

急性缺血性中風病患血漿同半胱胺酸 與營養因子之相關性探討

黃士懿 陳晉誼¹ 邱弘毅² 翁百昱¹ 劉佩映 劉啓宗^{1*}

The Relationship of Plasma Homocysteine and Nutrition Factors in Acute Stroke Patients

Shih-Yi Huang, Chin-I Chen¹, Hung-Yi Chiou², Pai-Yu Weng¹,
Pei-Yang Liu, and Chi-Tzong Hong^{1*}

Graduate Institute of Nutrition and Health Sciences,

¹ Department of Neurology, Wan-Fang Hospital,

² School of Public Health, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan, ROC

(Received: May 14, 2002. Accepted: August 27, 2002)

ABSTRACT The incidence and prevalence of cardiovascular and cerebrovascular diseases have increased in Taiwan. In recent years, epidemiological and clinical studies have found that higher plasma homocysteine (Hcy) and lower plasma vitamin B₁₂, folic acid, and vitamin B₆ represent independent risk factors for atherosclerotic vascular disease. Consequently, nutrition status is highly correlated with the occurrence of atherosclerotic vascular disease. The specific aim of this study was to elucidate the association of nutrition status, plasma homocysteine, and vitamins, with the risk of carotid atherosclerosis among elderly people. In total, 155 inpatients from Wang-Fang hospital and 153 age and sex-matched healthy community dwelling controls aged from 45 to 80 years were recruited as study subjects. Fasting venous blood from all subjects was examined for basic biochemical parameters including glucose, total protein, globulin, albumin, creatinine, AST, and ALT in serum. The lipid profile including total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and triglyceride was also examined. Plasma Hcy, vitamin B₁₂, folic acid, and vitamin B₆ were determined. Carotid intimal-media wall thickness (IMT), a marker of atherosclerosis, was also evaluated in all. There were no significant differences in plasma homocysteine levels between patients and healthy controls. A significant inverse correlation between plasma vitamin B₁₂ and homocysteine was observed. In addition, the level of plasma vitamin B₁₂ of patients was higher than that of healthy controls.

Keywords: acute ischemic stroke, homocysteine, vitamin B₁₂, folic acid, vitamin B₆

* To whom correspondence should be addressed.



前　　言

根據九十年度衛生署公告之國人十大死亡原因，國人因腦血管疾病死亡者排名第三位；但若依年齡別分析國人身故於腦血管疾病者，其排名（壯年人口 [25~44 歲] 為第六位，中年人口 [45~64 歲] 為第三位，至老年人口 [65 歲以上] 為第二位）也可看出腦血管病變逐漸成為我國成年人主要死亡原因⁽¹⁾。有關國人腦血管疾病之發生情形，腦血管疾病是僅次於癌症的死亡殺手。相較於心臟疾病，歐美國家之死亡率雖遠高於我國，但依腦血管疾病標準化死亡率之計算⁽²⁾，我國為 51.8%，較日本 44.5%、美國 28.4% 均來得高，可見國人在血管病變上可能與歐美國家有不同的致病原因。根據 SCAN (The Stroke and Cerebral Atherosclerosis Study of National Taiwan University Hospital) 的研究中指出，臨床上急性中風以急性缺血性中風 (Ischemic stroke) 的病患居多，約佔了急性中風患者的 70%⁽³⁾。缺血性中風主要是因為血管壁的增厚與栓塞 (embolism) 造成腦部暫時性缺血。在缺血性中風之臨床評估，除了直接以頸動脈超音波的方式，測量主頸動脈、內頸動脈與外頸動脈之血管栓塞與硬化情形外，近二十年來無論在流行病學或臨床研究均發現^(4,5)，血漿中同半胱胺酸 (homocysteine, Hcy) 濃度，不論在周邊血管、冠狀動脈與腦血管粥狀硬化中均是一個重要獨立危險因子。除了個體基因缺陷所造成的遺傳病變（例如：methyltetrahydrofolate reductase [MTHFR]、cystathione β-synthase [CBS] 與 methionine synthetase [MS] 的基因缺陷）、疾病的影響（高血壓、糖尿病、腎衰竭、惡性腫瘤等）、藥物的作用、性別和年齡等會改變血漿中同半胱胺酸濃度外，近年來在前瞻性的研究^(6~9)均指出，若干維生素、血漿中同半胱胺酸濃度 (total homocysteine, tHcy) 與血管疾病均具有密切之相關性。

在 1993~1996 之國民營養健康狀況變遷調查結果⁽¹⁰⁾顯示，65 歲以上之老年男性有缺乏葉酸的情形，中風的機率也較其他年齡層為高。過去多數針對非臨床族群之研究中，均以頸動脈狹窄 (carotids artery stenosis) 的程度來評估動脈粥狀硬化的程度^(11~13)，然而動脈狹窄往往是在動脈粥狀硬化較晚

期的表現，若能以疾病之早期形成的動脈粥狀硬化斑塊 (atherosclerotic plaque) 加以評估，則是較佳的指標。因此近年來的研究者多以測量 intimal-medial thickness (IMT) 值做為評估動脈粥狀硬化的指標，以進行腦中風疾病評估的研究⁽¹⁴⁾。因此本研究針對急性缺血性中風之 45~80 歲病患其血漿中同半胱胺酸濃度與營養因子，特別是維生素 B₁₂、葉酸和 B₆ 濃度加以探討；並以動脈粥狀硬化情形的嚴重度 (IMT) 做為評估指標，藉以了解於急性缺血性中風患者當時之血漿中同半胱胺酸濃度、營養因子（維生素 B₁₂、葉酸、維生素 B₆ 和蛋白質）與血管病變之相關性。

