

Plasma homocysteine(Hcy) and D-dimer levels in patients with different subtype of acute cerebral infarction: a correlation study

Ming Li¹, YU Da-lin¹, TANG Xian-yong¹, FANG Xian-wen¹, YONG Xing¹, LI Hui-ying¹, XIAO Jun²

¹The Second People's Hospital of Shuangliu, Chengdu, China

²Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, China

Received: May 22, 2014

Accepted: Jun 5, 2013

Published: Jul 15, 2014

DOI:10.14725/gjtm.v2n2a469

URL:<http://dx.doi.org/10.14725/gjtm.v2n2a469>

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Purpose-To study plasma homocysteine(Hcy)/D-dimer levels in patients with different subtype of acute cerebral infarction for early etiology diagnosis. **Methods:** The subjects were 246 acute cerebral infarction patients in the first 24 hours of stroke onset at our hospital. We divided them into large-artery atherosclerosis(LAA) group(n=66), small artery occlusion(SAO) group(n=76), cardio embolism(CE) group(n=40), stroke of other demonstrated etiology(SOE) group (n=11) and stroke of other undemonstrated etiology(SUE) group(n=51) according to the TOAST classification. Plasma homocysteine and D-dimer were determined within the first 24 hours of admission, the differences in subgroups and control group(n=121) were analyzed. **Results:** Plasma homocysteine levels in LAA group were significantly higher than other groups($P<0.05$), no differences in non-LAA groups($P>0.05$); Plasma D-dimer levels in CE group were significant higher than other groups($P<0.05$), no differences in non-CE groups($P>0.05$). **Conclusions:** Plasma homocysteine and D-dimer level are associated with subtypes of acute cerebral infarction, and it contributed to early classification diagnosis and individual treatment of patients with acute cerebral infarction.

Key Words

Cerebral infarction; Homocysteinemia(Hcy); D-dimer; TOAST classification

血浆同型半胱氨酸和 D-二聚体水平与急性期脑梗死各亚型的关系

明利¹, 于大林¹, 唐贤勇¹, 方颖文¹, 永星¹, 李惠英¹, 肖军²

1 双流县第二人民医院, 四川双流, 中国

2 四川省人民医院, 四川成都, 中国

通讯作者: 肖军 Email: xiaojun3@medmail.com.cn

【摘要】目的 探讨血浆同型半胱氨酸和 D-二聚体在急性期各亚型脑梗死之间的差异, 为临床脑梗死亚型的病因学诊断提供理论依据。方法 收集我院 246 例 24 h 内发病的脑梗死患者, 根据 TOAST 分型方法进行病因学分型: 大动脉粥样硬化性脑梗死(large-artery atherosclerosis, LAA; n=66)、小动脉闭塞性脑梗死(small-artery occlusion, SAO; n=76)、心源性脑栓塞(cardio embolism, CE; n=40)、其他确定原因引发的缺血性脑梗死(stroke of other demonstrated etiology, SOE; n=11)和不明原因的缺血性脑梗死(stroke of other undemonstrated etiology, SUE; n=51)。在入院 24 小时内测定血浆同型半胱氨酸(Hcy)和 D-二聚体(DD)的含量, 并与 121 例对照组进行比较, 分析二者在不同亚型脑梗死及对照组之间的差异。结果 LAA 组同型半胱氨酸水平明显高于其它 4 组及对照组($P<0.05$), 其他 4 个亚型(SAA、CA、SOE、SUE)及对照组组间比较差异无统

计学意义($P>0.05$)。CE组血浆D-二聚体含量最高,显著高于其他各亚型组及对照组($P<0.05$);其他4个亚型(SAA、CA、SOE、SUE)及对照组组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 急性期各亚型脑梗死之间血浆同型半胱氨酸和D-二聚体升高程度不同,这对于临床早期分型诊断及个体化治疗有着重要指导意义。

