**血清尿酸、同型半胱氨酸和纤维蛋白原水平与颈动脉粥样硬化斑块及脑梗死关系的临床分析**

朱丽娜1王宗立2顾萌萌1

作者单位：（1.齐齐哈尔市第一医院 检验科，黑龙江，齐齐哈尔 161000；2.绍兴第二医院 神经内科，浙江，绍兴 312000）

通信作者：王宗立，E-mail：[wzlzongli@163.com](mailto:wzlzongli@163.com)联系电话：13684529730

【摘要】 **目的**：探讨血清尿酸(UA)、同型半胱氨酸（HCY）和血浆纤维蛋白原（FIB）水平与颈动脉粥样硬化及脑梗死的关系.**方法**：收集150 例颈动脉粥样硬化脑梗死患者( ACI组)、120例健康人( 对照组) 的血液标本，检测并比较两组血清UA、HCY和血浆FIB水平与急性脑梗死的关系，以及ACI组中血清UA、HCY和血浆FIB水平对颈动脉粥样硬化斑块的稳定性影响。**结果：**ACI组UA、HCY和FIB的水平均较对照组升高，差异有统计学意义（P<0.05）；ACI组UA、HCY和FIB的水平与颈动脉粥样硬化斑块的稳定性呈负相关（P<0.05）。**结论**：UA、HCY和FIB的水平与急性脑梗死的发生密切相关，且与颈动脉粥样硬化斑块的不稳定性有关，因此三者联合检测对脑梗死的预防、诊断及治疗均有重要意义。

【关键词】急性脑梗死; 尿酸 ；同型半胱氨酸; 纤维蛋白原

**Clinical analysis of the relationship between serum uric acid, homocysteine and fibrinogen levels and carotid atherosclerotic plaque and cerebral infarction**

**[Abstract] Objective** to study the correlation between serum uric acid (UA), homocysteine (HCY) and plasma fibrinogen (FIB) in patients with acute cerebral infarction.  **Methods** The blood samples of 150 patients with acute cerebral infarction (group ACI) and 120 healthy persons (control group) were collected, and the relationship between the levels of serum UA, HCY and plasma FIB in two groups was compared with that of acute cerebral infarction. **Result**  The average water content of UA, HCY and FIB in the ACI group was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant (P<0.05); The levels of UA, HCY, and FIB in the ACI group were negatively correlated with the stability of carotid atherosclerotic plaque (P<0.05).

**Conclusion** The levels of UA, HCY, and FIB are closely related to the occurrence of acute cerebral infarction and are related to the instability of carotid atherosclerotic plaques. Therefore, the combined testing of the three is of great significance for the prevention, diagnosis, and treatment of cerebral infarction.

**[Keywords]** acute cerebral infarction, uric acid, homocysteine, fibrinogen.

急性脑梗死是神经系统常见疾病，也是最常见的脑卒中类型，指因脑组织局部血供障碍导致缺血缺氧，引发神经细胞坏死、凋亡，继而出现神经系统受损的表现。缺血性脑卒中具有较高的致残率和致死率，且近年来发病率呈逐年上升趋势，已成为严重影响患者生存质量和家庭社会负担的疾病之一［１］；目前高血压、高血脂、糖尿病等是脑梗死的独立危险因素已经得到公认，近年来报道尿酸、同型半胱氨酸和纤维蛋白原水平可能为新的脑梗死独立危险因素，本文通过对这三项指标的测定分析, 以探讨与颈动脉粥样硬化及急性脑梗死的关系。

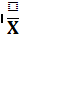
**1 资料与方法**

1．1 一般资料 2017 年10 月至2018 年10 月齐齐哈尔市第一医院住院的急性脑梗死患者150 例( 病例组) ，均符合中华神经科学会2010 年制定的脑梗死诊断标准: 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80 例，年龄43 ～ 85 岁( 56. 24±11. 28) ，女70 例，年龄43～84 岁( 55. 39±11. 39) 。排除标准为: ①出血性脑血管脑; ②心源性脑梗死或其他原因引起的脑梗死; ③复发的缺血性脑梗死; ④伴有严重的心、肝、肾疾患; ⑤近1个月内使用过影响血浆同型半胱氨酸水平的患者，如口服叶酸、避孕药物及维生素B12等; ⑥无血液系统疾病、自身免疫性疾病以及急性感染病史; ⑦采血前使用过抗凝及纤溶药物，半年内服用过糖皮质激素或免疫抑制剂。对照组为同期齐齐哈尔市第一人民医院健康体检者120例，其中男62 例，女58例，年龄( 55. 41±11. 78)岁。本研究获得医院医学伦理学委员会批准，所有受试者均签订知情同意书。

