

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20170809.025

网络出版地址: http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20170809.1120.050.html

脑卒中患者血清同型半胱氨酸水平与神经功能损伤、动脉粥样硬化进程的相关性

刘改壮

(陕西省榆林市第三医院检验科, 陕西 榆林 719000)

[摘要] **目的:** 研究脑卒中患者血清同型半胱氨酸水平与神经功能损伤、动脉粥样硬化进程的相关性。**方法:** 选择在我院诊断为缺血性脑卒中的患者并根据颈动脉超声检查分为中重度狭窄组(C组)、轻度狭窄组(B组)、无狭窄组(A组); 选择同期体检的健康志愿者作为对照组。检测血清中同型半胱氨酸、神经功能损伤指标、动脉粥样硬化指标的含量。**结果:** C组、B组、A组患者血清中 Hcy、S100B、NSE、UCH-L1、GFAP、FGF23、CD36、ox-LDL、MMP8、MMP9 的含量显著高于对照组且颈动脉狭窄程度越重, 血清中 S100B、NSE、UCH-L1、GFAP、FGF23、CD36、ox-LDL、MMP8、MMP9 的含量越高; Hcy 升高的脑卒中患者血清中 S100B、NSE、UCH-L1、GFAP、FGF23、CD36、ox-LDL、MMP8、MMP9 的含量显著高于 Hcy 正常患者。**结论:** 脑卒中患者血清同型半胱氨酸水平升高与神经功能损伤、动脉粥样硬化进程密切相关。

[关键词] 脑卒中; 同型半胱氨酸; 神经损伤; 动脉粥样硬化

[中图分类号] R743 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1237(2017)14-2018-03

Correlation of serum homocysteine levels with nerve injury and atherosclerosis in patients with stroke

LIU Gai-zhuang

(Clinical Laboratory Department, Yulin Third Hospital in Shaanxi Province, Yulin City, Shaanxi Province, 719000)

[Foundation Project]: This study was supported by the Project for Scientific Research of Education Department of Shaanxi Province (16JK1852).

[Author]: LIU Gai-zhuang (1972-), Female, Jia County, Shaanxi Province, Associate Chief Physician, Tel: 13289756928, E-mail: sundaysunday0602@163.com.

Received: 2017-06-20 Revised: 2017-06-29

JHMC, 2017;23(14);2018-2020

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] **Objective:** To study the correlation of serum homocysteine levels with nerve injury and atherosclerosis in patients with stroke. **Methods:** Patients who were diagnosed with ischemic stroke in our hospital were selected and then divided into moderate-severe stenosis group(group C), mild stenosis group(group B) and no stenosis group(group A) according to carotid artery ultrasonography; healthy volunteers who received physical examination during the same period were chosen as control group. The serum levels of homocysteine, nerve injury indexes and atherosclerosis indexes were detected. **Results:** Serum Hcy, S100B, NSE, UCH-L1, GFAP, FGF23, CD36, ox-LDL, MMP8 and MMP9 levels of group C, group B and group A were significantly higher than those of control group, and the severer the carotid stenosis, the higher the serum S100B, NSE, UCH-L1, GFAP, FGF23, CD36, ox-LDL, MMP8 and MMP9 levels; serum S100B, NSE, UCH-L1, GFAP, FGF23, CD36, ox-LDL, MMP8 and MMP9 levels in stroke patients with high Hcy were significantly higher than those of patients with normal Hcy. **Conclusion:** Serum homocysteine levels increase in patients with stroke and are closely related to the nerve injury and atherosclerosis.