【关键词】脑梗死; 同型半胱氨酸; D-二聚体; TOAST分型

脑梗死是神经系统中的常见疾病,其预后对于患者来说至关重要,尽早明确其病因学亚型对于治疗、预后判断、预防复发有着重要的临床意义。近些年来,寻找不同类型脑梗死的潜在危险因素已成为关注的热点,在这方面国内外研究了多种生物学标记物,结果发现DD对于早期诊断急性脑梗死是比较敏感的标记物^[1],研究显示DD是心源性脑栓塞的独立生物学指标^[2]。对于高HCY的研究,显示与动脉粥样硬化性疾病关系密切,是脑梗死发病的独立危险因素。本研究对脑梗死患者进行分型,观察其Hcy水平和DD水平情况,以期为临床早期分型诊断及个体化干预提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集我院2012年10月-2013年11月第1次住院的急性脑梗死患者246例(观察组)。所有患者诊断均符合中华神经科学会2010年制定的脑梗死诊断标准^[3],即(1)急性起病;(2)有局灶性神经功能缺陷,少数为全面神经功能缺陷;(3)症状和体征持续数小时以上;(4)脑CT或MRI排除脑出血和其他病变;(5)脑CT或MRI有责任梗死病灶。其中男134例,年龄46—86岁,平均(61.2±2.1)岁;女112例,年龄44~85岁,平均(60.8±1.8)岁。所有病例入院后按TOAST分型方法分组。所有患者均排除发病前感染、结核病、自身免疫性疾病及甲状腺功能异常、肿瘤、血液病、肝肾功能障碍等疾病,并在近1个月内未使用过避孕药、多巴胺类、抗癫痫药、维生素B、叶酸等药物。对照组为同期我院体检中心健康体检者121例,其中男65例,女56例,平均(60.8±1.8)岁。对照组与观察组在性别、年龄、高血压、糖尿病、心脏病、体重、吸烟及饮酒方面比较,差别无显著统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 TOAST分型 所有病例按照TOAST分型标准^[4]进行病因学分型,分为以下5个亚型:大动脉粥样硬化性脑卒中(large-artery atherosclerosis, LAA),小动脉闭塞性脑卒中(small-artery occlusion, SAO),心源性脑栓塞(cardio embolism, CE),其他确定原因引发的缺血性脑卒中(stroke of other demonstrated etiology, SOE),不明原因的缺血性脑卒中(stroke of undemonstrated etiology, SUE)。

1.2.2 实验室检测 血浆DD检测:在治疗前(发病24h内)采取静脉血1.6ml,注入含有0.4ml 3.8%枸橼酸钠的硅化玻璃试管内,采用酶联免疫金标法(试剂盒由挪威奥普公司提供)进行检测,正常值为0.1~0.3mg/L。血浆HCY检测:患者入院后24h内于清晨空腹抽取静脉血,对照组于体检当天,空腹、禁烟酒12h后进行采血送检,采用北京九强生物技术公司提的日立7170全自动生化分析仪,循环酶法技术测定血浆Hcy浓度。对照组于体检当天早晨空腹抽取静脉血送检HCY及DD。

1.2.3 其他相关检查 所有脑梗死患者常规行肝、肾功能、纤维蛋白原、血脂、高敏c反应蛋白、超声心动图、心电图、双侧颈动脉彩超、头颅CT及MRI检查。

1.2.4 统计学方法 所有数据均用统计软件包SPSS17.0进行分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组数据比较采用t检验,多组间数据比较采用Dunnett单因素方差分析,采用双侧检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

