

1020 名社区人群同型半胱氨酸水平的调查和相关分析

黄海威 郭明辉 黄家星 林锐金 张颖 陈亚利

【摘要】 目的 描述社区人群血浆同型半胱氨酸(Hcy)在不同年龄和性别间的分布特征,探讨 Hcy 与血脂水平等之间的相关性,研究高 Hcy 血症的危险因素及其对脑动脉狭窄的影响。方法 从 2500 名社区人群筛选出 1020 名无心脑血管病史并可以进行经颅多普勒(TCD)检查的人群为样本,记录吸烟饮酒史、血压、人体测量学和生化资料,采用荧光生化法测定血浆 Hcy 水平,使用 SPSS 12.0 软件对检测指标进行处理。结果 社区人群中 Hcy 水平男性($15.0 \mu\text{mol/L} \pm 5.8 \mu\text{mol/L}$)高于女性($12.4 \mu\text{mol/L} \pm 3.9 \mu\text{mol/L}$),差异有统计学意义($P < 0.05$);Hcy 水平随着年龄增长而增高($P < 0.05$);高 Hcy 血症的发生率男性(47.2%)高于女性(23.2%),差异有统计学意义($P < 0.05$);大脑中动脉狭窄组中 Hcy 水平($18.3 \mu\text{mol/L} \pm 5.3 \mu\text{mol/L}$)高于非狭窄组($12.9 \mu\text{mol/L} \pm 4.6 \mu\text{mol/L}$);logistic 回归分析证实 Hcy 水平与血脂等之间无相关性,而仅与性别和年龄相关($P < 0.05$)。结论 社区人群中 Hcy 水平存在性别和年龄的差异,两者是高 Hcy 血症的独立危险因素,Hcy 水平与血脂等诸因素无相关性,高 Hcy 血症易致脑动脉狭窄。

【关键词】 同型半胱氨酸;经颅多普勒;血脂;脑动脉狭窄

The analysis of plasma homocysteine among 1020 residents in community HUANG Hai-wei*, GUO Ming-hui, HUANG Jia-xing, LIN Rui-jin, ZHANG Ying, CHEN Ya-li. *Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China

【Abstract】 Objective To study the plasma homocysteine (Hcy) distributive characteristics in different sex and age groups of the community residents in Guangdong, and to analyze its associated factors as well as its effects on cerebral artery stenosis. **Methods** In this study, we presented data concerning 2500 residents who had undergone a systematic health checkup, including clinical and biologic examinations. Plasma was saved from 1020 residents who were asymptomatic but having TCD examination. Hcy concentration was measured by fluorescence ration biochemical assay kit. **Results** The average plasma Hcy levels of males ($15.0 \mu\text{mol/L} \pm 5.8 \mu\text{mol/L}$) were significantly higher than those of females ($12.4 \mu\text{mol/L} \pm 3.9 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.05$). Hcy level increased parallel with age. The prevalence rate of hyperhomocysteinemia in males (47.2%) was higher than in females (23.2%). Hcy levels in MCA stenosis group ($18.3 \mu\text{mol/L} \pm 5.3 \mu\text{mol/L}$) were significantly higher than that in control group ($12.9 \mu\text{mol/L} \pm 4.6 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.05$). Based on logistic regression analysis, Hcy was only associated with sex and age, but not with blood lipids etc. **Conclusion** Hcy levels were different in sex and age groups which emerged as independent predictors of hyperhomocysteinemia but had no association with blood lipids in the community residents, suggesting that hyperhomocysteinemia might worsen cerebral artery stenosis.

