

血清 HCY 及 OX-LDL 水平与急性脑梗死的相关性分析

程慧芳 张敏俊

作者单位:415000 湖南省,常德市老年病医院检验科

【摘要】 目的 探讨同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)及氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, OX-LDL)与急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)的相关性。**方法** 选择 2009 年 1 月至 2010 年 5 月我院住院 ACI 患者 175 例为 ACI 组,同期健康体检者 100 例为对照组。将 ACI 组按梗死直径分为小梗死组 35 例,中梗死组 54 例,大梗死组 86 例。以酶循环法检测受检者血清中 HCY 水平,用 ELISA 法检测 OX-LDL 水平。**结果** ACI 各组吸烟及高血压、高血脂和糖尿病的检出率均高于对照组,且差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。ACI 各组血清 HCY 及 OX-LDL 水平均高于对照组,且差异均有统计学意义(P 均 <0.01),且组间两两比较差异亦均有统计学意义(P 均 <0.01)。ACI 患者血清 HCY 与 OX-LDL 含量呈正相关($r=0.901, P<0.05$),且含量高低与病情严重程度有密切关系。**结论** 血清 HCY、OX-LDL 水平与 ACI 的发生发展有明显的相关性。

【关键词】 急性脑梗死;同型半胱氨酸;氧化低密度脂蛋白

The relationship of the serum levels of homocysteine and oxidized low density lipoprotein with acute cerebral infarction

CHENG Hui-fang, ZHANG Min-jun. Department of Clinical Laboratory, Geriatric Hospital of Changde, Changde 415000, China

【Abstract】 Objective To investigate the correlation of the levels of serum homocysteine (HCY), oxidized low density lipoprotein(OX-LDL) with acute cerebral infarction(ACI). **Methods** 175 cases of ACI patients and 100 cases of healthy controls were selected. The ACI group were divided into small infarction group(35 cases), middle infarction group (54 cases) and big infarction group (86 cases) according to the diameter of cerebral infarction lesion. The serum level of HCY was detected by enzyme circulation method and OX-LDL was measured by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The detection rate of smoking, hypertension, hyperlipemia and diabetes mellitus among ACI groups were all higher than in control group and the differences all had statistical significance(P all <0.01). The levels of HCY and OX-LDL among ACI groups were all higher than in control group and the differences all had statistical significance(P all <0.01). There were all had statistical significance in the difference of HCY and OX-LDL levels between each two ACI groups (P all <0.01). There was a positive correlation between the levels of HCY and OX-LDL in ACI patients ($r=0.901, P<0.05$), and the levels of serum HCY, OX-LDL were closely associated with the degree of ACI. **Conclusion** The levels of HCY and OX-LDL have a significant correlation with ACI.

【Key words】 Acute cerebral infarction; Homocysteine; Oxidized low density lipoprotein

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是一种发病率较高,危害中老年人健康的疾病。该疾病的发生与动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的程度密切相关,动脉粥样斑块从稳定转为不稳定,继而破裂致血栓形成是其主要发病机制。近年来,许多新血液学指标不断用于临床,但在预测和诊断 ACI 方面却未达到满意效果。本文通过检测 ACI 患者血清中同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)及氧化低密度脂蛋

白(oxidized low density lipoprotein, OX-LDL)水平,来探讨 HCY、OX-LDL 与 ACI 发生、发展的相关性,为 ACI 早期诊断和治疗提供实验室参考数据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 (1)对照组:100 例,其中男 67 例,女 33 例,年龄 35~80 岁,平均年龄(55 ± 10)岁,均为我院健康体检人员,无脑血管病家族史,无血液病,无肝、肾、自身免疫性疾病及甲状腺疾病史。(2)ACI

组:175 例,男 120 例,女 55 例,年龄 39~85 岁,平均年龄(59±16)岁,为我院内科 2009 年 1 月至 2010 年 5 月住院的 ACI 患者。纳入标准:急性发病 2 h 内,所有患者经 CT 或核磁共振成像检查核实,梗死部位在基底节区。所有脑梗死诊断符合 1995 年全国第四届脑血管病学术会议制定的标准,排除心源性、动脉炎、外伤和血液病等引起的脑梗死患者;排除患有严重肝肾疾病、甲状腺疾病和最近 3 个月服用降脂药和抗凝药患者。ACI 患者按梗死灶直径分为小梗死组 35 例(梗死灶小于 15 mm),中梗死组 54 例(梗死灶 15~40 mm),大梗死组 86 例(梗死灶大于 40 mm)。

