

• 论 著 •

# 同型半胱氨酸和胱抑素 C 在脑血管疾病中的应用价值研究\*

逯心敏, 胡孝彬, 李光富, 郭 渝, 胡 伟, 向小节

(四川省宜宾市第二人民医院检验科, 四川宜宾 644000)

**摘要:**目的 探讨同型半胱氨酸(Hcy)和胱抑素 C(Cys-C)在脑血管疾病中的应用价值。方法 选择 2014 年 3~8 月该院确诊的 37 例脑梗死患者、33 例脑出血患者、30 例高血压患者及 33 例体检健康者分别纳入脑梗死组、脑出血组、高血压组及对照组。脑梗死与脑出血患者 70 例,按照是否伴有高血压分为伴高血压组(51 例)和不伴高血压组(19 例)。检测血清中 Hcy 与 Cys-C 浓度,并进行统计学分析。结果 脑梗死组、脑出血组、高血压组以及对照组血清 Hcy 水平分别为(20.10±7.00)、(17.21±6.55)、(17.29±6.01)、(14.00±3.23)μmol/L;血清 Cys-C 水平分别为(1.29±0.49)、(1.31±0.42)、(1.26±0.39)、(1.00±0.21)mg/L。经单因素方差分析显示,脑梗死组、脑出血组与对照组 Hcy、Cys-C 浓度差异均有统计学意义( $F$  值分别为 4.47、6.18,  $P<0.05$ ),脑梗死组、脑出血组、高血压组明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。脑梗死组、脑出血组与高血压组 Hcy、Cys-C 水平差异无统计学意义( $F$  值分别为 0.10、2.20,  $P>0.05$ )。伴高血压组与不伴高血压组 Hcy、Cys-C 水平比较差异有统计学意义( $t$  值分别为 2.17、2.05,  $P<0.05$ )。结论 对于高血压及脑血管疾病患者,早期检测 Hcy 与 Cys-C 对实施个体化防治措施有重要的意义。

**关键词:**同型半胱氨酸; 胱抑素 C; 脑梗死

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.11.001

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)11-1481-03

## Value of homocysteine and cystatin C for diagnosing cerebral vascular disease\*

Lu Xinmin, Hu Xiaobin, Li Guangfu, Guo Yu, Hu Wei, Xiang Xiaojie

(Department of Clinical Laboratory, the Second Hospital of Yibin, Yibin, Sichuan 644000, China)

**Abstract:** Objective To explore the values of homocysteine(Hcy)and cystatin C (Cys-C) for diagnosing cerebral vascular disease. **Methods** A total of 37 patients with cerebral infarction, 33 patients with cerebral hemorrhage, 30 patients with hypertension and 33 healthy persons were selected in cerebral infarction group, cerebral hemorrhage group, hypertension group and control group from March to August 2014. Seventy patients in the cerebral infarction group and cerebral hemorrhage group were divided into group with hypertension (51 cases) and group without hypertension group (19 cases). Serum levels of Hcy and Cys-C were measured in three groups and analyzed. **Results** Serum levels of Hcy in cerebral infarction, cerebral hemorrhage, hypertension and control group were(20.10±7.00), (17.21±6.55), (17.29±6.01), (14.00±3.23)μmol/L respectively. Serum levels of Cys-C were (1.29±0.49), (1.31±0.42), (1.26±0.39), (1.00±0.21)mg/L respectively. One-way ANOVA showed significant differences among cerebral infarction, cerebral hemorrhage and control group( $F=4.47$  and 6.18,  $P<0.05$ ). Serum levels of Hcy and Cys-C in the cerebral infarction group, cerebral hemorrhage group, hypertension group were significant higher than that of the control group. Serum levels of Hcy and Cys-C between cerebral infarction group, cerebral hemorrhage group and hypertension group showed no difference( $F=0.10$  and 2.20,  $P>0.05$ ). Serum levels of Hcy and Cys-C had no difference between group with hypertension and group without hypertension ( $t=2.17$  and 2.05,  $P<0.05$ ). **Conclusion** It is important to detect Hcy and Cys-C for patient with hypertension or cerebral vascular disease early.