研究設計與方法

一、研究對象

於民國八十八年九月一日至民國八十九年三月三十一日期間，155 位萬芳醫院神經內、外科因急性缺血性中風住院者，入院時進行頸動脈超音波掃瞄，經由 2 位神經專科醫師閱讀掃瞄結果以確定診斷其有動脈粥狀硬化者，進入本研究，為病例組。確定病例組之後，自台北市文山區 40 歲以上居民中，於神經內、外科門診中招募無心血管相關疾病者或自願參加者為對照組，已有二個月未使用維生素補充劑，同時接受頸動脈超音波檢查與基本生化分析，並進行基本資料建立，共計 153 名，即為本研究之對照組。

二、基本生化分析與頸動脈血管檢查

血液檢體的採集與基本生化分析則依不同組別進行，病例組取其入院後 72 小時內之禁食血液，對照組取其早晨禁食 8 小時之血液。分別取受試者之靜脈血液，其中 8 mL 之血液置於含有 EDTA 之採血管中，保存於 4°C 下，並於 30 分鐘之內於 4°C、3000 rpm 下離心 10 分鐘，取得血漿以 2 mL 之褐色玻璃小瓶分裝，置於 -30°C 的低溫下貯存，待至維生素 B₆ [pyridoxal 5'-phosphate; PLP]、B₁₂、葉酸與同半胱胺酸分析使用。另取 4 mL 之血液，靜置於室溫 30 分鐘後並於前述離心條件下，取得血清 2 mL，再以自動分析儀分析血液之基本生化值（血糖、總蛋白、白蛋白、肌酐酸、AST、ALT）與血脂質（總膽固醇 [TC]、高密度脂蛋白膽固醇

[HDL-C]、低密度脂蛋白膽固醇 [LDL-C]、三酸甘油酯 [TG])。頸動脈血管之 IMT 值 (carotid intimal-media wall thickness) 與其血斑值 (plaque score; PS) 採頸外腦血管超音波檢查法測得，IMT 值為主頸動脈下 2 公分處之血管壁厚度。血斑值則是計算主頸動脈、內頸動脈、外頸動脈之血斑值總和。

三、血漿維生素與同半胱胺酸濃度分析

以放射性免疫法 (radioimmunoassay; RIA) 測定血漿維生素 B₁₂ 及葉酸濃度。血漿中維生素 B₆ 濃度，以高液相色層分析儀分析，並以紫外光檢出器於 254 nm 波長下偵測維生素 B₆ 之螢光強度，再以檢量線求得樣本之實際濃度。血漿中同半胱胺酸濃度的測定方法則以高液相色層分析儀分析，根據 Durand⁽⁹⁾ 等人之方法，加以修改後，並以螢光檢出器 (激發光 385 nm 與放射光 515 nm) 下偵測同半胱胺酸與螢光劑 (SBD-F; ammonium 7-fluorobenzo-2-oxa-1,3-diazole-4-sulfonate) 化合物之螢光強度，再由檢量線求得樣本之實際濃度。

四、各項生化值之界定標準

本研究中各項生化值之界定標準如下：正常禁食血糖值定為 70~110 mg/mL，低血糖 (< 70 mg/mL)，高血糖 (> 110 mg/mL)。肌酐酸濃度為 0.6~1.3 mg/mL。總蛋白質為 6.4~8.2 g/mL，球蛋白為 2.3~5.0 g/mL，白蛋白則為 3.4~5.0 g/mL。肝功能中 AST 為 5~30 U/L，ALT 則為 5~35 U/L。在血脂質方面，總膽固醇含量正常值為 140~240 mg/mL；三酸甘油酯則為 30~200 mg/mL；高密度脂蛋白膽固醇濃度為 > 35 mg/mL 為正常值，低密度脂蛋白膽固醇以 < 150 mg/mL 為正常值。在血漿中維生素濃度方面，維生素 B₁₂ 之正常值為 > 200 pg/mL，葉酸之正常值為 > 3 ng/mL，維生素 B₆ 則為正常值 > 15 ng/mL。同半胱胺酸濃度界定值，則依照美國心臟學會的建議值⁽¹⁵⁾，將個案血清同半胱胺酸濃度分成正常 (normal; 5~15 μmol/L) 及輕微 (moderate; 16~30 μmol/L)、中等 (intermediate; 31~100 μmol/L) 與嚴重 (severe; > 100 μmol/L) 等四級，結果中並無受試者為中等與嚴重之高同半胱胺酸組，因此之後的分組僅以正常組與異常組 (既輕微同半胱胺酸過高者表示)。

五、統計分析

統計分析係利用 ANOVA 分析數據，再以 Duncan's multiple range test 進行組間差異分析。並且利用邏輯式複迴歸法，在調整年齡、性別、抽煙、飲酒後，分析相關危險因子與急性缺血性中風之相關性。以 Spearman rank correlation 分析維生素 B 群與 tHcy 間的相關情形。以 One-way ANOVA 比較病例組與對照組之維生素 B₁₂、維生素 B₆ 與葉酸攝取量高低組與血漿中維生素 B 群、同半胱胺酸濃度之差異，當 $p < 0.05$ 表示具有統計上差異。

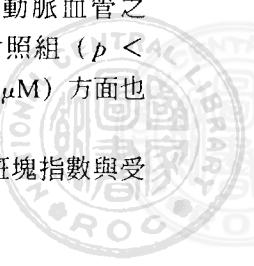
結 果

本研究結果發現在受試者基本生化值方面 (表一)，在血漿白蛋白濃度方面，控制組顯著大於病例組 ($p < 0.05$)，在血漿三酸甘油酯濃度方面，女性病例組顯著高於女性對照組 ($p < 0.05$)，在血漿總膽固醇濃度方面，兩組皆以女性高於男性 ($p < 0.05$)，而在高密度脂蛋白膽固醇濃度方面，控制組高於病例組 ($p < 0.05$)。在血漿肌酐酸 (creatinine) 濃度方面，女性病例組顯著高於女性對照組 ($p < 0.05$)，在血漿同半胱胺酸濃度方面，個組均無統計上差異，但在血漿維生素 B₁₂ 方面，病例組顯著高於對照組 ($p < 0.05$)，在頸動脈血管之 IMT 值 (carotid intimal-media wall thickness) 與其血斑值 (plaque score; PS) 方面，病例組顯著高於對照組 ($p < 0.05$)。

