

高血压患者同型半胱氨酸与脑卒中的关系分析

黄少芬¹, 肖军¹, 胡峥¹, 陈忠伟², 陈思韩², 王长义^{2*}

1. 深圳市南山区蛇口人民医院, 深圳, 广东, 518067; 2. 深圳市南山区慢性病防治院, 深圳, 广东, 518054

摘要: **目的** 分析高血压患者中同型半胱氨酸与缺血性脑卒中的关系。**方法** 采用单纯随机法抽选在深圳市南山区居住满6个月以上、20岁以上的原发性高血压患者5935名, 主要通过问卷调查、体格测量和实验室检测来收集相关资料。采用 χ^2 检验、构建Logistic回归模型、分析传统危险因素与Hcy的交互作用, 及用再分类分析评价Logistic回归模型效力。**结果** (1) 高血压合并脑卒中患者的Hcy中位数为 $14.5 \mu\text{mol/L}$, 对照组为 $12.7 \mu\text{mol/L}$, 病例组明显高于对照组水平 ($P < 0.001$); 高血压合并脑卒中患者的高Hcy血症患病率为46.0%, 对照组为30.9%, 病例组明显高于对照组水平 ($P < 0.001$)。 (2) 在矫正多种危险因素后, Hcy每增加 $5 \mu\text{mol/L}$ 对脑卒中的OR为1.10(1.05–1.15), 其中男性为1.10(1.05–1.16), 女性为1.12(1.02–1.24); (3) Hcy最高四分位数(Q4)与最低四分位数(Q1)相比, Hcy与脑卒中的OR为1.91(1.21–3.02), 其中男性1.45(0.82–2.55), 女性3.57(1.53–8.35), 这种作用在女性中更加强烈。女性中不同Hcy分位数对脑卒中的 P -trend(0.0021)有统计学意义; 但未发现Hcy与脑卒中传统危险因素交互作用。**基金项目:** 深圳市南山区科技局资助项目(南科研卫2013067号)

黄少芬(1980–), 女, 广东汕头人, 本科, 预防医学, 研究方向: 社区慢性病防治模式与流行病学研究。Email:stephanie_hsf@126.com

通讯作者: 王长义, Email:wangchangyi2002@163.com

Corresponding author: Wang Changyi, Email:wangchangyi2002@163.com

险因素在发病中存在交互作用。**结论** 高血压患者中Hcy升高会增加脑卒中的患病风险。

关键词：高血压；同型半胱氨酸；缺血性脑卒中

The analysis of the relation between Homocysteineon and Stroke on Hypertensive Patients

Huang Shaofen¹ ,Xiao Jun¹ ,Hu Zheng¹ ,Chen Zhongwei² ,Chen Sihan²
,Wang Changyi²

1 Shenzhen Shekou People's Hospital, Shenzhen, Guangdong, 518067;2 Shenzhen Nanshan Center for Chronic Disease Control, Shenzhen, 518054, People's Republic of China

Abstract: Objective To investigate the relation between Homocysteineon and coronary disease on Hypertensive Patients. **Methods** A number of 5935hypertensive patients who are over 20 years old and lived over 6 months from 60 communities in Shenzhen Nanshan district were assured by sampling method, and they were conducted a questionnaire survey, physical measurements and laboratory testing. We used Chi-square Test, structure Logistic regression model and analysis the interaction between traditional risk factors and Hcy, and used Classification analysis to evaluate the validity of the Logistic regression model. **Results** (1) The mean of Hcy in Patients with hypertension and stroke was 14.5 μ mol/L, and it was 12.7 μ mol/L in control group, there was statistically significant difference between two groups($P<0.001$). The

[在此处键入]

prevalence of hyperhomocysteinemia was 46.0% in patients with hypertension and stroke, 30.9% in control group, there was also statistically significant difference between two groups ($P<0.001$). (2) After adjusted the related factors of M2, for every $5\mu\text{mol/L}$ increase in Hcy the OR for stroke was 1.10(1.05-1.15) in total, 1.10(1.05-1.16) in male and 1.12(1.02-1.24) in female; (3) The highest quartile of Hcy (Q4) compared to the lowest quartile of Hcy (Q1) was 1.91(1.21-3.02) in total, 1.45(0.82-2.55) in men and 3.57(1.53-8.35) in women, it is stronger effect in female; P -trend was 0.0021 showed that was statistically significant between different quantile of Hcy in female. No significant interactions between homocysteine and the above stratified factors on the presence of stroke was found. **Conclusion** An elevated Hcy would increase the risk of the prevalence of stroke in hypertensive patients.