[KEY WORDS] Stroke; Homocysteine; Nerve injury; Atherosclerosis

脑卒中是具有较高致残率和致死率的脑血管疾病,发病率呈逐年升高的趋势。颈动脉粥样硬化是脑卒中的重要病理基础,同时也是引起脑卒中的独立危险因素,粥样斑块稳定性降低、斑块脱落并随血液循环进入颅内血管会造成脑卒中的发生^[1,2]。近年来关于心脑血管疾病的研究认为,高同型半胱氨酸血症被认为与多种心脑血管疾病的发生密切相关,同型半胱氨酸能够通过炎症反应和氧化应激反应来参与动脉粥样硬化的各个病理环节。已有临床研究报道,脑卒中患者的同型半胱氨酸水平显著升高^[3],但关于高同型半胱氨酸血症与脑卒中患者神经损伤、动脉粥样硬化的关系尚未见明确报道。在下列研究中,我们分析了脑卒中患者血清同型半胱氨酸水平与神经功能损伤、动脉粥样硬化进程的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2014年1月~2016年12月期间在陕西省榆林市第三医院诊断为缺血性脑卒中的患者,共560例,所有患者均符合疾病的诊断标准,排除出血性脑卒中、恶性肿瘤患者以及近期服用过维生素B等影响同型半胱氨酸代谢药物的患者。根据颈动脉超声检查结果分为中重度狭窄组(C组)、轻度狭窄组(B组)、无狭窄组(A组)。C组颈动脉的狭窄率>30%,共189例,包括男性118例、女性71例,年龄47~62岁;B组共246例,包括男性129例,女性117例,年龄44~63岁;A组共125例,包括男性67例,女性58例,年龄45~65岁。选择同期体检的健康志愿者作为对照组,共80例,包括男性45例,女性35例,年龄42~65岁。四组受试者一般资料的比较无显著性差异($P>0.05$)。

1.2 颈动脉超声检查方法

采用彩色多普勒超声诊断仪(飞利浦公司、iE33型)进行颈动脉超声检查,探头频率设置为5~10 MHz,沿颈动脉走行自下而上扫描双侧颈总动脉、颈动脉分叉、颈内动脉颅外段,测量颈动脉内中膜厚度(IMT)、 $IMT>1.2$ mm判断为颈动脉粥样硬化,根据超声结果判断狭窄程度,包括A、B、C。

1.3 血清指标的检测方法

入院时采集A-C组患者的肘静脉血5~8 mL,体检时采集对照组志愿者的肘静脉血5~8 mL,静置凝血后以3 000 r/min的速度离心10 min,取血清并采用Elisa试剂盒测定S100B蛋白、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、泛素羧基末端水解酶L1(UCH-L1)、神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、成纤维细胞生长因子23(FGF23)、CD36、氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)、基质金属蛋白酶(MMP8)、MMP9的含量。

1.4 统计学处理

采用SPSS20.0软件录入数据并进行分析,四组间计量

资料的比较采用方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清中Hcy的含量

四组受试者血清中Hcy的含量分别为(39.42 ± 5.42) $\mu\text{mol/L}$ 、(28.31 ± 3.58) $\mu\text{mol/L}$ 、(21.24 ± 2.98) $\mu\text{mol/L}$ 、(7.64 ± 0.93) $\mu\text{mol/L}$,具体分析如下:与对照组比较,C、B、A三组患者血清中Hcy的含量均显著升高;与A组比较,C、B组患者血清中Hcy的含量均显著升高;与B组比较,重度狭窄组患者血清中Hcy的含量显著升高。四组受试者血清中Hcy含量两两比较的差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 血清中神经功能损伤指标的含量

与对照组比较,C、B、A三组患者血清中S100B、NSE、UCH-L1、GFAP的含量均显著升高;与A组比较,C、B组患者血清中S100B、NSE、UCH-L1、GFAP的含量均显著升高;与B组比较,重度狭窄组患者血清中S100B、NSE、UCH-L1、GFAP的含量显著升高。四组受试者血清中S100B、NSE、UCH-L1、GFAP含量两两比较的差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

