01$)。Logistic回归分析结果显示年龄、TG对ACI合并WMIL患者的影响具有统计学意义($P<0.05$),同时Hcy对ACI合并WMIL患者的影响更具统计学意义($P<0.01$)。**结论:**Hcy水平升高与ACI合并WMIL的发生密切相关,但其与病因无相关性。

关键词 缺血性脑白质病变;脑梗死;同型半胱氨酸;改良 TOAST 分型

中图分类号 R741;R743 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssngcj.2018.05.003

Study on the Correlation Between ACI Combining with Ischemic Leukodystrophy and Homocysteine Level Under Different Disease Causes TU Yu^{1a}, GONG Xuan^{1b}, ZHUO Wen-yan^{1a}, CHEN Huan^{1a}, LIN Jing², FAN Yu-hua². 1. a. Department of Neurology, b. Department of Endocrinology, Zhuhai Hospital Affiliated to Jinan University, Guangdong 519000, China; 2. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, China

Abstract Objective: To discuss the correlation between homocysteine (Hcy) level and acute cerebral infarction (ACI) combining with white matter ischemic lesion (WMIL) under different disease causes. **Methods:** A total of 280 patients with ACI combined with WMIL verified by CT and MRI were recruited to this study. Patients were divided into the atherosclerosis thrombotic cerebral infarction only group (AT group), WMIL only group (WMIL group), (AT+WMIL) group, and (SAO+WMIL) group, with 70 patients per group. The level of Hcy was measured for comparisons among groups. **Results:** The Hcy level of the (AT+WMIL) group and (SAO+WMIL) group was higher than that of the WMIL group ($P<0.05$, $P<0.05$). Logistic regression analysis indicated that age and TG are statistically significant factors in ACI patients with WMIL ($P<0.05$); meanwhile, Hcy showed more statistical significance in these patients ($P<0.01$). **Conclusion:** Elevated Hcy level is closely related to ACI with WMIL, but it has no correlation with the etiology of ACI with WMIL.

Key words ischemic leukodystrophy; cerebral infarction; blood homocysteine; modified TOAST classification

加拿大神经病学学者 Hachinski 等^[1]于 1986 年提出脑白质疏松症(leukoaraiosis, LA)这一影像学诊断术语,指脑室周围或半卵圆中心区脑白质斑点样或斑片样改变,CT 上显示低密度影,MRI T₁WI 显示等或低信号,T₂WI 和液体恢复反转序列(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)为高信号,其中因脑灌注不足引起者又称为缺血性脑白质病变(white matter ischemic lesions, WMIL)。WMIL 发病机制目前未能完全明确,各种原因导致的脱髓鞘、水肿、缺血、缺氧和微小梗死,都可以导致白质异常改变。急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)患者中,LA 的严重程度与梗死进展、预后及梗死再发风险密切相关。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种含巯基的非必需

氨基酸,高 Hcy 是发生动脉粥样硬化、缺血性卒中的重要危险因素^[2]。ACI 作为多种病因的一组多基因遗传异质性疾病,血 Hcy 的水平与不同病因所致 ACI 合并 WMIL 关系研究尚未见报道,故本研究探讨血 Hcy 的水平对不同病因的 ACI 合并 WMIL 的差异性,有可能为 ACI 合并 WMIL 的病因和发病机制诊断提供新依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2013 年 6 月 1 日至 2016 年 11 月 31 日我院以神经科症状为主诉收治的患者 280 例,男 162 例,女 118 例;平均年龄(67.22 ± 12.31)岁。纳入标准:经头颅 CT 或 MRI 证实存在 ACI 和 WMIL;年龄 18~90 岁,

作者单位

1. 暨南大学附属珠海医院、广东省珠海市人民医院 a. 神经内科 b. 内分泌科

广东 珠海 519000

2. 中山大学附属第一医院神经内科

广东 广州 510080

基金项目

国家自然科学基金(No.81000514);广东省自然科学基金(No.S2013010015840)

收稿日期

2017-09-29

通讯作者

范玉华

fansusan@126.com

发病病程<2周。WMIL诊断参照Hachinski提出的诊断标准^[1]:①MRI提示脑室周围及半卵圆中心脑白质区域(皮质下区)斑片状或弥漫性融合的T₂WI高信号改变,T₁加权像呈等信号或低信号,FLAIR高信号,边缘模糊呈月晕状;一般无脑室周围白质明显萎缩,无双侧脑室扩大。

脑梗死患者选取缺血性脑卒中韩国改良TOAST(NEW-TOAST)^[3]中的两种分型进行分析:动脉粥样硬化血栓形成(atherothrombosis,AT)和小动脉闭塞性卒中(small artery occlusion,SAO)。排除标准:排除出血性卒中、短暂性脑缺血发作、全身感染性疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、严重心肝肾疾病、血液系统疾病、心脏瓣膜病变、先天性心脏病以及其它系统血栓栓塞性疾病等,排除心源性栓塞(cardioembolism,CE)、不明原因型(some unidentified disease,SUD)或其他明确原因(some other disease,SOD)的脑梗死患者及使用甲钴胺、叶酸患者等。

