

• 检验技术与方法 •

同型半胱氨酸检测在脑卒中高危人群筛查中的应用价值

刘小玲, 马珏欣

(北京市丰台区方庄社区卫生服务中心检验科, 北京 100078)

摘要:目的 探讨同型半胱氨酸(Hcy)检测在脑卒中高危人群筛查中的应用价值。方法 检测 3 组(脑卒中组、脑卒中高危组、对照组)人群 Hcy、血脂、血糖水平, 进行组间比较, 分析其相关性。结果 脑卒中组和脑卒中高危组血清 Hcy 水平与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 Hcy 检测在脑卒中高危人群筛查中有重要价值, 高 Hcy 血症是脑卒中的独立危险因素之一。

关键词:脑卒中; 同型半胱氨酸; 血糖

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.03.030

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2014)03-0325-03

Screening application value of homocysteine in cerebral apoplexy in high-risk population

Liu Xiaoling, Ma Juexin

(Department of Clinical Laboratory, Beijing Fangzhuang Fengtai District

Community Health Service Center, Beijing 100078, China)

Abstract: Objective To study the application value of homocysteine(Hcy) detection in high-risk population screening of cerebral apoplexy. **Methods** We detected the levels of three groups (stroke, stroke risk group and normal control group) of homocysteine, blood lipids, blood glucose levels, and analyzed their correlation. **Results** Plasma homocysteine levels in brain death and stroke high-risk groups is significantly higher than healthy control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Homocysteine has important clinical value in stroke risk groups screening and high homocysteine levels is one of the independent risk factors of stroke.

Key words: apoplexy; homocysteine; blood glucose

脑卒中是一种突然起病的脑血液循环障碍性疾病。由各种诱发因素引起脑内动脉狭窄、闭塞或破裂, 导致急性脑血液循环障碍和脑组织功能或结构损害的疾病都可以称为脑卒中。脑卒中包括缺血性脑卒中和出血性脑卒中, 病死率排心脑血管疾病的首位^[1-2]。发生脑卒中后存活的患者大多数有严重的后遗症, 给患者及其家庭带来沉重的负担^[3]。除已知的高血压、高脂血症、糖尿病、先天性心脏病、脑卒中家族史、年龄等传统危险因素外, 有文献报道高同型半胱氨酸(Hcy)血症是脑卒中发生的独立危险因素^[4]。本研究旨在探讨血清 Hcy 水平检测在脑卒中高危人群筛查中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 脑卒中组: 选取 2012 年 1 月至 2013 年 6 月于本院就诊并确诊为脑卒中初发 1 年内的存活患者 106 例, 同时将脑卒中组的患者又分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中两类患者。缺血性脑卒中患者 52 例, 男 27 例, 女 25 例, 年龄 50~78 岁; 出血性脑卒中患者 54 例, 男 28 例, 女 26 例, 年龄 46~83 岁。全部患者均经头颅 CT 或 MRI 确诊, 所有患者近期均未服用影响血清 Hcy 水平的药物。脑卒中高危组: 选取同期于本院评估为脑卒中高危的人群 2 000 例, 男 1 003 例, 女 997 例, 年龄 46~83 岁。入选条件: 颈动脉彩超确诊出现颈动脉病变的患者或参照卫生部《脑卒中高危人群筛查与防治指导规范(2012 版)》, 脑卒中风险初筛评估对象为既往有脑卒中或短暂性脑缺血发作(TIA)病史者, 或 40 岁以上, 脑卒中风险评估大于或等于 3 分的高危人群。脑卒中风险初筛评估包括以下 8 项(每项 1 分): (1) 高血压病史($\geq 140/90$ mm Hg)或正在服用降压药; (2) 患房颤和心脏瓣膜病; (3) 吸烟; (4) 血脂异常