在受試者血漿中維生素 B₆、B₁₂、葉酸及同半胱胺酸相關分析方面 (表二)，對照組中血漿中葉酸濃度與同半胱胺酸濃度呈負相關 ($p = 0.03$)，對照組、病例組和全部樣本中血漿葉酸濃度與維生素 B₁₂ 濃度呈正相關 ($p < 0.05$)。

若以受試者血漿中同半胱胺酸濃度 15 μM 為切點作區分 (表三)，血漿中低濃度同半胱胺酸濃度 (< 15 μM) 方面，病例組血中維生素 B₁₂ 濃度顯著高於對照組 ($p = 0.01$)，病例組血中葉酸濃度顯著低於對照組 ($p = 0.03$)，左右頸動脈血管之 IMT 值與其血斑值皆是病例組高於對照組 ($p < 0.05$)，而在高同半胱胺酸濃度 ($\geq 15 \mu\text{M}$) 方面也有相似之情形。

在單變異項方面，若以頸動脈之斑塊指數與受



表一 受試者之基本生化數值^{1,2}

Table 1. The biochemical characteristics of subjects

	Control group		Acute ischemic stroke group	
	Male	Female	Male	Female
Number	60	93	91	64
Age (years)	63.5 ± 8.59	59.6 ± 7.35	64.2 ± 11.09	70.6 ± 9.15
Glucose (mg/dL)	111.8 ± 21.3 ^{b,c}	106.0 ± 20.1 ^c	128.4 ± 58.2 ^{a,b}	134.4 ± 63.9 ^a
Total protein (g/dL)	7.2 ± 0.3	7.3 ± 0.4	6.4 ± 0.5	6.5 ± 0.7
Albumin (g/dL)	4.0 ± 0.2 ^a	3.9 ± 0.2 ^a	3.4 ± 0.3 ^b	3.2 ± 0.5 ^a
Triglyceride (mg/dL)	133.6 ± 78.9 ^{a,b}	122.1 ± 64.9 ^b	129.7 ± 55.8 ^{a,b}	169.3 ± 116.3 ^a
Total cholesterol (mg/dL)	185.7 ± 1.90 ^b	204.6 ± 30.0 ^a	171.5 ± 26.0 ^b	203.8 ± 41.4 ^a
LDL-C (mg/dL)	128.5 ± 2.2	134.2 ± 2.4	118.7 ± 3.1	123.5 ± 4.8
HDL-C ³ (mg/dL)	38.5 ± 10.9 ^b	50.9 ± 11.0 ^a	37.2 ± 13.4 ^c	52.6 ± 31.4 ^c
Creatinine (mg/dL)	1.1 ± 0.2 ^{a,b}	0.9 ± 0.2 ^b	1.2 ± 0.3 ^{a,b}	1.4 ± 1.5 ^a
Homocysteine (μmol/L)	15.7 ± 1.90	14.3 ± 1.7	14.5 ± 2.9	12.8 ± 2.5
Vitamin B ₁₂ (pg/mL)	197.9 ± 152.9 ^c	201.5 ± 140.3 ^c	839.6 ± 1259.5 ^a	411.0 ± 419.0 ^b
Folic acid (ng/mL)	3.91 ± 0.10	4.80 ± 3.65	3.37 ± 3.62	3.40 ± 3.53
Vitamin B ₆ (ng/mL)	25.31 ± 1.37	22.64 ± 1.93	22.55 ± 1.40	23.92 ± 1.82
IMT ³ (mm)	0.8 ± 0.3 ^c	0.8 ± 0.2 ^c	1.4 ± 0.4 ^a	1.2 ± 0.3 ^b
Plaque scores	1.83 ± 0.64	1.1 ± 2.0	3.78 ± 3.81	4.42 ± 3.55

¹ Data are given as mean ± SD unless otherwise specified.² Means in rows with different superscript letters are statistically significantly different ($p < 0.05$) by Duncan's multiple range test.³ HDL-C indicates high density lipoprotein cholesterol, and IMT indicates carotid intimal-media wall thickness.表二 受試者血漿中維生素 B₆、B₁₂、葉酸及同半胱氨酸相關分析¹Table 2. The variance analysis among plasma homocysteine, vitamin B₁₂, vitamin B₆ and folic acid in subjects¹

		Homocysteine	Vitamin B ₆	Vitamin B ₁₂	Folic acid
Control group	Homocysteine	—	-0.06 (0.43)	-0.05 (0.58)	-0.17 (0.03)
	Vitamin B ₆	—	—	-0.10 (0.20)	-0.06 (0.47)
	Vitamin B ₁₂	—	—	—	-0.44 (0.0001)
	Folic acid	—	—	—	—
Acute ischemic stroke group	Homocysteine	—	0.13 (0.12)	-0.10 (0.20)	-0.07 (0.38)
	Vitamin B ₆	—	—	-0.08 (0.30)	-0.04 (0.66)
	Vitamin B ₁₂	—	—	—	-0.24 (0.002)
	Folic acid	—	—	—	—
All subjects	Homocysteine	—	0.04 (0.46)	-0.11 (0.06)	-0.02 (0.69)
	Vitamin B ₆	—	—	-0.08 (0.17)	-0.01 (0.83)
	Vitamin B ₁₂	—	—	—	-0.44 (0.0001)
	Folic acid	—	—	—	—

¹ Values in parentheses indicate p value.