1.2 方法 对照组于体检当日采血,ACI 患者入院 24 h 内采血,均采集肘正中静脉血样 3~5 ml,以离心半径 25 cm,3000r/min 离心 10 min 分离血清,于-20℃冷冻保存。HCY 为酶循环法,采用日本 Olympus AU2700 生化分析仪测定,试剂由宁波波康生物科技有限公司提供。OX-LDL 用厦门慧嘉生物科技有限公司生产的 ELISA 试剂盒进行检测,所有操作严格按试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析。两组间相关性分析采用 Pearson 相关性分析,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料的比较 各组在年龄、性别构成比、体重指数等一般资料上差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。而吸烟史、高血压、高脂血症及糖尿病的检出率各组间差异均有统计学意义(χ^2 值分别为 51.6、47.7、385.4、8.91, P 均 <0.01)。但 ACI 各组间差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。结果见表 1。

2.2 ACI 各组与对照组 HCY、OX-LDL 检测结果比较 ACI 各组患者血清中 HCY、OX-LDL 含量与对照组比较差异均有统计学意义(P 均 <0.01);各梗死组间两两比较,血清 HCY 及 OX-LDL 水平差异亦均具有统计学意义(P 均 <0.01),见表 2。

表 2 ACI 各组及对照组血清 HCY、OX-LDL 检测结果的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	血清 HCY ($\mu\text{mol/L}$)	血清 OX-LDL ($\mu\text{g/L}$)
大梗死组	86	21.7±3.8 ^{△*}	784.5±86.2 ^{△*}
中梗死组	54	18.5±4.0 ^{△*}	653.6±63.5 ^{△*}
小梗死组	35	16.0±2.7 [△]	474.9±45.7 [△]
对照组	100	8.5±3.4	168.5±51.3
F 值		734.4	8998.0
P 值		<0.01	<0.01

注:△与对照组比较, $P<0.01$;*与小梗死组比较, $P<0.01$;°与中梗死组比较, $P<0.01$

2.3 ACI 患者 HCY 与 OX-LDL 水平相关性分析 Pearson 相关分析结果显示:ACI 患者血清 HCY 水平与 OX-LDL 水平呈正相关($r=0.901$, $P<0.05$)。

3 讨论

HCY 是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的重要产物,HCY 水平升高直接损伤血管内皮,促使血管内皮细胞增殖^[1],促进血小板聚集,产生神经元毒性作用^[2]。同时 HCY 升高又分泌和释放组织型纤溶酶原激活物及其抑制剂,易导致血栓的形成^[3]。HCY 通过形成同型半胱氨酸疏基内酯后与 LDL 形成复合物,被巨噬细胞吞噬,形成堆积 AS 斑块的泡沫细胞,引起 AS。因此,HCY 升高影响 ACI 的发生和发展。同时脑血管疾病人群通过降低 HCY 的水平,可有效降低脑血管疾病的发生率。

临床研究及大规模流行病学调查表明,血浆 HCY 水平升高是脑血管疾病的一个独立危险因素^[4]。HCY 浓度每增加 5 $\mu\text{mol/L}$,脑血管病的发病风险就增加 1.5 倍^[5]。本文研究结果发现,ACI 各组吸烟、高血压、高脂血症、糖尿病等危险因素的检出率均高于对照组,且差异均有统计学意义,但 ACI 各组间差异均无统计学意义。ACI 各组患者血清 HCY 值均高于对照组,差异均有统计学意义,提示高 HCY 可能是脑梗死的独立危险因素。这与 Dhamija 等^[6]报道高浓度 HCY 可能是脑血管病的一个独立危险因素相符合。由此推测高浓度 HCY 与脑血管疾病危险因

表 1 各组一般资料的比较

组别	例数	男	女	年龄 ($\bar{x}\pm s$)	体重指数 ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	吸烟史 n(%)	饮酒 n(%)	高血压 n(%)	高脂血症 n(%)	糖尿病 n(%)
大梗死组	86	58	28	51±10	25.5±2.4	52(60.4)	40(46.5)	54(62.7)	53(61.6)	34(39.5)
中梗死组	54	38	16	53±8	25.6±2.9	29(53.7)	22(40.7)	35(64.8)	32(59.2)	21(38.8)
小梗死组	35	24	11	59±11	25.8±3.0	20(57.1)	15(42.8)	23(65.7)	22(62.8)	14(40.0)
对照组	100	67	33	55±13	25.3±2.6	39(39.0)	41(41.0)	19(19.0)	18(18.0)	5(5.0)

