

# 缺血性脑卒中患者的同型半胱氨酸、 维生素 B12 和叶酸水平的研究

常莉娜, 高标

(开封市中心医院 检验科, 河南 开封 475000)

**摘要:** **目的** 比较脑血管意外患者和非脑血管意外患者血浆中叶酸、维生素 B12 和同型半胱氨酸 (HCY) 的水平。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2023 年 5 月在开封市中心医院神经内科/神经外科初次/住院诊断为血栓性缺血性脑卒中的患者 ( $n=112$ , 病例组) 及同期年龄和性别匹配的体检人群 ( $n=120$ , 对照组) 作为研究对象。检测并比较两组研究对象的 HCY、维生素 B12 和叶酸水平。使用 Logistic 回归分析缺血性脑卒中的相关因素。**结果** 病例组的叶酸低于对照组 [ $(7.16 \pm 5.02)$  ng/mL vs.  $(13.26 \pm 4.78)$  ng/mL,  $P < 0.001$ ], 两组维生素 B12 比较, 差异无统计学意义 [ $(356.23 \pm 145.22)$  pg/mL vs.  $(378.24 \pm 120.49)$  pg/mL,  $P = 0.281$ ], 病例组 HCY 高于对照组 [ $(22.16 \pm 8.67)$   $\mu$ mol/L vs.  $(13.26 \pm 3.49)$   $\mu$ mol/L,  $P < 0.001$ ]。多因素 Logistic 回归分析显示冠状动脉疾病家族史 (调整后 OR=1.32, 95%CI: 1.05~1.78,  $P = 0.001$ ) 和 HCY (调整后 OR=2.14, 95%CI: 1.32~4.13,  $P = 0.001$ ) 为缺血性脑卒中的相关因素。**结论** 与对照组比较, 缺血性中风患者的血浆叶酸水平较低, HCY 水平较高, 冠状动脉疾病家族史和 HCY 为缺血性脑卒中的独立危险因素。

**关键词:** 缺血性脑卒中; 同型半胱氨酸; 维生素 B12; 叶酸; 中风

**中图分类号:** R969

中风是我国发病和死亡的主要原因之一。尽管虽然医疗的进步, 目前脑卒中死亡率有所下降, 但脑血管疾病仍然是导致死亡和残疾的主要原因<sup>[1]</sup>。缺血性卒中又称脑梗塞, 占有卒中的 85%<sup>[1-2]</sup>, 是最常见的脑血管疾病之一。除了高血压、糖尿病和吸烟等传统危险因素外, 研究还发现同型半胱氨酸 (homocysteine, HCY) 是心脑血管疾病的独立风险因素。其特点是发病率高、死亡率高, 危及患者的健康和生命。血浆 HCY 水平与叶酸和 B 族维生素, 特别是 B12 和 B6 的浓度有关。缺乏 B12 和叶酸会导致 HCY 增加, 而 HCY 增加是动脉粥样硬化性脑血管意外的独立危险因素<sup>[3]</sup>。此外, 维生素 B6 缺乏也会导致 HCY 积累。流行病学研究表明, 血浆总 HCY 浓度升高可能是导致动脉粥样硬化性缺血性中风、痴呆症和抑郁症的常见、可治疗的危险因素<sup>[4]</sup>。有研究表明血浆叶酸水平的增加会导致血浆 HCY 水平的下降, 从而降低冠心病等血管疾病的发病率<sup>[5]</sup>。也有研究表明叶酸和维生素 B12 水平的提高可降低血浆 HCY 水平, 而 HCY 是心肌梗死和中风的既定风险因素<sup>[6]</sup>。因此, HCY、叶酸和维生素 B12 对脑卒

中的作用似乎还存在一些争议。此外, 由于久坐不动和老年人口比例增加, 该疾病的负担日益加重, 因此有必要阐明高危人群的风险因素、预防方法和早期诊断。因此, 笔者旨在确定缺血性脑血管意外 (CVA) 患者与对照组比较, HCY 及其他 HCY 代谢决定因素 (包括叶酸和维生素 B12) 的作用, 以期为缺血性脑卒中患者早期并发症的发现与筛查提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2023 年 5 月在开封市中心医院神经内科/神经外科初次/住院诊断为血栓性缺血性脑卒中的患者 ( $n=112$ , 病例组) 及同期年龄和性别匹配的体检人群 ( $n=120$ , 对照组) 作为研究对象。纳入标准: ①血栓性缺血性脑卒中诊断均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》诊断标准者<sup>[7]</sup>; 主要使用头部 CT 或 MRI 诊断, 以明确卒中是缺血性卒中、出血性卒中或其他脑部疾病。②精神状况及心理状况正常者; ③自愿参加配合研究者。排除标准: ①在过去两个月中