Key words: hypertension, homocysteine, stroke

2011 年世界银行对我国非传染性疾病的流行状况分析结果显示, 我国现有 40 岁以上脑卒中患者 820 万, 预计 2020 年患病数将达到 2100 万, 死亡率则超过 150/10 万, 是日本、美国和法国等发达国家的 4-6 倍^[1]。脑卒中因其高死亡率和致残率的特点, 对居民健康和生存质量产生了巨大影响。这严重威胁着中国居民的生命安全, 并给社会带来了沉重的经济负担。因此, 开展脑卒中的防治研究显得十分必要。

同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)是一种含硫氨基酸, 在人体内通过转化蛋氨酸生成, 是一种必需氨基酸。一般认为血浆 Hcy 的正常含量为 $5\sim 15\mu\text{mol/L}$, 血浆 Hcy 在 $16\sim 30\mu\text{mol/L}$ 为轻度升高, 在 $31\sim 100\mu\text{mol/L}$ 为中

[在此处键入]

度升高， $>100\text{ }\mu\text{mol/L}$ 为重度升高^[2]，故认为血浆 Hcy 超过 $15\text{ }\mu\text{mol/L}$ 时为高同型半胱氨酸血症。Nygard 等^[3]对 11941 名健康人群进行了血浆 Hcy 检测，在多因素分析后发现，性别、年龄、叶酸摄入、吸烟状态、咖啡摄入是血浆 Hcy 的重要决定因素。既往大量研究表明，Hcy 是脑卒中的重要危险因素，最近的脑卒中防治指南认为 Hcy 超过 $10\text{ }\mu\text{mol/L}$ 便可增加脑卒中的风险^[4-6]。但研究多数集中在健康人群中，在高血压这一特定人群中的研究未见鲜有报道。本研究主要通过横断面调查的方法，揭示高血压患者中 Hcy 和脑中卒的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 在深圳居住满 6 个月，且年龄在 20 岁以上的原发性高血压患者，共 5935 名。

1.2 研究方法 在南山区 8 个街道中，对每个街道的社区按照经济水平由低到高进行编码，采用单纯随机抽样方法，为每个社区匹配一个随机数字，每个街道抽取 60%的社区作为调查社区，共计 60 个社区被抽中。

1.3 调查内容

1.3.1 问卷调查与体格检查 问卷调查内容包括基本人口学特征、健康相关行为、体力活动、饮食习惯、情绪状态、患病和用药情况等。体格检查包括身高、体重、腰围、臀围、血压等。

1.3.2 实验室检测 实验室检测项目包括血糖(Glucose, Glu)、总胆固醇(Total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (Low density lipoprotein cholestorol, LDL)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、尿酸(Uric acid, UA)、肌酐(Creatinine, Cr)、Hcy。Hcy 的检测采用循环酶法，并采用高效液相色谱法进行质控。其他

[在此处键入]

血液生化指标检测均采用全自动生化分析仪，血脂和血糖检测均采用酶法，尿素检测采用尿酸定量法，肌酐检测采用 Jaffe 方法，所有生化指标日间质控均按照规范进行。

1.3.3 脑卒中患者的确定 通过问卷调查掌握患病史，对患有脑卒中的患者，邀请 2 名脑血管专家对患者的症状、病历、临床诊断、临床检测和检查结果等资料（由患者提供或者到医院查询病历的方式获得）进行统一评定，按照内科学第 7 版教材的定义和诊断标准进行确定。

