

广州人血同型半胱氨酸与心血管疾病的相关性分析[△]

孔繁亮, 陈小艳, 吴同果

(广州市红十字会医院 暨南大学医学院附属广州红十字会医院心血管医学部, 广州 510220)

摘要:目的 研究广州市红十字会医院心内科收治的广州患者血同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)与心血管疾病的关系。方法 回顾性分析 2014 年 4 月至 2015 年 3 月期间的 1 377 例原发性高血压(高血压)和(或)冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者的临床资料,统计人群的平均血浆 Hcy 浓度,分析 Hcy 与冠心病、急性心肌梗死、心力衰竭、C 反应蛋白浓度升高的关系。结果 我院高血压人群平均血浆 Hcy 浓度为 $(14.26 \pm 7.40) \mu\text{mol/L}$, 高 Hcy 发生率为 72.1%; 冠心病人群平均血浆 Hcy 浓度为 $(14.51 \pm 6.95) \mu\text{mol/L}$, 高 Hcy 发生率为 75.7%; 急性心肌梗死人群平均血浆 Hcy 浓度为 $(15.49 \pm 7.73) \mu\text{mol/L}$, 高 Hcy 发生率为 78.1%。其中 A 组(Hcy $\geq 15 \text{ mmol/L}$)的冠心病、急性心肌梗死、心力衰竭、C 反应蛋白浓度升高的发生率均较 C 组(Hcy $< 10 \text{ mmol/L}$)显著升高, 差异有统计学意义(71.4%、13.9%、31.9%、60.9% vs. 56.6%、8.4%、11.7%、41.6%, P 均 < 0.05); B 组($15 \text{ mmol/L} > \text{Hcy} \geq 10 \text{ mmol/L}$)冠心病、心力衰竭发生率较 C 组显著升高, 差异有统计学意义(69.4% vs. 56.6%、17.8% vs. 11.7%, P 均 < 0.05)。结论 血浆 Hcy 浓度升高与心血管疾病相关, Hcy 浓度越高, 冠心病、急性心肌梗死、心力衰竭、C 反应蛋白浓度升高的发生率升高。

关键词: 同型半胱氨酸; 心血管疾病; 广州人; 危险因素

中图分类号: R543

文献标志码: A

文章编号: 1007-9688(2016)02-0192-04

Correlation between homocysteine and cardiovascular diseases in Guangzhou patients

KONG Fan-liang, CHEN Xiao-yan, WU Tong-guo

(Department of Cardiology, Guangzhou Red Cross Hospital, Medical College of Jinan University, Guangzhou 510220, China)

Abstract: **Objectives** To investigate the correlation between homocysteine (Hcy) and cardiovascular diseases (CVD) in Guangzhou patients who admitted in Guangzhou Red Cross Hospital. **Methods** This 12-month retrospective study was conducted on 1 377 patients with hypertension or/and coronary heart disease (CHD) from April 2014 to March 2015. Average concentration of Hcy was measured. Relationship between concentration of Hcy and CHD, acute myocardial infarction (AMI), heart failure (HF) and elevated C-reactive protein (CRP) was analyzed. **Results** The average concentrations of Hcy were $(14.26 \pm 7.40) \mu\text{mol/L}$, $(14.51 \pm 6.95) \mu\text{mol/L}$, $(15.49 \pm 7.73) \mu\text{mol/L}$ and the incidences of elevated Hcy were 72.1%, 75.7%, 78.1% in patients with hypertension, CHD and AMI, respectively. The frequencies of CHD, AMI, HF and elevated CRP were 71.4%, 13.9%, 31.9%, 60.9% in group A (Hcy $\geq 15 \text{ mmol/L}$) versus 56.6%, 8.4%, 11.7%, 41.6% in group C (Hcy $< 10 \text{ mmol/L}$), respectively ($P < 0.05$). In addition, the frequencies of CHD and HF were 69.4% and 17.8% in group B ($15 \text{ mmol/L} > \text{Hcy} \geq 10 \text{ mmol/L}$), which were significantly higher than those in group C (56.6% and 11.7%, $P < 0.05$), respectively. **Conclusions** Elevated Hcy is correlated to the incidence of CVD. As serum Hcy concentration elevating, the frequencies of CHD, AMI, HF and elevated CRP are increasing.

