

· 神经内科专栏 ·

血清同型半胱氨酸与颅内动脉斑块易损特征和负荷的关系

严雪娇, 施笑蕊, 汤敏, 高洁, 张小玲, 李玲

(陕西省人民医院 MRI 室, 陕西 西安 710068)

[摘要] 目的 利用高分辨血管壁成像评估同型半胱氨酸水平与颅内症状性斑块中易损特征和负荷之间的关系。方法 选取因脑缺血症状接受颅脑高分辨血管壁成像检查的 118 例患者。根据血清同型半胱氨酸病理生理水平将分为高同型半胱氨酸 (high homocysteine, HHcy) 组 ($Hcy > 15 \mu\text{mol/L}$), 正常同型半胱氨酸 (normal homocysteine, NHcy) 组 ($Hcy \leq 15 \mu\text{mol/L}$)。获取患者颅内症状性斑块的面积、狭窄程度、重塑率、标准化管壁指数 (normalized wall index, NWI) 以及斑块内存在的易损特征, 包括对比增强、斑块内出血 (intracranial hemorrhage, IPH)、表面不规则或阳性重塑。根据每个斑块中易损特征的数量作为易损负荷并进行分级。采用 Logistic 回归模型和 Spearman 相关分析评价同型半胱氨酸水平与斑块易损特征及负荷的关系。结果 在调整人口统计学、血管危险因素和斑块测量指标后, 高同型半胱氨酸水平是颅内症状性斑块 IPH [校正比值比 (OR) = 3.051, 95% CI: 1.065~8.738, $P=0.038$] 和表面不规则性 (校正 OR = 2.745, 95% CI: 1.024~7.363, $P=0.045$) 的独立预测因子。血清同型半胱氨酸浓度与症状性斑块易损负荷呈正相关 ($r=0.524, P<0.001$)。结论 同型半胱氨酸水平升高与缺血性患者颅内斑块的 IPH 和表面不规则独立相关, 并可能在颅内斑块易损负荷中起作用。

[关键词] 颅内动脉硬化; 同型半胱氨酸; 磁共振成像 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.06.005

[中图分类号] R743.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)06-0646-08

Association of serum homocysteine with vulnerability characteristics and burden within intracranial arterial plaque

YAN Xue-jiao, SHI Xiao-rui, TANG Min, GAO Jie, ZHANG Xiao-ling, LI Ling

(Department of Magnetic Resonance Imaging, People's Hospital of Shaanxi Province, Xi'an 710068, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the association of homocysteine (Hcy) levels with vulnerability characteristics and burden in symptomatic intracranial plaques using high-resolution vessel wall imaging (HR-VWI). **Methods** We selected 118 patients who underwent HR-VWI of the brain due to symptoms of cerebral ischemia. They were divided into high Hcy (HHcy) group ($Hcy > 15 \mu\text{mol/L}$) and normal Hcy (NHcy) group ($Hcy \leq 15 \mu\text{mol/L}$) based on serum pathophysiological levels of Hcy. The area, degree of stenosis, remodeling rate, and normalized wall index of symptomatic intracranial plaques were obtained, as well as the presence of vulnerability characteristics within the plaques, including contrast enhancement, intraplaque hemorrhage (IPH), and surface irregularity or positive remodeling. The vulnerability burden was

[收稿日期] 2023-02-24

[基金项目] 陕西省重点研发计划一般项目 (2023-YBSF-418, 2024-YBXM-051); 陕西省人民医院科技发展孵化基金项目 (2022YJY-16/10); 陕西省人民医院科技人才项目 (2022-JY-11/18)

[作者简介] 严雪娇 (1989-), 女, 陕西咸阳人, 陕西省人民医院主治医师, 医学硕士, 从事脑血管病影像学研究。

* 通信作者。E-mail: 864277288@qq.com

graded according to the number of vulnerable characteristics in each plaque. Logistic regression model and Spearman correlation analysis were used to evaluate the relationship between Hcy level and plaque vulnerability characteristics and burden. **Results** After adjusting for demographics, vascular risk factors, and plaque measurement indicators, high Hcy level was an independent predictor of symptomatic intracranial plaque IPH [adjusted odds ratio (OR) = 3.051, 95% CI: 1.065–8.738, $P=0.038$] and surface irregularity (adjusted OR=2.745, 95% CI: 1.024–7.363, $P=0.045$). Serum Hcy concentration was positively correlated with vulnerability burden of symptomatic plaques ($r=0.524$, $P<0.001$). **Conclusion** Elevated Hcy levels are independently associated with IPH and surface irregularity in intracranial plaques in ischemic patients, which may play a role in vulnerability burden of intracranial plaques.