Hcy升高患者血清中S100B、NSE、UCH-L1、GFAP的含量显著高于Hcy正常患者。Hcy升高患者和Hcy正常患者血清中S100B、NSE、UCH-L1、GFAP含量的差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表1 血清中神经功能损伤指标S100B、NSE、UCH-L1、GFAP的含量($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	S100B ($\mu\text{g/L}$)	NSE ($\mu\text{g/L}$)	UCH-L1 (ng/L)	GFAP ($\mu\text{g/L}$)
对照组	80	0.62±0.09	10.38±1.58	44.38±7.29	0.69±0.09
A组	125	1.25±0.19*	36.49±5.48*	74.29±9.15*	0.93±0.11*
B组	246	1.84±0.25* ^a	49.24±7.02* ^a	125.23±15.32* ^a	1.18±0.16* ^a
C组	189	2.55±0.37* ^{ab}	75.49±9.34* ^{ab}	178.44±20.35* ^{ab}	1.42±0.19* ^{ab}

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与A组比较,^a $P<0.05$;与B组比较,^b $P<0.05$ 。

表2 不同Hcy含量脑卒中血清中S100B、NSE、UCH-L1、GFAP的含量($\bar{x}\pm s$)

脑卒中患者	<i>n</i>	S100B ($\mu\text{g/L}$)	NSE ($\mu\text{g/L}$)	UCH-L1 (ng/L)	GFAP ($\mu\text{g/L}$)
Hcy升高	367	2.49±0.33	85.51±9.94	183.51±22.35	1.68±0.22
Hcy正常	193	1.32±0.19	29.42±4.58	70.23±9.35	0.79±0.09
<i>t</i>		8.394	15.327	13.428	11.039
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 血清中动脉粥样硬化指标的含量

与对照组比较,C、B、A组患者血清中FGF23、CD36、ox-LDL、MMP8、MMP9的含量均显著升高;与A组比较,C、B组血清中FGF23、CD36、ox-LDL、MMP8、MMP9的含量均显著升高;与B组比较,重度狭窄组患者血清中FGF23、CD36、ox-LDL、MMP8、MMP9的含量显著升高。四组受试者血清中FGF23、CD36、ox-LDL、MMP8、MMP9含量两两比较的差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

Hcy升高患者血清中FGF23、CD36、ox-LDL、MMP8、MMP9的含量显著高于Hcy正常患者。Hcy升高患者和Hcy正常患者血清中FGF23、CD36、ox-LDL、MMP8、MMP9含量的差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表 3 四组受试者血清中动脉粥样硬化指标的含量($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FGF23 (mg/L)	CD36 ($\mu\text{g/L}$)	Ox-LDL (mg/L)	MMP8 ($\mu\text{g/L}$)	MMP9 ($\mu\text{g/L}$)
对照组	80	2.03 \pm 0.34	2.77 \pm 0.35	103.24 \pm 13.84	36.48 \pm 5.41	79.41 \pm 9.33
A 组	125	3.77 \pm 0.52 *	3.84 \pm 0.51 *	153.32 \pm 17.67 *	55.29 \pm 7.43 *	95.23 \pm 11.26 *
B 组	246	4.94 \pm 0.72 * ^a	4.53 \pm 0.76 * ^a	203.42 \pm 26.93 * ^a	70.32 \pm 9.35 * ^a	126.73 \pm 15.62 * ^a
C 组	189	7.24 \pm 1.03 * ^{ab}	5.96 \pm 0.89 * ^{ab}	264.94 \pm 33.25 * ^{ab}	98.34 \pm 11.25 * ^{ab}	162.35 \pm 20.34 * ^{ab}

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与 A 组比较,^a $P < 0.05$;与 B 组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 4 不同 Hcy 含量脑卒中血清中动脉粥样硬化指标的含量($\bar{x} \pm s$)

