

- millimeter wave therapy (MWT) in patients with diffuse connective tissue diseases: a pilot case series study [J]. Eur J Pain, 2003,7:289—294.
- [14] Usichenko TI, Ivashkivsky OI, Gzhko VV. Treatment of rheumatoid arthritis with electromagnetic millimeter wave applied to acupuncture points—a randomized double blind clinical study[J]. Acupunct Electrother Res, 2003,28:11—18.
- [15] Taras I.Usichenko,Hardy Edinger,Vasyl V. Jizhko,et al.Low-intensity electromagnetic millimeter waves for pain therapy [J]. Evidence-based Compl and Alt Medicine,2006,3(2):201—207.
- [16] Kuz'menko VM. The role of microwave resonance therapy in the combined treatment of patients with cerebral atherosclerosis[J]. Lik Sprava,1998,7:146—148.

·临床研究·

高同型半胱氨酸血症致脑血管病机制研究

孙博谦¹ 李威¹ 李昕华¹

摘要 目的:探讨高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinem, HH)引起脑血管病的致病机制及酒精导致脑血管病的原因。方法:应用酶联免疫吸附试验测量 90 例急性脑卒中患者血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平。将研究对象分为出血性卒中组与缺血性卒中组、高同型半胱氨酸血症组和同型半胱氨酸正常组、饮酒组和非饮酒组,分别比较白细胞、单核细胞和血浆 Hcy 水平。结果:HH 组与 Hcy 正常组相比白细胞及单核细胞含量明显升高,差异有显著意义($P<0.01$)。饮酒组血浆 Hcy 含量明显高于不摄入酒精者($P<0.05$)。结论:Hcy 可以刺激人外周血单核细胞表达,从而参与动脉粥样硬化的发病,研究还发现酗酒患者可通过增加血浆 Hcy 水平而增加脑血管病发病风险。

关键词 脑血管病;同型半胱氨酸;单核粒细胞

中图分类号:R743.3,R49 文献标识码:B 文章编号:1001-1242(2007)-07-0638-02

目前高同型半胱氨酸血症被认为是动脉粥样硬化疾病的独立危险因子^[1],并与脑卒中关系密切,同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)的致病机制涉及细胞分子水平的多个环节,最新提出的 Hcy 致病机制是 Hcy 可能通过刺激淋巴细胞和单核细胞的表达,但还没有体内实验予以证实。本文旨在研究高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinem, HH)引起脑血管病的致病机制及酒精导致脑血管病的原因。为脑血管病患者的治疗和对高危人群的有效干预提供实验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选自 2004 年 6 月—2005 年 3 月于我院神经内科病房住院患者 90 例,均为发病 3d 之内的急性脑卒中患者,其中男性 47 例,占 52.2%;女性 43 例,占 47.8%。年龄 35—81 岁(平均 59.69 ± 11.88 岁)。缺血性卒中患者 70 例,占 77.8%;出血性卒中 20 例,占 22.2%。诊断依据第四届全国脑血管病会议拟定的诊断标准,并且所有患者均经 CT 和/或 MRI 影像学确诊。除外脑栓塞与蛛网膜下隙出血者。有肝、肾、甲状腺疾病、贫血、营养不良者及应用氨基喋呤、抗癫痫药物者亦不选为研究对象。对所有研究对象详细询问病史及生活方式,进行全面系统的内科和神经科检查。

1.2 血浆 Hcy 含量测定

所有患者均在入院第二天早晨 7 点空腹采肘静脉血 2—3ml,于 30min 内以 3000r/min 离心 10min,收集血浆,−20℃冰箱保存,同一时间检测。所有患者采样前 1d 禁食富含蛋白质的肉类。采用 ELISA 法,用美国产 Σ 960 METERTEH 酶标仪测量。所用试剂有样本处理液 SPS、酶抑制剂、腺嘌呤核苷脱

氨酶、抗 s-腺苷-L-Hcy 抗体、酶联结物、底物液、终止液。高同型半胱氨酸血症标准是人为划分的,根据 1996 年 Kang 提出的标准把正常人空腹血浆 Hcy 浓度定为:5—15 μmol/L。