1.4 统计学分析 采用 SAS 9.1 和 SPSS 13.0 对数据进行处理分析，双侧假设检验，以 $P < 0.05$ 认为差别具有统计学意义。脑卒中病例组与对照组间高 Hcy 血症的描述采用 χ^2 检验。不同分位数 Hcy 与脑卒中的关系分析中，将 Hcy 的第一分位数 $Q1 (P_0-P_{25})$ 、第二分位数 $Q2 (P_{25}-P_{50})$ 、第三分位数 $Q3 (P_{50}-P_{75})$ 和第四分位数 $Q4 (P_{75}-P_{100})$ 相应区间分别赋值为 1,2,3 和 4，采用 Logistic 回归构建了三个模型 M0，M1 和 M2，其中 M0 表示未校正；M1 矫正年龄、性别、教育、吸烟、饮酒、BMI、体育锻炼、糖尿病、抑郁、脑卒中家族史、患病年限、降压药；M2 在矫正 M1 的基础上，进一步矫正 SBP，TC，血糖，TG 和 LDL。同时将 Hcy 作为连续变量纳入模型，计算 Hcy 每升高 $5 \mu\text{mol/L}$ 的 OR。根据 Hcy 四分位数对传统危险因素进行了分层分析，并在 Logistic 模型 M2 中分析其与 Hcy 的交互作用。最后，在 M2 的基础上，保存 Logistic 回归模型中的预测概率，计算出受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic curve，简称 ROC 曲线）下的 AUC (area under the curve) 值，以评估 Logistic 回归模型的效力。进一步采用再分类分析评价了模型效力。

2 结果

2.1 基本特征 男性 2928 名（49.33%），女性 3007 名（50.67%），年龄 21-95 岁，平均年龄 58.99±12.12 岁；脑卒中患病率为 3.40%(202 例)，其中男性 3.79%（111 例），女性 3.03%（91 例）。在一般特征中，不同性别组间体育锻炼、抑郁、用降压药情况、脑卒中和收缩压的差异无统计学意义($P>0.05$)，而文化程度、吸烟、饮酒、用盐、用油、蔬菜摄入、水果摄入、患病年限、年龄、BMI、舒张压、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、尿酸、血糖和肌酐在不同性别间的差异均具有统计学意义($P<0.05$)。具体情况见表 1。

表 1 5935 名高血压患者的一般特征^a

变量	男性(n=2928)	女性(n=3007)	P 值	合计(n=5935)
年龄(岁)	57.71±13.03	60.24±11.01	<0.0001	58.99±12.12
文化程度 (%)			<0.0001	
初中及以下	223(7.62)	160(5.32)		383(6.45)
高中/中专	1990(67.96)	2009(66.81)		3999(67.38)
大专及以上	715(24.42)	838(27.87)		1553(26.17)
吸烟 (%)	802(27.39)	46(1.53)	<0.0001	848(14.29)
饮酒 (%)	1205(41.15)	328(10.91)	<0.0001	1533(25.83)
用盐 (%)			0.0151	
较少(<6g/d)	521(17.79)	592(19.69)		1113(18.75)
适中(6-13g/d)	2093(71.48)	2150(71.50)		4243(71.49)
偏多(>13g/d)	314(10.72)	265(8.81)		579(9.76)
用油 (%)			<0.0001	
较少(<25g/d)	405(13.83)	501(16.66)		906(15.27)
适中(25-40g/d)	2180(74.45)	2251(74.86)		4431(74.66)
偏多(>40g/d)	343(11.71)	255(8.48)		598(10.08)
蔬菜 (%)			<0.0001	
较少(<300g/d)	223(7.62)	160(5.32)		383(6.45)
适中(300-500g/d)	1990(67.96)	2009(66.81)		3999(67.38)
偏多(>500g/d)	715(24.42)	838(27.87)		1553(26.17)
水果, ≥200g/d, (%)	2095(71.55)	2422(80.55)	<0.0001	4517(76.11)
体育锻炼 (%)			0.0627	
<1 次/周	427(14.58)	376(12.50)		803(13.53)
1-3 次/周	1494(51.02)	1563(51.98)		3057(51.51)
>3 次/周	1007(34.39)	1068(35.52)		2075(34.96)

[在此处键入]