脑卒中 患者	n	FGF23 (mg/L)	CD36 ($\mu\text{g/L}$)	Ox-LDL (mg/L)	MMP8 ($\mu\text{g/L}$)	MMP9 ($\mu\text{g/L}$)
Hcy 升高	367	7.03 \pm 0.93	6.14 \pm 0.83	272.13 \pm 35.62	103.41 \pm 14.85	179.32 \pm 22.35
Hcy 正常	193	3.94 \pm 0.56	3.55 \pm 0.59	142.39 \pm 14.59	52.32 \pm 7.03	89.34 \pm 10.39
t		8.938	8.328	9.382	9.928	9.018
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

缺血性脑卒中的发生与颈动脉粥样硬化存在密切关系,颈动脉粥样斑块性质发生改变后会出现稳定性降低,进而导致斑块破裂并脱落成为栓子,随血液循环进入颅内血管后发生管腔阻塞、造成脑梗死。在颈动脉粥样斑块形成、缺血性脑卒中的发生和发展过程中,涉及复杂的病理生理改变,其中同型半胱氨酸代谢异常被认为与心脑血管疾病密切相关。同型半胱氨酸是体内甲硫氨酸代谢的中间产物,代谢过程异常会引起同型半胱氨酸蓄积、形成高同型半胱氨酸血症^[4]。同型半胱氨酸参与体内炎症反应、氧化应激反应等过程中的调控,能够通过增加炎症介质、氧自由基生成的途径来造成内皮损伤、血小板激活、血栓形成^[5,6]。我们对各组受试者血清中同型半胱氨酸含量的分析发现:不同颈动脉粥样硬化程度的脑卒中患者血清中同型半胱氨酸的含量均显著高于健康志愿者且颈动脉狭窄程度越重,血清中同型半胱氨酸含量的升高越明显。这就说明同型半胱氨酸含量的升高与缺血性脑卒中的发生以及颈动脉粥样硬化的发生均存在密切关系。

在缺血性脑卒中的病程进展过程中,缺血缺氧所致脑组织损伤会引起局部组织中的神经元及胶质细胞发生破裂,进而导致细胞中多种分子释放进入脑脊液,而后经过血脑屏障进入血液循环。NSE 和 UCH-L1 是特异性表达于神经系统中神经元内的蛋白,具有催化能量代谢的功能^[7,8];GFAP 是分布在星形胶质细胞中的 III 型中间丝蛋白,对胶质细胞功能的维持具有重要价值^[9];S100B 是在神经元及胶质细胞中参与钙离子稳态调控的一类钙离子结合蛋白^[10,11]。我们通过分析上述分子的含量可知:脑卒中患者血清中 S100B、NSE、UCH-L1、GFAP 的含量均显著高于健康志愿者且颈动脉狭窄程度越重,血清中 S100B、NSE、UCH-L1、GFAP 含量的升高越明显。进一步分析同型半胱氨酸含量与上述神

经功能损伤分子含量的相关性可知:Hcy 升高患者血清中 S100B、NSE、UCH-L1、GFAP 的含量显著高于 Hcy 正常患者。这就说明缺血性脑卒中患者体内同型半胱氨酸含量的升高能够加重神经功能的损伤。

脑卒中患者血清中异常升高的同型半胱氨酸能够通过炎症反应和氧化应激反应来影响颈动脉粥样斑块的稳定性,而斑块稳定性的降低与脑卒中的发生直接相关。成纤维细胞生长因子家族的新成员 FGF23 是一种分泌性蛋白,具有激素功能,在触发炎症反应的过程中发挥了重要作用^[12];CD36 属于清道夫受体家族,是一种跨膜糖蛋白,能够识别 ox-LDL、使 ox-LDL 在血管内膜浸润并发生内吞,进而诱导泡沫细胞形成并在血管壁堆积成为粥样斑块^[13-15];MMP8 和 MMP9 是基质金属蛋白酶家族的重要成员,能够共同参与细胞外基质水解的过程,对斑块纤维帽的降解、斑块稳定性的降低具有促进作用^[16,17]。我们通过分析上述动脉粥样硬化指标的含量可知:脑卒中患者血清中 FGF23、CD36、ox-LDL、MMP8、MMP9 的含量均显著高于健康志愿者且颈动脉狭窄程度越重,血清中 FGF23、CD36、ox-LDL、MMP8、MMP9 含量的升高越明显。进一步分析同型半胱氨酸含量与上述动脉粥样硬化指标含量的相关性可知:Hcy 升高患者血清中 FGF23、CD36、ox-LDL、MMP8、MMP9 的含量显著高于 Hcy 正常患者。这就说明缺血性脑卒中患者体内同型半胱氨酸含量的升高能够加重颈动脉粥样硬化。

