Homocysteinemia Complicated with Recurrent Ischemic Stroke: A casereport and Literature Review

Kai-Hua Chen
Chin-Man Wang
Pao-Tsai Cheng
Fuk-Tan Tang
May-Kuen Wong

Follow this and additional works at: https://rps.researchcommons.org/journal

Part of the Rehabilitation and Therapy Commons

Recommended Citation
DOI: 10.6315/JRMA.200203.00417
Available at: https://rps.researchcommons.org/journal/vol30/iss1/6

This Case Report is brought to you for free and open access by Rehabilitation Practice and Science. It has been accepted for inclusion in Rehabilitation Practice and Science by an authorized editor of Rehabilitation Practice and Science. For more information, please contact twpmrscore@gmail.com.
高類胱胺酸血症合併再發性缺血性腦中風：
病例報告暨文獻回顧

陳俊華 王錦滿 鄭寶釵 郭復旦 黃美浚
林口長庚紀念醫院復健科

腦中風一直是高居我國十大死亡原因之一，其主要危險因子除了高齡、高血壓、糖尿病、前次中風、
暫時性中風及心臟血管疾病外，一些少見的如自體免疫疾病、高類胱胺酸血症(homocysteine)亦
需考慮。文獻報告指出高類胱胺酸血症是造成身體不同部位血管栓塞的危險因子，包括冠狀動脈、周邊
血管及腦血管等。本文報告一高類胱胺酸血症的病例，患者為一位 56 歲慢性腎功能不足的男性，於民
國 86 年因有三條冠狀動脈狹窄施行血管支架放置術，於民國 87 年 3 月及 9 月有兩次的缺血性中風發作，
其中中風危險因子包括：高血壓、高血脂、高尿酸、前次中風、心臟血管疾病等，因其多處血管栓塞，且
具有慢性腎功能不足病史，高度懷疑尚存其他危險因子，於民國 89 年 7 月測得血中類胱胺酸血濃度，
發現類胱胺酸血中濃度高出正常人四倍之多，診斷為高類胱胺酸血症，自此加以治療和追蹤。

由於高類胱胺酸血症的症狀不明顯，在診斷上需對此病有所認知，特別注意到此病代謝異常的併發
症，高度懷疑下測血中的類胱胺酸 (homocysteine) 濃度，才能加以診斷和治療。本報告針對高類胱胺
酸血症的代謝途徑、原因、致病機轉，以及與各種動靜脈栓塞疾病的關係作文獻回顧。最後，再對高類
胱胺酸血症的治療作討論。（中華醫學會 2002; 30(1): 41 - 47）

關鍵詞：高類胱胺酸血症(homocysteine), 再發性腦中風(recurrent stroke),
血管栓塞疾病(vascular thrombotic diseases)

前言

腦中風的主要危險因子包括高齡、高血壓、糖尿病、前次中風、暫時性中風及心臟血管疾病等，次要危
險因子如口服避孕藥、高血脂、結締組織疾病及吸菸等。若年輕性中風，更需進一步探討其他危險因子。其
中，類胱胺酸(homocysteine) 為 1969 年由 McCully 首次提出與動脈粥樣硬化有正相關性。1976 年 Wilcken 亦
提出類胱胺酸與動脈硬化 (homocysteine) 之間的關係。2 此後，陸續有報告提出高類胱胺
酸血症為身體不同部位血管病變之危險因子，包括腦血管、動脈粥樣硬化、冠狀動脈、周邊動脈及靜脈之梗塞栓
塞等。

高類胱胺酸血症為胺基酸代謝異常的疾病，其代謝
主要通過轉硫基反應和再甲烷化反應進行，在兩個反
應中，需許多不同的酶(enzyme)及輔酶(coenzyme)。
其中酶包括有亞型胱硫醚合成酶 (Cystathionine-β-synthase, CBS)、丙型胱硫醚轉化酶
(β-cystathionine) 和次甲基四氫葉酸還原酶
(Methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR)，輔酶包
括維他命 B6、維他命 B12 及葉酸等。因此，在這反應
過程中，若輔酶或酶缺乏，將會導致類胱胺酸逐重積
和引起高類胱胺酸血症。3

