

· 临床研究 ·

同型半胱氨酸与高血压患者脑出血风险相关性研究

厉雪飞

[摘要] 目的 探讨血同型半胱氨酸(Hcy)与高血压患者脑出血的关系。方法 选择584例高血压患者,其中H型高血压患者411例,非H型高血压患者173例,比较两种类型高血压患者发生脑出血比例。收集所有脑出血患者临床资料,按照美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)分组,比较轻度(NIHSS评分1~4分)、中度(NIHSS评分5~15分)、重度(NIHSS评分>15分)脑出血患者Hcy水平。应用logistic回归分析影响高血压患者发生脑出血的危险因素,ROC曲线分析Hcy预测高血压患者脑出血价值。结果 584例高血压患者中共计284例发生脑出血,脑出血率为48.63%,其中H型高血压患者出现脑出血的比例为55.23%,高于非H型高血压患者的32.95%,差异有统计学意义($\chi^2=24.20, P<0.05$)。高血压脑出血组患者饮酒率、吸烟率、收缩压、舒张压、Hcy水平均高于单纯高血压患者,差异有统计学意义(χ^2 分别=3.77、5.76, t 分别=4.95、5.23、4.73, P 均<0.05)。logistic回归分析显示,饮酒、H型高血压、收缩压、舒张压、Hcy均是脑出血的危险因素(OR 分别=3.32、4.71、1.93、4.23、1.54, P 均<0.05)。不同轻中重型高血压脑出血患者中,病情越重者血浆Hcy浓度相应增高($F=5.02, P<0.05$),两者呈正相关($r_s=6.65, P<0.05$)。ROC曲线分析显示,高血压患者Hcy预测脑出血的AUC为0.79,最佳临界值为14.54 $\mu\text{mol/L}$,灵敏度为0.80,特异度为0.63。结论 Hcy升高会导致高血压患者脑出血风险升高,监测高血压患者的Hcy水平对于预测高血压脑出血具有重要的意义。

[关键词] 高血压; 同型半胱氨酸; 脑出血; 相关性; 预后

Relationship between homocysteine and risk of cerebral hemorrhage in patients with hypertension LI Xuefei. General Practice Room, Hengdian Hospital, Dongyang 322118, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between homocysteine (Hcy) and risk of cerebral hemorrhage in patients with hypertension. **Methods** Totally 584 patients with hypertension were selected as the study objects. And 411 patients were H-type hypertension and 173 patients were non-H-type hypertension. The proportion of cerebral hemorrhage was compared between the two groups. The clinical data of all patients with intracerebral hemorrhage were collected and grouped according to the severity of the disease: mild group (NIHSS score 1-4), moderate group (NIHSS score 5-15) and severe group (NIHSS score >15), respectively. Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of cerebral hemorrhage in patients with hypertension, and ROC curve was used to analyze the value of Hcy in predicting cerebral hemorrhage in patients with hypertension. **Results** A total of 284 cases of cerebral hemorrhage occurred in 584 patients with hypertension, and the rate of cerebral hemorrhage was 48.63%. Among them, the proportion of cerebral hemorrhage in patients with H-type hypertension was 55.23%, which was higher than the 32.95% in non-H-type patients, the difference was statistically significant ($\chi^2=24.20, P<0.05$). The drinking rate, smoking rate, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and Hcy levels of patients with hypertension intracerebral hemorrhage were higher than those of the patients with hypertension, and the difference was statistically significant ($\chi^2=3.77, 5.76, t=4.95, 5.23, 4.73, P<0.05$). Logistic regression analysis showed that drinking, H-type hypertension, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and Hcy were all risk factors for cerebral hemorrhage ($OR=3.32, 4.71, 1.93, 4.23, 1.54, P<0.05$). With the severe degree of cerebral hemorrhage, the plasma Hcy concentration increased correspondingly ($F=5.02, P<0.05$), and they were positively related ($r_s=6.65, P<0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of Hcy in patients with hypertension for predicting cerebral hemorrhage was 0.79, the cut-off value was 14.54 $\mu\text{mol/L}$, the sensitivity was 0.80, and the specificity was 0.63. **Conclusion** The increasing of Hcy will

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.008.012

作者单位:322118 浙江东阳,东阳市横店医院全科诊疗室

increase the risk of cerebral hemorrhage in patients with hypertension. It is important to monitor the level of Hcy for the prediction of hypertensive cerebral hemorrhage.