1.2 方法　所有脑梗死患者及正常对照组均晨起空腹采集空腹外周静脉血，加入到柠檬酸钠抗凝管中，应用全自动生化分析仪进行血清尿酸、同型半胱氨酸和血浆纤维蛋白测定。

颈动脉超声检查 使用美国GE公司VVID-7型颈动脉彩色多普勒超声仪器检查，从颈动脉起始处开始至颈内动脉头颅，分别检测双侧颈总动脉、颈总动脉分叉处及颈内动脉颅外段、椎动脉、锁骨下动脉。测量并记录颈动脉内膜中层厚度（IMT），官腔内径、粥样硬化斑块部位、数量、内膜面光滑程度及回声类型等。根据颈动脉超声检查责任血管情况分为无斑块组（血管内膜<1.5mm）、稳定斑块组（斑块回声增强、等回声或混合回声）、不稳定斑块组（斑块回声为低回声）。

1.3 统计学方法 所有资料均采用用SPSS17.0 软件统计处理，计量资料采用（±s）表示，两组间比较进行独立样本t检验，多组间比较进行单向方差分析，以P ＜ 0.05为有统计学意义。



**2.结果**

**2.1** ACI组UA、HCY和FIB的水平均较对照组升高，差异有统计学意义（P<0.05）（表1）

表1 两组患者UA、HCY、FIB水平比较（±s）

|  |
| --- |
| 组别 n UA（µmol/L） HCY（mmol/L） FIB（g/L） |
| 对照组 120 248±74 8.45±2.85 2.37±0.58  ACI组 150 379±86\* 15.45±3.18\* 4.87±2.33\* |

注: \**P<0.05*

**2.2**  不稳定斑块组UA、HCY及FIB水平高于稳定斑块组及无斑块组，差异有统计学意义（P<0.05）（表2）

表2 三组患者UA、HCY、FIB水平比较（±s）

|  |
| --- |
| 组别 n UA（µmol/L） HCY（mmol/L） FIB（g/L） |
| 无斑块组 30 257.1±73.6 7.48±2.54 2.17±0.25  稳定斑块组 48 318.7±74.3 13.34±3.62 4.42±2.38  不稳定斑块组 72 366.8±70.6\* 17.36±3.52\* 5.28±2.43\* |

注: \**P<0.05*

**讨论**

脑梗死最重要的病因和病理基础是动脉粥样硬化，是属于发病率高的进展性慢性疾病。脑梗死常见的危险因素包括高血压、糖尿病、吸烟、高胆固醇血症、高龄等，但仍不能解释所有的病因，因为许多患者并不存在这些常见的危险因素。卒中发生的主要原因是动脉粥样硬化不稳定斑块破裂导致血栓形成[2]。Uno等研究报道称，斑块的不稳定性是由局灶的抗氧化和促氧化防御系统不平衡所诱导的[3]。Patetsios 等报道，在动脉粥样硬化斑块中的UA 浓度较非动脉粥样硬化斑块的高，表明血UA 在动脉粥样的发生过程中起着重要作用[4]。目前关于血UA 水平与动脉粥样硬化性颈动脉斑块的不稳定性的了解很少。Qing Li 等研究[5]是基于人群的回顾性研究表明，在中年人中血UA 水平的增加与不稳定性颈动脉斑块的发生独立相关。关于血UA 与斑块的不稳定性有潜在的病理生理机制如下：首先,炎症在动脉粥样硬化和斑块的不稳性的发生过程中有着重要作用[6]。由于血管内皮功能障碍在动脉粥样硬化疾病中发挥重要作用，体外试验发现高浓度UA（600umol/L）能够诱导内皮细胞内皮型一氧化氮合酶蛋白表达下降，导致NO 分泌减少，引起内皮细胞功能障碍[7]。此外，在离体的小鼠的平滑肌细胞中，尿酸可以诱导炎症路径和促进斑块破裂进而导致卒中的发生[8]。其次，血UA 能促进局部血小板活化和血管壁血栓形成，这些均增加不稳定斑块发生的风险。最后，动脉粥样硬化内膜的钙化是斑块破裂的危险因素[9]。总之，多数动物实验或体外研究表明，UA 在动脉粥样硬化斑块形成发展中具有促进作用。

自1976 年Wilchen 等［10］首次提出高Hcy 是动脉粥样硬化的独立危险因素以来，越来越多的研究表明Hcy 的代谢异常导致的高Hcy 血症与脑梗死密切相关，是脑梗死新的独立的危险因素, 与动脉粥样硬化的关系及其在脑梗死防治中的地位越来越受到关注。Christen等［11］研究发现， 35%的脑卒中和47% 的周围动脉阻塞性疾病患者中均存在高Hcy血症，表明高Hcy水平与动脉病变之间的关系十分密切。Hcy水平轻中度增高对动脉硬化产生和发展起重要作用，且动脉硬化程度及血管狭窄的数量与Hcy水平之间存在明显的量效关系，升高的Hcy水平与血管狭窄严重性明显相关，本结果显示随颈动脉硬化斑块不稳定性，与Hcy水平增高有关。另外有研究证明血清HCY和UA对脑血管病患者血管性轻度认知功能障碍有诊断价值，为脑血管病患者轻度认知功能障碍的预测因素［12］。