Key words: homocysteine; cardiovascular disease; Guangzhou people; risk factor

△基金项目: 广东省科技计划项目(项目编号: 2012A030400037)
—阿司匹林和(或)叶酸在高血压低中危组人群中心血管事件的一级预防作用临床研究。

作者简介: 孔繁亮(1989-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向为心血管疾病

通信作者: 吴同果, E-mail: wutongguo@sohu.com

心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)的基础病变是动脉粥样硬化, 其中危险因素众多, 主要包括原发性高血压(高血压)、高血脂、高血糖、吸烟等^[1], 但随着中国高血压预防指南 2010 版的更新, 血同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy) $\geq 10 \text{ mmol/L}$ 正式成为中国人群 CVD 危险因素^[2]。

目前认为 Hcy 导致动脉硬化的机制主要为高浓度 HCY 对血管内皮的损害和对血小板的影响^[3]。国外有研究证实 Hcy 每升高 5 $\mu\text{mol/L}$, 脑卒中风险增加 59%, 缺血性心脏病风险升高约 32%。西方国家早就重视高 HCY 血症对机体的影响, 1998 年后美国和加拿大要求在食物中强化叶酸, 以降低高 Hcy 血症, 随之脑卒中病死率显著降低^[4]。据统计, 目前中国人群叶酸缺乏的发生率为 20%~60%, 而美国仅为 0.06%。高 Hcy 血症对中国人群心脑血管事件的影响最近几年渐渐得到重视^[5], 但目前的研究普遍针对北方人群, 关于中国南方地区人群 Hcy 与 CVD 的相关性的研究很少。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2014 年 4 月至 2015 年 4 月期间在广州市红十字会医院心血管内科住院的 1 377 例患者的临床资料, 所有患者均为广州人, 且符合高血压^[2]和(或)冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的诊断标准^[6-8]。排除以下患者: 半年内有卒中或内脏出血性疾病史, 严重肝脏疾病或凝血功能异常, 心脏瓣膜病, 心肌病, 先天性心脏病, 感染性心内膜炎, 严重肾功能不全, 肿瘤等慢性疾病。

1.2 方法

1.2.1 辅助检查 所有患者均在住院期间内检查 Hcy(色谱法)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肌钙蛋白 T(troponin T, CTnT)、氨基末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-pro-BNP)。

1.2.2 分组 根据患者血浆 Hcy 浓度, Hcy $\geq 10 \text{ mmol/L}$ 即为高 Hcy 血症, 把患者分成 3 组, Hcy $\geq 15 \text{ mmol/L}$ 为 A 组, $15 \text{ mmol/L} > \text{Hcy} \geq 10 \text{ mmol/L}$ 为 B 组, Hcy $< 10 \text{ mmol/L}$ 为 C 组, 比较 3 组的 TC、LDL-C、吸烟史, 以及糖尿病、高血压、冠心病、心力衰竭和 CRP 升高的发生率。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 软件作统计学分析。所有计量资料数据均用($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用方差分析(ANOVA)检验。计数资料以率或百分数表示, 采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入选患者的一般情况

我院高血压人群平均 Hcy 为 $(14.26 \pm 7.40) \mu\text{mol/L}$, 高 Hcy 发生率为 72.1%; 三组高血压发生率比较, 差异无统计学意义($P=0.228$)。不患冠心病的高血压的患者, 其平均 Hcy 为仅 $(13.27 \pm 7.63) \mu\text{mol/L}$ 。入选患者的一般情况比较, 详见表 1。