1.3 白细胞、单核细胞的测定

抽取肘静脉血 2—3ml 于 EDTA 抗凝管中,在全自动血球分类计数仪上直接读取数据。

1.4 血浆纤维蛋白原的测定

抽取肘静脉血后按试剂盒步骤加入兔脑组织促凝血酶原激活酶冻干粉剂,在全自动血凝仪上直接读取数据。

1.5 分组

酒精摄入>50g/d,持续 3 年者定为饮酒组。不饮酒或酒精摄入<50g/d 者定为非饮酒组。

1.6 统计学分析

HH 组与正常水平组之间的 WBC、单核细胞(monocyte, MONO)计数之间的比较用两独立样本 t 检验。Hcy 值呈偏态分布,缺血性卒中组与出血性卒中组、饮酒组与非饮酒组 Hcy 的比较采用两独立样本 Mann-Whitney U 检验。HH 与饮酒的关系采用线性回归,FIB 与 Hcy 之间采用 Pearson 相关分析。 $P<0.05$ 为有显著性差异,双尾检验。所有统计均用 SPSS11.0 统计软件进行计算。

2 结果

缺血性卒中患者血浆 Hcy 含量高于出血性卒中者,但

1 北华大学附属医院神经内科,吉林,132001

作者简介:孙博谦,男,主任医师

收稿日期:2006-02-27

二者差别无显著性意义($P>0.05$)

HH组与Hcy正常组相比WBC及MONO含量明显升高,有显著意义($P<0.01$)(见表1—3)。对血浆纤维蛋白原含量和Hcy含量做Pearson相关分析后 $r=-0.139$, $P>0.05$ 。故认为血浆纤维蛋白原与Hcy之间不存在相关性。

饮酒者血浆Hcy含量明显高于不摄入酒精者,二者差异有显著性意义($P<0.05$),回归系数 β 比较 $P<0.05$,进一步证明酒精与Hcy的密切关系(见表4)。

表1 两种类型脑卒中患者血浆Hcy水平比较

组别	例数	Hcy($\bar{x}\pm s$)	Z	P
缺血性卒中组	70	19.99±10.63		
出血性卒中组	20	17.16±9.68	-1.039	0.30

表2 WBC与HH间关系

组别	WBC($\bar{x}\pm s$)($10^9/L$)	F	t
HH组	8.44±3.31	3.392	3.341
Hcy正常组	6.41±2.44		
P		0.07	<0.01

表3 MONO与HH间关系

组别	例数	MONO($\bar{x}\pm s$)($10^9/L$)	F	t
HH组	40	0.49±0.11	1.279	2.091
Hcy正常组	50	0.39±0.15		
P		0.27	0.04	

表4 饮酒与Hcy间关系

组别	例数	Hcy($\bar{x}\pm s$)	β (95%CI)	P
饮酒组	26	22.99±10.46	0.223	0.02
非饮酒组	64	17.88±10.15	0.375—9.839	0.03

3 讨论

Hcy是一种含硫基的氨基酸,它由蛋氨酸去甲基化而来,在体内代谢需叶酸、维生素B₁₂和维生素B₆的参与。自1969年McCully提出高同型半胱氨酸血症是导致动脉粥样硬化的主要因素的理论以来,高同型半胱氨酸血症与脑卒中的关系,尤其在致病机制方面越来越引起临床和基础工作者的重视。脑卒中分为出血性卒中和缺血性卒中,Hcy和动脉粥样硬化的因果关系已经在体内外实验中得到证实,一些学者认为Hcy使血管内皮功能紊乱导致过氧化,这种过氧化不仅损伤诸如颈动脉这样的大血管的内皮细胞,同样累及小血管如颅内血管,从而导致脑血管疾病,也就是说HH可以引起各种类型的脑卒中。Lindgren等^[2]认为前循环梗死的患者有更高的Hcy水平,Tan等^[3]发现在<50岁的卒中患者中,由大动脉病变引起者较小动脉病变者Hcy水平更高。本实验设立出血性脑卒中组和缺血性脑卒中组,对两种类型脑卒中患者血浆Hcy水平进行比较后发现无显著差别,结果表明这两种类型的脑卒中可能存在共同的病变基础,即动脉粥样硬化。