抑郁 (%)	810(27.66)	870(28.93)	0.2781	1680(28.31)
患病年限 (年)			0.0040	
<2	542(18.51)	618(20.55)		1160(19.55)
2-5	865(29.54)	770(25.61)		1635(27.55)
5-10	693(23.67)	712(23.68)		1405(23.67)
≥10	828(28.28)	907(30.16)		1735(29.23)
用降压药	2380(81.28)	2390(79.48)	0.0804	4770(80.37)
脑卒中	111(3.79)	91(3.03)	0.1043	202(3.40)
BMI, kg/m ²	24.73±2.93	23.94±3.08	<0.0001	24.33±3.03
SBP, mmHg	133.58±14.65	133.06±15.43	0.1783	133.32±15.05
DBP, mmHg	84.83±10.63	82.39±10.31	<0.0001	83.6±10.54
TC, mmol/ L	4.91±0.97	5.28±1.06	<0.0001	5.09±1.03
LDL, mmol/ L	2.93±0.76	3.06±0.83	<0.0001	3.00±0.80
UA, μmol/ L	378.42±92.47	309.53±84.89	<0.0001	343.52±95.16
TG, mmol/ L ^b	1.67±1.79	1.58±1.68	0.0004	1.63±1.73
血糖, mmol/ L	5.68±1.40	5.60±1.19	0.0169	5.64±1.30
肌酐, μmol/ L	89.41±17.44	68.15±14.14	<0.0001	78.64±19.09

备注：a. 定性资料采用构成比（%）进行表述，采用 χ^2 进行检验；定量资料采用 $\bar{X} \pm S$ 进行描述，采用 t 检验进行组间比较。b. TG 为偏态分布，故采用自然对数转换进行分析。c. 缩写：BMI，体重指数；SBP，收缩压；DBP，舒张压；TC，总胆固醇；UA，尿酸；LDL，低密度脂蛋白胆固醇；TG，甘油三酯。

2.2 不同性别脑卒中患者血浆 Hcy 和高 Hcy 血症的比较 表 2 显示，高血压合并脑卒中患者的 Hcy 中位数为 14.5μmol/L，而对照组则为 12.7μmol/L，病例组明显高于对照组的水平（P<0.001）；高血压合并脑卒中患者的高同型半胱氨酸血症患病率为 46.0%，而对照组则为 30.9%，病例组明显高于对照组（P<0.001）。无论在男性还是女性中，脑卒中病例组的血浆 Hcy 和高 Hcy 血症患病率均高于对照组（P<0.05）。

表 2 不同性别脑卒中患者血浆 Hcy 和高 Hcy 血症的比较^a

分 组	男				女				合计			
	Hcy,μmol/L		高 Hcy 血症		Hcy,μmol/L		高 Hcy 血症		Hcy,μmol/L		高 Hcy 血症	
	例数				例数				例数			
	(n)	M (P25- P75) ^b	P	n (%) P	(n)	M (P25- P75) ^b	P	n (%) P	(n)	M (P25- P75) ^b	P	n (%) P
脑 卒 中 对 照 组 病 例 组			<0.001	<0.001			<0.001	0.027			<0.001	<0.001
	2817	14.5(12.0-18.5)		1290(45.8)	2916	11.2(9.5-13.6)		480(16.5)	5733	12.7(10.4-16.0)		1770(30.9)
	111	17.3(13.1-25.7)		70(63.1)	91	12.7(10.8-15.0)		23(25.3)	202	14.5(11.8-19.8)		93(46.0)

备注：a. Hcy呈现偏态分布，采用中位数和四分位数间距进行描述，组间差异比较采用非参数检验；高Hcy血症采用构成比(%)表示，组间差异比较采用χ²检验；b. M表示中位数。

2.3 脑卒中影响因素分析 为了控制混杂因素，建立矫正模型，在单因素分析的基础上，结合逐步 Logistic 回归分析结果，构建了脑卒中影响因素的 Logistic 回归分析模型，见表 3。结果显示脑卒中的主要影响因素为年龄、文化程度、吸烟、饮酒、BMI、体育锻炼、抑郁、脑卒中家族史、高血压患病年限、使用降压药、SBP、TC、TG 和 LDL。

[在此处键入]