[**Key words**] intracranial arteriosclerosis; homocysteine; magnetic resonance imaging

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平升高与动脉斑块的发生、发展和易损性有关^[1-2]。多项高水平研究表明高分辨血管壁成像(high-resolution vessel wall imagine, HR-VWI)观察到的斑块对比增强、斑块内出血(intracranial hemorrhage, IPH)、表面不规则、阳性重塑在脑血管事件的发生中起作用,是斑块易损性的重要特征^[3-5]。了解 Hcy 在动脉斑块易损风险中的作用至关重要,然而,相关的体内研究很少。另外,症状性颅内斑块可能存在一种或多种易损特征,即易损负荷不同。斑块内多种易损特征的共存可能在一定程度上影响斑块易损风险。现假设 Hcy 可能与颅内动脉特定的易损特征有关,并在一定程度上影响斑块易损负荷。因此,本研究利用 HR-VWI 对颅内斑块的定量和定性指标

进行综合评价,观察血清 Hcy 水平与症状性斑块内易损特征及易损负荷的关系,这可能有助于理解 Hcy 在动脉粥样硬化性脑血管疾病中的病理生理作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 9 月—2021 年 9 月我院收治的缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作患者 118 例。纳入对象分为高同型半胱氨酸(high homocysteine, HHcy)组($Hcy>15 \mu\text{mol/L}$),正常同型半胱氨酸(normal homocysteine, NHcy)组($Hcy\leq 15 \mu\text{mol/L}$)。2 组年龄、合并高血压、高脂血症、冠心病等指标比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 2 组一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups

组别	例数	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	舒张压 ($\bar{x}\pm s$, mmHg)	收缩压 ($\bar{x}\pm s$, mmHg)	总胆固醇 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	三酰甘油 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	低密度脂蛋白 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)
HHcy	68	55.50±14.16	87.63±15.81	146.22±24.60	4.04±1.08	1.46±0.78	2.38±0.92
NHcy	50	59.10±12.48	84.80±12.14	151.68±31.73	4.11±1.44	1.54±0.75	2.37±1.16
$t/Z/\chi^2$ 值		1.434	1.057	1.053	0.334	0.573	0.020
P/U 值		0.154	0.293	0.314	0.739	0.570	0.984
组别	例数	当前吸烟 (例数, %)	血脂异常 (例数, %)	冠心病 (例数, %)	当前他汀使用 (例数, %)	高血压史 (例数, %)	高密度脂蛋白 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)
HHcy	68	28(41.2)	21(30.9)	7(10.3)	42(61.8)	42(61.8)	1.06±0.26
NHcy	50	20(40.0)	18(36.0)	3(6.0)	41(82.0)	33(66.0)	1.07±0.27
$t/Z/\chi^2$ 值		0.017	0.341	0.685	0.655	0.223	0.384
P/U 值		0.898	0.559	0.408	0.437	0.637	0.702

1 mmHg=0.133 kPa

纳入标准:①因缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作接受高分辨血管壁成像检查,在前期的数字减影血管造影或计算机断层血管造影中显示至少一条颅内动脉狭窄;②年龄 ≥ 18 岁;③知情研究内容,签署同意书。排除标准:①同侧颅外颈内动脉狭窄或双侧颅外椎动脉狭窄 $>50\%$;②非动脉粥样硬化性血管疾病,如血管炎、烟雾病、夹层、可逆性血管收缩

综合征;③慢性缺血性卒中(>12 周);④心源性栓塞;⑤过去 3 个月内补充维生素 B6、B9 和 B12;⑥图像质量差,无法满足分析。

本研究经医院伦理委员会批准通过。

1.2 资料收集和实验室测量 在医院 Hospital information System 系统中收集患者临床资料,包括年龄、性别、体重、身高、血压、吸烟状况、中风史、

冠心病史等病史。入院患者空腹 6 h 后进行的实验室检查包括:血脂全项、尿酸、Hcy 及糖化血红蛋白。Hcy 浓度测定:将空腹采集的静脉血样在 4 ℃ 环境下放置 30 min 后,以 1 500 r/min 速度进行离心 10 min,收集上清液,采用高效液相色谱法测定血浆 Hcy 水平,生理范围 5~15 μmol/L。

1.3 MRI 信息采集 使用 Philips Ingenia 3.0T 磁共振扫描仪(Ingenia, Philips 医疗系统,荷兰)和 16 通道头颈线圈。HR-VWI 协议包括 3D 飞行时间(time of flight, TOF) MRA 和对比前后三维体积各向异性涡轮自旋回波采集(volume isotropic turbo spin-echo acquisition, VISTA),分别用于获取血管狭窄和斑块信息。3D TOF-MRA 参数为:①重复时间(repetition time, TR)/回波时间(echo time, TE)=20 ms/3.6 ms;②视场=180 mm×180 mm;③矩阵=256×256;④切片厚度=5 mm。HR-VWI 序列 T1 VISTA 序列如下:①TR/TE=700 ms/14 ms;②视场=80 mm×80 mm;③矩阵=256×256;④切片厚度=2 mm;⑤层间距=0.5 mm。扫描时间约为 4.5 min。静脉注射 0.1 mmol/kg 钆特酸葡胺(佳迪显,江苏恒瑞),延迟约 5 min,重复使用 T1 VISTA 序列获得增强图像。在血管壁成像之前,进行扩散加权成像以确定急性梗死部位。总序列扫描时间约为 20 min。扫描完成后对所有图像进行数字存储。