【Key words】 Homocysteine; Transcranial doppler; Blood lipids; Cerebral artery stenosis

自 McCully^[1] 首次发现同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)在动脉粥样硬化发病中的重要性以后,高 Hcy 血症已渐被确认为心脑血管疾病发

病的一个重要危险因素^[2,3]。到目前为止,国内尚缺乏普通人群中高 Hcy 血症的相关资料,临床上采用的都是国外的标准,因此有必要对国内正常人群的 Hcy 水平进行研究,为预防与治疗高 Hcy 血症提供临床参考评估。为此我们对广东省某社区人群进行了 Hcy 水平及其与血脂等因素的调查,探讨高 Hcy 血症的危险因素及其对脑动脉狭窄的影响。

基金项目:广东省科技计划资助项目(2004B33801002)

作者单位:510080 广州,中山大学附属第一医院神经内科(黄海威、郭明辉);香港中文大学威尔斯亲王医院内科及药物治疗系(黄家星);广东省佛山市顺德区容奇医院(林锐金、张颖、陈亚利)

对象与方法

1. 研究对象:按照课题组设计方案,从广东省佛山市顺德区容桂镇整群抽取 2500 名社区居民,从中筛选出 1020 名无心脑血管病等病史,并可以进行经颅多普勒(TCD)检查的人群为样本,所有入选对象均记录吸烟饮酒史、人体测量学、血压和生化资料。人体测量学指标包括:体重指数(BMI)=体重(kg)/身高(m)²;腰臀比(WHR)=腰围/臀围,其中腰围在肋下与髂嵴的中点测量,臀围在股骨大转子水平测量。采用 TCD 筛选出大脑中动脉(MCA)狭窄患者 56 例,与同一人群中 64 例年龄、性别、血压、吸烟、饮酒史等相匹配的居民进行配对比较。

2. 样本检测:清晨采集外周静脉血,用 Beckman CX5 全自动生化分析仪测定空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)。Hcy 检测方法:晨起空腹抽取静脉血 4~5 ml 置于含 EDTA 的血清管中,1 h 内离心(3000×g),保存在 -80℃ 的环境下,采用荧光生化分析技术,使用 Biotech 公司的 Hcy 试剂盒进行测定。经颅多普勒检查采用德国 EME 公司的 TC-2021 型 TCD 诊断仪,用标准的血管超声检测方法^[4],经颞窗和枕窗探查颅内动脉,MCA 狭窄的标准是:收缩期峰速度≥140 cm/s,可伴有杂音或湍流,并结合患者的年龄考虑^[5]。

3. 统计学分析:使用 SPSS 12.0 软件对检测指标进行处理,计量资料用 *t* 检验分析,计数资料用 χ^2 检验分析,组间比较采用方差分析,相关变量分析采用多元非条件 logistic 回归分析,*P*<0.05 提示差异有统计学意义。

结 果

由表 1 可见 Hcy 水平男性(15.0 $\mu\text{mol/L}$)高于女性(12.4 $\mu\text{mol/L}$),且在 <70 岁的 3 个年龄组中 Hcy 水平均是男性高于女性,仅在 >70 岁组中,Hcy

水平无性别差异;表 1 还显示 Hcy 水平有随年龄增长而增高的趋势,4 个年龄组的 Hcy 水平分别是 11.9、13.0、14.4、15.2 $\mu\text{mol/L}$,经方差分析,差异均有统计学意义;按性别进行分组,女性的 Hcy 水平在 4 个年龄组是逐渐升高的,而男性 Hcy 水平在 70 岁以前是逐渐升高的,到了 70 岁以后,Hcy 水平略有降低。将表 1 中的病史、人体测量学、血压和生化指标均进行方差分析,仅收缩压(SBP)随年龄增长逐渐增高,其余指标随年龄的变化无统计学意义。

将高 Hcy 血症(Hcy>15.0 $\mu\text{mol/L}$)赋值为 1,正常 Hcy(5~15 $\mu\text{mol/L}$)为 0,有吸烟史和饮酒史为 1,无为 0,男性为 1,女性为 0,以 Hcy 为应变量,将表 1 中所有的指标以向前逐步法进入多元非条件 logistic 回归,寻找高 Hcy 血症的独立预测因素,结果见表 2,只有性别和年龄最后进入方程,优势比(OR)分别是 3.196 和 1.018。

表 3 列出了高 Hcy 血症社区人群的总发生率为 30.7%,男性人群为 47.2%,明显高于女性的 23.2%,差异有统计学意义,而且男性中大部分是轻度高 Hcy 血症,只有 6 例是中度,没有重度高 Hcy 血症;女性则全是轻度高 Hcy 血症(参照美国心脏病协会标准:Hcy 水平 5~15 $\mu\text{mol/L}$ 为正常,15~30 $\mu\text{mol/L}$ 为轻度增高,30~100 $\mu\text{mol/L}$ 为中度增高,>100 $\mu\text{mol/L}$ 为重度增高)。