表 3 脑卒中影响因素的 Logistic 回归多因素分析

变量 ^a	OR(95%CI)	P
年龄	1.519(1.283-1.799)	<0.0001
文化程度	0.874(0.769-0.994)	0.040
吸烟	1.905(1.235-2.939)	0.004
饮酒	1.269(1.006-1.600)	0.044
BMI	1.008(1.002-1.015)	0.010
体育锻炼	0.499(0.268-0.929)	0.028
抑郁	1.772(1.295-2.426)	0.000
脑卒中家族史	3.004(2.013-4.482)	<0.0001
高血压患病年限	1.356(1.156-1.591)	0.000
使用降压药	0.596(0.390-0.912)	0.017
SBP	1.260(1.004-1.581)	0.046
TC	0.812(0.744-0.983)	0.020
TG	0.821(0.736-0.924)	0.010
LDL	0.820(0.684-0.984)	0.033

备注：a.变量均采用分类变量，二分类变量无取 0，有取 1，等级资料按照由小到大取 1，2，3 等。

2.4 不同分位数 Hcy 与冠心病的 Ors 根据表 3 的分析结果，结合其他类似研究中矫正的混杂因素，为了增加可比性，课题组构建了 3 个模型分析不同分位数 Hcy 与脑卒中的关系，分别为：M0 表示未校正；M1 矫正年龄、性别、教育、吸烟、饮酒、BMI、体育锻炼、抑郁、脑卒中家族史、高血压患病年限、使用降压药；M2 在矫正 M1 的基础上，进一步矫正 SBP、TC、血糖、TG 和 LDL。

表4显示，在矫正年龄、性别、教育、吸烟、饮酒、BMI、体育锻炼、抑郁、脑卒中家族史、高血压患病年限、降压药、SBP、TC、血糖、TG和LDL后，Hcy最高四分位数（Q4）与最低四分位数（Q1）相比，Hcy与脑卒中的OR为1.91(1.21-3.02)，其中男性1.45(0.82-2.55)，女性3.57(1.53-8.35)，这种作用在女性中更加强烈。在矫正M2的相关因素后，Hcy每增加5μmol/L对脑卒中的OR为

[在此处键入]

1.10(1.05-1.15)，其中男性为1.10(1.05-1.16)，女性为1.12(1.02-1.24)。在M2校正后，女性中不同Hcy分位数对脑卒中的*P*-trend有统计学意义。

表 4 不同分位数 Hcy 与脑卒中的 OR（95%CI）^a

	Hcy的分位数				Hcy每增加	<i>P</i> -trend ^b
	<i>Q</i> 1	<i>Q</i> 2	<i>Q</i> 3	<i>Q</i> 4 (highest)	5μmol/L的OR	
男						
对照/病例	681/21	733/18	714/28	689/44		
M0	1.00	0.8(0.42-1.51)	1.27(0.72-2.26)	2.07(1.22-3.52)	1.09(1.04-1.14)	0.001
M1	1.00	0.73(0.38-1.4)	0.96(0.53-1.75)	1.52(0.87-2.65)	1.10(1.05-1.16)	0.0493
M2	1.00	0.71(0.37-1.38)	0.93(0.51-1.69)	1.45(0.82-2.55)	1.10(1.05-1.16)	0.0746
女						
对照/病例	717/7	724/18	754/27	721/39		
M0	1.00	2.55(1.06-6.13)	3.67(1.59-8.48)	5.54(2.46-12.47)	1.20(1.06-1.35)	<0.001
M1	1.00	2.14(0.88-5.22)	2.77(1.18-6.51)	3.45(1.48-8.04)	1.11(1.02-1.23)	0.0027
M2	1.00	2.17(0.89-5.29)	2.78(1.18-6.53)	3.57(1.53-8.35)	1.12(1.02-1.24)	0.0021
总						
对照/病例	1398/28	1457/36	1468/55	1410/83		
M0	1.00	1.23(0.75-2.03)	1.87(1.18-2.97)	2.94(1.90-4.54)	1.10(1.06-1.15)	<0.001
M1	1.00	1.08(0.65-1.80)	1.40(0.87-2.25)	1.94(1.23-3.06)	1.10(1.05-1.15)	0.0008
M2	1.00	1.08(0.65-1.79)	1.38(0.86-2.21)	1.91(1.21-3.02)	1.10(1.05-1.15)	0.0011