1.4 图像分析 所有 HR-VWI 数据使用半自动软件(tsimaging.net)进行分析。临床和影像学证实的脑血管事件的罪犯病变定义为症状性斑块。症状性斑块为同一血管区域内唯一的病变或同一血管区域内存在多个斑块时最狭窄的病变^[6]。2 名经验丰富的主治医师独立分析患者颅内症状性斑块。多平面曲面重建用于获取病变部位及参考部位(图 1A)。勾画出两个部位的外壁和管腔轮廓,并自动生成外壁面积(outer wall area, OWA)和管腔面积(lumen area, LA)。管壁面积(wall area, WA)为 WA=OWA-LA。斑块面积=病变 WA-参考 WA。标准化管壁指数(normalized wall index, NWI)%=(OWA-LA)/OWA×100%。管腔狭窄程度=(1-病变 LA/参考 LA)×100%^[4]。重塑率(remodeling ratio, RR)定义为斑块 OWA/参考处 OWA。定义 3 种重塑类型:阳性(壁外扩张),RR>1.05;中性,0.95≤RR≤1.05;阴性(血管壁收缩),RR<0.95^[7]。负性和中性重塑统称为非阳性重塑。在 T1WI 上检测到斑块内高信号,被认为是 IPH。高信号强度定义为相邻肌信号强度为>150%的区域^[8]。斑块表

面状态定义为斑块与斑块近腔表面的不连续或斑块表面光滑规则^[4]。见图 1。在 T1-VISTA 对比后图像上,颅内斑块强化分为 3 个等级:0 级,与正常血管壁相似;1 级,低于垂体漏斗,但高于正常血管壁;2 级,类似或大于垂体漏斗(图 2)。对于观点不一致的病例,另一位资深神经影像专家(具有 10 年基于图像诊断的经验)重新评估图像并协助达成共识。斑块易损负荷根据每个斑块中包含的易损性特征(对比增强、IPH、表面不规则、阳性重塑)的数量进行评估,并分为以下级别:0 级,无;1 级,包括 1 个;2 级,包括 2 个;3 级,包括 3 个;4 级,包括 4 个。

1.5 重复性评价 随机选择 20 例患者,所有测量均由参与斑块特征评估的 2 名主治医师独立进行,以评估观察者间的可靠性。

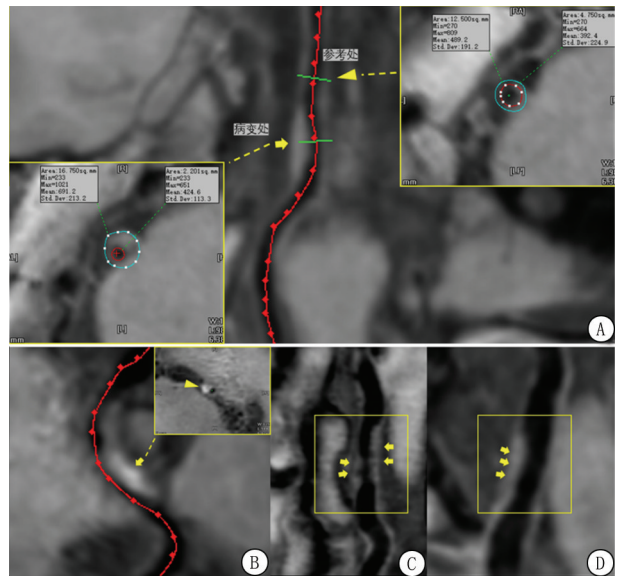
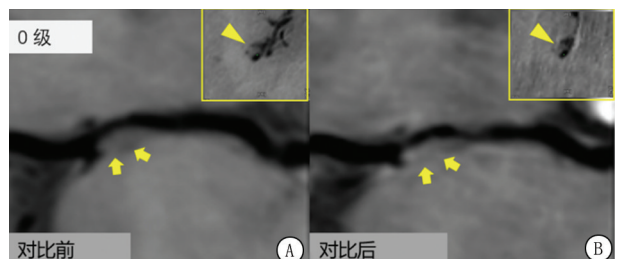


图 1 斑块测量、T1 高信号及表面状态识别 A.采用 TS 成像软件进行曲面平面重建,以最薄的壁为参考部位,以斑块最厚的横截面为病变部位(黄箭头); B.斑块内可见高信号影(黄箭头),提示 IPH; C.斑块表面不规则; D.斑块表面规则(黄箭头)