表三 受試者血漿中同半胱氨酸濃度與維生素濃度與 IMT 值、血斑值之差異¹Table 3. The difference among plasma homocysteine, vitamins levels, IMT values and plaques scores in subjects¹

	Control group		Patient group		<i>p</i> value ²	
	Homocysteine concentration (Hcy, Mean ± SEM)					
	<15 μmol/L	≥15 μmol/L	<15 μmol/L	≥15 μmol/L		
Vitamin B ₁₂ (pg/mL)	197.3 ± 12.2 ^c	203.0 ± 24.6 ^c	381.6 ± 44.2 ^{ab}	308.1 ± 82.3 ^b	0.01	
Folic acid (ng/mL)	05.15 ± 0.36 ^a	004.04 ± 0.51 ^{ab}	3.78 ± 0.31 ^b	02.92 ± 0.57 ^b	0.03	
Vitamin B ₆ (ng/mL)	24.99 ± 2.01 ^a	22.27 ± 2.28	22.25 ± 1.71	23.17 ± 2.50 ^b	0.71	
Right CCA IMT (mm)	0.73 ± 0.02 ^b	0.73 ± 0.02 ^b	1.15 ± 0.04 ^c	0.98 ± 0.05 ^a	0.00	
Left CCA IMT (mm)	0.73 ± 0.02 ^c	0.75 ± 0.02 ^c	1.17 ± 0.03 ^a	0.99 ± 0.06 ^b	0.00	
Right plaque score	1.18 ± 0.19 ^b	0.98 ± 0.24 ^b	4.19 ± 0.37 ^a	3.38 ± 0.53 ^a	0.00	
Left plaque score	1.06 ± 0.19 ^b	0.78 ± 0.22 ^b	4.34 ± 0.36 ^a	3.50 ± 0.68 ^a	0.00	

¹ Data are given as mean ± SD unless otherwise specified.² Means in rows with different superscript letters are significantly different (*p* < 0.05).表四 斑塊指數與血中維生素 B₆、B₁₂、葉酸及同半胱氨酸含量的相關危險因子分析Table 4. The OR among the plaque scores, plasma vitamin B₁₂, B₆, folic acid and homocysteine levels

Variable	0	≥1	OR ¹	(95% C.I.)
	N (%)	N (%)		
Vitamin B ₆	≤15 ng/mL	20 (46.51)	43 (39.09)	1.0
	>15 ng/mL	23 (53.49)	67 (60.91)	1.3 (0.67-2.76)
Vitamin B ₁₂	≤200 pg/mL	36 (37.11)	27 (49.09)	1.0
	>200 pg/mL	61 (62.89)	28 (50.91)	0.61 (0.31-1.20)
Folic acid	≤3 ng/mL	17 (27.87)	46 (50.55)	1.0
	>3 ng/mL	44 (72.13)	45 (49.45)	0.38 ^{**} (0.19-0.76)
Homocysteine	<15 μmole/L	39 (38.24)	24 (47.06)	1.0
	≥15 μmole/L	63 (61.76)	27 (52.94)	0.70 (0.35-1.37)

¹ The symbol “**” indicates significant difference at *p* < 0.01 between the two groups.表五 頸動脈粥狀硬化與血中維生素 B₆、B₁₂、葉酸及同半胱氨酸含量的相關危險因子分析Table 5. The OR among atherosclerosis, plasma vitamin B₁₂, vitamin B₆, folic acid and homocysteine levels

Variable	Control group	Patient group	OR ¹	(95% C.I.)
	N (%)	N (%)		
Vitamin B ₆	≤15 ng/mL	43 (42.16)	110 (53.40)	1.0
	>15 ng/mL	59 (57.84)	96 (46.60)	0.64 (0.39-1.03)
Vitamin B ₁₂	≤200 pg/mL	97 (55.75)	55 (41.35)	1.0
	>200 pg/mL	77 (44.25)	78 (58.65)	1.79 ^{**} (1.13-2.82)
Folic acid	≤3 ng/mL	61 (39.35)	91 (59.87)	1.0
	>3 ng/mL	94 (60.65)	61 (40.13)	0.44 (0.28-0.69)
Homocysteine	<15 μmole/L	51 (55.43)	102 (47.12)	1.0
	≥15 μmole/L	41 (44.57)	114 (52.78)	0.72 (0.44-1.17)

¹ The symbol “**” indicates significant difference at *p* < 0.01 between the two groups.試者葉酸、維生素 B₆、B₁₂ 濃度比較發現（表四），當葉酸濃度大於 3 ng/mL 時，其 OR 值為 0.38(0.19 ~ 0.76, CI 95%) 具有統計差異 (*p* < 0.05)，而維生素 B₆、B₁₂ 則無明顯差異。在表五中，

篩檢正常個體和因神經血管病變住院者，檢驗其上述生化數值發現，若分別以維生素 B₆ (15 ng/mL)、維生素 B₁₂ (200 pg/mL) 和葉酸 (3 ng/mL) 之臨界值為基準，則發現高於臨界值時，維生素 B₆、葉酸與同半胱胺酸值與頸動脈粥狀硬化其 OR 值分別為 0.64 (0.39~1.03)、0.44 (0.28~0.69) 和 0.72 (0.44~1.17)。