**Key words:** homocysteine; cystatin C; cerebral infarction

脑血管疾病是危害中老年人身体健康和生命的主要疾病之一。此类疾病有较高的发病率、致残率、致死率及复发率,对患者家庭及社会造成重大负担,随着人口老龄化,此类疾病造成的危害将日渐加重。虽然近年来诊疗技术的进步极大地改善了脑血管疾病的预后,但由于此类疾病病理、生理过程无法逆转,减少此类疾病所带来的负担主要途径依旧是预防,因此针对危险因素早期积极地干预以减少脑血管疾病的发生显得尤为重要。流行病学调查研究发现,年龄、家族史、高血压、烟酒、肥胖等多种因素与脑血管疾病密切相关。目前,越来越多的研

究表明同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素 C(Cys-C)是心脑血管疾病的独立危险因素<sup>[1-6]</sup>,但这些研究的对照组往往选择的是体检健康者,忽略了脑血管疾病往往并发高血压、冠心病等因素。本研究以 100 例心脑血管疾病患者为研究对象,旨在探讨 Hcy、Cys-C 水平检测在脑血管疾病中的应用价值,现将研究结果报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2014 年 3~8 月本院确诊为脑梗死的患者 37 例纳入脑梗死组,其中男 23 例,女 14 例,平均(69.1±5.4)岁;

\* 基金项目:国家高技术研究发展计划项目(863 计划)(2011AA02A100)。 作者简介:逯心敏,男,主任技师,主要从事免疫微生物学检验及实验室管理研究。

脑出血患者 33 例纳入脑出血组,其中男 19 例,女 14 例,平均(66.3±7.8)岁;高血压患者 30 例纳入高血压组,其中男 10 例,女 20 例,平均(67.5±6.3)岁。以上各组诊断标准均符合人民卫生出版社《神经病学(第 7 版)》相关诊断标准。同期本院体检健康者 33 例纳入对照组,其中男 21 例,女 12 例,平均(62.4±4.9)岁,近期无感染,未服用叶酸等影响肝、肾功能及血糖、尿酸水平的药物,肝、肾功能及血糖、尿酸水平检测均在正常参考值范围内,体格检查均无异常。另将脑梗死与脑出血患者 70 例按照是否合并高血压分为伴高血压组与不伴高血压组,分别有 51、19 例患者。

1.2 检测方法 采集受试者静脉血 3 mL 于肝素锂抗凝剂管,3 500 r/min 离心 10 min 分离血清,-34 ℃ 保存,2 h 内完成所有检测。采用日立 7600 全自动生化分析仪检测 Hcy 和 Cys-C 水平。Hcy 检测采用循环酶法,Cys-C 检测采用胶乳免疫比浊法,试剂、校准品及质控品均由北京九强生物技术股份有限公司提供。

1.3 质量控制 每日对仪器进行常规保养,室内质量控制在进行后标本检测,每年参加卫生部 Hcy 和 Cys-C 室间质量评定均为 100%,每次更换试剂批号立即进行校准并做室内质控保证结果准确可靠。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行数据处理及统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 *t* 检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组被试 2 项生化指标水平比较 单因素方差分析显示,脑梗死组、脑出血组与对照组 Hcy、Cys-C 水平比较,差异有统计学意义(*F* 分别为 4.47、6.18, *P*<0.05);脑梗死组、脑出血组与高血压组 Hcy、Cys-C 水平差异无统计学意义(*F* 分别为 0.10、2.20, *P*>0.05)。两两比较,脑梗死组、高血压组、脑出血组 Hcy、Cys-C 水平明显高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

| 表 1 4 组被试 2 项生化指标水平比较 |          |             |             |
|-----------------------|----------|-------------|-------------|
| 组别                    | <i>n</i> | Cys-C(mg/L) | Hcy(μmol/L) |
| 脑梗死组                  | 37       | 1.29±0.49*  | 20.10±7.00* |
| 脑出血组                  | 33       | 1.31±0.42*  | 17.21±6.55* |
| 高血压组                  | 30       | 1.26±0.39*  | 17.29±6.01* |
| 对照组                   | 33       | 1.00±0.21   | 14.00±3.23  |