[TG ≥ 2.26 mmol/L, 总胆固醇(TC) ≥ 6.22 mmol/L, 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) ≥ 4.14 mmol/L 或高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) < 1.04 mmol/L, 满足以上其中之一]; (5) 糖尿病; (6) 很少进行体育活动(根据 2000 年国民体质监测方案体育锻炼的定义是每周体育锻炼大于或等于 3 次, 每次坚持 30 min, 持续时间超过 1 年); (7) 明显超重或肥胖(体质量指数大于或等于 26 kg/m^2); (8) 脑卒中家族史^[2,3]。对照组: 选取于本院同期进行体检的健康体检者 300 例, 其中男 143 例, 女 137 例, 年龄 46~72 岁, 临床排除心、肺、脑、肝、肾疾病。

1.2 仪器与试剂 仪器为日立 7600C 全自动生化分析仪。检测试剂由北京九强生物技术有限公司提供。

1.3 方法 受检者均应空腹 12 h 以上, 清晨抽取静脉血 5.0 mL, 采血后 1 h 内 3 000 r/min 离心分离血清使用日立 7600C 全自动生化分析仪测定血清 Hcy、血脂、血糖水平。血清 TG、TC 水平检测采用酶终点法; 血清 HDL-C、LDL-C 检测采用直接法; 血清 Hcy 水平检测采用循环酶法; 血糖检测采用葡萄糖氧化酶法。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用 *t* 检验; 计数资料率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组间一般资料比较 3 组间年龄、性别、体质量指数、吸烟率、重口味饮食率、脑卒中家族史、饮酒率以及 HDL-C 水平的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。脑卒中组、脑卒中高危组分别与对照组比较, 收缩压、舒张压、TG、TC、LDL-C、血糖的差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 3组人群临床资料的比较

临床资料	脑卒中组 (n=106)	脑卒中高危组 (n=2 000)	对照组 (n=300)	P
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	60 \pm 7	66 \pm 6	60 \pm 10	>0.05
性别(男/女)	55/51	1 003/997	143/137	>0.05
吸烟率(%)	36.3	35.9	32.6	>0.05
饮酒率(%)	26.9	27.3	26.3	>0.05
重口味饮食率(%)	38.4	38.1	36.2	>0.05
体质质量指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.2 \pm 3.4	24.92 \pm 3.84	22.95 \pm 4.06	>0.05
收缩压(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	143 \pm 22	156 \pm 16.68	116 \pm 15.2	<0.05
舒张压(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	96 \pm 7.97	93 \pm 12	71 \pm 9	<0.05
有家族史(%)	79.3	77.3	72.2	>0.05
血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	9.21 \pm 2.35	8.96 \pm 2.41	4.52 \pm 1.23	<0.05
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.21 \pm 1.52	4.36 \pm 1.56	2.01 \pm 1.32	<0.05
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.85 \pm 1.03	4.91 \pm 1.33	2.01 \pm 0.96	<0.05
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.22 \pm 0.58	1.30 \pm 0.57	1.20 \pm 0.49	>0.05
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.53 \pm 1.36	4.56 \pm 1.35	2.36 \pm 0.74	<0.05

2.2 脑卒中组中缺血性脑卒中与出血性脑卒中患者血清 Hcy 水平的比较 缺血性脑卒中男性患者血清 Hcy 水平为 $(23.31 \pm 8.67) \mu\text{mol/L}$, 女性患者为 $(19.62 \pm 7.84) \mu\text{mol/L}$, 分别与对照组相应性别的人群比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。出血性脑卒中患者男性血清 Hcy 水平为 $(23.92 \pm 9.62) \mu\text{mol/L}$, 女性为 $(19.32 \pm 7.24) \mu\text{mol/L}$, 与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。缺血性脑卒中与出血性脑卒中患者间血清 Hcy 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 脑卒中组、脑卒中高危组和对照组血清 Hcy 水平的比较

脑卒中组和脑卒中高危组血清 Hcy 水平与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 脑卒中组和脑卒中高危组血清 Hcy 水平的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示血清 Hcy 水平升高与脑卒中的发生有关。见表 2。

