

高同型半胱氨酸血症脑梗死患者的相关特征分析

石奕虹 李 晶 王 敏

摘要 **目的** 探讨脑梗死患者中高同型半胱氨酸血症者的常见症状和伴随疾病特征及其影响因素的相关性分析。**方法** 将血同型半胱氨酸 $\geq 15\mu\text{mol/L}$ 的患者列为高同型半胱氨酸血症脑梗死组(H组),共151例;血同型半胱氨酸 $< 15\mu\text{mol/L}$ 的患者列为血同型半胱氨酸正常脑梗死组(N组),共86例,比较两者的症状差异及其影响因素。**结果** 在脑梗死患者中,H组患者的年龄大($P=0.049$)、男性多($P=0.002$),具有吸烟史($P=0.025$)、糖尿病($P=0.008$)、高脂血症($P=0.034$)、叶酸缺乏($P=0.002$)并伴随认知障碍($P=0.009$)、语言障碍($P=0.043$)的比例高。通过二元 Logistic 回归分析,得到年龄($P=0.023$)、糖尿病($P=0.018$)、叶酸缺乏($P=0.026$)、认知障碍($P=0.019$)均为高同型半胱氨酸血症的相关影响因素。**结论** 合并高同型半胱氨酸血症的脑梗死患者表现为老年,多数合并患有糖尿病、叶酸缺乏和认知障碍。

关键词 脑梗死 高同型半胱氨酸血症 叶酸缺乏

中图分类号 R743.3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2024.01.010

Analysis of Related Characteristics of Cerebral Infarction Patients with Hyperhomocysteinemia. SHI Yihong, LI Jing, WANG Min. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300193, China

Abstract **Objective** To investigate the common symptoms and associated disease characteristics of hyperhomocysteinemia in cerebral infarction patients and the correlation analysis of influencing factors. **Methods** A total of 151 participants with blood homocysteine $\geq 15\mu\text{mol/L}$ and 86 participants with blood homocysteine $< 15\mu\text{mol/L}$ were identified as the hyperhomocysteinemia with cerebral infarction group (H group) and the normal cerebral infarction group (N group), respectively. The symptoms and influence factors in the two groups were compared. **Results** Among cerebral infarction patients, patients in H group were older ($P=0.049$), more male ($P=0.002$), had a history of smoking ($P=0.025$), diabetes ($P=0.008$), hyperlipidemia ($P=0.034$), folate deficiency ($P=0.002$) and associated cognitive impairment ($P=0.009$) and language barrier ($P=0.043$). Binary Logistic regression analysis showed that age ($P=0.023$), diabetes ($P=0.018$), folate deficiency ($P=0.026$), and cognitive impairment ($P=0.019$) were independent related factors of increased blood homocysteine level. **Conclusion** Cerebral infarction patients with hyperhomocysteinemia are elderly, and most of them have diabetes, folate deficiency, and cognitive impairment.

Key words Cerebral infarction; Hyperhomocysteinemia; Folate deficiency

缺血性脑卒中又称脑梗死(ischemic stroke, IS),已经成为严重危害国民健康的疾病之一,是世界范围内成人致残的首要病因^[1]。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种含巯基的非蛋白原氨基酸,是由体内蛋氨酸去甲基化产生的代谢中间体,其对于维持细胞周期进展和细胞稳态等过程十分重要^[2]。目前,根据 Hcy 检测水平, Hcy $> 15\mu\text{mol/L}$ 可诊断为高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)。近年

来,研究者普遍认为 HHcy 是发生脑梗死的一个独立危险因素^[3]。有研究明确指出 HHcy 可使脑梗死的发病风险提升 2~3 倍,其作用机制为高水平 Hcy 会损害内皮细胞,使血管收缩、平滑肌增殖,产生氧化应激和炎性反应,并增加纤维蛋白原的产生,导致凝血功能异常和血小板功能障碍等^[4, 5]。但目前国内外少见关于高同型半胱氨酸血症脑梗死患者临床症状特征的相关研究。因此,本研究旨在探讨 HHcy 可能带来的症状特征和疾病特点,从而为 IS 的防治提供新思路。

对象与方法

1. 研究对象:本研究的患者病历信息来源于天津中医药大学第一附属医院医渡云数据库,疾病的诊断、数据的录入与统计分别由 3 人独立完成。回顾性

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81674056);天津市自然科学基金资助项目(18JCYBJC94200)