脑梗死 TOAST 各亚型组、对照组间 Hcy 值、DD 值比较: 246 例脑梗死患者 TOAST 各亚型中, LAA 型 Hcy 值(22.96 ± 9.12) $\mu\text{mol/L}$, 显著高于其他 4 个亚型及对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 其他 4 个亚型及对照组组间两两比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。CE 型 DD 值(901.24 ± 289.88) $\mu\text{g/L}$ 最高, 与其他 4 个亚型及对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 其他各亚型及对照组组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组结果比较

| 组别 | 例数 | DD($\mu\text{g/L}$) | Hcy ($\mu\text{mol/L}$) |
|-------|-------|-----------------------|---------------------------|
| LAA 组 | 66 例 | 428.89 ± 198.73 | 22.96 ± 9.12 |
| CE 组 | 40 例 | 901.24 ± 289.88 | 15.18 ± 6.38 |
| SAO 组 | 76 例 | 318.12 ± 86.96 | 16.02 ± 6.46 |
| SUE 组 | 51 例 | 324.67 ± 119.52 | 15.24 ± 6.05 |
| SOE 组 | 13 例 | 393.24 ± 126.87 | 15.82 ± 6.24 |
| 对照组 | 121 例 | 296.58 ± 90.87 | 14.96 ± 5.48 |

3 讨论

缺血性脑血管病是神经系统常见的疾病之一, 不同类型脑梗死有着不同的发病机制, 对不同类型脑梗死采取不同的治疗有着重要的临床意义, 因而对脑梗死进行临床分型显得尤为重要, 目前国际上最常用的脑梗死分型为 Toast 病因学分型。

目前, 对于急性期脑梗死研究主要集中在潜在的生物学指标, 寻找潜在的危险因素可进一步明确不同类型脑梗死的发病机制, 从而可为脑梗死的个体化治疗、病因学诊断提供依据。本研究观察了 DD 及 Hcy 在急性期脑梗死中的变化情况。DD 是交联纤维蛋白降解的特异性分子标志物^[5], 反应出体内存在高凝状态、纤溶亢进, 同时也反应出组织损伤的程度。在血浆中, D-二聚体的稳定性好, 其高低可以判定血栓的形成, 从而在血栓性疾病的早期诊断方面有重要意义^[6]。研究显示 D-二聚体与脑梗死等血栓形成性疾病方面关系密切^[7]。本研究显示, 在不同类型脑梗死的急性发病期, D-二聚体的水平有着显著差距, 以 CE 组最高, 与其他 4 种亚型脑梗死的水平相比较存在统计学差异, 这反应了在心源性脑梗死中体内存在高凝状态及纤溶亢进, 其机制可能为: 血液粘滞度增高、纤维蛋白沉积导致心脏腔内形成血栓, 血栓脱落后导致脑血管堵塞, 供血区脑组织急性缺血造成脑组织不可逆性坏死, 坏死组织释放出大量组织因子, 激活了体内凝血系统, 出现纤溶亢进, 产生大量 DD 释放入血。而对于 LAA 组来说升高不如 CE 组的原因考虑为: 在大动脉粥样硬化、血管腔狭窄的基础上, 血小板聚集形成血栓堵塞血管。关于 SAO 组 DD 不高的原因考虑: SAO 多由于小动脉或深穿支动脉闭塞从而形成梗塞, 由于梗塞面积小, 且梗塞周围神经组织代偿较好, 对凝血系统的影响小。Dougu N 研究^[8]显示: 在不同类型脑梗死早期, 其血浆 DD 水平有着明显差异性, CE 型增高最为明显, 当 DD > 2 $\mu\text{g/ml}$ 时高度提示脑栓塞性脑梗死, 其敏感性和特异性分别达到 93.2%、59.3%。当 DD < 300 $\mu\text{g/L}$ 时基本可以排除 CE 的可能性, 其敏感性和特异性为 100%、52.00%^[9]。结合本研究结果, 在脑梗死急性期, 血浆 DD 明显升高预示着 CE 的可能性大。对于高 Hcy 来说, 大量的研究显示 Hcy 的增高与动脉粥样硬化存在强相关性, 在脑梗死的发病中已成为独立危险因素。JEIKELBOOM 等^[10]的研究显示血浆中 Hcy 的水平增高与脑梗死亚型存在相关性, 不同类型脑梗死其增高水平存在明显差异性, 其中高 Hcy 主要与动脉粥样硬化相关, 而与其它类型脑梗死不存在相关性。本研究显示, 在各亚型脑梗死的急性期, 血浆 Hcy 以 LAA 组最高, 与其它 4 种亚型脑梗死及对照组比较有着统计学差异, 这与 JEIKELBOOM 的研究相似, 从而也反应了 Hcy 与动脉粥样硬化有着密切关系。对于高 Hcy 引起脑动脉硬化, 造成动脉损害机制是^[11, 12]: (1)高 Hcy 促进了细胞趋化因子、粘附因子的表达, 同时促进了血管平滑肌细胞的增生, 诱导了动脉粥样硬化及血栓的形成。(2)Hcy 促进血栓素 A 形成、抑制前列环素生成, 导致二者比例失调, 从而