从同一社区人群中筛选出年龄、性别、血压、吸烟史和饮酒史等指标相匹配的 MCA 狭窄者 56 例,没有狭窄者 64 例,进行配对比较,结果见表 4。可见 MCA 狭窄组中 Hcy 18.3 $\mu\text{mol/L}$,TG 1.81 mmol/L,高于非狭窄组 Hcy 12.9 $\mu\text{mol/L}$,TG 1.49 mmol/L,差异有统计学意义,而 TC 和 FBG 两组间无差别。另外将 Hcy 与血脂等水平进行相关性分析:Hcy 与 TG、TC、FBG 的相关系数分别为 -0.01、-0.13 和 -0.18,*P* 值分别为 0.15、0.34 和 0.19,差异均无统计学意义。

表 1 1020 名社区居民 Hcy 水平与病史、人体测量和生化资料($\bar{x} \pm s$)

年龄组 (岁)	人 数	Hcy 水平($\mu\text{mol/L}$) [#]			吸烟史 饮酒史 (%) (%)		WHR	SBP [#] (mm Hg)	DBP (mm Hg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	FBG (mmol/L)
		全部	男性	女性								
<49	337	11.9±3.9	12.9±4.5	11.5±3.6*	15.7	14.5	0.83±0.08	117±14	78±9	5.2±0.9	1.36±0.76	5.2±0.7
50~	327	13.0±4.3	14.5±5.7	12.4±3.4*	13.7	19.6	0.86±0.07	127±19	82±11	5.7±1.1	1.61±0.87	5.4±0.8
60~	228	14.4±5.2	17.1±5.6	12.8±4.2*	19.4	18.5	0.86±0.07	134±20	80±10	5.6±1.0	1.55±0.78	5.7±1.2
70~	128	15.2±5.8	16.6±7.4	14.5±4.7	15.6	10.1	0.89±0.09	143±25	82±11	5.6±1.1	1.53±0.77	5.6±0.7
合计	1020	13.2±4.8	15.0±5.8	12.4±3.9*	15.4	16.1	0.85±0.08	127±20	80±11	5.5±1.0	1.50±0.81	5.4±0.9

* 与男性组比较 *P*<0.05; # 各年龄组之间的差别经方差分析, *P*<0.05

表2 高 Hcy 血症独立危险因素
logistic 回归分析(Forward)

危险因素	P 值	OR 值	95% CI
性别	0.000	3.196	2.376~4.299
年龄	0.014	1.018	1.033~1.004

表3 社区人群高 Hcy 血症分布情况

性别	正常组 人数	增高组例数 (%)	分级例数(%)		
			轻度	中度	高度
男性	168	150(47.2)	144(45.3)	6(1.9)	0
女性	539	163(23.2)*	163(23.2)	0	0
合计	707	313(30.7)	307(30.1)	6(0.6)	0

* 与男性组比较 $P < 0.05$

表4 MCA 狭窄组与非狭窄组血 Hcy、血脂水平的比较

分组	例数	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	FBG (mmol/L)
MCA 狭窄	56	18.3 \pm 5.3	5.4 \pm 0.9	1.81 \pm 0.99	5.8 \pm 1.8
非 MCA 狭窄	64	12.9 \pm 4.6	5.5 \pm 1.0	1.49 \pm 0.79	5.4 \pm 0.8
P 值		<0.001	NS	<0.05	NS

注: NS 表示差异无统计学意义

讨 论

导致 Hcy 在体内蓄积的原因很多,归纳起来可分为两大类:①遗传性代谢障碍:主要是由于 Hcy 代谢过程中的关键酶发生基因突变,导致酶活性下降,使 Hcy 代谢障碍;②获得性代谢障碍:其主要原因是与 Hcy 代谢密切相关的辅助因子的缺乏,如维生素 B12、维生素 B6、叶酸等。大量研究表明,饮食中叶酸、维生素 B12、维生素 B6 的缺乏可以造成血浆 Hcy 水平升高,其中以叶酸缺乏的关系最大。这是因为它们参与了 Hcy 的合成与代谢反应,是这些反应的辅酶或辅助因子。大约有 2/3 的高 Hcy 血症是由于一种或者多种维生素辅酶或辅助因子的缺乏而造成的^[6,7]。