[Key words] hypertension; homocysteine; cerebral hemorrhage; relevance; prognosis

血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是人的重要代谢中间产物,其血液浓度的升高被认为是动脉粥样硬化的重要危险因素,且已逐渐成为了临床医学研究的热点问题^[1-3]。有研究表明,高浓度的Hcy为脑血管疾病的独立危险因素,而高血压是脑出血最常见的重要病因^[4,5]。因此,本次研究探讨血浆Hcy浓度与高血压患者脑出血的关系及影响脑出血的相关危险因素,旨在为高血压患者脑出血的防治提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2015年1月至2019年6月在东阳市横店医院收治的584例高血压患者作为研究对象,其中男性330例、女性254例;年龄58~76岁,平均年龄(64.75±5.82)岁;饮酒114例,吸烟269例,合并糖尿病240例,合并冠心病98例,合并脑梗死123例,H型高血压411例,非H型高血压173例。纳入标准为:①年龄≥18岁;②临床诊断为高血压;③发病72 h内入院。并剔除:①有脑肿瘤、急性心肌梗死、甲状腺疾病、巨幼细胞贫血及合并感染者;②有免疫系统疾病史者;③有精神疾病者。本次研究经我院医学伦理委员会审核通过,所有患者均知情同意并签署协议书。

1.2 方法 脑出血患者诊断标准采用2015年美国心脏协会和中风协会发布的《成人自发性脑出血诊疗指南》诊断标准^[6]。所有患者均行颅脑CT或者MRI检查,明确是否为脑出血,根据脑出血情况,分为高血压脑出血组和单纯高血压组。收集两组脑出血患者临床资料,分析影响高血压患者发生脑出血的危险因素;按照美国国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)评判病情严重程度分组。比较轻度(NIHSS评分1~4分, $n=147$)、中度(NIHSS评分5~15分, $n=94$)、重度(NIHSS评分>15分, $n=43$)高血压脑出血患者Hcy水平,分析Hcy预测高血压患者发生脑出血的临床价值。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。三组计量资料比较采用 F 检验,两组计量资料比较采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。高血压脑

出血危险因素采用多元逐步logistic回归分析;相关性分析采用Spearman秩相关;Hcy预测高血压脑出血的价值采用受试者工作特性(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组高血压患者脑出血发生率比较 584例高血压患者中共计284例发生脑出血,脑出血率为48.63%,其中H型高血压患者发生脑出血的比例为55.23%(227/411),高于非H型高血压患者的32.95%(57/173),差异有统计学意义($\chi^2=24.20, P < 0.05$)。

2.2 根据脑出血情况,分为高血压脑出血组284例和单纯高血压组300例。影响高血压脑出血的单因素分析见表1。

表1 影响高血压脑出血的单因素分析

指标	高血压脑出血组 ($n=284$)	单纯高血压组 ($n=300$)
性别(男/女)	152/132	178/122
年龄/岁	66.24 ± 4.13	62.27 ± 4.21
饮酒/例(%)	80(28.17) *	64(21.33)
吸烟/例(%)	189(66.55) *	146(48.67)
糖尿病/例(%)	118(41.55)	122(40.67)
冠心病/例(%)	45(15.85)	53(17.67)
脑梗死/例(%)	52(18.31)	71(23.67)
总胆固醇/mmol/L	5.17 ± 1.23	5.22 ± 1.31
三酰甘油/mmol/L	2.00 ± 1.24	1.90 ± 1.16
收缩压/mmHg	169.40 ± 25.27 *	140.21 ± 15.34
舒张压/mmHg	97.13 ± 8.35 *	82.48 ± 10.46
Hcy/ μ mol/L	20.42 ± 9.24 *	17.19 ± 8.13

注: *: 与单纯高血压组比较, $P < 0.05$ 。

由表1可见,两组患者的性别、糖尿病、冠心病、脑梗死、年龄、总胆固醇、三酰甘油等一般资料比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=1.93、0.35、1.48、1.43, t 分别=1.44、1.49、1.05, P 均>0.05)。高血压脑出血组患者饮酒率、吸烟率、收缩压、舒张压、Hcy水平均高于单纯高血压患者,差异均有统计学意义(χ^2 分别=3.77、5.76, t 分别=4.95、5.23、4.73, P 均<0.05)。

2.3 高血压患者脑出血危险因素的logistic回归分析 析见表2

表2 高血压患者脑出血危险因素的logistic回归分析

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
饮酒	1.34	0.42	5.78	<0.05	3.32	1.58~7.20
吸烟	0.86	0.31	8.95	>0.05	1.26	0.48~1.43
H型高血压	1.52	0.29	18.07	<0.05	4.71	1.59~6.74
收缩压	0.42	0.22	4.13	<0.05	1.93	1.03~3.29
舒张压	2.02	0.56	9.68	<0.05	4.23	1.66~8.23
Hcy	4.93	0.83	11.04	<0.05	1.54	1.10~2.89

