

- [2] Hanno P, Lin A, Nordling J, et al. Bladder Pain Syndrome Committee of the International Consultation on Incontinence [J]. Neurourol Urodyn, 2010, 29(1):191
- [3] Hanno P M, Burks D A, Clemens J Q, et al. AUA guideline for the diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome [J]. J Urol, 2011, 185(6):2162
- [4] Leng J. Treatment of painful bladder syndrome/interstitial cystitis with combination of heparin and alkalized lidocaine: report of 215 cases [J]. Urology, 2009(4):240
- [5] Metts J F. Interstitial cystitis: urgency and frequency syndrome [J]. Am Fam Physician, 2001, 64(7):1199
- [6] Aihara K, Hirayama A, Tanaka N, et al. Hydrodistension under local anesthesia for patients with suspected painful bladder syndrome/interstitial cystitis: Safety, diagnostic potential and therapeutic efficacy [J]. Int J Urol, 2009, 16(12):947
- [7] 刘哲,周航,谢科,等.间质性膀胱炎病因学及治疗[J].湖南中医药大学学报, 2009, 29(12):70
- [8] 冯超,徐月敏,谢弘,等.索利那新预防尿道重建术后膀胱痉挛的疗效分析[J].中华泌尿外科杂志, 2014, 35(1):58
- [9] Vardy M D, Mitcheson H D, Samuels T A, et al. Effects of solifenacin on overactive bladder symptoms, symptom bother and other patient-reported outcomes: results from VIBRANT—a double-blind, placebo-controlled trial [J]. Int J Clin Pract, 2009, 63(12):1702
- [10] Parsons C L, Zupkas P, Proctor J, et al. Alkalinized lidocaine and heparin provide immediate relief of pain and urgency in patients with interstitial cystitis [J]. J Sex Med, 2012, 9(1):207
- (2015-12-28 收稿)

文章编号 1006-8147(2016)04-0343-04

论著

## 血浆同型半胱氨酸水平与传统冠心病危险因素关系及对冠心病进展的作用

刘先锋<sup>1</sup>, 张晶<sup>2</sup>, 丛洪良<sup>2</sup>

(1.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2.天津市胸科医院心内科, 天津 300350)

**摘要** 目的:探讨血浆同型半胱氨酸(HCY)水平与传统冠心病危险因素的关系及其与传统冠心病危险因素共同对冠状动脉粥样硬化的影响。方法:分别测 964 例入院患者血浆 HCY、总胆固醇水平,并调查年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟等其他传统冠心病危险因素,同时根据冠脉造影结果计算冠状动脉粥样硬化患者的冠脉 Gensini 积分以反映冠状动脉粥样硬化的程度,分析冠心病传统危险因素对血浆 HCY 的影响及其二者共同对冠心病发生发展的作用。结果:男性血浆 HCY 水平 [(15.57±8.43) mmol/L]明显高于女性[(12.74±7.18) mmol/L],高血压患者、吸烟、高胆固醇血症患者明显较对照组血浆 HCY 水平高,并且具有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ ),而糖尿病患者与对照组血浆 HCY 水平的差异无统计学意义。血浆 HCY 水平与年龄呈正相关( $r_s=0.119, P<0.001$ )。Logistic 回归分析表明性别、高血压、吸烟、胆固醇及年龄是血浆 HCY 水平升高的影响因素,而糖尿病对血浆 HCY 水平的影响无统计学意义;HCY 不是冠心病发病的独立危险因素( $P=0.837$ ),但 HCY 与男性、高血压、吸烟、胆固醇、甘油三酯对冠状动脉粥样硬化程度的影响有协同作用(均  $P<0.05$ ),而与女性、糖尿病的协同作用无统计学意义( $P=0.089, P=0.263$ )。结论:男性、高龄、高血压、吸烟、胆固醇引起血浆 HCY 水平升高,HCY 不是冠心病发病的独立危险因素,但与男性、高血压、吸烟、胆固醇共同促进冠心病的进展,而与女性及糖尿病无协同促进作用。

**关键词** 冠心病;同型半胱氨酸;冠状动脉粥样硬化

中图分类号 R541.4

文献标志码 A

冠心病(coronary heart disease, CHD)是世界范围内威胁人类健康及生命的高发病之一。近年来大量研究表明血浆同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)水平可能是冠状动脉粥样硬化的危险因素。目前国内外主要研究集中于血浆 HCY 水平对冠心病发病的影响,并且尚未得到统一结论,而对 HCY 与冠心