1.2 方法

1.2.1 分组 按照NEW-TOAST中的两种分型及是否合并WMIL进行分组:①单纯AT组70例,男41例,女29例;年龄(62.61±14.77)岁;②单纯WMIL组70例,男34例,女36例;年龄(68.29±11.93)岁;③(AT+WMIL)组70例,男45例,女25例;年龄(69.96±10.54)岁;④(SAO+WMIL)组70例,男42例,女28例;年龄(68.01±10.49)岁。单纯WMIL组、(AT+WMIL)组的年龄高于单纯AT组,差异有统计学意义($P<0.05$);各组在性别上差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2.2 检测方法 入组患者入院72 h内完成晨起血压测量,血糖、血脂等测定,完善头颅CT+CTA或MRI+MRA检查,如CTA或MRA出现颅内血管狭窄或闭塞,进一步完善DSA检查。入组患者入院48 h内抽取静脉血检测Hcy,采血前1 d患者非高蛋白饮食,晨起空腹抽取肘静脉血4 mL置于干燥的EDTA抗凝试管中,30 min内用高速离心机离心,分离血浆置于-20℃保存。使用日立7600全自动生化分析仪,采用酶法测定血清Hcy浓度。

1.3 统计学处理

采用SPSS 24.0统计软件对所有资料进行分析。计数资料采取 χ^2 检验;计量资料呈正态分布,以($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本 t 检验,多组之间的比较采用方差分析,两两比较采用Bonferroni校正法;采用单因素Logistic分析危险因素,将有统计学意义的因素纳入多因素Logistic分析模型, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组生化指标及血压比较。

各组的甘油三酯(triglyceride, TG)、胆固醇(cholesterol, CHOL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、收缩压(systolic pressure, SBP)、舒张压(diastolic pressure, DBP)比较差异无统计学意义($P>0.05$);单纯WMIL组的空腹血糖(glucose, Glu)低于单纯AT组,有显著性差异($P<0.01$),见表1。

2.2 各组间血Hcy比较

单纯AT组、单纯WMIL组、(AT+WMIL)组、(SAO+WMIL)组的血Hcy水平分别为12.30(10.83, 13.78) $\mu\text{mol/L}$ 、10.88(9.65, 12.11) $\mu\text{mol/L}$ 、13.65(12.44, 14.85) $\mu\text{mol/L}$ 、14.78(13.01, 16.54) $\mu\text{mol/L}$ 。(AT+WMIL)、(SAO+WMIL)组的Hcy水平高于单纯WMIL组($P<0.05$, $P<0.01$),单纯AT、单纯WMIL组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 ACI合并WMIL危险因素的Logistic回归分析

以是否合并WMIL为因变量进行二分类Logistic回归分析。先进行单因素回归分析,将单因素分析显示有统计学意义的变量作为自变量进入多因素Logistic逐步回归方程。结果显示年龄、TG对ACI合并WMIL患者的影响具有统计学意义($P<0.05$),同时Hcy对ACI合并WMIL患者的影响更具统计学意义($P<0.01$),见表2。

3 讨论

本研究旨在探讨不同病因下ACI合并WMIL与血Hcy水平的相关性。既往研究表明,年龄、高血压、糖尿病、脑动脉粥样硬化、高血脂症等均可影响ACI的发生和WMIL的严重程度,其中年龄和高血压病是两项重要的危险因素^[4]。本研究中,WMIL的发生与年龄因素密切相关,年龄越大,发病率越高。空腹血糖AT比单纯WMIL高,说明血糖升高与大动脉粥样硬化更加密切。应用二分类Logistic回归分析危险因素中,年龄、TG为ACI合并WMIL的独立危险因素。

血Hcy是甲硫氨酸代谢过程中的重要中间产物,它既可维持人体内甲硫氨酸的正常水平,同时也是一种反应性血管损伤氨基酸,其与动脉粥样硬化有关,是卒中的一个独立危险因素^[5]。本研究Logistic回归分析结果显示Hcy对ACI合并WMIL患者的影响更具统计学意义($P<0.01$),说明Hcy是ACI合并WMIL的独立