服用维生素 B12 和叶酸补充剂；②在过去两个月中服用会增加血清 HCY 水平的药物和皮质类固醇；③恶性肿瘤、严重心脏疾病、肝胆肾疾病等重大疾病患者。所有患者和对照组均对该研究知情同意书，并且本研究已经获得医院伦理委员会批准。

## 1.2 研究方法

①基本信息：在医院系统的电子病历记录中获得患者的基本信息，如年龄、性别、人口统计学、既往病史、家族史、吸烟史和用药史等。②采血和实验室分析：隔夜禁食后，采集 5 mL 静脉血并立即送检。所有样本都放在冷藏箱中转移到实验室。使用罗氏 COBAS e 801 全自动化学发光分析仪及配套的试剂盒检测叶酸、维生素 B12。叶酸测定采用化学发光法，线性范围为 4.20~19.9 ng/mL。维生素 B12 测定采用化学发光法，线性范围为 197.0~894.0 pg/mL。HCY 测定使用罗氏 COBAS c 701 检测，采用酶循环法，线性范围为 4.0~15.4 μmol/L。肝功能 [丙氨酸转氨酶 (ALT)，天冬氨酸转氨酶 (AST)]、肾功能 (尿素和肌酐) 以及血脂 [总胆固醇、总甘油三酯，低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)

和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)] 使用罗氏 COBAS c 701 全自动生化分析仪及配套的试剂进行检测。

## 1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 (Chicago, IL, USA) 软件进行统计学分析，符合正态分布的计量资料使用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，当数据是连续的且正态分布，两组之间比较采用 *t* 检验，多组间比较采用单因素方差分析，使用 Mann-Whitney *U* 检验；计数资料使用百分率 (%) 表示，比较采用  $\chi^2$  检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料比较

病例组和对照组一般资料 (如年龄，性别等) 比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。与对照组比较，病例组冠状动脉疾病家族史阳性率、糖尿病发病率、高血压发病率、华法林使用率、胰岛素使用率、口服抗糖尿病药使用率、皮质类固醇使用率、总胆固醇、LDL-C 升高，HDL-C 降低，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较

项目	病例组(n=112)	对照组(n=120)	<i>t</i> / $\chi^2$	<i>P</i>
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	65.11±11.56	64.38±10.34	0.508	0.612
男性[n(%)]	73(65.18)	78(65.00)	0.028	0.977
冠状动脉疾病家族史[n(%)]	43(38.39)	7(5.83)	36.321	<0.001
心肌梗死家族史[n(%)]	5(4.46)	5(4.17)	0.124	0.931
糖尿病[n(%)]	31(27.68)	13(10.83)	10.701	0.001
高血压[n(%)]	89(79.46)	73(60.83)	9.393	0.003
服药史[n(%)]				
华法林	11(9.82)	2(1.67)	7.349	0.008
抗血小板药物	34(30.36)	37(30.83)	0.234	0.873
胰岛素	15(13.39)	8(6.67)	10.379	0.001
口服抗糖尿病药	28(25.00)	18(15.00)	10.280	0.001
皮质类固醇	15(13.39)	4(3.33)	8.237	0.007
ALT( $\bar{x} \pm s$ , U/L)	16.09±5.68	17.29±5.28	0.345	0.719
AST( $\bar{x} \pm s$ , U/L)	18.56±10.52	18.48±9.27	0.589	0.593
尿素( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	5.50±1.68	5.37±1.89	0.893	0.345
肌酐( $\bar{x} \pm s$ , μmol/L)	63.79±25.06	61.25±22.57	0.780	0.428
总胆固醇( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	5.59±1.31	4.78±1.20	4.915	<0.001
总甘油三酯( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	2.53±1.58	2.17±1.63	2.185	0.029
HDL-C( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.06±0.25	1.15±0.30	2.473	0.014
LDL-C( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	2.97±0.75	2.57±0.60	2.893	0.011
叶酸( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)	7.16±5.02	13.26±4.78	5.382	<0.001
维生素 B12( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)	356.23±145.22	378.24±120.49	1.087	0.281
HCY( $\bar{x} \pm s$ , μmol/L)	22.16±8.67	13.26±3.49	4.890	<0.001