病危险因素的关系及二者共同对冠状动脉粥样硬化程度的影响研究较少。本研究通过测定血浆 HCY 水平以了解其与冠心病危险因素的关系及二者的协同致冠状动脉粥样硬化作用,为冠状动脉粥样硬化及冠心病的防治提供理论依据。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 8 月-2015 年 6 月天津市胸科医院心内科住院患者 964 例,所选对象均行冠脉相关检查,且均排除严重的肝、肾、肿瘤、内

基金项目 天津市卫生局科技基金资助项目(13KG133)

作者简介 刘先锋(1986-),男,硕士在读,研究方向:临床心血管病学;通信作者:张晶, E-mail: yuyinliuxiang@163.com。

分泌、血液、风湿免疫、消化等其他系统疾病以及心功能根据 NYHA 分级达到Ⅲ、Ⅳ级的患者和合并其他心脏疾病的患者,上述入选对象半年内均无使用维生素、叶酸及氨甲喋呤等影响血浆 HCY 水平的药物。所有对象中经冠脉造影检查未见明显狭窄病变 189 例;经冠脉造影证实冠脉存在狭窄病变 775 例。

**1.2 研究方法** 取所选对象入院后次日清晨安静时空腹血 5 mL,置于密闭干燥管中,由我院检验科使用美国雅培公司的 Abbott AxSYM system 全自动分析仪采用荧光偏振免疫分析法(FPLA)测定血浆 HCY 水平;使用日立 7600-020 型全自动生化分析仪采用磷酸甘油氧化酶法-过氧化酶-终点法、胆固醇酯酶-胆固醇氧化酶法测定血浆甘油三酯及胆固醇水平。冠脉造影检查均由有经验的冠脉介入医师经桡动脉或股动脉,采用 Judkin's 法操作完成,冠脉病变狭窄程度均由两位有经验的副高级职称以上的介入医师采用目测直径法测定,根据测定冠脉造影结果采用 Gensini 积分以评价冠状动脉粥样硬化病变程度。Gensini 积分:根据狭窄程度不同对每处病变进行评分,即狭窄 <25% 1 分;25%~50% 2 分;51%~75% 4 分;76%~90% 8 分;91%~99% 16 分;100% 32 分,然后根据病变部位再乘以不同系数,即左主干系数为 5;前降支或回旋支近段系数为 2.5;前降支中远段、回旋支中远段、右冠近中远段、第一对角支、第二对角支、第一钝缘支、左室后支系数均为 1;其他小分支系数为 0.5,冠脉造影病变最终 Gensini 积分为各节段积分乘以相应系数之和。

**1.3 统计学方法** 计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,计数资料以构成比表示。数值变量服从正态分布者两组间采用 *t* 检验,冠状动脉 Gensini 积分不服从正态分布采用 Wilcoxon 秩和检验分析两组的差异。采用多元逐步 Logistic 回归分析冠心病危险因素对血浆 HCY 水平的影响。Pearson 相关性分析年龄与血浆 HCY 水平的关系。所有数据采用 SPSS19.0/PC 软件包进行统计分析, $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各传统冠心病危险因素与 HCY 水平关系** 根据性别及是否存在冠心病危险因素进行分组分别比较各危险因素与对照组间 HCY 水平的差异,结果显示:男性血浆 HCY 水平明显高于女性,高血压患者、吸烟、高胆固醇血症患者明显较对照组血浆 HCY 水平高,并且具有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ ),而糖尿病患者与对照组血浆 HCY 水平的差异无统计学意义(表 1)。采用 Pearson 相关性分析年龄与血浆 HCY 水平的关系,结果提示血浆 HCY 水平与年龄

呈正相关( $r_s = 0.119, P < 0.001$ )。

表 1 传统冠心病危险因素与 HCY 水平关系

指标	<i>n</i>	血浆 HCY 水平/(mmol/L)	<i>t</i>	<i>P</i>
性别(男/女)	514/423	15.57±8.43/12.74±7.18	5.515	<0.001
高血压(有/无)	630/334	15.20±9.23/12.67±4.60	4.717	<0.001
吸烟(有/无)	487/477	15.34±9.04/13.30±6.69	3.954	<0.001
糖尿病(有/无)	237/727	14.76±9.00/14.18±7.68	0.962	=0.335
高胆固醇(有/无)	235/729	16.93±8.02/13.48±7.85	5.835	<0.001