作者单位:300193 天津中医药大学第一附属医院、国家中医针灸临床医学研究中心

通信作者:李晶,电子信箱:309483398@qq.com

选择天津中医药大学第一附属医院针灸科病房 2021 年 1 月 ~2022 年 1 月收治的 IS 患者资料,选取入院第 1 天检测过血 Hcy 水平的 IS 患者共 237 例。根据血 Hcy 水平,将血 Hcy 水平 <15 μ mol/L 的患者作为血同型半胱氨酸正常脑梗死组 (N 组),共 151 例, Hcy 水平为 12.20 (10.70, 13.46) μ mol/L,其中男性 75 例,女性 11 例,患者平均年龄为 63.64 $\pm$ 8.80 岁。将血 Hcy 水平 $\geq$ 15 μ mol/L 的患者作为高同型半胱氨酸血症脑梗死组 (H 组),共 86 例,Hcy 水平为 18.28 (16.57, 20.62) μ mol/L,其中男性 105 例,女性 46 例,患者平均年龄为 61.15 $\pm$ 8.70 岁。本研究通过天津中医药大学第一附属医院医学伦理学委员会批准 { 伦理学审批号:TYLL2020[K]字 07 }。

2. 纳入标准:①患者均符合《中国脑卒中防治 2020》概要的相关诊断标准并通过 CT 和 (或) MRI 证实为急性脑梗死^[6];②单侧肢体障碍并伴有神经功能缺损的患者;③病例资料完整;④入院前 1 个月内未服用过叶酸 (folic acid, FA) 和其他影响 Hcy 的药物。

3. 排除标准:①合并癌症、自身免疫系统疾病、急性感染等严重疾病者;②既往有 IS 或脑出血病史者;③年龄 > 75 岁者;④双侧上下肢入院肌力 5 级或 NIHSS 评分为 0 分者。

4. 疾病的诊断标准:糖尿病、高血压的诊断采用《内科学》(9 版),高脂血症的诊断采用《中国成人血脂异常防治指南 (2016 年修订版)》^[7,8]。认知障碍、感觉障碍、意识障碍、语言障碍的诊断采用《缺血性

脑卒中诊疗学》^[9]。

5. 研究方法:记录各组患者信息包括性别、年龄、发病节气、收缩压、舒张压、偏瘫部位、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、冠心病史、高脂血症病史、血 Hcy 水平、叶酸水平、入院 NIHSS 量表评分、出院 NIHSS 量表评分以及患者的神经缺损情况包括认知障碍、吞咽障碍、意识障碍、语言障碍、感觉障碍。将两组患者的基本情况、伴随疾病及伴随症状采用统计学方法进行比较,分析两组的差异及特点。

6. 统计学方法:应用 SPSS 21.0 统计学软件对数据进行统计分析,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,不符合正态分布的计量资料以中位数 (四分位数间距) [M (Q1, Q3)] 表示。计数资料以例数 (百分率) [n (%)] 表示。两组间计量资料的对比采用两独立样本 *t* 检验,若不符合正态分布的或方差不齐的采用两独立样本 *Mann - Whitney U* 检验。两组间计数资料的对比采用 χ^2 检验。将两组比较差异有统计学意义的因素纳入多因素二元 *Logistic* 回归分析,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般资料对比:H 组和 N 组的基线资料比较中,性别 (87.2% vs 69.5%, *P* < 0.05)、年龄 (63.64 $\pm$ 8.80 岁 vs 61.15 $\pm$ 8.70 岁, *P* < 0.05)、吸烟史 (69.8% vs 55.0%, *P* < 0.05) 差异有统计学意义 (*P* < 0.05),其余基线资料比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05),详见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较 [n (%), $\bar{x} \pm s$, M (Q1, Q3)]