表1 各组生化指标及血压比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Glu/ (mmol/L)	TG/ (mmol/L)	CHOL/ (mmol/L)	LDL-C/ (mmol/L)	HDL-C/ (mmol/L)	SBP/ mmHg	DBP/ mmHg
单纯AT组	70	6.70±3.38	1.38±0.70	5.12±1.41	3.49±1.18	1.25±0.33	142.20±23.46	79.23±12.77
单纯WMIL组	70	5.18±1.33 ^①	1.25±0.75	5.10±1.19	3.44±1.07	1.26±0.43	143.16±21.27	85.46±79.23
(AT+WMIL)组	70	5.98±2.21	1.55±1.58	5.03±1.25	3.28±1.07	1.33±0.42	145.40±15.93	80.96±12.01
(SAO+WMIL)组	70	6.15±1.90	1.74±1.37	5.01±1.52	3.22±1.01	1.33±0.33	138.54±21.30	82.96±14.79
F值		5.099	2.310	0.107	0.974	0.890	1.335	0.296
P值		0.002	0.077	0.956	0.406	0.447	0.263	0.829

注:与单纯AT组比较,^①P<0.01

表2 ACI合并WMIL危险因素的Logistic回归分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	Exp(B)	95%CI	P	Exp(B)	95%CI	P
年龄	1.024	1.004~1.045	0.017	1.025	1.003-1.046	0.024
Glu	1.002	0.925~1.128	0.627	—	—	—
TG	1.333	1.034~1.718	0.027	1.375	1.061-1.783	0.016
CHOL	0.951	0.798~1.134	0.578	—	—	—
HDL-C	1.680	0.896~3.149	0.106	—	—	—
LDL-C	0.831	0.667~1.036	0.099	—	—	—
Hcy	1.084	1.034~1.136	0.001	1.074	1.026-1.124	0.002
SBP	0.775	0.987~1.010	0.998	—	—	—
DBP	1.000	0.994~1.006	0.937	—	—	—

危险因素。研究表明,Hcy水平升高是脑大动脉粥样硬化的一个独立危险因素,高Hcy血症也与脑白质病变程度相关,并且随着Hcy水平的升高,脑白质病变的严重程度和发生脑梗死的风险逐渐增加^[6,7]。(AT+WMIL)组、(SAD+WMIL)组Hcy水平比单纯WMIL组高,说明Hcy水平升高与ACI合并WMIL的发生密切相关,且与单纯WMIL的发生关系不大。WMIL被认为是脑小血管病(cerebral small vessel disease,CSVD)的一种病变类型,考虑Hcy的水平升高促使脑大、小血管粥样硬化的严重程度增加,机制可能为高Hcy水平通过降低一氧化氮水平,减弱内皮依赖性血管舒张反应,增加泡沫细胞形成,对血管内皮的损害及对血管平滑肌增生的影响而导致动脉粥样硬化加重,使血栓素B2 (thromboxane B2, TXB2)合成增加,促进血管收缩和血小板聚集而最终导致血栓形成。

史哲等^[8]曾经研究血Hcy与急性脑梗死中国缺血性卒中亚型分型关系,得出不同病因和发病机制患者血Hcy水平无显著差异的结论。李凯等^[9]提到在TOAST分型下ACI患者的血Hcy水平异常升高,且以大动脉粥样硬化型脑梗死患者的升高最为明显,但上述研究并未同时纳入WMIL。本研究结果显示:在AT型、SAO型的两种病因合并WMIL中,Hcy水平升高在两者间无差异,故需进行大样本量研究以进一步证实。

本研究中入选WMIL患者可能同时存在其它原因引起的脑白质病变,例如脱髓鞘等,故可能对结果产生一定影响。综上所述,Hcy水平升高与ACI合并WMIL明显相关,可通过补充维生素B₆、B₁₂及叶酸降低Hcy水平,从而干预ACI和WMIL的发病。

参考文献

[1] Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis[J]. Arch Neuro, 1987, 44: 21-31.

[2] Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction[J]. N Engl Med, 2006, 354: 1578-588.

[3] Han SW, Kim SH, Lee JY, et al. A new subtype classification of ischemic stroke based on treatment and etiologic mechanism[J]. Eur Neurol, 2007, 57: 96-102.

[4] Grueter BE, Schulz UG. Age-related cerebral white matter disease (leukoaraiosis): a review[J]. Postgrad Med J, 2012, 88: 79-87.

[5] Concepcion SM, Antonio JE, Antonio M. Stroke: roles of B vitamins, homocysteine and antioxidants[J]. Nutrition Research Reviews, 2009, 22: 49-67.

[6] Khan V, Crossley C, Kalra L, et al. Homocysteine and its relationship to stroke subtypes in a UK black population: the south London ethnicity and stroke study[J]. Stroke, 2008, 39: 2943-2949.

[7] 彭思思, 章军建. 血管性认知障碍的血液生物标志物研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12: 423-426.

[8] 史哲, 吴永辉, 王拥军. 血清同型半胱氨酸水平与急性脑梗死严重程度及中国缺血性卒中亚型分型的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20: 846-848.

[9] 李凯, 税丽娟. 缺血性脑卒中病因学分型与血浆同型半胱氨酸水平的关系[J].中国实用神经疾病杂志, 2015, 18: 28-30.

(本文编辑:王晶)