表 2 不同组别血清 Hcy 水平比较表($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hcy 浓度($\mu\text{mol/L}$)	
		男	女
脑卒中组			
缺血性脑卒中	52	23.31 \pm 8.67	19.62 \pm 7.84
出血性脑卒中	54	23.92 \pm 9.62	19.32 \pm 7.24
脑卒中高危组	2 000	22.89 \pm 8.92	18.69 \pm 8.62
对照组	300	13.56 \pm 8.36	10.26 \pm 8.52

2.4 脑卒中组、脑卒中高危组和对照组不同性别患者血清 Hcy 水平的比较 脑卒中组和脑卒中高危组男性与对照组男性比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 脑卒中组和脑卒中高危组女性与对照组女性比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 3 组男性血清 Hcy 水平与女性比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

3 讨 论

越来越多的研究表明高 Hcy 血症是脑卒中发生的一项新

的独立危险因素^[5]。Hcy 的致病机制尚不十分明确, 可能包括以下几个方面^[6-8]: (1) 有内皮细胞毒性作用; (2) 刺激血管平滑肌细胞增生。 (3) 有致血栓作用; (4) 导致脂肪、糖、蛋白代谢紊乱; (5) 与炎症反应有关; (6) Hcy 与免疫反应有关。 Hcy 的危害已经被广泛认同^[9-11]。另有研究表明, 血清 Hcy 浓度每增加 5 $\mu\text{mol/L}$, 脑卒中发生的危险性则增大了 1.65 倍^[12]; 血清 Hcy 浓度每降低 3 $\mu\text{mol/L}$, 卒中的危险性降低 15%~30%^[13]。

本研究中, 脑卒中组和脑卒中高危组血清 Hcy 水平与对照组相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 脑卒中组和脑卒中高危组血清 Hcy 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示血清 Hcy 水平升高与脑卒中发生有密切关系, 高 Hcy 血症是脑卒中的一项新的独立危险因素。另外, 本研究表明, 脑卒中组和脑卒中高危组中男性与对照组男性相比, 脑卒中组和脑卒中高危组中女性与对照组女性相比, 3 组男性与女性相比, 血清 Hcy 水平差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。这可能与雌激素对 Hcy 代谢的影响以及男性肌肉容量比女性大有关。以上研究结果与国内一些学者的研究结果相符^[14-20]。

综上所述, 血清 Hcy 水平可作为脑卒中发生、发展和预后判断的检测指标之一。 Hcy 检测在脑卒中高危人群筛查中具有重要的价值。笔者认为对脑卒中高危人群中 Hcy 血症患者早发现、早治疗是减少脑卒中的一个重要途径, 应引起足够重视。

参 考 文 献

- 刘辉, 杜卫, 王利萍, 等. 急性缺血性脑卒中早期神经功能恶化诊治进展[J]. 中华神经医学杂志, 2010, 9(3): 319-321.
- 马晔, 马建芳, 谢赛琴. 老年急性缺血性脑卒中患者早期辅助用心脑舒通胶囊的临床疗效观察[J]. 中华神经医学杂志, 2010, 9(12): 1274-1276.
- 李青. 急性脑梗死与血浆同型半胱氨酸关系研究[J]. 中国医药导报, 2011, 8(1): 29-30.
- 汪国宏, 朱幼玲, 穆燕芳, 等. 360 例脑卒中患者高同型半胱氨酸血症发生率及相关因素分析[J]. 安徽医学, 2012, 33(8): 951-953.
- 刘杏瑜, 梁卫权, 王良. 脑卒中患者血浆同型半胱氨酸含量测定的意义[J]. 中华全科医学, 2010, 08(7): 879-880.
- Jin L, Caldwell RB, Li-Masters T, et al. Homocysteine induces endothelial dysfunction via inhibition of arginine transport [J]. J Physiol Pharmacol, 2007, 58(2): 191-206.
- 樊红彬, 王铁男, 朱记军, 等. 急性脑梗死患者血浆同型半胱氨酸与 NO 水平相关性研究[J]. 徐州医学院学报, 2010, 30(4): 253-254.
- 侯沛红, 吴相君. 血清 Hcy 水平与脑梗死急性期、颈动脉粥样硬化斑块形成的相关性研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(1): 40-41.
- Yang Q, Botto LD, Erickson JD, et al. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002[J]. Circulation, 2006, 113(10): 1335-1343.
- Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association[J]. Circulation, 2006, 114, 113(10): 409-449.
- Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the(下转第 329 页)