备注：

a. M0表示未校正；M1校正年龄、性别、教育、吸烟、饮酒、BMI、体育锻炼、抑郁、脑卒中家族史、患病年限、降压药；M2在矫正M1的基础上，进一步矫正SBP，TC，血糖，TG和LDL。

b. 四分位数各自的区间分别赋值1,2,3和4进行编码计算。

2.5 Hcy 与传统危险因素对脑卒中的交互作用分析 在 M2 的模型中，我们分析了部分传统危险因素与 Hcy 的交互作用。表 5 显示，年龄、性别、抑郁、脑卒中家族史、降压药使用情况与 Hcy 不同分位数在对脑卒中的影响上均无交互作用，而患病年限与 Hcy 不同分位数在对脑卒中的影响上显示出初步的交互作用，但 *P* 值接近 0.05，采用伯努利多重矫正 *P* 值后，此交互作用便无统计学意义。

[在此处键入]

表 5 不同分位数 Hcy 与脑卒中的交互作用分析^a

	Hcy分位数（病例vs对照）的OR(95% CI)					P (交互作用)
	Q1	Q2	Q3	Q4	P-trend	
年龄，岁						
<60	1.00	1.40(0.56-3.53)	1.53(0.61-3.87)	2.26(0.93-5.45)	0.065	0.87
≥60	1.00	0.94(0.51-1.74)	1.28(0.73-2.23)	1.85(1.09-3.15)	0.002	
性别						
男	1.00	0.72(0.37-1.38)	0.97(0.53-1.75)	1.57(0.90-2.74)	0.014	0.49
女	1.00	2.08(0.85-5.08)	2.61(1.11-6.14)	3.41(1.47-7.91)	0.004	
抑郁						
否	1.00	0.98(0.52-1.85)	1.15(0.63-2.1)	2.05(1.17-3.59)	0.001	0.43
是	1.00	1.22(0.51-2.9)	1.99(0.90-4.4)	1.94(0.89-4.19)	0.111	
脑卒中家族史						
无	1.00	1.17(0.67-2.04)	1.37(0.8-2.32)	2.03(1.23-3.35)	0.001	0.83
有	1.00	0.52(0.12-2.21)	1.74(0.53-5.68)	2.28(0.70-7.45)	0.059	
患病年限，年						
<5	1.00	1.87(0.56-6.30)	3.24(1.05-10.03)	4.30(1.42-13.06)	0.005	0.04
≥5	1.00	0.93(0.52-1.64)	1.08(0.63-1.83)	1.63(0.98-2.69)	0.008	
降压药使用						
否	1.00	1.23(0.26-5.77)	1.19(0.25-5.71)	1.40(0.31-6.39)	0.168	0.38
是	1.00	1.02(0.59-1.74)	1.36(0.83-2.24)	1.99(1.24-3.21)	0.003	

2.6 ROC 与再分类分析 为了评估 Hcy 对脑卒中作用 Logistic 回归模型的效力，我们保存了模型中的预测概率，并计算出 ROC 曲线下的 AUC (area under the curve)值。表 6 显示，女性中 Hcy 与脑卒中的 Logistic 回归模型的效力在 M1 时 AUC 的值为 0.704-0.739，M2 时 AUC 的值为 0.702-0.744，但是在男性中 M1 和 M2 两个模型中 AUC 的值变化均不大。

表 6 Hcy 与脑卒中的 ROC 分析

	AUC	标准误	95%CI下限	95%CI上限	P
男性					
M1	0.761	0.021	0.719	0.803	0.000
M1- Hcy*	0.755	0.022	0.713	0.798	0.000
M2	0.775	0.021	0.734	0.815	0.000
M2- Hcy*	0.767	0.021	0.726	0.808	0.000
女性					
M1	0.739	0.025	0.691	0.787	0.000

[在此处键入]

M1- Hcy*	0.704	0.028	0.650	0.758	0.000
M2	0.744	0.024	0.697	0.792	0.000
M2- Hcy*	0.702	0.027	0.649	0.755	0.000
总计					
M1	0.743	0.017	0.711	0.776	0.000
M1- Hcy*	0.734	0.017	0.700	0.768	0.000
M2	0.748	0.016	0.716	0.779	0.000
M2- Hcy*	0.740	0.017	0.706	0.773	0.000