報告指出高類胱胺酸血症對血液動力學及血管粥
狀化之影響主要為增加內皮細胞的脫屑，增加低密度

投稿日期：90 年 8 月 29 日 修改日期：90 年 10 月 19 日 接受日期：90 年 10 月 26 日
抽印本索取地址：王錦滿醫師，林口長庚紀念醫院復健科，桃園縣 333 龜山鄉復興街五號
電話：(03)3281200 轉 3846 傳真：(03)3281200 轉 2667
資料蛋白(low-density lipoprotein, LDL)的氧化 
增加單核球細胞(monocyte)在血管壁的附著，進一步增加動脈粥樣硬化作用和血栓形成。因此，導致不同種類或部位的血管發生血栓栓塞性病變，引發不同的併發症。早期也有可能會導致血小板的更新速度而形成血小板減少，增加發炎的增加

第七凝血因子(factor VII)的濃度會因而下降，功能降低、抗凝血因子的活性(functional antithrombin III)會降低。不過，這些仍有待進一步的研究證實。

由於高脳脹性腦癱的臨床表現不明顯，需要特別注意到此種代謝異常的併發症，高度懷疑腦中風中的高脳脹性腦癱，才能及早診斷。加上患有血管病變的病患往往同時具有一個以上的高風險因素，因此更增加了診斷高脳脹性腦癱的困難度。

本報告依次針對高脳脹性腦癱的腦中風的代謝途徑、原因、致病機轉，與是否有動脈硬化的關係作文章回顧。最後，再對高脳脹性腦癱的治療作討論。

希望藉此病例報告，對臨床同仁診斷及處理高脳脹性腦癱時，能有所幫助。

**病例報告**

本病例為一位 56 歲具慢性腎功能不足的男性（肌酐酶 creatinine: 2.5 mg/dL），四年前因腹痛至本院求診。診為有兩條冠狀動脈狹窄並施行血管支架放置術。術後規則服藥（包括：isordil, propranolol, aspirin, felodipine），定期追蹤治療。於民國 87 年 3 月，因右側肢體無力求診，診斷為缺血性中風，並注射 dipyridamole 作為預防藥物。於同年 9 月因口齒不清，吞嚥困難求診，作一系列檢查後，診斷為再發性缺血性中風。其危險因子包括：高血壓、高血脂(血中膽固醇：203 mg/dL, 血中三酸甘油酯：94 mg/dL, 糖化血紅素: 7.5 mg/dL)。首次中風、內臟血管疾病等，於是，除原本藥物外，增加降血脂和降壓藥物（gemfibrozil, colchicine）。雖無便沒有治療或治療習慣，然而針對其中風危險因子，亦给予適當的營養及飲食療法。回顧其心臟超音波檢查，並無心臟瓣膜性形成。由於此病患在飲食和藥物上已加以控制，且年齡並非老邁，故懷疑併發有其他中風危險因子，又因具慢性腎功能不足的病史，因此於民國 89 年，測血中高密度脂蛋白高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)-低密度脂蛋白、極低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)，血黏度均在正常範圍 (HDL: 33 mg/dL, LDL: 94 mg/dL, VLDL: 51 mg/dL)，再測血中抗心脂抗體(anticardiolipin antibody)及類豊胺酸，發現前者為陰性，而後者則為 45.9 μmol/L (正常值<12 μmol/L)。

診斷為高脳脹性腦癱病。

於高脳脹性腦癱病實例中，減少維他命 B、維他命 B12 及葉酸補充，並定期追蹤血中類豊胺酸濃度。於同年 1 月 11 日的追蹤檢查，脂質已降至正常範圍，類豊胺酸血中濃度亦降至 27.9 μmol/L，經控制下便能恢復正常。心臟超音波檢查仍左心房有擴張及左心室擴張不全的情形外，且無血栓之發現，左心室輸出功能正常範圍（left ventricle ejection fraction: 78%）。民國 90 年 3 月，此病患因左側肢體無力、吞嚥困難、語言困難求診，診斷為腦中風病變。經進一步藥物及復健治療後，於民國 90 年 4 月出院；出院時病情可獨立步行，但因記憶力及定向感差，需家屬在旁提醒，且有明顯之口腔功能及口含功能障礙，且有吞嚥反射出現時間延長，仍以鼻胃管進食，於安排定期門診追蹤及語言治療，並不斷給予抗凝血療、抗血小板治療，血管擴張劑、維他命 B6、維他命 B12 及葉酸等藥物。