**2.2 传统冠心病危险因素对 HCY 水平的影响** 以是否为高同型半胱氨酸血症(HHCY)为因变量,以性别、年龄、高血压、糖尿病、吸烟、血浆胆固醇水平为协变量进行二分类 Logistic 回归分析传统冠心病危险因素对 HCY 水平的影响,变量纳入标准  $\alpha = 0.05$ ,排除标准为  $\alpha = 0.1$ ,结果提示,影响血浆 HCY 水平的因素依次为:性别、高血压、吸烟、胆固醇及年龄,而糖尿病可能是 HHCY 的保护性因素(表 2)。

表 2 传统冠心病危险因素对 HCY 水平的影响

危险因素	$\beta$	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR95%CI</i>
性别	1.198	0.193	38.364	<0.001	3.312	2.267-4.838
年龄	0.055	0.010	28.364	<0.001	1.056	1.035-1.078
高血压	0.719	0.172	17.505	<0.001	2.052	1.465-2.874
糖尿病	-0.201	0.196	1.047	0.306	0.818	0.557-1.202
吸烟	0.414	0.189	4.820	0.028	1.513	1.045-2.189
高胆固醇	0.214	0.074	8.371	0.004	1.238	1.071-1.431

**2.3 HCY 与冠状动脉粥样硬化发生的关系** 以是否存在冠状动脉粥样硬化为因变量,以性别、年龄、高血压、糖尿病、吸烟、血浆胆固醇水平等冠心病传统独立危险因素以及 HCY 水平为协变量进行二分类 Logistic 回归分析 HCY 对冠状动脉粥样硬化发生的影响,变量纳入标准 0.05,排除标准为 0.1,结果提示:男性、高龄、高血压、糖尿病、吸烟、高胆固醇是冠状动脉粥样硬化的独立危险因素,而血浆 HCY 可能不是冠状动脉粥样硬化发生的独立危险因素(表 3)。

表 3 冠状动脉粥样硬化的独立危险因素

危险因素	$\beta$	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR95%CI</i>
性别	0.733	0.216	11.489	0.001	2.081	1.362-3.180
年龄	0.061	0.011	32.958	<0.001	1.063	1.041-1.086
高血压	0.660	0.180	13.407	<0.001	1.935	1.359-2.756
糖尿病	1.139	0.277	16.941	<0.001	3.124	1.816-5.374
吸烟	0.678	0.209	10.479	0.001	1.970	1.307-2.969
高胆固醇	0.227	0.080	7.949	0.005	1.254	1.072-1.469
HCY	-0.003	0.014	0.042	0.837	0.997	0.970-1.469

2.4 HCY与冠心病传统独立危险因素协同对冠状动脉粥样硬化程度的影响 在存在冠状动脉粥样硬化的病人中根据男性、女性、高血压、吸烟、糖尿病、高胆固醇血症患者有无伴随 HHCY 分为 HHCY 组和对照组,采用 Wilcoxon 秩和检验比较两组冠状动脉 Gensini 积分的差异,结果显示:HCY 在男性患者中对冠状动脉粥样硬化病变程度影响有统计学意义( $P=0.018$ ),女性患者中无统计学意义( $P=0.061$ ); HCY 与高血压、吸烟、胆固醇对冠状动脉粥样硬化程度的影响有协同作用( $P$ 均 $<0.05$ ),而与糖尿病的协同作用无统计学意义( $P=0.053$ )(表4)。

表4 HCY与冠心病传统危险因素协同对冠状动脉粥样硬化程度的影响

危险因素	高 HCY	<i>n</i>	Gensini 积分平均秩次	<i>t</i>	<i>P</i>
男	+	356	225.12	3.523	<0.001
	-	74	169.20		
女	+	217	161.71	1.702	=0.089
	-	94	142.82		
高血压	+	448	176.03	1.996	=0.046
	-	91	240.30		
糖尿病	+	174	112.97	1.120	=0.263
	-	46	101.15		
吸烟	+	349	224.84	4.260	<0.001
	-	76	158.61		
高胆固醇	+	259	162.55	4.448	<0.001
	-	46	99.23		

### 3 讨论

HCY 是蛋氨酸代谢中间产物,引起血浆 HCY 水平升高的因素有年龄、性别、遗传及饮食、药物和某些疾病<sup>[1]</sup>。目前将血浆 HCY 水平 $\geq 10$  mmol/L 称为 HHCY<sup>[2]</sup>。血浆 HCY 作为一种新的危险因素与冠心病的发生发展密切相关<sup>[3-4]</sup>。HCY 导致冠心病的主要机制包括以下几个方面<sup>[5]</sup>:(1)影响血管内皮细胞功能;(2)通过刺激血管平滑肌增殖与迁移到血管内膜后并诱导平滑肌细胞凋亡导致动脉粥样硬化发生发展;(3)活化炎症反应;(4)参与氧化应激反应;(5)抑制体内甲基化反应;(6)促进血栓形成。