备注：*表示将 Hcy 从模型中剔除掉。

由于 ROC 分析中 AUC 的变化灵敏度有限，进一步采取了再分类分析，在 M2 中是否剔除 Hcy 的基础上，计算了 NRI（net reclassification improvement）指数^[7]，再分类表格的构建参考 Veeranna's 的研究^[8]，分别用<5%，5%-10%，10%-20%和≥20%四个危险分类。由表 7 可以计算， $NRI=(27/202-14/202)-(220/5733-257/5733)=0.0708$ ，

$Z=NRI/\sqrt{((27/202+14/202)/202+(220/5733+257/5733)/5733)}=2.278$ ， $P<0.05$

说明 Hcy 与脑卒中的 NRI 有统计学意义。

表 7 Hcy 与脑卒中的再分类分析

M2-Hcy	M2				Total
	<5%	5%-10%	10%-20%	≥20%	
病例组					
<5%	86	15	0	0	101
5%-10%	12	47	10	0	69
10%-20%	0	1	16	2	19
≥20%	0	0	1	12	13
合计	98	63	27	14	202
对照组					
<5%	4377	124	5	0	4506
5%-10%	211	742	83	2	1038
10%-20%	0	37	120	6	163
≥20%	0	0	9	17	26
合计	4588	903	217	25	5733

[在此处键入]

3 讨论

Hcy 与脑卒中的关联独立于年龄、教育以及在 INTERSTROKE 研究^[9]中建立的主要危险因素，包括高血压史、吸烟，BMI、身体活动、糖尿病、酒精和抑郁，这种关联也未受到血压、总胆固醇、LDL、TG 和血糖的影响。在健康人群中，血浆 Hcy 是脑卒中重要的危险因素^[10-13]，其相应的 OR(95%CI)是 3.4 (2.0-5.9), 2.0 (HR, 1.0-4.0), 3.3 (1.2-10.2), and 4.4(1.1-16.9)。在 11846 名日本人群中开展的大型前瞻性巢式病例对照研究表明，在矫正心脑血管危险因素后，血浆 Hcy ($\geq 11.0\mu\text{mol/L}$ vs $7.0\mu\text{mol/L}$) 对脑卒中的 OR (95%CI) 为 3.89(1.60-9.46)^[13]。Ashjzadeh 等^[14]开展的一个病例对照研究，选取了 171 名 16-86 岁缺血性脑卒中患者，并按照年龄和性别进行对照匹配，结果发现矫正传统危险因素后，血浆 Hcy 引起脑卒中的 OR 为 2.17 (95% CI: 1.24-3.79)。

在我们的研究中发现 Hcy 与脑卒中的关联在高血压患者中依然具有统计学意义，并且在我们的人群中高 Hcy 血症的患病率高达 31.4%，高于中国健康人群^[15]，即使在矫正心脑血管危险因素后，这种关系依然存在，说明高血压患者中高同型半胱氨酸血症是脑卒中的重要危险因素。既往研究显示高 Hcy 血症与吸烟、饮酒、身体活动、高收缩压值、肌酐、低叶酸和 VB 水平有关，这些因素在高血压患者中的情况可能更加严重。研究还发现降压药依那普利可能会引起血浆 Hcy 水平的升高^[16]。中国居民的 Hcy 比美国人高^[17]，可能与美国实施叶酸食品强化有关^[18]。

此外，调查结果显示，虽然男性的 Hcy 水平高于女性，但是 Hcy 对脑卒中的作用在女性中比在男性中更加强烈，这个结果和 Graham 的研究^[19]一致。

[在此处键入]

Zhang^[20]等发现绝经期妇女中血浆 Hcy 水平明显高于对照组。有研究发现补充雌激素可以显著降低 Hcy 的水平^[21]，这主要是因为可形成雌激素-同型半胱氨酸轭合物^[22]。而我们的研究人群中女性年龄越高 Hcy 水平越高，可能与较低的雌激素含量有关。

本研究通过一个大型横断面调查研究，发现高血压患者中 Hcy 和脑卒中的患病率存在正相关的关系。基层医务人员在高血压患者进行管理时，应该加强对高血压患者高 Hcy 血症的预防控制，引导高血压患者多吃水果、蔬菜，倡导戒烟和低盐饮食，从而控制高 Hcy 的流行水平，降低心脑血管事件的发生率。