鉴定方法受到多方面因素的影响。首先, 厌氧菌生长缓慢, 鉴定时间可能长达数天。其次, 某些厌氧菌的生化反应难以区分, 而且厌氧菌生长条件苛刻, 其生化反应受实验条件影响很大^[3,7-9], 因此传统的生化鉴定容易给出错误的或者是鉴定率低的鉴定结果。16S rRNA 基因序列法鉴定技术被认为是厌氧菌鉴定技术的金标准^[1,3], 结果准确可靠, 但基因测序鉴定操作复杂, 对实验室人员要求较高。目前, 广泛使用的二代测序仪不能实现高通量测序, 效率较低, 临床实验室很难常规开展此项技术。因此, 临床实验室迫切希望寻找到一种操作简单、快速、准确的厌氧鉴定新技术, MALDI-TOF MS 技术无疑是较好的选择^[2-3,9-10]。

本研究中 56 株厌氧菌 MALDI-TOF MS 与 16S rRNA 基因序列法鉴定的符合率为 94.6%; 传统生化 Vitek32 ANI 鉴定卡与 16S rRNA 基因序列法鉴定结果的符合率为 80.4%。MALDI-TOF MS 技术鉴定的符合率高于传统生化鉴定技术。MALDI-TOF MS 仪器操作简单, 即使批量鉴定也可在 1~2 h 完成, 16S rRNA 基因序列法至少需要 4~6 h 才能完成一个检测周期^[1,5], 而 Vitek32 ANI 鉴定卡则需要 24~72 h 才能获得结果^[8], 在快速检测与高通量检测方面 MALDI-TOF MS 优势明显, 而且 MALDI-TOF MS 所使用试剂价格低廉, 成本也具有一定优势。

本研究中, 4 株厌氧菌的鉴定结果分值小于 1.7, 占 7.1% (4/56), 其中 3 株的结果与 16S rRNA 基因序列法的鉴定结果不一致。有学者认为这与 Biotype 软件数据库不完善有关^[4], Biotype3.0 软件包含 212 种厌氧菌质谱数据, 涵盖大部分临床常见厌氧菌, 但如果希望进一步提高鉴定成功率及扩大使用范围, 仍需完善 MALDI-TOF MS 的数据库^[4,6-9]。也有研究表明, 菌落培养条件及 MALDI-TOF MS 菌株前处理会影响质谱结果的重复性及一致性。另外, 有些同源性很高的细菌难以通过质谱区分^[5-6,8,11]。

总的来说 MALDI-TOF MS 技术具有快速、准确、高通量的特点, 随着国内外临床实验室的广泛应用及数据库的进一步完善, 必将在微生物鉴定、分型、耐药监测等多方面发挥更大作用^[2,11-12]。