一项来自挪威的大型前瞻性研究显示,血浆 Hcy 每升高 4 $\mu\text{mol/L}$ 发生冠心病的危险比(RR)值为 1.41^[8]; Framingham 的研究, Hcy 水平与老年人的总死亡率及心血管病死亡率呈正相关^[9]。国内外的许多基础研究已经证实 Hcy 可以通过多种途径导致与冠状动脉粥样硬化病理过程相似的改变,比如血管内皮损伤,血小板集聚和血管平滑肌细胞增殖,血液凝血指标的改变等^[10]。高 Hcy 血症已被认为是血管疾病的一个危险因素而日趋受到关注^[2]。

但是在以往有关 Hcy 与血管疾病关系的研究中,很少涉及到年龄与性别因素。探讨中老年人

Hcy 的代谢规律势必对中老年人心脑血管疾病防治起到非常重要的作用。本项研究显示社区人群中高 Hcy 血症的发生率是相当高的,约为 30% 左右,男性更高,但大多数属于轻度高 Hcy 血症,中重度高 Hcy 血症不似欧美国家多见,这可能与种族有关; Hcy 水平随年龄增长而呈升高的趋势,这与国外的研究结果相符^[11]; 在 70 岁以下各年龄组中男性的 Hcy 水平都高于女性,在 70 岁以上年龄组这种性别差异消失,推测可能与雌激素参与 Hcy 代谢调节有关。老年人高 Hcy 血症多为营养因素造成,但是也不能完全排除由遗传因素引起的可能性^[11,12]。对于老年人来说,各个器官的功能逐渐减退,最明显的是消化和代谢功能。老年人牙齿脱落,消化液和消化酶分泌减少,胃肠蠕动减慢,以及体力活动减少,都使其对营养成分的吸收利用下降,而且老年人免疫功能减退,对各种传染性疾病的抵抗能力下降,使其更容易患病发生营养缺乏,另外,老年人长期形成的饮食习惯或采用的烹调方式也容易使食物中大量的营养成分被破坏,这些都易引起体内叶酸、维生素 B12、维生素 B6 等水平的下降。因此,正常老年人提倡适当补充叶酸、维生素 B12、维生素 B6 是完全必要的,对男性意义更大。

在相关变量 logistic 回归分析中, SBP 开始也进入了方程,但考虑到年龄在 SBP 的升高中的干扰作用,所以将 SBP 从方程中剔除。对 Hcy 的相关影响因素分析表明,有无吸烟饮酒史对 Hcy 影响不大; 人体测量学指标 BMI、WHR 是预测是否肥胖的方法,二者与 Hcy 均无相关性,说明体型肥胖与否不影响 Hcy 的代谢水平; TG、TC、FBG 诸指标与 Hcy 亦无相关性,这说明血脂和血糖代谢改变并不会引起 Hcy 的必然变化; 只有性别和年龄与 Hcy 水平关系密切,二者均是高 Hcy 血症的独立危险因素。

脑血管病大多与脑动脉硬化和狭窄有关,高血压、糖尿病、高脂血症等都是脑血管病常见危险因素。自从 McCully 提出血 Hcy 水平升高与动脉硬化性疾病相关以来,越来越多研究证实血 Hcy 水平升高是动脉硬化的独立危险因素。Coull 等^[13]对 41 例急性脑梗死患者、21 例 TIA 患者及 31 例存在脑血管病危险因素(高血压、糖尿病、心脏病、吸烟、动脉硬化征象)受试者检测血 Hcy 水平研究认为,血 Hcy 水平中度升高(是正常的 1.5~5 倍),可能是脑血管病独立危险因素。MCA 供血范围广泛,最常受累,且变异相对小,走行路径与经颞多普勒经颞窗的