参考文献

- [1] Bank TW: Toward a Healthy and Harmonious Life in China: Stemming the Rising Tide of Non-Communicable Diseases. In.
- [2] Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R et al: Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation* 2006, 113(10):e409-449.
- [3] Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Vollset SE: Major lifestyle determinants of

[在此处键入]

- plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 1998, 67(2):263-270.
- [4] Lu H, Lu ZH, Li PG, Wang YY, Yan ZY: Elevated homocysteine and hypertension in Xinjiang Province, China. *Ethn Dis* 2010, 20(1):7-10.
- [5] 吕纯芳, 张涛, 李丽玲等. MTHFR 基因多态性对药物联合干预 H 型高血压血浆 Hcy 动态监测的影响. *实用预防医学*, 2013, 20(12):1509-1511.
- [6] 张涛, 吕纯芳, 刘琨等. 高血压患者血浆同型半胱氨酸与年龄、性别、尿酸及血脂的相关性分析. *实用预防医学*, 2013, 20(7):786-788.
- [7] Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS: Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008, 27(2):157-172; discussion 207-112.
- [8] Veeranna V, Zalawadiya SK, Niraj A, Pradhan J, Ference B, Burack RC, Jacob S, Afonso L: Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2011, 58(10):1025-1033.
- [9] O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ et al: Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010, 376(9735):112-123.
- [10] Tanne D, Haim M, Goldbourt U, Boyko V, Doolman R, Adler Y, Brunner D, Behar S, Sela BA: Prospective study of serum homocysteine and risk of ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease. *Stroke*

2003, 34(3):632-636.

- [11] Cui R, Moriyama Y, Koike KA, Date C, Kikuchi S, Tamakoshi A, Iso H: Serum total homocysteine concentrations and risk of mortality from stroke and coronary heart disease in Japanese: The JACC study. *Atherosclerosis* 2008, 198(2):412-418.
- [12] Rueda-Clausen CF, Cordoba-Porras A, Bedoya G, Silva FA, Zarruk JG, Lopez-Jaramillo P, Villa LA: Increased plasma levels of total homocysteine but not asymmetric dimethylarginine in Hispanic subjects with ischemic stroke FREC-VI sub-study. *Eur J Neurol* 2012, 19(3):417-425.
- [13] Iso H, Moriyama Y, Sato S, Kitamura A, Tanigawa T, Yamagishi K, Imano H, Ohira T, Okamura T, Naito Y et al: Serum total homocysteine concentrations and risk of stroke and its subtypes in Japanese. *Circulation* 2004, 109(22):2766-2772.
- [14] Ashjazadeh N, Fathi M, Shariat A: Evaluation of Homocysteine Level as a Risk Factor among Patients with Ischemic Stroke and Its Subtypes. *Iran J Med Sci* 2013, 38(3):233-239.
- [15] Hao L, Ma J, Zhu J, Stampfer MJ, Tian Y, Willett WC, Li Z: High prevalence of hyperhomocysteinemia in Chinese adults is associated with low folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status. *J Nutr* 2007, 137(2):407-413.
- [16] Fan FF, Huo Y, Wang X, Xu X, Wang BY, Xu XP, Li JP: Effect of enalapril on plasma homocysteine levels in patients with essential hypertension. *J Zhejiang Univ Sci B* 2010, 11(8):583-591.

- [17] Hu DY, Xu XP: [Prevention of stroke relies on valid control "H" type hypertension]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2008, 47(12):976-977.
- [18] Quinlivan EP, Gregory JF, 3rd: Effect of food fortification on folic acid intake in the United States. *Am J Clin Nutr* 2003, 77(1):221-225.
- [19] Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GH, Sheahan RG, Israelsson B et al: Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1997, 277(22):1775-1781.
- [20] Zhang H, Tao X, Wu J: Association of homocysteine, vitamin B12, and folate with bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2013.
- [21] Bonassi Machado R, Chada Baracat E, Eduardo Fernandes C, Marcelo Lakryc E, Rodrigues De Lima G: Effects of estrogen and estrogen-progestogen therapy on homocysteine levels and their correlation with carotid vascular resistance. *Gynecol Endocrinol* 2007, 23(11):619-624.
- [22] Gaikwad NW: Mass spectrometry evidence for formation of estrogen-homocysteine conjugates: Estrogens can regulate homocysteine levels. *Free Radic Biol Med* 2013.