子相互作用参与了 ACI 的发病过程, 因此 HCY 的致病机制应得到重视。

OX-LDL 主要在血管壁形成, 是晚期斑块脂质核心的主要组成部分。因血清中富含抗氧化物质, 血清中 OX-LDL 的含量相对较少, 当斑块破损时, 其水平才明显升高^[7]。低密度脂蛋白胆固醇主要转化为 OX-LDL 在粥样斑块的发生发展中发挥作用, 尤其是不稳定斑块中 OX-LDL 的含量明显增高^[8]。最新研究^[9]表明, 斑块内 OX-LDL 平均水平是血清 OX-LDL 平均水平的 70 倍, 富含巨噬细胞的斑块 OX-LDL 水平是缺乏巨噬细胞斑块 OX-LDL 水平的 3.6 倍。OX-LDL 通过以下途径促进疾病的发生、发展: (1) OX-LDL 被血管内皮细胞、巨噬细胞吞噬的速度为正常 LDL 的数倍至数十倍, 可加速泡沫细胞的形成; (2) 使单核细胞转化为巨噬细胞, 引起炎症反应; (3) 抑制巨噬细胞游离使其堆积在 AS 灶中; (4) OX-LDL 所特有的毒性足以使上皮细胞脱落, 促使内皮病变, 从脂质条纹向复杂的损害发展; (5) 作用于内皮细胞释放多种细胞因子, 导致斑块的破裂、血栓形成以及血管痉挛, 使 AS 病变向复合病发展; (6) 刺激组织因子、血小板衍生长因子促凝因子-1 的表达, 从而促使血小板黏附、聚集和血栓形成。

OX-LDL 在 AS 病变发展中的定位与定量研究^[10]也表明: 在 AS 不同时期, OX-LDL 含量也存在显著差异。OX-LDL 可预测 AS 病变的严重程度、活动度^[11]。本文研究结果显示, 随着脑梗程度的加重, OX-LDL 的含量也越高, 由此推测, OX-LDL 加快了 ACI 病变进程。

另外本文研究结果表明, HCY 与 OX-LDL 在 ACI 患者中表现出相同趋势。ACI 患者血清 HCY、OX-LDL 水平明显高于对照组, 病情越重、病灶越大, 则 HCY、OX-LDL 水平越高, 两者的水平在 ACI 患者血清中呈明显正相关($r=0.901, P<0.05$)。

总之, HCY 和 OX-LDL 与 ACI 的关系与作用机

制成为重新认识和治疗脑血管疾病新的突破口, 而且血清 HCY、OX-LDL 检测方便易行, 精密度好, 快速准确、稳定性好, 适宜大批量检查, 具有一定的临床应用价值。

4 参考文献

- 1 Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homolysteine as a risk factor for Vascular disease: the European concerted action project. JAMA, 1997, 277: 1775-1778.
- 2 谈晓牧, 刘建国, 刘杯翔, 等. 高同型半胱氨酸血症与脑梗死复发率关系的随访研究. 中华神经科杂志, 2006, 39: 591-594.
- 3 Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW. Hyperhomocysteinemia after and oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults. Circulation, 1998, 98: 1848-1852.
- 4 Van Oijen MG, Classen BE, Clappers N, et al. Prognostic value of free plasma homocysteine levels in patients hospitalized with acute coronary syndrome. Am J Cardiol, 2008, 102: 135-139.
- 5 Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. JAMA, 1995, 274: 1049-1057.
- 6 Dhamija RK, Gaba P, Arora S, et al. Homocysteine and lipoprotein (a) correlation in ischemic stroke patients. J Neurol Sci, 2009, 281: 64-68.
- 7 Tsimikas S. Oxidized low-density lipoprotein biomarkers in atherosclerosis. Cur Athero Rep, 2006, 8: 55-61.
- 8 Tsimikas S. In vivo markers of oxidative stress and therapeutic interventions. Am J Cardiol, 2008, 101: 34-42.
- 9 Tsimikas S. Oxidized biomarkers in the diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. Am Cardiol, 2006, 98: 9-17.
- 10 Brien KD, Allen MD, McDonald TO, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques: implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis. J Clin Invest, 1993, 92: 945-951.
- 11 李淑娟, 王艳丽, 刘东涛, 等. 血液学指标对复发脑梗死的诊疗价值. 中国脑血管病杂志, 2009, 6: 631-635.

(收稿日期: 2011-01-12)

(本文编辑: 陈淑莲)

(上接第 42 页)

- 2 Yaturu S, Reddy RD, Rains J, et al. Plasma and urine levels of resistin and adiponectin in chronic kidney disease. Cytokine, 2007, 37: 1-5.
- 3 McTernan PG, Kusminski CM, Kumar S. Resistin. Curr Opin Lipidol, 2006, 17: 170-175.
- 4 Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. Circulation, 2005, 111: 932-939.
- 5 Cohen G, Horl WH. Resistin as a cardiovascular and atherosclerotic risk factor and uremic toxin. Semin Dial, 2009, 22: 373-377.
- 6 D'Apolito M, Du X, Zong H, et al. Urea-induced ROS generation caus-

es insulin resistance in mice with chronic renal failure. J Clin Invest, 2010, 120: 203-213.

- 7 Maduell F, Sánchez-Canel JJ, Blasco JA, et al. Middle molecules removal. Beyond beta2-microglobulin. Nefrologia, 2006, 26: 469-475.
- 8 Maduell F, Navarro V, Torregrosa E, et al. Change from three times a week on-line hemodiafiltration to short daily on-line hemodiafiltration. Kidney Int, 2003, 64: 305-313.

(收稿日期: 2011-01-16)

(本文编辑: 杨军)