表 1 入选患者的一般情况

临床特征	数据
年龄	(73.0 \pm 11.85)岁
≥ 65 岁	1030 (74.8%)
体质量	(59.46 \pm 11.18)kg
吸烟史	512 (37.2%)
男性	582 (42.3%)
血浆 Hcy 浓度	(14.16 \pm 7.45) $\mu\text{mol/L}$
血浆 Hcy 浓度升高(Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$)	983 (68.5%)
男性高 Hcy 血症发生率	468 (80.4%)
女性高 Hcy 血症发生率	515 (64.8%)
高血压	1181 (85.8%)
H 型高血压	852 (72.1%)
男性 H 型高血压发生率	387 (82.0%)
女性 H 型高血压发生率	464 (65.4%)
冠心病	916 (66.5%)
冠心病合并 Hcy 浓度升高	693 (75.7%)
男性	328 (79.4%)
女性	365 (72.6%)
急性心肌梗死	151 (11.0%)
急性心肌梗死并 Hcy 浓度升高	118 (78.1%)
男性	72 (79.1%)
女性	46 (76.7%)
心力衰竭	288 (20.9%)
糖尿病	376 (27.3%)
肌钙蛋白浓度	(0.25 \pm 1.14) $\mu\text{g/L}$
NT-proBNP	(1 683.34 \pm 581.31)pg/ml
TC	(1.77 \pm 1.19)mmol/L
LDL-C	(2.77 \pm 1.31)mmol/L
CRP	(15.46 \pm 35.29)mg/L
肌酐	(89.98 \pm 27.44) $\mu\text{mol/L}$

2.2 3 组各项临床指标比较

三组间血清 LDL-C 浓度[(2.71 \pm 1.28)mmol/L vs. (2.83 \pm 1.50)mmol/L vs. (2.77 \pm 1.05)mmol/L, $F=1.016$, $P=0.362$], TC 浓度[(1.73 \pm 1.24)mmol/L vs. (1.82 \pm 1.18)mmol/L vs. (1.75 \pm 1.12)mmol/L, $F=0.710$, $P=0.492$]比较, 差异无统计学意义。三组并发症及 CRP 升高率比较, 详见表 2。

表2 3组并发心血管疾病发生率及CRP升高率比较
[n(%)]

项 目	A组	B组	C组	χ^2 值	P值
n	476	507	394		
冠心病	340(71.4)*	352(69.4)*	223(56.6)	24.459	<0.001
急性心肌梗死	66(13.9)*	52(10.3)	33(8.4)	7.068	0.029
心力衰竭	152(31.9)* ¹⁾	90(17.8)*	46(11.7)	58.338	0.001
CRP升高	290(60.9)* ¹⁾	210(41.4)	164(41.6)	47.023	0.001
高血压	418(87.8)	434(85.6)	330(83.8)	2.959	0.228
糖尿病	134(28.2)	149(29.4)	93(23.6)	3.999	0.135
吸烟史	184(38.7)	191(37.7)	137(34.8)	1.475	0.478

注:与C组比较,* $P<0.05$;与B组比较,¹⁾* $P<0.05$

2.3 血浆同型半胱氨酸与冠心病的相关性分析结果

高血压人群平均血浆 Hcy 浓度为 $(14.26 \pm 7.40) \mu\text{mol/L}$, 高 Hcy 发生率为 72.1%; 冠心病人群平均血浆 Hcy 浓度为 $(14.51 \pm 6.95) \mu\text{mol/L}$, 高 Hcy 发生率为 75.7%; 急性心肌梗死人群平均血浆 Hcy 浓度为 $(15.49 \pm 7.73) \mu\text{mol/L}$, 高 Hcy 发生率为 78.1%。血浆 Hcy 浓度越高, 冠心病发生率越高 ($P<0.001$), 其中 A 组和 B 组分别与 C 组比较, 冠心病发生率均显著升高, 差异有统计学意义 (P 均 <0.001), A 组冠心病发生率较 B 组有升高趋势, 差异没有统计学意义 ($P=0.492$)。血浆 Hcy 浓度越高, 急性心肌梗死发生率越高, 差异有统计学意义 ($P=0.029$); 其中 A 组急性心肌梗死发生率显著高于 C 组, 差异有统计学意义 ($P=0.011$)。血浆 Hcy 浓度越高, 心力衰竭发生率越高 ($P<0.001$); 其中 A 组心力衰竭发生率显著高于 B 组及 C 组, 差异有统计学意义 (P 均 <0.001); B 组心力衰竭发生率显著高于 C 组, 差异有统计学意义 ($P=0.011$)。血浆 Hcy 浓度越高, CRP 浓度升高发生率越高 ($P<0.001$); 其中 A 组高于 B 组和 C 组, 差异有统计学意义 ($P<0.001$)。