Figure 1 Plaque measurements, high signal on T1, and surface morphology recognition



0 级 对比前 对比后

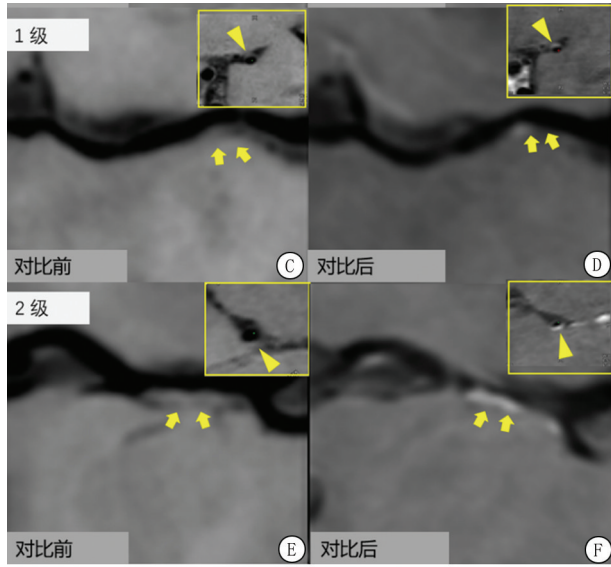


图2 对比前、后不同程度的颅内斑块增强

A.对比前偏心动脉粥样硬化斑块(黄色箭头);B.0级增强;
C.对比前偏心动脉粥样硬化斑块(黄色箭头);D.1级增强;
E.对比前偏心动脉粥样硬化斑块(黄色箭头);F.2级增强

Figure 2 Intracranial plaque enhancement of different grades on pre- and post-contrast imaging

1.6 统计学方法 应用 SPSS 20.0 统计软件分析数据。计量资料比较采用 t 检验和 U 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。二元 Logistic 回归模型分析 Hcy 水平对颅内 IPH 和表面不规则的影响。在多元回归模型中,调整年龄、性别、斑块测量值、血管危险因素显著指标 ($P < 0.1$) 等混杂变量。Pearman 相关系数用于分析 Hcy 水平与斑块易损负荷的相关性。类内相关系数和 Kendall's W 值评估观察者之间的一致性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床以及斑块特征比较 2组性别、糖尿

表2 不同 Hcy 水平患者临床及颅内斑块特征比较

Table 2 Comparison of clinical and intracranial plaque characteristics in patients with different homocysteine levels

组别	例数	强化等级(例数,%)			IPH (例数,%)	表面不光整 (例数,%)	斑块面积 [M(QR),mm ²]	斑块 NWI ($\bar{x} \pm s, \%$)	重塑指数 [M(QR)]
		0	1	2					
HHcy	68	9(13.2)	17(25.0)	42(61.8)	25(36.8)	28(41.2)	2.57(3.01)	87.97 \pm 10.37	0.94(0.20)
NHcy	50	10(20.0)	14(28.0)	26(52.0)	7(14.0)	8(16.0)	2.58(3.70)	84.72 \pm 12.76	0.90(0.24)
Z/ χ^2 /t 值			1.394		7.555	8.615	0.053	1.147	1.303
P/U 值			0.498		0.006	0.003	0.849	0.129	0.138
组别	例数	狭窄率 ($\bar{x} \pm s, \%$)	男性 (例数)	糖尿病 (例数,%)	Hcy ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)	糖化血红蛋白 ($\bar{x} \pm s, \%$)	阳性重塑 (例数,%)		
HHcy	68	71.71 \pm 25.06	55	19(27.9)	31.6 \pm 13.63	5.87 \pm 0.86	38(55.9)		
NHcy	50	68.89 \pm 25.12	28	28(56.0)	12.44 \pm 1.67	6.50 \pm 1.33	21(42.0)		
Z/ χ^2 /t 值		0.235	8.551	9.466	9.877	3.010	2.221		
P/U 值		0.546	0.003	0.002	<0.001	0.005	0.136		