由表2可见,logistic回归分析显示,饮酒、H型高血压、收缩压、舒张压、Hcy均是高血压患者发生脑出血的危险因素(OR分别=3.32、4.71、1.93、4.23、1.54, P 均<0.05)。

2.4 不同病情严重程度高血压脑出血患者的Hcy水平比较及其相关性分析比较见表3

表3 不同病情严重程度高血压脑出血患者的Hcy水平比较/ $\mu\text{mol/L}$

病情严重程度	n	Hcy水平/ $\mu\text{mol/L}$
轻度	147	16.41 $\pm$ 3.54
中度	94	20.43 $\pm$ 3.45
重度	43	22.12 $\pm$ 4.05

由表3可见,轻、中、重度高血压脑出血患者中,病情越重者Hcy水平相应增高($F=5.02$, $P<0.05$)。Spearman相关分析结果显示,高血压脑出血患者的Hcy水平与其病情严重程度呈正相关($r_s=6.65$, $P<0.05$)。

2.5 高血压患者Hcy水平预测脑出血价值见图1

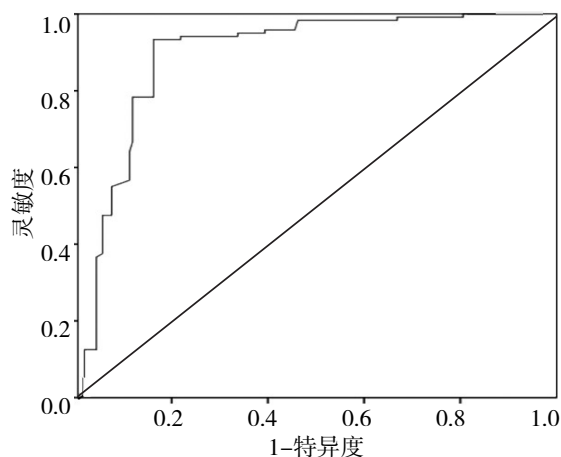


图1 高血压患者Hcy水平预测脑出血的ROC曲线

由图1可见,ROC曲线分析显示,高血压患者Hcy水平预测脑出血价值的AUC分别为0.79,最佳

临界值为14.54 $\mu\text{mol/L}$,灵敏度为0.80,特异度为0.63。

3 讨论

脑出血在我国的发生率较高,长期以来对脑出血进行预防是心脑血管病的重点工作^[7]。有研究表明,我国高血压人群的Hcy水平平均为15 $\mu\text{mol/L}$,高血压、Hcy升高均与可增加脑出血发生风险^[8]。病理学和流行病学的研究结果也表明,Hcy升高与脑血管病变具有紧密的联系^[9]。Hcy升高不仅会抑制一氧化氮、亚硝基硫醇和硫化氢等因子的生成,而且还可以促进生成过氧化氢、同型半胱氨酸硫代内酯,危害人体;同时,Hcy升高还会影响患者的凝血、纤溶进程,引发血栓;因此,相关研究表明,在积极干预传统脑出血的危险因素时,还需要积极干预Hcy水平^[10]。为此,本次研究探讨Hcy与高血压脑出血患者的相关性,旨在为脑出血的判断及干预提供方案参考。

国内有研究发现,高血压伴Hcy升高的患者高达75%,当Hcy每升高5 $\mu\text{mol/L}$ 时,脑出血风险将会升高约59%;当Hcy每降低5 $\mu\text{mol/L}$,脑出血风险将会降低24%,Hcy表达水平与心血管疾病风险具有明显的正相关性^[11]。高血压患者因血管内壁损伤而引起脑血管壁薄弱^[12]。当患者长期处于高血压状态下,小动脉壁会出现玻璃样变以及纤维索性坏死,管壁弹力减小,出现出血事件。在血流的冲击下,受到损伤的血管内壁将可能会发生病变,进而形成动脉瘤,引发脑出血^[13]。Hcy升高造成的脑出血病理基础也较为类似,因此,Hcy升高可能是导致高血压脑出血发生的病理基础,与此同时高Hcy血症还会导致动脉粥样硬化,进一步加重高血压的病情,加速血管壁损伤、动脉硬化,进而使脑出血的风险性更高^[14]。