参考文献

- [1] Kiratisin P, Li L, Murray PR, et al. Identification of bacteria recovered from clinical specimens by 16S rRNA gene sequencing [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2003, 22(10): 628-631.
- [2] Garcia P, Allende F, Legarraga P, et al. Bacterial identification based on protein mass spectrometry: A new insight at the microbiology of the 21st century [J]. Rev Chilena Infectol, 2012, 29(3): 263-272.
- [3] Fedorko DP, Drake SK, Stock F, et al. Identification of clinical isolates of anaerobic bacteria using matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012, 31(9): 2257-2262.
- [4] van Veen SQ, Claas ECJ, Kuijper EJ. High-throughput identification of bacteria and yeast by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry in conventional medical microbiology laboratories [J]. J Clin Microbiol, 2010, 48(3): 900-907.
- [5] 鲁辛辛, 吴薇, 王政, 等. 16S rRNA 基因序列鉴定标本中病原细菌的方法学研究 [J]. 中华医学杂志, 2008, 88(2): 123-126.
- [6] 张明新, 朱敏, 王政, 等. 应用基质辅助激光解析电离飞行时间质谱鉴定常见细菌和酵母菌 [J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(11): 988-992.
- [7] Hrabák J, Chudácková E, Walková R. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight (maldi-tof) mass spectrometry for detection of antibiotic resistance mechanisms: from research to routine diagnosis [J]. Clin Microbiol Rev, 2013, 26(1): 103-114.
- [8] Robert PR, Brosnikoff C, Turnbull L, et al. Kathy ristow and Ann krilcich. multicenter evaluation of the vitek 2 anaerobe and corynebacterium identification card [J]. J Clin Microbiol, 2008, 46(8): 2646-2651.
- [9] Nagy E, Becker S, Kostrzewska M, et al. The value of MALDI-TOF MS for the identification of clinically relevant anaerobic bacteria in routine laboratories [J]. J Med Microbiol, 2012, 61(10): 1393-1400.
- [10] Biswas S, Rolain JM. Use of MALDI-TOF mass spectrometry for identification of bacteria that are difficult to culture [J]. J Microbiol Methods, 2013, 92(1): 14-24.
- [11] Rettinger A, Krupka I, Grünwald K, et al. Leptospira spp. strain identification by MALDI TOF MS is an equivalent tool to 16S rRNA gene sequencing and multi locus sequence typing (MLST) [J]. BMC Microbiol, 2012, 12(1): 185.
- [12] Mencacci A, Monari C, Leli C, et al. Typing of nosocomial outbreaks of *Acinetobacter baumannii* by use of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry [J]. J Clin Microbiol, 2013, 51(2): 603-606.

(收稿日期: 2013-11-08)

(上接第 326 页)

- American heart association/American stroke association [J]. Stroke, 2011, 42(1): 227-276.
- [12] 孟磊. 同型半胱氨酸及高敏 C 反应蛋白与脑梗死的相关性研究 [J]. 医药论坛杂志, 2011, 32(10): 53-54.
- [13] 刘国峰, 徐文俭, 孙顺成. 不同年龄组急性脑梗死与血浆同型半胱氨酸水平的关系 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2010, 27(7): 659.
- [14] 侯东哲, 高晓刚, 李毅. 超敏 C 反应蛋白、同型半胱氨酸与脑卒中严重程度及日常生活活动能力相关性分析 [J]. 中国康复, 2011, 26(1): 22-24.
- [15] 陆敏, 赵红东, 唐冰. 高 Hcy 血症与急性缺血性脑卒中复发相关性研究 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2012, 20(3): 217-220.
- [16] 叶芸, 李苏亮, 刘凯歌, 等. 脂蛋白(a)和同型半胱氨酸在诊断及鉴别脑卒中的应用 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27(20): 3675-3677.
- [17] 郭晓兵, 董德红. 急性脑梗死患者不同年龄阶段同型半胱氨酸水平的比较 [J]. 中国实用医刊, 2011, 38(15): 76-77.
- [18] 熊军, 熊勋波. 急性脑梗死患者同型半胱氨酸、高敏 C 反应蛋白及 D-二聚体水平的变化 [J]. 检验医学, 2011, 26(03): 198-200.
- [19] 黄齐亮. 血浆同型半胱氨酸水平与急性脑梗死的关系 [J]. 神经损伤与功能重建, 2012, 07(5): 346-347.
- [20] 邹耀兵, 江思德, 唐明山, 等. 同型半胱氨酸与脑梗死病因的相关性研究 [J]. 中国药业, 2012, 21(18): 29-30.

(收稿日期: 2013-10-27)