项目	H 组 (n = 86)	N 组 (n = 151)	χ^2 / <i>t</i> / <i>z</i>	<i>P</i>
男性	75 (87.2)	105 (69.5)	9.369	0.002
年龄 (岁)	63.64 $\pm$ 8.80	61.15 $\pm$ 8.70	1.967	0.049
发病节气			2.233	0.526
立春 - 谷雨	23 (26.7)	46 (30.5)		
立夏 - 大暑	23 (26.7)	42 (27.8)		
立秋 - 霜降	19 (22.1)	22 (14.6)		
立冬 - 大寒	21 (24.4)	41 (27.2)		
收缩压 (mmHg)	136.72 $\pm$ 18.01	133.27 $\pm$ 15.41	1.553	0.120
舒张压 (mmHg)	84 (78, 91)	83 (78, 90)	0.972	0.331
偏瘫部位 (左侧)	34 (39.5)	77 (51.0)	2.889	0.089
吸烟史	60 (69.8)	82 (54.3)	5.016	0.020
饮酒史	53 (61.6)	84 (55.6)	0.808	0.369
入院 NIHSS 总分	8 (6, 11)	7 (5, 9)	1.447	0.148
出院 NIHSS 总分	7 (4, 10)	6 (4, 8)	0.993	0.338

2. 两组症状及伴随疾病比较:与 N 组比较, H 组患有糖尿病 (57.0% vs 39.1%, *P* < 0.05)、高脂

血症 (54.7% vs 40.4%, *P* < 0.05)、叶酸缺乏 (23.3% vs 8.6%, *P* < 0.05) 的比例高;伴随认知

障碍 (23.3% vs 10.6%, $P < 0.05$)、语言障碍 (72.1% vs 58.9%, $P < 0.05$) 的比例高,差异有统计学意义,详见表 2。

3. H 组患者的相关因素二元回归分析:通过二元 *Logsitic* 回归分析,观察年龄、性别、吸烟史、糖尿病、高脂血症、叶酸缺乏、认知障碍、语言障碍与高同型半胱氨酸血症脑梗死患者的相关性,得到年龄 ($OR = 1.040$)、糖尿病 ($OR = 2.085$)、叶酸缺乏 ($OR = 2.999$)、认知障碍 ($OR = 2.559$) 都是 HHcy 的独立危险因素 ($P < 0.05$),详见表 3。

表 2 两组症状及伴随疾病比较 [$n(\%)$]

项目	H 组 ($n = 86$)	N 组 ($n = 151$)	χ^2	P
高血压	56(65.1)	102(67.5)	0.146	0.702
糖尿病	49(57.0)	59(39.1)	7.081	0.008
高脂血症	47(54.7)	61(40.4)	4.488	0.034
冠心病	26(30.2)	41(27.2)	0.256	0.613
叶酸缺乏	20(23.3)	13(8.6)	9.807	0.002
认知障碍	20(23.3)	16(10.6)	6.817	0.009
吞咽障碍	27(31.4)	54(35.8)	0.464	0.496
意识障碍	10(11.6)	20(13.2)	0.130	0.719
语言障碍	62(72.1)	89(58.9)	4.100	0.043
感觉障碍	29(33.7)	58(38.4)	0.519	0.471

表 3 H 组患者的 *Logistic* 回归分析

项目	β	SE	Wald	df	OR(95% CI)	P
性别	-0.678	0.422	2.572	1	0.508(0.190~0.222)	0.109
年龄	0.039	0.017	5.181	1	1.040(1.013~1.005)	0.023
吸烟史	0.490	0.335	2.137	1	1.632(0.890~0.846)	0.144
糖尿病	0.735	0.309	5.642	1	2.085(1.020~1.137)	0.018
高脂血症	0.373	0.301	1.531	1	1.451(0.689~0.804)	0.216
叶酸缺乏	1.098	0.424	6.697	1	2.999(2.671~1.305)	0.010
认知障碍	0.940	0.400	5.530	1	2.559(4.521~1.169)	0.019
语言障碍	0.397	0.315	1.583	1	1.487(0.721~0.802)	0.208

讨 论

本研究显示,H 组与 N 组患者比较,性别、年龄、吸烟史、糖尿病、高脂血症、叶酸缺乏、认知障碍、语言障碍的差异皆有统计学意义,由此猜测这些指标与血 Hcy 水平具有相关性。故对以上指标与血 Hcy 水平进行 *Logistic* 二元回归分析,发现患者年龄、糖尿病、叶酸缺乏、认知障碍均与 HHcy 呈显著正相关。