3 讨 论

本研究通过对 1 377 例高血压和(或)冠心病患者进行回顾性分析, 发现广州人高 Hcy 血症与 CVD 显著相关。高血压、冠心病、急性心肌梗死的患者, 合并高 Hcy 血症的发生率均较高; 血浆 Hcy 浓度越高, 冠心病、急性心肌梗死、心力衰竭、CRP 升高的发生率就越高。

我国人群 Hcy 水平类似于高血压, 存在由北向南递减的趋势, 而且和高血压具有明显的协同作用^[9,10]。本研究发现, 我院高血压人群平均 Hcy

浓度为 $(14.26 \pm 7.40) \mu\text{mol/L}$, 男性高 Hcy 血症发生率为 82.0%, 女性高 Hcy 血症发生率为 65.4%, 总体高 Hcy 血症发生率为 72.1%。一项来自全国 7 个研究中心纳入 456 例 I、II 级高血压患者的研究, 发现我国人群 Hcy 浓度平均约 $15 \mu\text{mol/L}$, 以血浆 Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 为高 Hcy 血症标准, 男性高 Hcy 血症发生率为 91%, 女性为 63%, 总体高 Hcy 血症发生率约为 75%^[11]。该研究以北方人群为主, 而本研究专门针对以广州人为代表的南方人群, 结果再次证实我国人群 Hcy 水平确实存在由北向南递减的趋势, 而且男女发病率也略有不同, 南方男性发病率降低而女性发病率升高。但是由于本研究仅为单中心研究, 结果有待更多中心验证。有研究指出我国高血压人群 Hcy 平均浓度为 $11.6 \mu\text{mol/L}$, 冠心病患者 Hcy 平均浓度为 $15.4 \mu\text{mol/L}$ ^[12], 该结果与本研究相近, 若单纯统计不患冠心病的高血压的患者, 其 Hcy 仅为 $(13.27 \pm 7.63) \mu\text{mol/L}$, 若合并多种心血管危险因素, Hcy 平均水平会更高。

本研究排除了 CVD 传统高危因素的影响[三组高血压、糖尿病、血脂、吸烟史比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)], 分析了 Hcy 与冠心病的关系, 当 Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$, 冠心病的发生率明显升高, 当 Hcy $\geq 15 \mu\text{mol/L}$, 冠心病的发生率升高更明显。亚组分析 Hcy 与急性心肌梗死的关系, 当 Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$, 急性心肌梗死的发生率有轻度升高趋势; 当 Hcy $\geq 15 \mu\text{mol/L}$, 急性心肌梗死的发生率则明显升高。国外一项大型研究^[13], 入选 3 056 例经冠状动脉造影确诊为冠心病的患者, 按其血浆 Hcy 浓度分为 3 组, 结果显示血浆 Hcy 浓度越高, 冠心病发生率越高, 其中严重冠状动脉病变[三支病变和(或)左主干病变]的发生率越高, 证实高 Hcy 血症与冠心病的发生率及冠状动脉病变严重程度有显著相关性。我国一项研究表明, 冠心病患者血浆 Hcy 浓度显著升高, Hcy 浓度增高越显著, 冠状动脉病变支数越多, 其中冠状动脉 3 支病变组的 Hcy 为 $(19.49 \pm 1.98) \mu\text{mol/L}$, 双支病变组 Hcy 浓度为 $(17.41 \pm 2.03) \mu\text{mol/L}$, 单支病变组血浆 Hcy 浓度为 $(15.2 \pm 6.18) \mu\text{mol/L}$, 而对照组 Hcy 浓度仅为 $(10.59 \pm 0.43) \mu\text{mol/L}$ ^[14]。另一项研究入选 813 例急性心肌梗死患者, 均在 12 h 内行首次经皮冠状动脉介入治疗, Hcy 浓度升高组 (Hcy $\geq 15 \mu\text{mol/L}$) 的心力衰竭、心脏破裂、死亡、不良心血管事件、多支血管病变的发生率均较