检测角度适宜,因此,此次研究以 MCA 作为大脑动脉的代表。本研究中的 MCA 狭窄组与非狭窄组的配对比较发现,狭窄组血 Hcy 和甘油三酯水平明显高于对照组,但各项血脂血糖指标与 Hcy 均无相关性,进一步提示 Hcy 的升高易导致脑动脉狭窄,高 Hcy 血症是脑血管病的独立危险因素。

由于高 Hcy 血症可以很容易地被维生素 B6、维生素 B12 和叶酸等纠正,通常在接受治疗数周后即可降至正常。积极降低异常升高的血 Hcy 水平,有效控制高 Hcy 血症所引发的动脉粥样硬化,对减轻动脉硬化和狭窄程度,预防和减少脑卒中的发生可能具有重要的临床意义^[14-16]。对于老年脑血管病高危人群,在控制体重,防止肥胖,戒烟限酒,治疗高脂血症和糖尿病等的同时,早期预防与治疗高 Hcy 血症也是同等重要的,应用强化叶酸和维生素营养增补剂进行早期防治。

虽然在大规模的随机、双盲对照试验证实多种维生素治疗确实能减少卒中的复发率和其他严重血管事件之前,大范围的筛选以及治疗高 Hcy 血症尚在试验阶段,但由于已发现中国人较高的 Hcy 水平及比例,干预该因素治疗药物比对其他危险因素的干预药物具有更高的药物经济学意义,结合我国经济发展水平的现状以及医疗卫生保健要求,尽早在中国高危人群中开展这方面的调查和研究,将具有十分重要的社会意义和经济效益,应当引起高度的关注和重视。

参 考 文 献

- McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol*, 1969, 56: 111-128.
- Sacco RL, Roberts JK, Jacobs BS. Homocysteine as a risk factor for ischemic stroke: an epidemiological story in evolution. *Neuroepidemiology*, 1998, 17: 167-173.
- Houston PE, Rana S, Sekhsaria S, et al. Homocysteine in sickle cell disease; relationship to stroke. *Am J Med*, 1997, 103: 192-196.
- 黄一宁,高山,王莉鹃,等. 闭塞性脑血管病经颅多普勒超声和脑血管造影的比较. *中华神经科杂志*, 1997, 30: 98-101.
- Wong KS, Huang YN, Gao S, et al. Intracranial stenosis in Chinese patients with acute stroke. *Neurology*, 1998, 50: 812-813.
- Refsum H, Ueland PM. Clinical significance of pharmacological modulation of homocysteine metabolism. *T IPS*, 1990, 11: 411-416.
- Frosst P, Blam HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate. *Nat Genet*, 1995, 10: 111-113.
- Arnesen E, Refsum H, Bonna KH, et al. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol*, 1995, 24: 704-709.
- Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women. *Arch Intern Med*, 1999, 159: 1077-1080.
- Sainani GS, Sainani R. Homocysteine and its role in the pathogenesis of atherosclerotic vascular disease. *J Assoc Physicians India*, 2002, 50 suppl: 16-23.
- Jacques P, Rosnberg IH, Selhub J, et al. Serum total homocysteine concentration in adolescent and adult American: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr*, 1999, 69: 482-489.
- 林董,林云,吴畅,等. 中老年健康人及糖尿病患者血浆同型半胱氨酸水平调查. *上海医学检验杂志*, 2002, 17: 340-341.
- Coull BM, Malinow MR, Beamer N, et al. Elevated plasma homocysteine concentration as a possible independent risk factor for stroke. *Stroke*, 1990, 21: 572-576.
- Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the vitamin intervention for stroke prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 291: 565-575.
- Gonin JM, Nguyen H, Gonin R, et al. Controlled trial of very high dose folic acid, vitamins B12 and B6, intravenous folic acid and serine for treatment of hyperhomocysteinemia in ERSD. *J Nephrol*, 2003, 16: 522-534.
- Lewerin C, Nilsson-Ehle H, Matousek M, et al. Reduction of plasma homocysteine and serum methylmalonate concentrations in apparently healthy elderly subjects after treatment with folic acid, vitamin B12 and vitamin B6: a randomized trial. *Eur J Clin Nutr*, 2003, 57: 1426-1436.

(收稿日期:2006-05-02)

(本文编辑:张林东)