病患率、糖化血红蛋白浓度、Hcy 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。HHcy 组颅内斑块 IPH 和表面不规则发生率高于 NHcy 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.2 Hcy 水平与斑块易损性特征和负荷的关系 有 IPH 组与无 IPH 组在性别、高血压患病率、当前他汀药物使用、当前吸烟、Hcy 水平 $> 15 \mu\text{mol/L}$ 患病率、斑块 NWI% 和狭窄程度比较上差异有统计学意义($P < 0.05$)。有表面不规则组与无表面组在性别、高血压患病率、当前他汀药物使用、当前吸烟、Hcy 水平 $> 15 \mu\text{mol/L}$ 患病率、斑块 NWI% 和狭窄程度比较上差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 Hcy 水平与斑块易损特征之间的相关性分析 模型 1 根据年龄、性别、斑块 NWI%、狭窄率、重塑率进行调整;模型 2 在模型 1 加上高血压,当前吸烟进一步调整;模型 2 在模型 1 加上高血压,药物进一步调整;模型 3 为在模型 2 上加糖尿病,高血脂,冠心病进行调整。在多因素 Logistic 回归模型中,以年龄(连续变量)、性别(女性=0,男性=1)、高血压(否=0,是=1)、当前他汀使用(否=0,是=1)、当前吸烟(否=0,是=1)、斑块 NWI%(连续变量)、狭窄率(连续变量)、重塑率(连续变量)、糖尿病(否=0,是=1)、高血脂(否=0,是=1)和冠心病(否=0,是=1)为因变量,HHcy 水平是颅内症状斑块 IPH (校正 OR = 3.051, 95% CI: 1.065 ~ 8.738, $P = 0.038$)和表面不规则(校正 OR = 2.745, 95% CI: 1.024 ~ 7.363, $P = 0.045$)的独立预测因子,见表 4。

2.4 Hcy 水平与斑块易损负荷的相关性 Spearman 相关分析显示,缺血性脑梗死患者血清 Hcy 浓度与斑块易损负荷呈正相关($r = 0.524, P < 0.001$),见图 3。

表3 与IPH和表面不规则的相关的临床及斑块测量指标

Table 3 Clinical and plaque measurement indicators related to intraplaque hemorrhage and surface irregularity

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男性 (例数, %)	高脂血症 (例数, %)	糖尿病史 (例数, %)	高血压史 (例数, %)	冠心病 (例数, %)	当前他汀使用 (例数, %)
无IPH组	86	57.83±12.89	55(63.9)	30(34.9)	33(38.3)	50(58.1)	6(6.97)	56(65.1)
有IPH组	32	54.88±15.15	28(87.5)	9(25.0)	14(38.9)	25(69.4)	5(13.9)	20(55.6)
$t/\chi^2/Z$ 值		1.053	6.198	0.481	0.281	4.022	2.064	0.070
P 值		0.295	0.013	0.488	0.596	0.045	0.151	0.792

组别	例数	当前吸烟 (例数, %)	Hcy ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	Hcy>15 $\mu\text{mol/L}$ (例数, %)	斑块面积 [M(QR), mm^2]	斑块 NWI (例数, %)	狭窄率 ($\bar{x} \pm s$, %)	重塑率 [M(QR), %]
无IPH组	86	30(34.9)	19.14±10.55	43(50.0)	2.59(3.44)	0.85±0.12	67.92±25.60	0.91(0.22)
有IPH组	32	18(50.0)	35.18±15.77	25(69.4)	2.46(3.25)	0.90±0.09	77.48±22.27	0.86(0.26)
$t/\chi^2/Z$ 值		4.412	6.366	7.555	0.418	1.988	1.867	1.332
P 值		0.036	<0.001	0.006	0.676	0.049	0.064	0.183

组别	例数	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	男性(例数, %)	高脂血症 (例数, %)	糖尿病史 (例数, %)	高血压史 (例数, %)	冠心病 (例数, %)	当前他汀使用 (例数, %)
无表面不光整组	82	57.85±12.79	57(69.5)	25(30.4)	35(42.7)	46(56.1)	8(9.75)	58(70.7)
有表面不光整组	36	55.14±15.13	26(72.2)	14(38.9)	12(33.3)	29(80.5)	3(8.33)	18(50.0)
$t/\chi^2/Z$ 值		1.003	0.088	0.798	0.912	6.461	0.060	4.690
P/U 值		0.318	0.767	0.372	0.339	0.011	0.807	0.030

组别	例数	当前吸烟 (例数, %)	Hcy ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	Hcy>15 $\mu\text{mol/L}$ (例数, %)	斑块面积 [M(QR), mm^2]	斑块 NWI (例数, %)	狭窄率 ($\bar{x} \pm s$, %)	重塑率 [M(QR), %]
无表面不光整组	82	33(40.2)	20.63±12.59	41(50.0)	2.52(3.41)	0.85±0.11	67.50±25.08	0.90(0.21)
有表面不光整组	36	15(41.7)	30.01±15.24	27(75.0)	2.71(3.60)	0.89±0.11	77.37±23.81	0.91(0.27)
$t/\chi^2/Z$ 值		0.021	3.490	6.403	0.570	2.046	1.997	0.061
P/U 值		0.885	0.001	0.011	0.569	0.043	0.048	0.951

表4 Hcy与IPH和斑块表面不规则的相关性分析

Table 4 Correlation analysis of homocysteine with intraplaque hemorrhage and plaque surface irregularity