血清Hcy 引起缺血性脑卒中的发病机制可能与下列因素有关: ( 1) Hcy 产生超氧化物及过氧化物，损伤血管内皮细胞和功能障碍，改变凝血因子，增加血栓形成; ( 2) Hcy 使血管平滑肌细胞过度增

殖，从而促动脉粥样硬化; ( 3) Hcy损伤内皮细胞引起凝血和纤溶功能紊乱，激活炎症反应和免疫系统，并使其功能紊乱，导致动脉粥样斑块不稳定性增加。血清Hcy 浓度的增高可通过加强炎性反应、氧化应激及细胞质内质网激活、免疫反应等多种机制损伤内皮细胞结构与功能，引起斑块不稳定。高浓度Hcy 可诱发易损斑块破裂出血、表面溃疡、血小板聚集、平滑肌细胞增殖，管腔狭窄/闭塞等。

FIB 致缺血性脑卒中发病的可能机制为FIB通过导致血管壁异常、血流异常和血液成分的改变来参与脑血栓形成。FIB 水平增高，其代谢产物刺激血管平滑肌细胞向内膜迁移并在内膜增殖，导致血管壁增厚、硬化和管腔变窄[13]；FIB 及其代谢产物过度蓄积后可沉积在血管壁成为动脉粥样硬化斑块的成分，使动脉粥样硬化斑块处血管腔更狭窄；高FIB 还可使斑块帽变薄、动脉斑块发生溃疡，从而启动血栓形成的过程。

本研究结果显示，ACI组UA、HCY和FIB的水平明显高于对照组( P ＜ 0. 05) ，且ACI组不稳定斑块组UA、HCY及FIB水平高于稳定斑块组及无斑块组( P ＜ 0. 05) ， 因此早期发现和纠正高UA、HCY和FIB血症，可能会延缓或阻止动脉粥样硬化斑块( 尤其不稳定斑块) 的形成，而脑梗死的发病主要因素是斑块的不稳定性，给予早期的干预对脑梗死的预防及治疗具有非常积极的作用。

**参考文献**

[1] Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishanmurthi R,et al.Global and regional burden of stroke during 1990-2000: findings from the Global Burden of Disease Study 2010[J].Lancet,2014,383(9913):245-554.

[2] Roger, V. L. et al. Heart disease and stroke statistics–2012 update: a report from the American Heart Association[J].Circulation,2012; 125, e2.

[3] Uno, M. et al. Contribution of an imbalance between oxidant-antioxidant systems to plaque vulnerability in patients with carotid artery stenosis[J]. Neurosurg ,2005;103, 518.

[4] Patetsios, P. et al. Identification of uric acid and xanthine oxidase in atherosclerotic plaque[J].Am. J. Cardiol, 2001; 88, 188, A6.

[5] Qing Li, Yong Zhou, Kehui Dong,et al.The Association between Serum Uric Acid Levels and the Prevalence of vulnerable Atherosclerotic Carotid Plaque:A Cross-sectional Study[J].Scientific Reports,2015;10,1038-1044.

[6] Schiopu, A. and Cotoi, O. S. S100A8 and S100A9: DAMPs at the crossroads between innate immunity, traditional risk factors, and cardiovascular disease[J]. Mediators Inflamm,2013;828354.

[7] 张雪光,洪权,侯凯等.高尿酸通过miR-155 下调eNOS 表达而导致内皮细胞功能障碍[J].南方医科大学学报,2013, 33:1141-1145.

[8] Hermus, L., Lefrandt, J. D., Tio, R. A., et al.Carotid plaque formation and serum biomarkers[J].Atherosclerosis,2010;21,21.

[9] Vengrenyuk, Y. et al. A hypothesis for vulnerable plaque rupture due to stress-induced debonding around cellular microcalcifications in thin fibrous caps[J]. Proc. Natl. Acad. Sci. USA,2006;103, 14678.

［10］ 卢苗青，张克翰，王海峰. 脑梗死伴颈动脉斑块与高同型半胱氨酸血症的关系. 中国急救医学，2005，25( 6) : 453-456.

［11］ 周春阳.同型半胱氨酸与动脉粥样硬化病变研究的历史与现状概述. 川北医学院学报，2009，24( 1) : 2-5.

# ［12］Wang T, Sun ZW et al.Diagnostic Values of Serum Levels of Homocysteine and Uric Acid for Predicting Vascular Mild Cognitive Impairment in Patients with Cerebral Small Vessel Disease[J]. Med Sci Monit.2017 May 10;23:2217-2225.

[13]Naito M.Eeffets of fibrinogen，fibrin and their degradation products on the behaviour of vascular smooth muscle cells [J]. Nippon Ronen Lgakkai Lasshi，2000，37(6)：458.