有研究认为炎症可以导致动脉粥样硬化,并能促进动脉粥样斑块裂解和血栓形成,是脑血管疾病的危险因素。最新提出的Hcy致病机制是Zeng X等^[4]通过体外实验得出的Hcy与炎症的关系,Hcy可能通过刺激淋巴细胞和单核巨噬细胞氧化应激的免疫机制,从而参与动脉粥样硬化的发病,还证实了Hcy可以浓度和时间依赖性地刺激人外周血MONO表达,并分泌具有生物活性的趋化因子MCP-1和IL-8。本实验高同型半胱氨酸血症组WBC、MONO含量明显高于Hcy正常组,但两组WBC均值都在正常范围内,考虑为人群本身外周血白细胞计数存在差异,而且脑血管病患者尤其是

脑出血患者入院后均预防性应用抗生素,从而WBC不能很好地反映炎症情况。但是高同型半胱氨酸血症组MONO平均水平高于正常值,从而证实了体内外周血MONO也与高同型半胱氨酸血症相关。在脑血管病患者WBC水平正常的情况下,MONO增高是否可作为使用抗生素治疗的间接证据仍有待于进一步研究。

研究证实Hcy破坏机体凝血和纤溶之间的平衡,使机体处于血栓前状态,并抑制纤溶酶原激活物与血管内皮结合,干扰内皮的纤溶活性。Hcy能增强载脂蛋白(a)与纤维蛋白的亲和力,从而抑制纤溶酶原与纤维蛋白之间的结合^[5]。本实验认为在脑卒中患者中FIB平均水平明显高于正常值,但与Hcy含量之间不存在相关关系,不排除HH致病机制理论和实际之间存在差别,但样本含量过小可影响统计结果。

人群研究证据已经显示,酗酒者脑血管病发病率是一般人群的4—5倍,酒精摄入量与出血性卒中有直接的剂量相关性。但对于缺血性卒中的相关性目前仍有争议。Bleich等对29个慢性酗酒者根据美国精神病协会(1994)制定的精神紊乱诊断和统计指南建立酒精依赖诊断,饮酒史平均14.8年,每日酒精摄入量95—380g(平均230g),测Hcy和血液酒精浓度,结果显示Hcy与酒精浓度显著相关($P<0.01$)。在戒酒后血浆Hcy水平逐渐下降至正常^[6]。他们在酗酒的29个患者中未观察到先天的Hcy代谢酶基因缺陷,所以Hcy升高原因考虑是酒精影响蛋氨酸代谢,而且乙醇在肝脏代谢为乙醛,后者可以抑制肝脏Hcy代谢酶的活性,酒精还可以导致营养不良、维生素吸收障碍及肾脏过量排泄叶酸^[7—8]。本实验饮酒组Hcy水平明显高于非饮酒组,回归分析显示饮酒与HH呈正相关。说明作为脑血管病的危险因素,酒精通过间接导致动脉粥样硬化发挥致病作用。

本研究结果显示Hcy可以刺激人外周血MONO表达,从而参与动脉粥样硬化的发病,研究还发现酗酒患者可通过增加血浆Hcy水平而增加脑血管病发病风险,这为脑血管病的预防、治疗和对高危人群的干预提供了一条新途径。

参考文献

- Boushey CJ.A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease:probable benefits of increasing folic acid intakes[J]. JAMA,1996,275(9):681—683.
- Lindgren A,Brattstrom L,Norrvig B, et al. Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases after stroke [J]. Stroke, 1995,26: 795—800.
- Tan NC, Venketasubramanian N, Saw SM, et al. Hyperhomocyst(e)rinemia and risk of ischemic stroke among young Asian adults[J]. Stroke,2002,33:1956—1962.
- Zeng X, Dai J, Remick DG, et al. Homocysteine mediated expression and secretion of homonocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human monocyte [J]. Circ Res,2003,93: 311—320.
- Kristensen B,Malm J,Nilsson TK,et al.Hyperhomocysteinemia and hypofibrinolysis in young adults with ischemic stroke [J].Stroke, 1999,30(5):974—980.
- Bleich, D. Degener. Elevated homocysteine levels in alcohol withdrawal alcohol and alcoholism [J]. Stroke, 1999,30 (5): 974—980.
- Howard VJ, Sides EG, Newman GC, et al. Changes in plasma homocysteine in the acute phase after stroke [J]. Stroke, 2002,33:473—478.