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
IPH						
Model 1	1.092	0.511	4.566	0.035	2.846	1.079~7.504
Model 2	1.082	0.523	4.275	0.033	2.980	1.095~8.115
Model 3	1.361	0.577	5.562	0.038	3.051	1.065~8.738
表面不光整						
Model 1	1.104	0.472	5.478	0.016	3.082	1.238~7.674
Model 2	1.088	0.485	5.042	0.019	3.017	1.197~7.605
Model 3	1.092	0.516	4.481	0.045	2.745	1.024~7.363

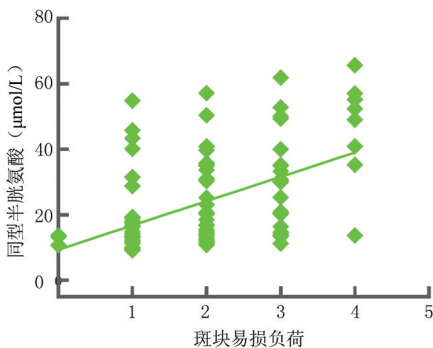


图3 脑缺血患者血清Hcy浓度与易损负荷的相关性

Figure 3 The correlation between serum homocysteine concentration and vulnerability burden in cerebral ischemia patients

2.5 再现性评估 定量指标如病变处外壁面积及管腔面积测量 [组内相关系数 (intra-group correlation coefficient, ICC) = 0.882、0.879] 及参考部位外壁面积及管腔面积测量 (ICC = 0.859、0.812), 定性指标如强化等级、IPH 及表面不光整 (Kendall's W = 0.820、0.923、0.871) 均观察到良好的观察者间一致性, 见表 5。

表5 读者间再现性评估

Table 5 Assessment of inter-observer reproducibility

参数	类内相关系数/Kendall's W 值	95%CI
IPH	0.923	—
强化等级	0.820	—
表面不光整	0.871	—
病变部位		
外壁面积	0.882	0.816~0.950
管腔面积	0.879	0.790~0.913
参考部位		
外壁面积	0.859	0.824~0.945
管腔面积	0.812	0.792~0.932

3 讨 论

血清 Hcy 升高与心脑血管疾病的风险增加相关,尤其在大动脉粥样硬化的患者中。潜在的病理生理机制可能与 Hcy 诱导的氧化应激、内皮损伤等不稳定因素有关,这些因素参与了动脉粥样硬化的发生和发展^[9-13]。大多数将 Hcy 水平与动脉粥样硬化联系起来的证据来自于调查动脉粥样硬化性脑血管临床结果的研究,如缺血性中风^[14-15]。一项前瞻性研究显示,Hcy 浓度会增加 825 例非心源性栓塞缺血性中风患者的动脉粥样硬化性大血管狭窄或闭塞的风险^[16]。Wu 等^[17]研究中风患者血浆 Hcy 水平与颈动脉内膜一中膜厚度呈正相关, Kim 等^[18]研究显示中风患者血清 Hcy 水平升高与颈内动脉海绵窦段的晚期钙化独立相关。这些研究提示 Hcy 对缺血性不良事件风险的影响可能与其潜在的斑块易损特征有关。斑块易损成分与斑块破裂的可能性直接相关,并可能导致临床脑血管事件。本研究试图阐明脑缺血患者血清 Hcy 与动脉粥样硬化斑块易损性的相关性,评估了血清 Hcy 水平与 HR-VWI 上观察到的症状性颅内斑块易损成分以及斑块易损负荷之间的关系。在调整年龄、性别、血管危险因素和斑块测量后,HHcy 水平与颅内症状斑块中的易损特征独立相关,包括 IPH 和表面不规则。此外,本研究显示颅内症状性斑块的易损负荷随着 Hcy 水平的提高而增加。以上结果证明 Hcy 可能在颅内症状性斑块的易损性中发挥作用,特别是与斑块内的易损性特征有关。

MRI 上颅内动脉斑块 T1 高信号提示 IPH,与冠状动脉和颈动脉斑块表现一致^[19-20]。血红蛋白溶解产生的高铁血红蛋白被认为是 T1 高信号的原因^[21]。研究^[22]显示高浓度 Hcy 可削弱血管内皮细胞生物活性,增强氧化应激,加速低密度脂蛋白的氧化,增加泡沫细胞的形成,改变斑块内未成熟新生血管壁的弹性,导致 IPH 的发生。IPH 由功能不全的