**討論**

類豊胺酸主要透過轉氨基反應和再甲烷化反應而代謝（如圖 1）。在轉氨基反應中，將維他命 B6 作輔酶，由乙胺轉羧酸合成酮酸以及丙酮轉氨基轉化為酮，將類豊胺酸轉化為半胱胺酸；於再甲烷化反應中，則將葉酸及維他命 B12 作輔酶，通過甲基四氫葉酸還原酶以及甲硫胺酸合成酶（methionine synthase），將類豊胺酸轉化為甲硫胺酸。因此，在這反應過程中，若輔酶或輔基缺乏時，將會導致類豊胺酸累積，而引起高類豊胺酸血症。

類豊胺酸含硫醇(thiol)之胺基酸，在血漿中可自行氧化為其他型態存在（如表 1），正常人約只有 2% 的類豊胺酸為還原型，而與高類豊胺酸血症者，其類豊胺酸(serum homocysteine, Hcy)升高之外，還原型的類豊胺酸可高達 25%。由此，類豊胺酸血症之實例診斷方法，主要有以下幾種：1. 治療血中總類豊胺酸和還原型的類豊胺酸濃度，高類豊胺酸血症病者，兩者均會上升；2. 將血中氧化型的類豊胺酸還原，測出總類豊胺酸的濃度，而得之。3. 將血中總類豊胺酸負荷測試（methionine load test,
高頻脫胺酸血症合併腦中風 43

MLT)，測量給予甲硫胺酸前後的總類胺胺酸，負荷前或後血中的總類胺胺酸的濃度呈增高時，均會增加血
管阻塞疾病之危險性，[16][17] 此方法的敏感度與特異性
較高，故較為常用，尤其在前兩者測試結果為陰性，
但臨床上有高度懷疑者。另外，甲硫胺酸負荷測試除
了用作診斷外，並可用於治療期間之療效追蹤。[18] 亦
曾在有患者測定型的類胺胺酸，甚至以皮膚組織切片
( skin biopsy)，培養纖維母細胞(fibroblast)，測量其中乙
型胺胺酸酵素的活性。[19]

至於高頻胺胺酸血症的病因，除了先天性的乙型
胺胺酸酵素或次甲基胺胺酸還原酵素缺乏外，許
多的全身性疾病，也會引起維他命 B6，維他命 B12 甚
至葉酸之吸收不良，導致次發性高類胺胺酸血症(表
2)。[20]

本病例病患於民國89年7月第一次測量血中類胺
胺酸濃度時，即高達 45.9 μmol/L，約為正常值的四倍，
確定診斷為高類胺胺酸血症。

本病例中，病患無明顯的家族史(包括中風、高血
壓、心臟血管疾病以及高類胺胺酸血症)，病患及其子
女均接受基因分析，結果均為陰性：追蹤其飲食習慣，
亦無偏食或素食偏好：追蹤其藥物史，病患除服用
isordil®，propranolol，aspirin，fleodipine，ditrydiamole
外，並無服用其他藥物。追蹤其過去病史，發現病患
患有慢性腎功能不足(原因未明)，因此，懷疑可能因腎
功能降低，進而引起類胺胺酸代謝異常。

圖 1 類胺胺酸的代謝途徑

### 表1 類胺胺酸的代謝型式

<table>
<thead>
<tr>
<th>型態</th>
<th>描述</th>
<th>細胞處置</th>
<th>代謝途徑</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>還原型的類胺胺酸</td>
<td>homocysteine</td>
<td>還原型</td>
<td>類胺胺酸的還原型式，在血漿中會自行氧化。</td>
</tr>
<tr>
<td>氧化型的類胺胺酸</td>
<td>homocystine</td>
<td>氧化型</td>
<td>為類胺胺酸的氧化型式，可下列形式存在：homodimer (homocysteine-homocystine)、mixed disulfide (homocystine-cysteine)、cysteinyl residue</td>
</tr>
<tr>
<td>總類胺胺酸</td>
<td>total homocyst(e)ine, thcy</td>
<td>總類型</td>
<td>即還原型及氧化型類胺胺酸的總和，正常範圍下，只有少於 5% 爲還原型。</td>
</tr>
</tbody>
</table>
表 2 引致高類胺胺酸血症的原因