促进血栓的形成。(3) Hcy 与低密度脂蛋白结合后,被巨噬细胞、血管平滑肌细胞吞噬后形成泡沫细胞,进一步加剧了动脉粥样硬化的形成;在本研究中显示高 Hcy 与 LAA 关系更为密切,其它 4 个亚型及对照组之间 Hcy 无明显的差异,从而可以推测高 Hcy 发生 LAA 的可能性大。

总之,脑梗死急性期测定血浆 DD 及 Hcy 对于脑梗死的病因学诊断有着重要的临床指导意义,能为不同类型脑梗死采取不同治疗手段提供理论依据。

【参考文献】

- [1] Laskowitz DT, Kasner SE, Smer J, et al; BRAIN Study Group. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the Biomarker Rapid Assessment in Ischemic injury (BRAN) study. *Stroke*, 2009, 40: 77-85.
<http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.516377>
PMid: 18948614
- [2] Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P, et al. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. *Stroke*, 2008, 39: 2280-2287.
<http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.505354>
PMid: 18535284
- [3] 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 2010[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 2-3.
- [4] Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of sub-type of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 1993, 24(1): 35-41.
<http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>
- [5] VAN DER BOM J G, BOTS M L, HAVERKATE F, et al. Activation products of the haemostatic system in coronary, cerebrovascular and peripheral arterial disease[J]. *Thromb Haemost*, 2001, 85(2): 234 - 239.
- [6] 张耀平, 李皇. 急性脑梗死患者溶栓前后血浆 D-二聚体和纤维蛋白原含量变化. *临床荟萃*, 2008, 23(21): 1556-1557.
- [7] Haapaniemi E, Soinne L, Syrjala M, et al. Serial changes in fibrinolysis and coagulation activation markers in acute and convalescent phase of ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*, 2004, 110(4): 242-247.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00304.x>
- [8] Dougu N, Takashima S, Sasahara E, et al. Differential diagnosis of cerebral infarction using an algorithm combining atrial fibrillation and D-dimer level. *Eur J Neurol*. 2008. 15: 295-300.
- [9] Isenegger J, Meier N, Lammler B, et al. D-dimers predict stroke subtype when assessed early. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 29: 82-86.
<http://dx.doi.org/10.1159/000256652>
- [10] EIKELBOOM JW, HANKEY GJ, ANADSS, et al. Association between high homocyst(e)ine and ischemic stroke due to large and small—artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2000, 31(5): 1069-1075.
- [11] Kidd P M. Integrated brain restoration after ischemic stroke—medical management, risk factors, nutrients, and other interventions for an aging inflammation and enhancing brain Plasticity[J]. *Abern Med Rev*, 2009, 14(1): 14-35.
- [12] 褚以德, 朱爱琴, 李英兰, 等. 同型半胱氨酸与高原地区急性脑梗死关系的探讨[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2007, 24(2): 206-208.
<http://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1003-2754.2007.02.023>