討 論

一、受試者血漿同半胱胺酸濃度與蛋白質、血脂質之比較

本研究發現，病例組之血漿中 Hcy 濃度較對照組低，但並無統計上的差異 ($p < 0.187$)，和許多研究結果不同。在 McCully 的研究報告中指出，一般的族群中，有 5~7% 的人其血漿中 Hcy 濃度有較高的情形⁽¹⁶⁾，而流行病學研究也發現血漿中 Hcy 濃度與心血管疾病的相關性；Graham 等人的病例對照研究中⁽¹⁷⁾亦指出，患有腦管病變者，其禁食之血漿 Hcy 濃度 $11.11 \mu\text{mol/L}$ 較對照組 $9.73 \mu\text{mol/L}$ 高 ($p < 0.001$)，在進食血漿中 Hcy 濃度則為 $36.59 \mu\text{mol/L}$ 也較對照組 $30.32 \mu\text{mol/L}$ 高 ($p < 0.001$)。Coull 等人亦指出⁽¹⁸⁾，於不同病因的中風病人（急性中風或缺血性中風等），高血漿 Hcy 濃度是一個獨立的危險因子，有 30% 的病例組其血漿中 Hcy 濃度顯著高於對照組 ($p < 0.0001$)。雖然有許多的研究顯示，心血管疾病患者，其血漿中 Hcy 濃度高於健康者，但亦有研究指出，於急性期之中風患者，由於其營養狀況欠佳，造成血總蛋白質下降、白蛋白下降，因此，在中風之急性期所得之 Hcy 濃度可能產生相對偏低的情形⁽⁵⁾，血漿中 Hcy 可能反應此時的營養狀況而下降。在對素食者血中 Hcy 及胺基酸濃度之研究也指出，素食者血漿之 alanine、hydroxyproline、valine、isoleucine、leucine 與 lysine 濃度有偏低的現象 ($p < 0.05$)⁽¹⁹⁾。本研究中，病例組之總蛋白質與白蛋白濃度均較對照組低 ($p < 0.001$)，因此推測本研究之血漿中 Hcy 濃度可能是反應此時身體之蛋白質情形，而非與 methionine 代謝相關之機制反應。針對此種現象 Coull 曾建議，在中風患者之復原期，其血漿中 Hcy 濃度才能真正反應其所造成心血管疾病之能力⁽¹⁸⁾。在本研究中，對照組其血漿中同半胱胺酸濃度略高

於病例組亦高於一般文獻報告，推測可能有以下原因：(1)受試者多來自於文山區居民且年紀較長；(2)受試者女性較多；(3)檢驗技術的熟練度等均可能是影響同半胱胺酸濃度的原因。至於個案動脈粥狀硬化程度是否藉由血液中同半胱胺酸濃度增加因而增加血管壁厚度亦或是增加凝血素 (thromboxanes; TXBs) 的活性⁽⁷⁾，其原因並不清楚，若再加上急性期病患之營養狀況不佳所產生的生理代謝異常，則需要更嚴謹的研究加以釐清。

本研究中，病例組之三酸甘油酯濃度較對照組高，但在血液中之膽固醇濃度，不論在高密度脂蛋白膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、總膽固醇濃度上均較對照組來得低。可見於病例組其飲食攝取之油脂量可能較高，但對於高膽固醇食物的攝取量較低。在一個低膽固醇飲食與動脈粥狀硬化研究中，給與高於 33.9% 之脂肪飲食較給與低於 23% 脂肪飲食組之相關危險性高出 12.3 倍⁽²⁰⁾，可見飲食中脂肪量也是一重要的影響因子。

二、同半胱胺酸與其代謝相關維生素之相關性

由代謝 Hcy 相關之維生素血液生化數據（表一）發現，維生素 B₁₂ 於病例組有較高的情形，維生素 B₆ 兩組間無差異，葉酸則較對照組低 ($p < 0.003$)。國內洪健榮等人⁽¹⁹⁾在針對素食者血中 Hcy 及胺基酸濃度之研究中則指出，素食組之血漿中 Hcy 濃度高於雜食組 ($p < 0.0001$)，在其他相關的營養素中，素食組之血漿中葉酸濃度也有較高的情形 ($p < 0.05$)，而血漿中維生素 B₁₂ 在兩組間反而沒有統計上的差異。在 Graham 等人的研究中則指出，腦血管患者之血液中維生素 B₁₂ 較對照組高，但無統計上的差異 (243.47 pM vs. 234.62 pM ; $p < 0.80$)；在維生素 B₆ 方面，病例組之濃度則低於對照組 (27.52 nM vs. 31.11 nM ; $p < 0.001$)；病例組之葉酸濃度則與對照組無統計上的差異⁽¹⁷⁾。

若干研究^(21,22)指出維生素 B₁₂ 及葉酸缺乏的病患，其血漿同半胱胺酸濃度大幅增加。根據 Framingham 世代之 1,160 個 67 歲以上老人的調查中發現，同半胱胺酸濃度與飲食及血漿中的葉酸、維生素 B₆、維生素 B₁₂ 等濃度呈負相關，此族群之高同半胱胺酸 ($> 14 \mu\text{mol/L}$) 盛行率為 29.3%，且在葉酸濃度低者其腦血管疾病盛行率最高；而高同半胱胺酸者中有 67% 的個體，肇因於血漿中一種或多種

的維生素 B 濃度偏低所致⁽²³⁾；而其他研究^(24,25)亦指出，血管病變患者血漿中同半胱胺酸過高的原因，可能與代謝同半胱胺酸有關的酵素基因缺陷有關。大多數血漿同半胱胺酸濃度偏高的患者，其飲食中維生素攝取量均有偏低的現象，特別是維生素 B 群⁽²⁵⁾。值得注意的是，這些血漿同半胱胺酸濃度過高的患者在經過適當的補充維生素（尤其是葉酸）之後，其血液中的同半胱胺酸濃度都會明顯下降^(8,26)。在針對美國醫師的研究結果⁽⁸⁾顯示，血漿同半胱胺酸濃度過高者罹患心肌梗塞的危險性，只有血漿同半胱胺酸濃度相對較低者之 1.3 倍 (95% CI = 0.5~3.1)；而 Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) 的世代研究⁽⁷⁾結果亦發現，在調整其他因子後，同半胱胺酸與心臟血管疾病並無明顯相關 (OR = 0.94, 95% CI = 0.56~1.56)。但降低同半胱胺酸濃度之後是否會因而減低心（腦）血管相關病變的發生率或死亡率，相關維生素 (B₆、葉酸和 B₁₂)、同半胱胺酸與心（腦）血管病變的關係，仍有待釐清。由血中維生素 B₆、B₁₂、葉酸和同半胱胺酸之相關性分析（表二）可知，在此研究中病例組中同半胱胺酸和分別與 B₆、B₁₂、葉酸並無顯著相關性，但血液中葉酸和維生素 B₁₂ 却呈現明顯的相關性 ($p < 0.0001$)，如此似乎說明，葉酸和 B₁₂ 在同半胱胺酸代謝中交互作用的必要性 (essentiality of vitamin-vitamin interaction)。在對照組中，上述的現象更為明顯，葉酸和 Hcy 呈現顯著的負相關 ($p < 0.05$)，葉酸和 B₁₂ 則呈現顯著的正相關 ($p < 0.001$)。由本研究結果得知，雖然病例組與對照組血漿中維生素 B 群、葉酸的濃度及同半胱胺酸濃度並未有顯著差異。然而在相關性分析中，對照組維生素 B₆、B₁₂、葉酸與同半胱胺酸間呈負相關，雖未達統計顯著水準，但是已有證據支持，攝食維生素 B 群及葉酸，有助於降低同半胱胺酸的效果。在比較二組差別後，血液中同半胱胺酸或/和葉酸是否可以成為常規生化檢驗時，偵測粥狀斑塊產生的先期指標，尤其是健康體檢中，是一值得深入研究的課題。