新生血管破裂发展而来,导致血栓性脂质核心的形成,被认为与动脉粥样硬化斑块的进展和破裂密切相关^[23-24]。此外,本研究资料提示斑块表面不规则在 HHcy 水平的患者中更为常见,并且在调整斑块测量和临床混杂因素模型中达到边际显著性。斑块表面不规则,如溃疡和破裂,与不稳定的斑块行为有关^[25]。HHcy 患者斑块表面不规则和 IPH 的高发可能是斑块边缘破裂,HHcy 介导的氧化应激触发了血小板活化,从而增加了表面血栓形成的风险^[26]。在急性冠状动脉综合征中,HHcy 水平可能通过增加动脉粥样硬化血栓形成的可能性而增加心血管风险^[27]。本研究结果表明,血清 Hcy 异常升高可能导致颅内动脉发生类似的病理过程。Lu 等^[28]研究显示 HHcy 水平与颅内斑块强强化有关。然而,本研究显示不同 Hcy 水平的患者颅内斑块强化分级的患病率没有显著差异。这种不一致可能是由于两方面的原因:①纳入的患者不一致, Lu 等^[28]研究对象是有症状和无症状的颅内动脉狭窄患者,而本研究的纳入对象是有症状的缺血性卒中或 TIA 患者,颅内斑块强化与缺血性症状密切相关,在本研究对象中,斑块强化的总体患病率很高;②评估的动脉不一致, Lu 等^[28]研究评估了大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)和基底动脉(basilar artery, BA)这两条动脉,而本研究评估的颅内动脉不仅包括 MCA 和 BA,还包括椎动脉 V4 段、颈内动脉 C7 段的斑块,斑块特征的患病率可能因位置而异。

当将血清 Hcy 水平作为一个连续变量进行评估时,结果显示随着 Hcy 浓度的增加,颅内斑块易损性特征的共存也即斑块易损负荷增加。有多个易损成分的斑块破裂的风险更高^[29]。Yang 等^[30]认为血清 Hcy 水平升高会增加颈动脉斑块不稳定的风险。本研究结果与其一致,并将这种关联扩展到颅内斑块,表明血清 Hcy 在颅内斑块易损风险中起作用。

本研究的优势包括使用高分辨血管壁 MRI,这使得评估多种斑块特征成为可能,包括狭窄率和斑块 NWI% 等指标,测量指标可能会影响斑块的易损性特征^[31-32]。在本研究的多元回归模型中,考虑了这些测量指标对易损特征的影响。另一个优点是对斑块易损负荷的分析,即斑块内易损特征的共存,这使本研究更深入地了解斑块易损的本质。

本研究也存在一定的局限性。首先,本组数据仅考虑了常规实验室数据,未包括维生素 B6、B9 和

B12 的测量,以及患者饮食习惯的信息(如咖啡和酒精摄入量)。因此,其对血浆 Hcy 水平与颅内斑块易损特征的关联的潜在影响尚未被探索。第二,这是一项样本量较小的单中心观察性研究,需要进一步开展前瞻性纵向研究,以探讨 Hcy 与已知动脉粥样硬化斑块特征之间的因果关系;另外,在相同易损负荷下,不同易损斑块表型与 Hcy 之间的关系尚未得到充分讨论。最后,本研究对象仅包括来自中国人群的患者,研究显示中国人群颅内动脉粥样硬化性狭窄的患病率较高。因此,本研究的显示需要在其他种族群体中进行验证。

综上所述,本研究显示 Hcy 水平升高与缺血性患者颅内斑块易损特征(包括 IPH 和表面不规则)独立相关,并可能在颅内斑块易损负荷中发挥作用。有必要进一步研究 Hcy 调节在预防缺血性疾病患者颅内斑块破裂中的作用。

[参考文献]