\*:*P*<0.05,与对照组比较。

2.2 伴与不伴高血压组 2 项生化指标的比较 伴高血压组患者 Hcy、Cys-C 水平分别为(19.68±6.42) μmol/L、(1.38±0.45) mg/L,不伴高血压组患者 Hcy、Cys-C 水平分别为(16.23±5.75) μmol/L、(1.14±0.28) mg/L,差异均有统计学意义(*t* 值分别为 2.17、2.05, *P*<0.05)。

3 讨 论

Hcy 是一种含硫氨基酸,是甲硫氨酸代谢的中间产物,大部分与蛋白质结合存在于血液中。Hcy 在人体内浓度甚微,高同型半胱氨酸血症可产生超氧化物,损伤内皮细胞,促进血栓形成;同时,高同型半胱氨酸血症抑制内皮细胞二磷酸腺苷(ADP)酶活性,引起血小板聚集、黏附,引发血栓形成。因此,

高同型半胱氨酸血症是脑血管疾病发生的危险因素。Cys-C 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,表达于所有有核细胞,是评估早期肾功能损伤的敏感指标之一,且与心脑血管疾病的发生、发展有密切关系。

本研究结果显示脑梗死组、脑出血组与高血压组血清 Hcy、Cys-C 水平均明显高于对照组,比较差异有统计学意义(*P*<0.05)。与宫海东等<sup>[3]</sup>报道 Hcy (17.43±7.06) μmol/L,王秀华<sup>[5]</sup>报道 Hcy (21.68±9.82) μmol/L,陈荣波等<sup>[4]</sup>报道 Cys-C(1.14±0.36) mg/L 相一致(*t* 值分别为 1.16、0.93、1.88, *P* 值分别为 0.25、0.35、0.06),与周国庆等<sup>[1]</sup>和张芳等<sup>[2]</sup>报道的 Hcy 水平有较大差异,可能原因在于采用检测方法及所选病例年龄上存在差异。

本研究显示脑梗死组、脑出血组与高血压组血 Hcy 及 Cys-C 比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。脑梗死组与脑出血组伴高血压患者 Hcy 浓度高于不伴高血压患者,差异有统计学意义(*P*<0.05)。分析原因在于脑血管疾病患者,尤其脑梗死、脑出血患者往往并发有高血压。本研究选择脑出血、脑梗死患者 70 例,其中 51 例伴高血压,比例高达 72.9%。Hcy、Cys-C 升高的主要因素是高血压,脑出血、脑梗死本身可能并不引起 Hcy、Cys-C 升高。与 Kossi 等<sup>[6]</sup>和 Sastry 等<sup>[7]</sup>报道认为高同型半胱氨酸血症与脑血管病的发病无关,可能不是脑血管病的一个独立危险因素而是伴发因素相一致。既往多数报道 Hcy 明显高于健康人群,忽略了脑血管疾病往往继发性有高血压、冠心病等疾病情况,认为高同型半胱氨酸血症是脑梗死的致病因素之一,尚需进一步验证。虽然如此,实验证实 H 型高血压(Hcy 升高大于或等于 10 μmol/L 的原发性高血压)是国内脑血管疾病高发的重要原因<sup>[8]</sup>,采用降压药和叶酸的联合治疗既可以降低血压又能控制 Hcy 水平,是控制国内脑卒中高发的重要措施<sup>[9-10]</sup>。因此,对于高血压及脑血管疾病患者监测 Hcy 浓度,实施个体化早期防治措施,控制血压同时控制 Hcy 水平显得尤为重要。