在本次研究中,584例高血压患者脑出血发生

率高达为48.63%,其中H型高血压患者发生脑出血的比例远高于非H型高血压患者($P<0.05$),提示Hcy水平与高血压患者发生脑出血相关的可能。而不同轻中重度高血压脑出血患者中,病情越重者Hcy水平相应增高,进一步证实了高Hcy水平在高血压患者脑出血发生发展中的促进作用,而进一步的ROC曲线分析结果显示,Hcy预测高血压脑出血的AUC分别为0.79,最佳临界值为14.54 $\mu\text{mol/L}$,灵敏度为0.80,特异性为0.63。表明高血压患者的Hcy升高可能预测其脑出血风险,而对其Hcy检测和控制则可能有助于其脑出血防控。本次研究结果显示,饮酒、收缩压、舒张压、Hcy均是脑出血的危险因素(P 均 <0.05)。对这些危险因素进行控制有助于高血压患者脑出血的预防。

目前,高血压伴Hcy升高导致人体脑血管损伤的机理尚不十分明确,目前主要认为可能与以下几个因素相关:①促进自由基的生成,进而引起血管内皮的损伤以及功能性障碍;②促进血小板聚集;③促进血管平滑肌细胞的增殖,引起人体动脉粥样硬化;④可选择性抑制血栓调节素的表达,促进血栓的形成;⑤使动脉壁平滑肌细胞发生增殖,进而引起动脉内皮细胞的发生脱落,加快动脉粥样硬化的发生。目前国内临床实验室均将Hcy参考值上限定为15 $\mu\text{mol/L}$ ^[15],目前我国尚无大样本的参考人群的参考数据,尚需进一步研究。

综上所述,Hcy升高会导致脑出血风险升高,监测高血压患者Hcy水平,对于预防高血压脑出血具有重要的意义。但本次研究仍存在不足之处:由于研究的样本量取自一家医院,可能存在选择偏倚;另外,本次研究样本量偏少,未来仍需要加大样本量进一步深入研究。

参考文献

- Haller JT, Wiss AL, May CC, et al. Acute management of hypertension following intracerebral hemorrhage[J]. Crit Care Nurs Q, 2019, 42(2): 129-147.
- Roh D, Sun CH, Schmidt JM, et al. Primary intracerebral hemorrhage: A closer look at hypertension and cerebral amyloid angiopathy[J]. Neurocrit Care, 2018, 29(1): 77-83.
- 王凝瑶, 薛伟书. 血清同型半胱氨酸与老年脑出血并发抑郁患者认知功能的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(1): 63-65.
- 黄艳丽, 张海垠. 局部亚低温治疗对高血压性脑出血患者血清hs-CRP及Hcy水平的影响研究[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(1): 11-14.
- Guo S, Lin H, Pan S, et al. The differential diagnostic value of serum homocysteine for white coat hypertension[J]. Oncotarget, 2017, 8(60): 101271-101283.
- 范有刚, 张庆俊. 2015版AHA/ASA《自发性脑出血处理指南》解读[J]. 中华神经医学杂志, 2017, 16(1): 2-5.
- 许建华. 高血压脑出血后血清同型半胱氨酸临床分析[J]. 中国实用医药, 2018, 13(9): 40-41.
- 梁旭光, 季明, 李宏岩, 等. 高血压脑出血的手术时机及术后再出血的对比分析[J]. 中外医疗, 2019, 38(33): 97-99.
- 许西海, 王玉华, 高艳, 等. 尼莫地平联合神经内镜微创术治疗高血压脑出血的效果及对血清同型半胱氨酸、白细胞介素1 β 的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(4): 421-424.
- 王琨, 王伟宁, 宋波, 等. 微创颅内血肿抽吸术对高血压脑出血患者BNP、CRP、Hcy水平和生活质量的影响[J]. 河北医药, 2018, 40(4): 526-530.
- 张丹, 杨蕾, 陈维. 脑血康胶囊联合尼莫地平对高血压脑出血患者同型半胱氨酸、胰岛素样生长因子1、超敏C反应蛋白水平影响[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(2): 159-161.
- 张红梅, 高峰. 血清铁蛋白、同型半胱氨酸、叶酸、维生素B12对老年高血压脑室出血患者预后的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(7): 1568-1571.
- 初敏, 滕继军, 杨丽英, 等. 高同型半胱氨酸血症与脑出血相关性研究进展[J]. 中华卫生应急电子杂志, 2020, 6(2): 115-117.
- 郑占军, 许西海, 王玉华, 等. 高血压脑出血患者血清Hcy、IL-1 β 水平及其与病情严重程度和预后的相关性分析[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(6): 82-85.
- 田景友, 王忠安, 廖昆, 等. 血浆同型半胱氨酸与高血压脑出血的相关性研究[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2018, 31(4): 244-248.

(收稿日期 2019-12-25)

(本文编辑 蔡华波)