<table>
<thead>
<tr>
<th>类型</th>
<th>例子</th>
<th>解释</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>基因突变</td>
<td>乙型胺酸合成酶缺乏症</td>
<td>此类疾病会导致胺酸合成酶缺乏症，从而增加胺酸血症。</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>维他命 B6、维他命 B12</td>
<td>该二者对胺酸血症有直接或间接的贡献。</td>
</tr>
<tr>
<td>营养不良</td>
<td>糖尿病</td>
<td>直接影响胺酸的代谢和血症的形成。</td>
</tr>
<tr>
<td>系统性疾病</td>
<td>甲状腺素低下症</td>
<td>胰岛素缺乏会导致高胺酸血症。</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>慢性肾脏疾病</td>
<td>肾功能不全会增加胺酸的吸收。</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>糖尿病</td>
<td>代谢异常导致胺酸代谢失常。</td>
</tr>
</tbody>
</table>

药物

- Azarbine
- Cartasomine
- Colesipol
- Isoniazid
- Nicotinic acid
- Nitrous oxide
- Theophylline
- Thiadiazides

其他

- 高盐
- 男性
- 停经后妇女

自1960年以来，不同报告指出高類胺胺酸血症與各種血管栓塞有關，以下列出其對冠狀動脈、周邊血管、腦血管及深部靜脈的影響作討論。


4. 高類胺胺酸血症與深部靜脈栓塞：目前關於高類胺胺酸血症引起深部靜脈栓塞的報告尚少，尚需更多的探討與研究。[21]

本病例之所以懷疑有高類胺胺酸血症，一方面是注意到病患患有冠狀動脈疾病，且在規則服藥及定期追蹤治療的情況下，仍一再罹患中風，較不尋常。在高度懷疑尚存有其他危險因子的情況下，加上病患患有慢性腎功能不全的病患，而其血中類胺胺酸濃度，發現其高達45.9μmol/L，最後被診斷為高類胺胺酸血症。

有關高類胺胺酸血症的治療，可分兩大部分：一為降低血中類胺胺酸濃度，二為治療高類胺胺酸血症的併發症。[21]

一、降低血中類胺胺酸濃度：

併葉酸治療，則可使血中內類胺酸濃度降低達一半之多。[2]
此外，也有病例報告指出，補充葉酸（betaine）也可降低血中類胺酸濃度。[3]
當以上方法都無效時，可考慮用抗凝血（penicillamine）治療，抗凝血可與類胺酸結合，經由腎臟排出。[2]

二、抗血栓治療：
目前認為，高類胺酸血症引起的栓塞疾病仍依一般處理方法為佳，如使用aspirin、dipyridamole、heparin、warfarin等藥物。針對高類胺酸血症及其併發症的治療，本病曾被服用藥物包括抗凝血剤、抗高血壓剤、血管擴張剤、維他命B6、維他命B12及葉酸等。其血中類胺酸濃度亦從45.9μmol/L（民國89年7月）降至23.5μmol/L（民國89年12月），雖未達到正常值之半，但其血中濃度已明顯降低。

結論
中風、心臟血管疾病一直為人類十大死因的主因，當普通常見的危險因子外，一些少見的因素，如結締組織疾病、自體免疫疾病等都需考慮，而本文則以近二十幾年來所發現的高類胺酸血症與各種血管疾病作為以例報告及文獻回顧，我們希望藉此病例引起臨床同仁對高類胺酸血症的了解，以後在診斷及處理此類相關病變時能有所幫助。至於目前對於降低血中類胺酸濃度，是否可改善病患的預後，仍待進一步的探討和研究。

參考文獻
Cerebrovascular disease (CVD) is a major cause of death in our country. The major risk factors of CVD include old age, hypertension, diabetic mellitus, previous stroke and transient ischemic attack. In recent years, homocysteinemia has been recognized as an independent risk factor of different vascular occlusive diseases, such as CVD and peripheral vascular disease.

We reported a 56-year-old man with chronic renal insufficiency who had coronary arterial disease and recurrent ischemic stroke. The risk factors included hypertension, hyperlipidemia, hyperurinemia and previous CVD were identified in this patient. Anticardiolipin antibody and homocysteine were examined in this patient owning to frequent episodes of thrombosis. Homocysteinemia was diagnosed and supplement of vitamin B6, B12 and folate were prescribed.

The pathogenesis of homocysteinemia and artherosclerosis were summarized. The relationship of homocysteinemia and thrombotic diseases were also reviewed. Finally, the current therapeutic regimen for homocysteinemia was introduced. ( J Rehab Med Assoc ROC 2002; 30(1): 41 - 47 )

Key words: homocysteinemia, recurrent stroke, vascular thrombotic diseases