## 2.2 病例组患者缺血性脑卒中相关因素的 Logistic 回归分析

首先进行单因素 Logistic 回归分析多种因素与缺血性脑卒中的关系（单变量模型，模型 1）。多因素 Logistic 回归分析是在单因素的基础上对有差异的因素校正后进行的分析（多变量模型，模型 2），

包括冠状动脉疾病家族史、叶酸、HCY。结果如表 2 所示，在调整各种因素之后，该研究发现冠状动脉疾病家族史（调整后  $\hat{OR}=1.32$ , 95%CI: 1.05~1.78,  $P=0.001$ ）、HCY（调整后  $\hat{OR}=2.14$ , 95%CI: 1.32~4.13,  $P=0.001$ ）为缺血性脑卒中的独立危险因素。

表 2 缺血性脑卒中相关因素的 Logistic 回归分析

研究变量	单变量模型			多变量模型		
	OR	95%CI	P	校正后OR	95%CI	P
年龄	1.20	0.87~1.38	0.280	-	-	-
男性	2.21	0.71~3.82	0.683	-	-	-
冠状动脉疾病家族史	1.45	1.04~1.97	<0.001	1.32	1.05~1.78	0.001
心肌梗死家族史	1.31	0.72~2.79	0.472	-	-	-
糖尿病	1.96	0.79~3.87	0.839	-	-	-
高血压	3.05	0.96~5.05	0.380	-	-	-
华法林	1.34	0.54~2.07	0.746	-	-	-
抗血小板药物	2.79	0.89~4.87	0.892	-	-	-
胰岛素	1.85	0.98~3.77	0.517	-	-	-
口服抗糖尿病药	3.65	0.50~9.07	0.822	-	-	-
皮质类固醇	2.68	0.26~7.79	0.735	-	-	-
总胆固醇	1.91	0.84~3.98	0.534	-	-	-
总甘油三酯	1.88	0.53~5.83	0.769	-	-	-
HDL-C	0.73	0.57~3.84	0.389	-	-	-
LDL-C	1.59	0.73~3.17	0.680	-	-	-
叶酸	0.81	0.35~0.91	0.001	0.80	0.41~1.06	0.112
维生素 B12	1.47	0.67~3.28	0.268	-	-	-
HCY	2.76	1.34~4.38	<0.001	2.14	1.32~4.13	0.001

## 3 讨论

脑卒中已成为中国人的第一大死因，其中最常见的类型是缺血性脑卒中。缺血性脑卒中是一个重要的临床问题，已有很多研究，但缺血性脑卒中的机理仍相对不清。HCY 不仅是脑卒中严重程度、预后恶化和脑卒中复发的危险因素，而且与之相关<sup>[8]</sup>。HCY 是一种含巯基的氨基酸，是蛋氨酸和半胱氨酸代谢的重要中间产物。在一些特殊情况下，如先天性酶缺陷、慢性肾功能和肝功能障碍以及接受多种药物治疗时，血清中的 HCY 水平会升高<sup>[9]</sup>。HCY 代谢紊乱导致的高 HCY 水平是高血压、心肌梗死、周围动脉闭塞性疾病、静脉血栓形成、出血性中风和缺血性中风的独立危险因素<sup>[10-12]</sup>。近年来，研究人员越来越重视高 HCY 水平，并开展了多项病例对照研究，探讨 HCY 与缺血性卒中的相关性。

在这项病例对照研究中，笔者发现缺血性脑卒中患者的 HCY 水平明显高于对照组，叶酸水平

明显低于对照组。此外，没有发现两组患者血浆中的维生素 B12 水平有明显差异。观察性研究的荟萃分析表明，在健康人群中，HCY 升高是缺血性心脏病和中风风险的一个独立预测因素<sup>[13]</sup>。本研究发现中国缺血性卒中患者的 HCY 水平明显高于健康对照组，提示 HCY 水平可能是动脉粥样硬化的加重因素，高 HCY 水平可能是缺血性卒中的危险因素之一。HCY 对缺血性脑卒中易感性的确切机制仍未确定。大多数关于高 HCY 水平导致缺血性脑卒中的研究发现，HCY 会损伤内皮细胞，增加血管平滑肌、炎症过程、氧化损伤，并促进纤维蛋白原的产生，导致凝血异常和血小板功能障碍<sup>[14-16]</sup>。同时，血浆 HCY 升高可能会促进大血管的动脉粥样硬化，而动脉粥样硬化在大动脉粥样硬化的发生中起着关键作用。HCY 导致的活性氧生成增加可直接损伤内皮细胞，尤其是过氧化氢，并降低一氧化氮的生物利用度，这与一氧化氮的减少同时发生，包括血管收缩、平滑肌增生、