Hcy 正常组明显升高^[15]。本研究同样发现, Hcy 浓度越高, 心力衰竭的发生率越高, 表明疾病的预后越不理想。

本研究还发现 Hcy 与 CRP 升高有一定关系, 虽然 B 组与 C 组相比, CRP 升高的发生率无明显差异, 但当 Hcy $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ 时, CRP 升高的发生率显著增高。目前许多研究表明, Hcy 浓度升高, 伴随 CRP 浓度升高。CRP 被认为与动脉粥样硬化有直接相关, 血管平滑肌细胞分泌 CRP, 直接参与动脉粥样硬化的炎症反应全过程和心血管并发症的发展^[16]。而 Hcy 则通过对血管壁的促炎症反应, 加速动脉粥样硬化的起始与进展。有一项最新研究表明, Hcy 能诱导 CRP 生成, 从而引起血管平滑肌的炎症反应, 进而导致动脉粥样硬化^[17]。这一项新研究虽然仅局限于老鼠, 但证实了 Hcy 与 CRP 的直接关系, 作为新的证据解释了 Hcy 引起动脉粥样硬化的机制。

本研究回顾分析我院高血压和(或)冠心病患者血浆 Hcy 浓度与心血管事件的相关性, 入选人群均为广州人, 虽为单中心研究, 但仍具有一定代表性, 广州人群血浆 Hcy 浓度较北方人群稍低, Hcy 与 CVD 的发生率相关, 高血压和冠心病并发高 Hcy 血症相当普遍。当人群 Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$, 冠心病、急性心肌梗死、心力衰竭、CRP 升高的发生率均有不同程度的升高, 当 Hcy $\geq 15 \mu\text{mol/L}$, 上述 4 项指标的升高更显著。

参考文献:

- [1] 吴同果, 王乐信. 新编心血管病学[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2013: 588-671.
- [2] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 5(3): 42-93.
- [3] 孔繁亮, 吴同果. 同型半胱氨酸对血小板聚集的影响[J]. 广东医学, 2015, 36(20): 3252-3254.
- [4] YANG Q, BOTTO L D, ERICKSON J D, et al. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002[J]. Circulation, 2006, 113(10): 1335-1343.
- [5] 霍勇, 徐希平. 依靠我国循证医学证据, 更加安全有效预防脑卒中—H 型高血压防治的现状和展望[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 3(3): 4-9.
- [6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(2): 195-206.
- [7] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(5): 380-393.
- [8] ANDERSON J L, ADAMS C D, ANTMAN E M, et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2013, 127(23): e663-e828.
- [9] GRAHAM I M, DALY L E, REFSUM H M, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project[J]. JAMA, 1997, 277(22): 1775-1781.
- [10] TOWFIGHI A, MARKOVIC D, OVBIAGELE B. Pronounced association of elevated serum homocysteine with stroke in subgroups of individuals: a nationwide study[J]. J Neurol Sci, 2010, 298(1-2): 153-157.
- [11] 赵峰, 李建平, 王淑玉, 等. 高血压人群基线同型半胱氨酸水平对依那普利叶酸片降压及降同型半胱氨酸疗效的作用分析[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(42): 2957-2961.
- [12] 赵连友. 2010 年版中国高血压指南解读心脑血管疾病新的危险因素高同型半胱氨酸血症[J]. 岭南心血管病杂志(增刊), 2012.
- [13] SCHAFFER A, VERDOIA M, CASSETTI E, et al. Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study[J]. Thromb Res, 2014, 134(2): 288-293.
- [14] 刘海波, 高润霖, 惠汝太, 等. 血同型半胱氨酸与冠状动脉病变支数的关系[J]. 中华内科杂志, 1999, 38(12): 821-823.
- [15] MA Y, LI L, GENG X B, et al. Correlation between hyperhomocysteinemia and outcomes of patients with acute myocardial infarction[J]. Am J Ther, 2014. [Epub ahead of print].
- [16] 李建军. 炎症可能是支架内再狭窄发生的重要机制[J]. 中华心血管病杂志, 2009, 37(3): 210-212.
- [17] PANG X, LIU J, ZHAO J, et al. Homocysteine induces the expression of C-reactive protein via NMDAr-ROS-MAPK-NF-kB signal pathway in rat vascular smooth muscle cells[J]. Atherosclerosis, 2014, 236(1): 73-81.

(收稿日期: 2015-11-30)