综上所述,脑卒中患者血清中同型半胱氨酸的水平异常升高;同型半胱氨酸水平的升高与神经功能损伤、动脉粥样硬化进程密切相关。

参考文献

- Bong JB, Kang HG, Choo IS. Acute cerebral infarction after pyrethroid ingestion[J]. Geriatr Gerontol Int, 2017, 17(3): 510-511.
- 李丰章,胡含明,巫启恒,等. 双低剂量 CTA 评估颅内动脉粥样斑块稳定性的可行性研究[J]. 国际医学放射学杂志, 2017, 40(2): 119-123.
- 王玉娟,刘坤,李全瑞. 血浆同型半胱氨酸水平与老年脑卒中相关性研究[J]. 中国现代医生, 2017, 55(2): 33-35.

(下转第 2020 页)

- 3 Borges GÁ, Elias ST, da Silva SM, et al. In vitro evaluation of wound healing and antimicrobial potential of ozone therapy[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2017, 45(3):364-370.
- 4 Degli Agosti I, Ginelli E, Mazzacane B, et al. Effectiveness of a Short-Term Treatment of Oxygen-Ozone Therapy into Healing in a Posttraumatic Wound[J]. *Case Rep Med*, 2016, 2016: 9528572.
- 5 Lambertz A, Lüken B, Ulmer TF, et al. Influence of diversion stoma on surgical outcome and recurrence rates in patients with rectovaginal fistula - A retrospective cohort study[J]. *Int J Surg*, 2016, 25:114-117.
- 6 Han JG, Wang ZJ, Zheng Y, et al. Ligation of Intersphincteric Fistula Tract vs Ligation of the Intersphincteric Fistula Tract Plus a Bioprosthetic Anal Fistula Plug Procedure in Patients With Transsphincteric Anal Fistula; Early Results of a Multi-center Prospective Randomized Trial[J]. *Ann Surg*, 2016, 264(6): 917-922.
- 7 Berksoy Hayta S, Durmuş K, Altuntaş EE, et al. The reduction in inflammation and impairment in wound healing by using strontium chloride hexahydrate[J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2017, 22:1-5.
- 8 Banerjee A, McNish S, Shanmugam VK. Interferon-gamma (IFN- γ) is Elevated in Wound Exudate from Hidradenitis Suppurativa[J]. *Immunol Invest*, 2017, 46(2): 149-158.
- 9 Wu RF, Yang HM, Zhou WD, et al. Effect of interleukin- β and lipoxin A 4 in human endometriotic stromal cells: Proteomic analysis[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2017, 43(2):308-319.
- 10 Lord MS, Ellis AL, Farrugia BL, et al. Perlecan and vascular endothelial growth factor-encoding DNA-loaded chitosan scaffolds promote angiogenesis and wound healing[J]. *J Control Release*, 2017, 28(250): 48-61.
- 11 Cha JK, Sun YK, Lee JS, et al. Root coverage using porcine collagen matrix with fibroblast growth factor-2: a pilot study in dogs[J]. *J Clin Periodontol*, 2017, 44(1):96-103.
- 12 Li X, Ye X, Qi J, et al. EGF and curcumin co-encapsulated nanoparticle/hydrogel system as potent skin regeneration agent [J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 17(11): 3993-4009.
- 13 Valacchi G, Sticozzi C, Zanardi I, et al. Ozone mediators effect on "in vitro" scratch wound closure[J]. *Free Radic Res*, 2016, 50(9): 1022-1031.
- 14 Rosul MV, Patskan BM. Ozone therapy effectiveness in patients with ulcerous lesions due to diabetes mellitus[J]. *Wiad Lek*, 2016, 69(1):7-9.
- 15 Zhou YT, Zhao XD, Jiang JW, et al. Ozone Gas Bath Combined with Endovenous Laser Therapy for Lower Limb Venous Ulcers: A Randomized Clinical Trial[J]. *J Invest Surg*, 2016, 29(5):254-259.
- 16 Mac Nair CE, Schlamp CL, Montgomery AD, et al. Retinal glial responses to optic nerve crush are attenuated in Bax-deficient mice and modulated by purinergic signaling pathways[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1):93.
- 17 Wang J, Zhang Y, Zhu Q, et al. Emodin protects mice against radiation-induced mortality and intestinal injury via inhibition of apoptosis and modulation of p53[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2016, 46:311-318.