本研究选择病例数偏少,因而,有必要进行多中心、大规模临床试验进一步研究确认。同时本研究在选择病例时,剔除了高血糖及冠心病患者,由于糖尿病血管病变也是影响 Hcy、Cys-C 浓度的一个重要因素,进一步研究应进行多元回归分析。

综上所述,对于高血压及脑血管疾病风险患者,早期检测 Cys-C 及 Hcy 对实施个体化防治措施有重要的意义。

参考文献

[1] 周国庆,李爽,姜友珍.联合检测 Hcy、D-Dimer 和 CRP 对老年急性脑梗死的诊断价值[J].实验与检验医学,2013,31(2):164-165.  
[2] 张芳,李世学,孙艳霞.血浆同型半胱氨酸与急性脑梗死关系分析[J].中国实用神经疾病杂志,2013,16(10):64.  
[3] 宫海东,王美霞.血浆同型半胱氨酸与急性脑梗死的相关性研究[J].中国实用神经疾病杂志,2013,16(10):20-22.  
[4] 陈荣波,曾琼,魏丽玲,等.无症状脑梗死患者胱抑素 C、同型半胱氨酸和血脂的相关性分析[J].中华脑血管病杂志,2013,7(1):382-385.  
[5] 王秀华.急性脑梗死患者同型半胱氨酸与血脂的检测及临床意义[J].检验医学与临床,2013,10(10):1269-1270.(下转第 1485 页)

的表达,参与肿瘤发生发展<sup>[11]</sup>。研究发现多种肿瘤细胞中 EZH2 呈高表达<sup>[12]</sup>,Cai 等<sup>[13]</sup>发现在鼻咽癌细胞中,EZH2 被 Let-7a 抑制,进而抑制细胞增殖,促进凋亡。本研究发现在肺癌细胞 A549 细胞中,槐耳能够抑制 EZH2 蛋白表达,表明 EZH2 与槐耳抗癌作用密切相关。

为进一步研究在槐耳抗癌作用中 EZH2 的作用,本研究进一步检测了 EZH2 相关基因的表达情况。正常细胞胞浆中  $\beta$ -catenin 被控制在较低水平<sup>[14]</sup>,而 EZH2 能活化 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,促进  $\beta$ -catenin 的表达<sup>[15]</sup>;在结肠癌细胞中, $\beta$ -catenin/Tcf 信号通路活化,bcl-2 的表达上调<sup>[16]</sup>;表明在肿瘤细胞中 EZH2 高表达能够活化  $\beta$ -catenin 信号通路,进而促进 bcl-2 的表达,促进细胞增殖、抑制细胞凋亡。本研究结果显示,在肺癌细胞中槐耳能抑制  $\beta$ -catenin 和 bcl-2 的表达,表明 EZH2、 $\beta$ -catenin 和 bcl-2 在槐耳抑瘤作用中具有重要作用。

本研究探讨了在肺癌细胞中传统中药槐耳抗癌作用的可能机制,发现槐耳能够抑制 EZH2、 $\beta$ -catenin 和 Bcl-2 的表达,进而抑制肺癌细胞增殖、促进凋亡。本研究首次提出槐耳抗癌作用的新的分子机制,即槐耳/EZH2/ $\beta$ -catenin/ bcl-2/细胞凋亡途径,为槐耳抗癌的临床应用提供了新的理论和实验依据。

#### 参考文献

[1] Siegel R,Naishadham D,Jemal A. Cancer statistics,2013[J]. CA Cancer J Clin,2013,63(1): 11-30.

[2] Chen S,Flower A,Ritchie A,et al. Oral Chinese herbal medicine (CHM) as an adjuvant treatment during chemotherapy for non-small cell lung cancer:a systematic review[J]. Lung Cancer,2010,68(2):137-145.

[3] 李立新,叶胜龙,王艳红,等. 槐耳浸膏的实验研究及临床应用进展[J]. 中国肿瘤,2007,16(2):110-113.