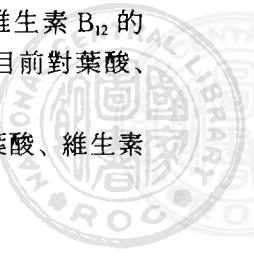
三、頸動脈斑塊指數與維生素 B 之相關性

在腦血管相關的研究上，粥狀硬化的評估，除了直接以頸動脈超音波的方式，測量主頸動脈 (distal common carotid artery) 與內頸動脈 (internal

carotid arteries)、外頸動脈 (external carotid arteries) 與 carotid bulb 之血管厚度與各血管之血斑數 (plaque score)，進而評估頸動脈栓塞與硬化情形。過去的研究中⁽²⁷⁻²⁹⁾評估頸動脈粥狀硬化的標準不盡相同，如：McQuillan 的研究中，其以血管內膜大於 1 mm 為診斷標準，並且其 IMT 值 (the intima-media thickness value) 是將左右兩邊之主頸動脈厚度之平均值⁽²⁷⁾；在 Tineke 等人則採用主頸動脈與 bulb 之近端血管壁與遠端血管壁厚度為標準⁽²⁸⁾；而 Bots 等人的研究中，其 IMT 值是取近端血管壁與遠端血管壁厚度之平均值⁽²⁹⁾。本研究則採取主頸動脈定點測量 IMT 值的方式，於 bulb 下 2 公分處之近端與遠端血管壁較厚者為 IMT 值之測量處，並以 0.8 mm 為判定標準。在血斑值方面，則合計主頸動脈、內頸動脈、外頸動脈與 bulb 處之血斑數之總和。在台灣地區中風的族群中，顱內血管的阻塞之病患人數也不少，若只單純使用頸動脈超音波的方式進行勢必減低篩檢的準確性，因此若能合併使用電腦斷層攝影 (computerized tomography scan) 檢查，或許許多腦血管之動脈粥狀硬化相關疾病有較好的評估。

在本研究中（表三），無論在 IMT 值或是血斑值，於病例組均較對照組來得高 ($p < 0.000$)。若將其分成高 Hcy 組與低 Hcy 組時，發現只有在病例組之 IMT 值上，高 Hcy 組之 IMT 值較低 Hcy 組小 (右總頸動脈 $p < 0.047$; 左總頸動脈 $p < 0.020$)。超音波檢查結果，IMT 值與血斑值在未調整年齡、性別等因子時，其 Hcy 較高組罹患急性中風的危險性較高 (OR = 3.15; 95% CI 1.23~8.80)，但在調整年齡、性別因子後，並未發現其為急性缺血性中風之危險因子，在研究頸動脈血管栓塞與腦血管疾病的研究中，IMT 值並非都與中風有關，其會因中風種類不同，而相關性也就不同。由於周邊血管栓塞、顱內小血管之栓塞也是國人常見的中風原因，因此，若以頸動脈之 IMT 值和血斑值作為中風的單一指標，並不恰當。而僅針對非病例組以斑塊指數的多重變項複迴歸分析顯示 (unpublished data)，葉酸濃度較高者，其罹患頸動脈粥狀硬化的危險性顯著偏低，具有明顯的保護效果；而維生素 B₁₂ 的結果亦類似。此一研究結果足以支持目前對葉酸、維生素 B 群可預防心血管疾病的共識。

若以頸動脈之斑塊指數與受試者葉酸、維生素



B₆、B₁₂濃度比較發現（表四），當葉酸濃度大於 3 ng/mL 時，其 OR 值為 0.38 (0.19 ~ 0.76, CI 95%) 具有統計差異 ($p < 0.05$)，而維生素 B₆、B₁₂ 則無明顯差異。此結果指出受試者血液中的葉酸濃度和粥狀動脈硬化呈現明顯負相關。在本研究中（表五），篩檢對照組和病例組，上述生化數值發現，若分別以維生素 B₆ (15 ng/mL)、維生素 B₁₂ (200 pg/mL) 和葉酸 (3 ng/mL) 之臨界值為基準，則發現高於臨界值時，維生素 B₆、葉酸與同半胱胺酸值與頸動脈粥狀硬化其 OR 值分別為 0.64 (0.39 ~ 1.03)、0.44 (0.28 ~ 0.69) 和 0.72 (0.44 ~ 1.17)。此一結果與若干研究^(6,22,23)相類似，惟維生素 B₁₂ 和頸動脈粥狀硬化其 OR 值為 1.79 (1.93 ~ 2.82)，且具有統計差異 ($p < 0.01$)。Guttormsen 等學者⁽³⁰⁾曾指出低血漿葉酸濃度與高同半胱胺酸濃度 ($\geq 40 \mu\text{M}$) 及 methyl tetrahydrofolate reductase (MTHFR, C677T) 變異有關，而每日給予 5 mg 葉酸可以降低血液中總同半胱胺酸 (total homocysteine, tHcy) 濃度。由以上的結果推知葉酸攝取量和血中同半胱胺酸的量及頸動脈粥狀硬化的形成是具有相關性的。