根据本次研究,在两组患者疾病的阳性例数对比中发现,H 组患有高脂血症、糖尿病的人数显著多于 N 组;在两组患者症状的阳性例数对比中发现,H 组出现叶酸缺乏、认知障碍、语言障碍的人数显著多于 N 组。有研究显示,血 Hcy 水平与血脂异常具有相关性^[10]。其原理与 Hcy 影响脂代谢的功能,导致血流量的减慢,损害血管内皮功能有关,此作用机制也可以加大罹患动脉粥样硬化的风险^[11]。本研究未能证实血 Hcy 水平是高脂血症的危险因素,未来将扩大样本量予以证实。Sharma 等^[12]研究发现,血 Hcy 水平升高可能导致神经退行性疾病的发生,其作用机制是 Hcy 代谢物——硫代内酯对蛋白质的作用被称为“蛋白质 N-高半胱氨酸化”,其会导致蛋白质变性、酶失活甚至淀粉样蛋白形成造成细胞毒性,此机制可以对本研究发现 Hcy 水平与神经功能缺损相关做出解释。

本研究发现,血 Hcy 水平与年龄呈正相关,即年

龄越大,血 Hcy 水平越有可能存在异常。Ostrakhovitch 等^[13]报告了由于蛋氨酸循环失调以及 Hcy 再甲基化和转硫辅助因子的缺乏导致 Hcy 水平随着年龄的增长而升高以及 HHcy 对衰老和相关疾病的影响并强调了老年人的检查 Hcy 水平的重要性。此研究结果与本研究结论一致,因此,在临床中对于 60 岁以上老年患者要定期检查 Hcy 水平,以降低患心脑血管疾病及其他神经系统疾病的风险。

本研究发现,血 Hcy 水平升高的患者中,患有糖尿病的患者比例高。Noor 等^[14]研究发现,患 2 型糖尿病的时间越长,血浆中 Hcy 水平就越高。另有一项研究表明,2 型糖尿病患者中胰岛素抵抗与 Hcy 水平之间显著相关,即胰岛素抵抗时血糖、血脂升高,从而增强氧化应激,使 Hcy 水平升高^[15]。本研究认为,随着 Hcy 水平的升高,患糖尿病的风险也会递增,提示在临床中要定期监测血糖水平,降低 IS 发生风险。

本研究发现,H 组患者发生 FA 缺乏症状的比例高。FA 是 B 族维生素的一种,对预防神经管缺陷、阿尔茨海默病和巨幼红细胞性贫血具有一定作用^[16~18]。近年来研究表明,FA 的缺乏可能导致 Hcy 水平的升高,增加患脑卒中的风险,其作用机制为 FA 缺乏会促进动脉粥样硬化的形成^[19]。而适当的补充 FA 会影响氧化应激、炎症的发生和 Hcy 代谢,使 Hcy 水平降低,所以其在预防心血管疾病方面具有一定

的作用^[20]。结合众多学者和本研究结果,笔者认为患者即使未患有 HHcy,也可以在治疗的过程中或病情稳定时适量的补充 FA,以作为二级预防的一种手段。

本研究发现,H 组患者患认知障碍的比例高。Meng 等^[21]在随访研究了 4605 例村民的 Hcy 水平与患认知障碍之间的关系后发现,HHcy 是认知障碍的潜在危险因素。大量研究证实 Hcy 不仅是脑血管疾病的危险因素,也是退行性痴呆的危险因素^[22]。但对于 Hcy 对特定认知功能的影响以及 Hcy 水平与非阿尔茨海默病之间的关系研究不足^[23]。本研究发现,HHcy 是导致认知障碍的一种危险因素,但研究样本量不足且具体研究机制不明确,期待未来能够纳入更多患者来确认。

综上所述,本研究发现,年龄增大、叶酸缺乏为合并 HHcy 的 IS 患者的相关影响因素,患有 HHcy 的 IS 患者伴有糖尿病与认知障碍等疾病的概率显著高于血 Hcy 正常的 IS 患者。以上研究提示要关注老年患者的 Hcy 与 FA 水平,定期检查并适当给予一定剂量的 FA 治疗;当患者患有糖尿病及认知障碍时,除常规治疗外,可以考虑是否与 Hcy 水平相关。期待在未来的研究中扩大样本量进一步研究 HHcy 的 IS 患者与其伴随疾病的具体发病机制。