[4] 郭跃伟,程培元,陈玉俊,等. 槐耳菌丝体多糖的分离和分析[J]. 中国生化药物杂志,1993,63(1):56-60.

[5] 张光军,郑起,袁周,等. 槐耳清膏体外诱导人肝癌细胞 MH-CC97H 凋亡[J]. 肿瘤学杂志,2010,16(4):281-284.

[6] Zhang N,Kong X,Yan S,et al. Huaier aqueous extract inhibits proliferation of breast cancer cells by inducing apoptosis[J]. Canc-

er Sci,2010,101(11):2375-2383.

[7] Wang X,Zhang N,Huo Q,et al. Anti-angiogenic and antitumor activities of Huaier aqueous extract[J]. Oncol Rep,2012,28(4): 1167-1175.

[8] 王红梅,刘士欣,廖国清,等. 槐耳颗粒联合多西他赛治疗老年非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国医院用药评价与分析,2011,11(4):356-358.

[9] Yan X,Lyu T,Jia N,et al. Huaier aqueous extract inhibits ovarian cancer cell motility via the AKT/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin pathway[J]. PLoS One, 2013, 8(5): 63731.

[10] Wang X,Zhang N,Huo Q,et al. Huaier aqueous extract suppresses human breast Cancer cell proliferation through inhibition of estrogen receptor  $\alpha$  signaling[J]. Int J Oncol,2013,43(1): 321-328.

[11] Simon JA,Lange CA. Roles of the EZH2 histone methyltransferase in Cancer epigenetics[J]. Mutat Res,2008,647(1/2):21-29.

[12] Koh CM,Iwata T,Zheng Q,et al. Myc enforces overexpression of EZH2 in early prostatic neoplasia via transcriptional and post-transcriptional mechanisms[J]. Oncotarget,2011,2(9): 669-683.

[13] Cai K,Wan Y,Sun G,et al. Let-7a inhibits proliferation and induces apoptosis by targeting EZH2 in nasopharyngeal carcinoma cells[J]. Oncol Rep,2012,28(6): 2101-2106.

[14] Schmitz Y,Rateitschak K,Wolkenhauer O. Analysing the impact of nucleo-cytoplasmic shuttling of  $\beta$ -catenin and its antagonists APC, Axin and GSK3 on Wnt/ $\beta$ -catenin signalling[J]. Cell Signal,2013,25(11):2210-2221.

[15] Cheng AS,Lau SS,Chen Y,et al. EZH2-mediated concordant repression of Wnt antagonists promotes  $\beta$ -catenin-dependent hepatocarcinogenesis[J]. Cancer Res,2011,71(11):4028-4039.

[16] Li Q,Dashwood WM,Zhong X,et al. Bcl-2 overexpression in PhIP-induced colon tumors: cloning of the rat Bcl-2 promoter and characterization of a pathway involving beta-catenin, c-Myc and E2F1[J]. Oncogene,2007,26(42): 6194-6202.

(收稿日期:2015-01-28)

(上接第 1482 页)

[6] Kossi MM,Zakhary MM. Oxidative stress in the context of acute cerebrovascular stroke[J]. Stroke,2000,31(8):1889-1892.

[7] Sastry BK,Indira N,Anand B,et al. A case-control study of plasma homocysteine levels in South Indians with and without coronary artery disease[J]. Indian Heart J,2002,53(6):749-753.

[8] 胡大一,徐希平. 有效控制“H 型”高血压—预防卒中的新思路[J]. 中华内科杂志,2008,47(12):976-977.

[9] 王拥军,刘力生,徐希平,等. 国内脑卒中预防策略思考:同时控制高血压和高同型半胱氨酸[J]. 中华医学杂志,2008,88(4):3316-3318.

[10] 李建平,霍勇,刘平,等. 马来酸依那普利叶酸片降压、降同型半胱氨酸的疗效和安全性[J]. 北京大学学报:医学版,2007,39(6): 614-618.

(收稿日期:2015-02-28)

欢迎投稿

欢迎订阅