急性期病患之營養狀況上，血漿葉酸濃度，在急性期之急性缺血性中風患者血漿中 Hcy 濃度與葉酸均較對照組低，與預期結果並不一致，推論於急性中風患者之營養狀況較不穩定，而此時的葉酸消耗並非全部利用於 Hcy 之代謝。若能進一步評估尿液中葉酸的代謝產物，以確定急性期之葉酸消耗情形，則可更進一步了解葉酸在此的角色。在本研究中，於急性缺血性中風之急性期所得血漿中 Hcy 濃度較對照組來得低，並無統計上的差異，在調整年齡、性別等因子後，其危險對比值雖為 0.47，亦無統計上的差異。在 Lindgren 等學者的研究⁽⁵⁾中也有相同的結果，而中風之急性期血液中 Hcy 之濃度的降低，可能反應了急性時期血液白蛋白之降低，在復原期 Hcy 濃度則會有上升的情形，此時的 Hcy 濃度才是真正反應身體之營養狀況⁽⁶⁾。另外，血漿中維生素 B₁₂ 濃度於病例組有顯著高於對照組的情形，這可能是服用補充劑或其他原因如：無法轉移甲基團等所造成的差異。本研究最大的限制在無法禁止病例組接受維生素 B 群補充劑治療的措施，這也是病例對照研究普遍的限制；未來如要進一步探討葉酸、維生素 B 群及同半胱胺酸對動脈粥狀硬化的作

用，應以未罹患心血管疾病發病史的族群作為研究對象，才能獲得更精確的結果。

結 論

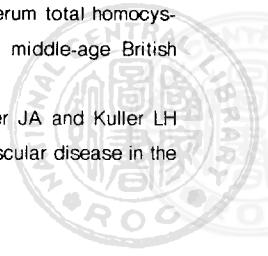
本研究結果發現，病例組在營養狀況上，總蛋白質與白蛋白濃度均較對照組低，但與血漿中 Hcy 濃度並無相關性，而急性期中風患者血液維生素 B 群及同半胱胺酸亦無相關性。急性缺血性中風患者之血漿中維生素 B₁₂ 濃度較高，血漿中維生素 B 群濃度的變化可能與其營養狀態、是否使用藥物治療、補充劑的使用等有關，真正原因尚待釐清。

誌 謝

本研究為行政院衛生署 89 年度科技研究發展計畫 (DOH89-TD-1077) 及台北醫學大學 90 年度種子計劃 (TMU90-Y05-A131) 成果之一部份，承蒙補助，特此致謝。

參考文獻

- Hung TP (1993) Cerebrovascular disease in the Taiwan Area: past, present and future. J Formos Med Assoc 92:S103-11.
- Yip PK, Jeng JS, Ng SK, Chang YC, Lee TK and Huang ZS. (1997) The stroke and cerebral atherosclerosis study of national Taiwan university hospital (SCAN): background and methodology. Acta Neurol Taiwan 6:300-308.
- Jeng JS, Huang ZS, Chang YC, Ng SK, Lee TK and Chen RC (1998) Misdiagnosis of acute cerebrovascular disease: experience from a hospital-based stroke registry in Taiwan (SCAN-V). Acta Neurol Taiwan 7:185-192.
- Langille DB, Joffres MR, MacPherson KM, Andreou P, Kirkland SA and MacLean DR (1999) Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in Canadians 55 to 74 years of age: results from the Canadian Heart Health Surveys, 1986-1992. CMAJ 161:S3-S9.
- Lindgren A, Brattstrom L, Norrving B, Hultberg B, Andersson A and Johansson BB (1995) Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases after stroke. Stroke 26:795-800.
- Perry J, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM and Shaper AG (1995) Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-age British men. Lancet 346:1395-1398.
- Evans RW, Shaten BJ, Hempel JD, Cutler JA and Kuller LH (1997) Homocysteine and risk of cardiovascular disease in the



- Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 1947-1953.
8. Chasan-Taber KL, Selhub J, Rosenberg IH, Malinow MR, Terry P, Tishler PV, Willett W, Hennekens CH and Stampfer MJ (1996) A prospective study of folate and vitamin B₆ and risk of myocardial infarction in US physicians. *J Am Coll Nutr* 15: 136-143.
 9. Durand P, Fortin LJ, Lussier-Cacan S, Davignon J and Blache D (1996) Hyperhomocysteinemia induced by folic acid deficiency and methionine load-applications of modified HPLC method. *Clini Chim Acta* 252: 83-93.
 10. 國民營養現況 (1998) 1993-1996 國民營養健康狀況變遷調查結果。行政院衛生署。pp 201-211; pp 225-236.
 11. Gostomzyk JG, Heller WD, Gerhardt P, Lee PN and Keil U (1988) B-scan ultrasound examination of the carotid arteries within a representative population (MONICA Project Augsburg). *Klin Wochenschr.* 66 (S11): 58-65.
 12. Langsfeld M and Lusby RJ (1988) The spectrum of carotid artery disease in asymptomatic patients. *J Cardiovas Surg* 29: 687-691.
 13. Ramsey DE, Miles RD, Lambeth A and Sumner DS (1987) Prevalence of extracranial carotid disease: a study of asymptomatic population with noninvasive techniques. *J Vasc Surg* 5: 584-588.
 14. Solonen R and Salonen JT (1991) Carotid atherosclerosis in relation to systolic and diastolic blood pressure: Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Ann Med* 23: 23-27.
 15. Duell PB and Malinow MR (1997) Homocysteine: an important risk factor for atherosclerotic vascular disease. *Curr Opin Lipidol* 8: 28-34.
 16. McCully KS (1996) Homocysteine and vascular disease. *Natl Med* 2: 386-389.
 17. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GH, Sheahan RG, Israelsson B, Uiterwaal CS, Meleady R, McMaster D, Verhoeof P, Witteman J, Rubba P, Bellet H, Wautrecht JC, de Valk HW, Sales Luis AC, Parrot-Rouland FM, Tan KS, Higgins I, Garcon D and Andria G (1997) Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European concerted action project. *JAMA* 277: 1775-1781.
 18. Coull BM, Malinow R, Beamer N, Sexton G, Nordt F and de Garmo P (1990) Elevated plasma homocysteine concentration as a possible independent risk factor for stroke. *Stroke* 21: 572-576.
 19. Hung CJ, Huang PC, Lu SC, Li YH, Huang HB, Lin BF, Chang SJ and Chou HF (2002) Plasma homocysteine levels in Taiwanese vegetarians are higher than those of omnivores. *J Nutr* 132: 152 - 158.
 20. Blankenhorn DH, Johnson RL, Mack WJ, el Zein HA, Vailas LI (1990) The influence of diet on the appearance of new lesions in human coronary arteries. *JAMA* 263: 1646-1652.
 21. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M and Vollset SE (1997) Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 337: 230-236.
 22. Kang SS, Wong PWK and Norusis M (1987) Homocysteinemia due to folate deficiency. *Metabolism* 36: 458-462.
 23. Malinow MR, Nieto FJ, Szkołko M, Chambliss LE and Bond G (1993) Carotid artery intimal-media wall thickening and plasma homocyst (e) ine in asymptomatic adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 87: 1107-1113.
 24. Brattstrom L, Israellson B, Lindgarde F and Hultberg B (1998) Higher total plasma homocysteine in vitmin B₁₂ deficiency than in heterozygosity for homocystinuria due to cystathione β -synthase deficiency. *Metabolism* 37: 175-178.
 25. Tsai MY, Bignell M, Yang F, Welge BG, Graham KJ and Hanson NQ (2000) Polygenic influence on plasma homocysteine: association of two prevalent mutations, the 844ins68 of cystathione beta-synthase and A (2756) G of methionine synthase, with lowered plasma homocysteine levels. *Atherosclerosis*. 149: 131-137.
 26. Saltzman E, Mason JB and Jacques PF (1994) B vitamin supplementation lowers homocysteine levels in heart disease. *Clin Res* 42: 172 A. abstract.
 27. McQuillan BM, Beilby JP, Nidorf M, Thompson PL and Hung J (1999) Hyperhomocysteinemia but not the C677T mutation of methylenetetrahydro-folate reductase is an independent risk determinant of carotid wall thickening: the Perth carotid ultrasound disease assessment study (CUDAS). *Circulation* 99: 2383-2388.
 28. Tineke JS, van den Berkmarcel, Godfried HJ, Hub W, Theo de B, van Langen and Anton FH (1998) Carotid and femoral artery wall thickness and stiffness in patients at risk for cardiovascular disease, with special emphasis on hyperhomocysteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18: 1958-1963.
 29. Bots ML, Launer LJ, Lindemans J, Hofman A and Grobbee DE (1997) Homocysteine, atherosclerosis and prevalent cardiovascular disease in the elderly: the Rotterdam Study. *J Intern Med* 242: 339-347.
 30. Guttormsen AB, Ueland PM, Nesthus I, Nygard O, Schneede J, Vollset SE and Refsum H (1996) Determinants and vitamin responsiveness of intermediate hyperhomocysteinemia ($\geq 40 \mu\text{mole/liter}$). *J Clin Invest* 98: 2174-2183.



急性缺血性中風病患血漿同半胱胺酸 與營養因子之相關性探討

黃士懿 陳晉誼¹ 邱弘毅² 翁百昱¹ 劉佩映 洪啓宗¹

臺北醫學大學保健營養學研究所

¹ 萬芳醫院神經內科

² 公共衛生學系

(收稿日期：91年5月14日。接受日期：91年8月27日)

摘要 近年來在流行病學研究發現，血漿中同半胱胺酸 (homocysteine, Hcy) 濃度，不論在週邊血管、冠狀動脈與腦血管之粥狀硬化中均是重要的獨立危險因子，但對於急性缺血性中風患者，其血液中 Hcy 濃度則少有探討。故本研究除了了解急性缺血性中風患者的營養狀態外，亦針對血漿中 Hcy 濃度與其代謝過程之輔因子（維生素 B₁₂、葉酸）濃度加以探討，藉以了解急性缺血性中風患者 Hcy 與維生素 B₁₂、葉酸、維生素 B₆ 之相關性與所扮演的角色。本研究招募 153 位 45~80 歲無心血管相關疾病之健康者及萬芳醫院神經內、外科因罹患急性缺血性中風住院者 155 位，取其入院後 72 小時內之禁食血液。進行血液中基本生化值（血糖、總蛋白、肌酐酸、AST、ALT）與血脂質（總膽固醇、高密度脂蛋白膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、三酸甘油酯）之分析，以高效能液相層析螢光偵測法 (HPLC) 分析血漿中 Hcy 與維生素 B 群濃度，並進行頸外腦血管超音波檢查頸動脈血管之 IMT 值 (carotid intimal-media wall thickness) 與其血斑值 (plaque score) 檢測，反應動脈粥狀硬化情形。結果發現在調整性別、年齡、抽煙、喝酒後，血漿 Hcy 濃度兩組間並無統計上的差異，但在少數的急性缺血性患者確實可看到較低的血漿 Hcy 濃度。在營養狀況上，急性缺血性中風患者之血漿中維生素 B₁₂ 濃度較高；血漿中總蛋白及白蛋白濃度兩組間並無明顯差異。由本研究結果，急性缺血性中風患者與血漿中 Hcy 濃度並無相關；血漿中維生素 B 群濃度的變化可能與其營養狀態、是否使用藥物治療、補充劑的使用等有關，真正原因尚待釐清。

關鍵詞：急性缺血性中風、同半胱胺酸、維生素 B₁₂、葉酸、維生素 B₆