参考文献

- 1 Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, *et al.* Heart disease and stroke statistics—2019 update; a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2019, 139(10): 56–528
- 2 Kim J, Kim H, Roh H, *et al.* Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance [J]. *Archives of Pharmacal Research*, 2018, 41(4): 372–383
- 3 Wu X, Zhou Q, Chen Q, *et al.* Association of homocysteine level with risk of stroke: a dose–response Meta–analysis of prospective cohort studies[J]. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2020, 30(11): 1861–1869
- 4 Han L, Wu Q, Wang C, *et al.* Homocysteine, ischemic stroke, and coronary heart disease in hypertensive patients: a population–based, prospective cohort study[J]. *Stroke*, 2015, 46(7): 1777–1786
- 5 Zhang T, Jiang Y, Zhang S, *et al.* The association between homocysteine and ischemic stroke subtypes in Chinese: a Meta–analysis[J]. *Medicine*, 2020, 99(12): 1–8
- 6 王陇德, 彭斌, 张鸿祺, 等. 《中国脑卒中防治 2020》概要[J]. *中国脑血管病杂志*, 2022, 19(2): 136–144
- 7 陈灏珠, 钟南山, 陆再英. 内科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 25–736
- 8 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10): 937–953
- 9 卢海丽. 缺血性脑卒中诊疗学[M]. 北京: 科学技术文献出版

- 社, 2017, (2): 286–309
- 10 Yuan X, Wang T, Gao J, *et al.* Associations of homocysteine status and homocysteine metabolism enzyme polymorphisms with hypertension and dyslipidemia in a Chinese hypertensive population[J]. *Clin Exp Hypert*, 2020, 42(1): 52–60
- 11 Piazzolla G, Candigliota M, Fanelli M, *et al.* Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome[J]. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 2019, 11(1): 1–9
- 12 Sharma GS, Kumar T, Dar TA, *et al.* Protein N–homocysteinylolation: from cellular toxicity to neurodegeneration[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)–General Subjects*, 2015, 1850(11): 2239–2245
- 13 Ostrakhovitch EA, Tabibzadeh S. Homocysteine and age–associated disorders[J]. *Aging Res Rev*, 2019, (49): 144–164
- 14 Noor A, Rahman MU, Faraz N, *et al.* Relationship of homocysteine with gender, blood pressure, body mass index, hemoglobin A1c, and the duration of diabetes mellitus type 2[J]. *Cureus*, 2021, 13(11): e19211
- 15 王剑. 新发 2 型糖尿病患者尿酸和同型半胱氨酸与胰岛素抵抗的关系[J]. *吉林医学*, 2020, 41(12): 2999–3001
- 16 Harlan De Crescenzo A, Panoutsopoulos AA, Tat L, *et al.* Deficient or excess folic acid supply during pregnancy alter cortical neurodevelopment in mouse offspring[J]. *Cerebral Cortex*, 2021, 31(1): 635–649
- 17 Roche ML, Samson KLI, Green TJ, *et al.* Perspective: weekly Iron and Folic Acid Supplementation (WIFAS): a critical review and rationale for inclusion in the Essential Medicines List to accelerate anemia and neural tube defects reduction[J]. *Advances in Nutrition*, 2021, 12(2): 334–342
- 18 Puga AM, Ruperto M, Samaniego–Vaesken ML, *et al.* Effects of supplementation with folic acid and its combinations with other nutrients on cognitive impairment and Alzheimer’s disease: a narrative review[J]. *Nutrients*, 2021, 13(9): 2966
- 19 Kaye AD, Jeha GM, Pham AD, *et al.* Folic acid supplementation in patients with elevated homocysteine levels[J]. *Advances in Therapy*, 2020, 37(10): 4149–4164
- 20 Zefanya AAA, Pebrianti MD. The role of folic acid in stroke prevention[J]. *KESANS: Int J Health Sci*, 2021, 1(3): 196–203
- 21 Meng HX, Li Y, Zhang W, *et al.* The relationship between cognitive impairment and homocysteine in a B12 and folate deficient population in China: a cross–sectional study[J]. *Medicine*, 2019, 98(47): e17970
- 22 Bhargava S, Bhandari A, Choudhury S. Role of homocysteine in cognitive impairment and Alzheimer’s disease[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2018, 33(1): 16–20
- 23 Luzzi S, Cherubini V, Falsetti L, *et al.* Homocysteine, cognitive functions, and degenerative dementias: state of the art[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(11): 2741

(收稿日期: 2022–11–25)

(修回日期: 2022–12–06)