(上接第 2016 页)

- 4 Yang Z, Wang L, Zhang W, et al. Plasma homocysteine involved in methylation and expression of thrombomodulin in cerebral infarction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(4): 1218-1222.
- 5 周丽萍, 乔羲, 刘毓刚, 等. 血清同型半胱氨酸及其代谢相关基因 MTHFR 多态性与缺血性脑卒中发生及预后的关系[J]. *标记免疫分析与临床*, 2017, 24(3):241-246.
- 6 于春晶. 血浆高同型半胱氨酸与脑卒中的相关性及其干预研究进展[J]. *大家健康旬刊*, 2016, 10(8):127-128.
- 7 孙斌, 梁海燕, 余慧立, 等. 急性脑梗死患者血清铁蛋白和神经元烯醇化酶水平变化和临床意义[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2016, 26(1):69-71.
- 8 Shen Y, Gao HM. Serum somatostatin and neuron-specific enolase might be biochemical markers of vascular dementia in the early stage[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10):19471-19475.
- 9 胡重灵, 杨新玲, 毛德强, 等. 急性脑梗死患者血清泛素羧基末端水解酶-1 和胶原纤维酸性蛋白的表达及其临床意义[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2017, 42(4):284-290.
- 10 Nguyen DN, Huyghens L, Wellens F, et al. Serum S100B protein could help to detect cerebral complications associated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)[J]. *Neurocrit Care*, 2014, 20(3): 367-374.
- 11 云永利, 陈萍. S100B 的研究进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(1): 46-49.
- 12 胡珣, 包玉倩. 成纤维细胞生长因子 23 与心血管疾病的研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(34):2814-2816.
- 13 Ra M, Krzystolik A, Ra M, et al. Is plasma-soluble CD36 associated with density of atheromatous plaque and ankle-brachial index in early-onset coronary artery disease patients? [J]. *Kardiol Pol*, 2016, 74(6):570-575.
- 14 Tavridou A, Georgoulidou A, Roumeliotis A, et al. Association of Plasma Adiponectin and Oxidized Low-Density Lipoprotein with Carotid Intima-Media Thickness in Diabetic Nephropathy [J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015:507265.
- 15 Chen KC, Liao YC, Wang JY, et al. Oxidized low-density lipoprotein is a common risk factor for cardiovascular diseases and gastroenterological cancers via epigenomical regulation of microRNA-210[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(27):24105-24118.
- 16 李涯南. 基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 对人颈内动脉粥样硬化斑块稳定性影响的研究[D]. 河北: 河北医科大学, 2016:1-10.
- 17 Ye S. Putative targeting of matrix metalloproteinase-8 in atherosclerosis[J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 147:111-122.