血小板活化增加和白细胞募集<sup>[17-18]</sup>。

综上所述,与对照组比较,缺血性中风患者的血浆叶酸水平较低,HCY 水平较高,冠状动脉疾病家族史和 HCY 为缺血性脑卒中的独立危险因素。

#### 参 考 文 献

- [1] 张建平,林文静,石银华,等. 同型半胱氨酸、白细胞介素 6 与缺血性脑卒中后认知功能障碍的关系[J]. 中国医药导报, 2023, 20(5): 75-78.
- [2] 卢晓燕,任钰. 不同剂量叶酸对不同 MTHFR 基因型缺血性脑卒中伴高同型半胱氨酸血症患者同型半胱氨酸水平的影响[J]. 中国医药导报, 2021, 18(17): 90-93.
- [3] 王一超,高娟. 脑卒中诊断与预后判断中同型半胱氨酸、胱抑素 C 检测的应用准确性分析[J]. 贵州医药, 2021, 45(4): 643-644.
- [4] 侯芬莲,孔传祥,马福兴,等. 叶酸代谢基因及血浆同型半胱氨酸在老年脑卒中患者中的表达及相关性[J]. 心脑血管病防治, 2021, 21(5): 480-483.
- [5] 童晨光,焦骥,祁江峡,等. 阜平县脑卒中高危人群与同型半胱氨酸的相关性[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(18): 3301-3303.
- [6] 黄伟,王岩,贾爽爽,等. 急性缺血性脑卒中患者血浆同型半胱氨酸与 B 族维生素及凝血的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(12): 1297-1299.
- [7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [8] 匡俊鑫,刘志强,朱建强,等. 新疆地区青年人群血浆同型半胱氨酸水平与急性缺血性脑卒中的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(7): 580-588.
- [9] 冯安琪,王嘉敏,许佳,等. 入院时同型半胱氨酸浓度与急性缺血性脑卒中患者预后之间的关系研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2022, 56(2): 188-193.
- [10] 张鸥,刘洋,蒙航娟,等. 血浆同型半胱氨酸水平与脑卒中关系研究进展[J]. 中国公共卫生, 2021, 37(12): 1840-1844.
- [11] 张力维,谌雪,王义成,等. 颈动脉斑块 SMI 分级联合血清同型半胱氨酸对进展性缺血性脑卒中的预测价值[J]. 中国超声医学杂志, 2022, 38(2): 125-128.
- [12] 戴贤勇,陈玮,王燕,等. 血清同型半胱氨酸和血脂水平与进展性缺血性脑卒中患者神经功能相关性分析[J]. 中国基层医药, 2021, 28(10): 1521-1524.
- [13] 周海涛,黄超,王浩,等. 急性缺血性卒中人群血清同型半胱氨酸水平临床特点[J]. 临床荟萃, 2021, 36(11): 991-995.
- [14] 杨雪梅,胡敏. 不同程度脑梗死患者的血清同型半胱氨酸和纤维蛋白原水平及凝血酶原时间与预后的相关性[J]. 临床与病理杂志, 2023, 43(2): 229-235.
- [15] 宋艳芳,刘向哲,冉春龙,等. 缺血性中风急性期证候要素演变规律及其与客观指标的相关性研究[J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(10): 947-952.
- [16] 柯丽文,周子琼,吕玉贞,等. 缺血性脑卒中患者脂蛋白相关磷脂酶 A2、血同型半胱氨酸及血脂水平与颈动脉粥样硬化的相关性[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(20): 173-174, 177.
- [17] 柔则古丽·图尔荪,沙地克·沙吾提. 缺血性脑卒中与同型半胱氨酸的中西医研究进展[J]. 新疆中医药, 2021, 39(5): 103-106.

(龚仪 编辑)