- [1] Almer G, Opriessnig P, Wolinski H, et al. Deficiency of B vitamins leads to cholesterol-independent atherogenic transformation of the aorta[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 154:113640.
- [2] Li WL, Sang H, Xu X, et al. The correlation study on homocysteine, blood lipids and blood glucose levels in patients with cerebral infarction[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(5): 5659—5664.
- [3] Lee HN, Ryu CW, Yun SJ. Vessel-wall magnetic resonance imaging of intracranial atherosclerotic plaque and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Neurol*, 2018, 9:1032.
- [4] Wu F, Song H, Ma Q, et al. Hyperintense plaque on intracranial vessel wall magnetic resonance imaging as a predictor of artery-to-artery embolic infarction[J]. *Stroke*, 2018, 49(4):905—911.
- [5] Mandell D, Mossa-Basha M, Qiao Y, et al. Intracranial vessel wall MRI: principles and expert consensus recommendations of the American society of neuroradiology[J]. *AJNR*, 2017, 38(2):218—229.
- [6] Qiao Y, Zeiler SR, Mirbagheri S, et al. Intracranial plaque enhancement in patients with cerebrovascular events on high-spatial-resolution MR images[J]. *Radiology*, 2014, 271(2): 534—542.
- [7] Zhang D, Chen Y, Chen H, et al. A high-resolution mri study of relationship between remodeling patterns and ischemic stroke in patients with atherosclerotic middle cerebral artery stenosis[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9:140.
- [8] Qiao Y, Etesami M, Malhotra S, et al. Identification of intraplaque hemorrhage on MR angiography images: a comparison of contrast-enhanced mask and time-of-flight techniques[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32(3):454—459.
- [9] Ji Y, Song B, Xu Y, et al. Prognostic significance of homocysteine levels in acute ischemic stroke: A prospective cohort study[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2015, 12(4):334—340.
- [10] Wang Y, Zhao X, Liu L, et al. Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China: the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study[J]. *Stroke*, 2014, 45(3):663—669.
- [11] Yang W, Wong K, Chen X, et al. Intracranial atherosclerosis: from microscopy to high-resolution magnetic resonance imaging[J]. *J Stroke*, 2017, 19(3):249—260.
- [12] Zhang N, Zhu L, Wu X, et al. The regulation of Ero1-alpha in homocysteine-induced macrophage apoptosis and vulnerable plaque formation in atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2021, 334:39—47.
- [13] Stühlinger M, Tsao P, Her J, et al. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine[J]. *Circulation*, 2001, 104(21):2569—2575.
- [14] Yurekli UF, Tunc Z. Correlation between Vitamin D, homocysteine and brain-derived neurotrophic factor levels in patients with ischemic stroke[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(21):8004—8010.
- [15] Harris S, Rasyid A, Kurniawan M, et al. Association of high blood homocysteine and risk of increased severity of ischemic stroke events[J]. *Int J Angiol*, 2019, 28(1):34—38.
- [16] Jeon SB, Kang, DW, Kim, JS, et al. Homocysteine, small-vessel disease, and atherosclerosis: an MRI study of 825 stroke patients[J]. *Neurology*, 2014, 83(8):695—701.
- [17] Wu W, Guan Y, Xu K, et al. Plasma homocysteine levels predict the risk of acute cerebral infarction in patients with carotid artery lesions [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(4):2510—2517.
- [18] Kim J, Park K, Shin D, et al. Relation of serum homocysteine levels to cerebral artery calcification and atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 254:200—204.
- [19] Saba L, Saam T, Jäger H, et al. Imaging biomarkers of vulnerable carotid plaques for stroke risk prediction and their potential clinical implications[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(6):559—572.
- [20] Matsumoto K, Ehara S, Hasegawa T, et al. A case of a lesion containing an intracoronary thrombus detected as hyperintense plaque on T1-weighted cardiovascular magnetic resonance in a patient with silent myocardial ischemia[J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2013, 15(1):50.
- [21] Ota H, Yarnykh VL, Ferguson MS, et al. Carotid intraplaque hemorrhage imaging at 3.0-T MR imaging: comparison of the diagnostic performance of three T1-weighted sequences[J]. *Radiology*, 2010, 254(2):551—563.
- [22] McCully KS. Homocysteine and the pathogenesis of

- atherosclerosis[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2015, 8(2): 211–219.
- [23] Qiao Y, Etesami M, Astor BC, et al. Carotid plaque neovascularization and hemorrhage detected by MR imaging are associated with recent cerebrovascular ischemic events[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012, 33(4): 755–760.
- [24] Alkhalil M, Choudhury RJJ. Intraplaque hemorrhage as a marker of stroke risk[J]. *Jacc-Cardiovasc Imag*, 2020, 13: 407–409.
- [25] Chung GH, Kwak HS, Hwang SB, et al. High resolution MR imaging in patients with symptomatic middle cerebral artery stenosis[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(12): 4069–4074.
- [26] Caris MG, Kuipers RS, Kiestra BE, et al. Nitrous oxide abuse leading to extreme homocysteine levels and thrombosis in young adults: a case series[J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(2): 276–283.
- [27] Nikfardjam M, Graf S, Hornykewycz S, et al. Homocysteine plasma levels in young patients with coronary artery disease: relation to history of acute myocardial infarction and anatomical extent of disease[J]. *Thromb Res*, 2001, 103: 35–39.
- [28] Lu Ss, Xie J, Su CQ, et al. Plasma homocysteine levels and intracranial plaque characteristics: association and clinical relevance in ischemic stroke[J]. *BMC Neurology*, 2018, 18(1): 200.
- [29] van Dam-Nolen DHK, van Egmond NCM, Dilba K, et al. Sex differences in plaque composition and morphology among symptomatic patients with mild-to-moderate carotid artery stenosis[J]. *Stroke*, 2022, 53(2): 370–378.
- [30] Yang X, Zhou Y, Liu C, et al. Homocysteine and carotid plaque stability: a cross-sectional study in Chinese adults[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94935.
- [31] Zhao X, Underhill HR, Zhao Q, et al. Discriminating carotid atherosclerotic lesion severity by luminal stenosis and plaque burden: a comparison utilizing high-resolution magnetic resonance imaging at 3.0 Tesla[J]. *Stroke*, 2011, 42(2): 347–353.
- [32] Feng C, Hua T, Xu Y, et al. Arterial remodeling of basilar atherosclerosis in isolated pontine infarction[J]. *Neurol Sci*, 2015, 36(4): 547–551.

(本文编辑:何祯)