目前研究结果对 HCY 作为冠心病发病的一种独立危险因素尚有争议<sup>[6-7]</sup>,本研究结果提示 HCY 可能不是冠心病发病的独立危险因素,但本研究人群为中老年人并且都有 1 个以上传统冠心病独立危险因素以及有心前区不适症状,因此该研究人群冠心病发病率较普通人群高,此结论尚不能代表 HCY 在普通人群对冠心病发病的影响。国外研究提示,雌激素参与 HCY 代谢的调节,促进血浆 HCY

的代谢<sup>[8]</sup>,因而女性血浆 HCY 水平较男性低;另外一项研究绝经后女性使用雌激素替代治疗后血浆 HCY 水平较未服用者低<sup>[9]</sup>,支持雌激素参与血浆 HCY 水平的调节这一结论,本研究结果显示男性血浆 HCY 水平明显高于女性,并且提示男性是 HHCY 的独立危险因素,与上述两个研究结论一致。目前关于血浆 HCY 与雌激素共同对冠心病的影响国内外尚罕见相关报道,本研究结果提示 HCY 在女性中未见有意义的协同致动脉粥样硬化作用,而在男性组中血浆 HCY 对冠状动脉粥样硬化的协同作用有统计学意义,可能因为雌激素对调节血浆 HCY 水平的这一保护作用所致,关于血浆 HCY 与雌激素对冠心病发展的协同影响尚需进行大规模随机对照试验来进一步验证。

国内外关于年龄与血浆 HCY 水平的研究显示年龄与血浆 HCY 水平呈正相关<sup>[10-11]</sup>,并指出随着年龄的增高,血浆 HCY 升高可能与机体吸收叶酸、维生素的能力下降及体内关于 HCY 代谢的酶活性降低有关。本研究结果提示高龄是 HHCY 的独立危险因素,与国内外大多数研究结果相一致。

高血压,特别是收缩压与血浆 HCY 关系密切相关<sup>[12]</sup>。高血压患者经规范药物治疗后血压水平下降,血浆 HCY 水平亦有下降趋势<sup>[13]</sup>,说明 HCY 与高血压关系密切。当 HHCY 与高血压共存时,二者的协同作用导致血管疾病的风险比达到 11.3,远远高于单纯高血压致心血管疾病的风险<sup>[14]</sup>,本研究结果进一步提示 HCY 与高血压一起协同促进动脉粥样硬化的进展。有报道吸烟可引起血浆 HCY 水平增高<sup>[15-16]</sup>,本研究结果提示吸烟者血浆 HCY 水平明显高于非吸烟者,国内一项研究表明 HCY 与吸烟可能通过氧化应激作用损伤血管内皮细胞,进而导致动脉粥样硬化的发生发展<sup>[17]</sup>,本研究进一步证实 HCY 与吸烟对冠状动脉粥样硬化进展有协同作用。

血浆胆固醇水平与血浆 HCY 水平密切相关<sup>[18]</sup>,并且通过服用调脂药物可降低血浆 HCY 水平<sup>[19]</sup>,在高胆固醇血症患者中通过服用维生素降低血浆 HCY 水平后可改善血管内皮细胞功能<sup>[20]</sup>,这些研究提示血浆胆固醇与 HCY 之间有密切关系,并在动脉粥样硬化过程中可能存在相互影响作用,本研究结果证实高胆固醇血症患者血浆 HCY 水平明显高于对照组,并且 HCY 与胆固醇对冠状动脉粥样硬化的进展有协同作用。

糖尿病患者血浆 HCY 水平较非糖尿病患者低,糖尿病患者经过胰岛素治疗可显著降低血浆 HCY 水平<sup>[21]</sup>。一项动物实验研究结果表明早期糖尿



病低 HCY 的原因可能与早期糖尿病因胰岛素抵抗活化胱硫醚  $\beta$ -合成酶(CBS)促进 HCY 代谢有关<sup>[22]</sup>。本研究结果提示糖尿病患者中血浆 HCY 水平与对照组间无统计学差异,二分类 Logistic 回归分析提示糖尿病是 HHcy 的保护性因素,并且糖尿病患者中 HCY 的协同促动脉粥样硬化作用无统计学意义,这些可能与早期糖尿病促进 HCY 排泄有关。

综上所述,男性血浆 HCY 水平明显高于女性,高血压患者、吸烟及高胆固醇血症患者血浆 HCY 水平明显高于对照组,但糖尿病患者与对照组血浆 HCY 水平差异无统计学意义,男性、高血压、吸烟、高胆固醇血症是 HHcy 发生的危险因素,糖尿病可能是保护性因素。HCY 不是冠心病发病的独立危险因素,但 HCY 通过与冠心病其他独立危险因素协同促进动脉粥样硬化,其中具有协同致动脉粥样硬化的冠心病危险因素有:男性、高血压、吸烟、高脂血症,而 HCY 在女性及糖尿病患者中这一协同作用无统计学意义。在冠心病的防治过程中应对 HCY 引起足够的重视。

#### 参考文献:

- [1] 刘君,万云高,孙志媛,等. 同型半胱氨酸与心脑血管疾病相关性研究进展[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2012,6(1):116
- [2] Sacco R L, Adams R, Albers G, 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[J]. *Circulation*, 2006, 113(10):e409
- [3] 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
- [4] Akyurek O, Akbal E, Gunes F. Increase in the risk of ST elevation myocardial infarction is associated with homocysteine level[J]. *Arch Med Res*, 2014, 45(6):501
- [5] Ganguly P, Alam S F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease[J]. *Nutr J*, 2015, 14:6
- [6] Martí-Carvajal A J, Solà I, Lathyris D, et al. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009 (4):CD006612
- [7] Cacciapuoti F. Hyper-homocysteinemia: a novel risk factor or a powerful marker for cardiovascular diseases? Pathogenetic and therapeutic uncertainties[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2011, 32(1):82
- [8] Gaikwad N W. Mass spectrometry evidence for formation of estrogen-homocysteine conjugates: estrogens can regulate homocysteine levels[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 65:1447
- [9] Lakryc E M, Machado R B, Soares Jr J M, et al. What is the influence of hormone therapy on homocysteine and crp levels in postmenopausal women[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2015, 70(2):107
- [10] 袁明远,邱京晶,岳枫,等. 不同年龄及性别健康成人血浆同型半胱氨酸的水平研究[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(11):2226
- [11] Bakulski K M, Park S K, Weisskopf M G, et al. Lead exposure, B vitamins, and plasma homocysteine in men 55 years of age and older: the VA normative aging study[J]. *Environ Health Perspect*, 2014, 122(10):1066
- [12] Sabio J M, Vargas -Hitos J A, Martinez -Bordonado J, et al. Relationship between homocysteine levels and hypertension in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014, 66(10):1528
- [13] 吴存瑾, 王林, 李新, 等. 原发性高血压患者干预治疗前后血浆同型半胱氨酸、不对称二甲基精氨酸水平变化[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40 (12): 1003
- [14] Clarke R, Collins R, Lewington S, et al. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke—A meta-analysis[J]. *JAMA*, 2002, 288(16):2015
- [15] Mouhamed D H, Ezzaher A, Neffati F, et al. Effect of cigarette smoking on plasma homocysteine concentrations[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(3):479
- [16] Coker I, Colak A, Gunaslan Hasturk A, et al. Maternal and cord blood homocysteine and folic acid levels in smoking and nonsmoking pregnant women[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2011, 71(4):245
- [17] Chen S, Wu P, Zhou L, et al. Relationship between increase of serum homocysteine caused by smoking and oxidative damage in elderly patients with cardiovascular disease[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(3):4446
- [18] Cheng Y, Jin Y, Unverzagt F W, et al. The relationship between cholesterol and cognitive function is homocysteine-dependent[J]. *Clin Interv Aging*, 2014, 9:1823
- [19] Taskinen M R, Sullivan D R, Ehnholm C A, et al. Relationships of HDL cholesterol, ApoA -I, and ApoA -II with homocysteine and creatinine in patients with type 2 diabetes treated with fenofibrate[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(6):950
- [20] Wustmann K, Klaey M, Burrow A, et al. Additive effect of homocysteine- and cholesterol-lowering therapy on endothelium-dependent vasodilation in patients with cardiovascular disease[J]. *Cardiovasc Ther*, 2012, 30(5):277
- [21] Yang G Q, Lu J M, Zheng H, et al. The relationship between metabolic control and the plasma total homocysteine in type 2 diabetes treated with insulin[J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2006, 45 (1):34
- [22] Noll C, Lacraz G, Ehses J, et al. Early reduction of circulating homocysteine levels in Goto-Kakizaki rat, a spontaneous nonobese model of type 2 diabetes[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1812(6):699

(2015-12-12 收稿)