

文章编号 1006-8147(2017)03-0221-04

论著

血同型半胱氨酸水平与冠心病慢性心衰严重程度的相关性分析

徐西子,董昭杰,马向红

(天津医科大学第二医院心脏科,天津市心血管病离子与分子机能重点实验室,天津心脏病学研究所,天津300211)

摘要 目的:观察同型半胱氨酸(Hcy)水平与冠心病慢性心力衰竭(CHF)严重程度的相关性。方法:连续纳入 CHF 84 例,按 NYHA 分级分为 3 个亚组:Ⅱ级组($n=36$)、Ⅲ级组($n=28$)、Ⅳ级组($n=20$);并纳入同期住院的 25 例无心衰的心绞痛患者(CHD 组)作为对照组;分别比较 CHF 组和 CHD 组及 CHF 各亚组间 Hcy 与氮末端脑钠肽(nt-proBNP)、左室射血分数(LVEF)、左室舒张末直径(LVEDD)的差异及相关性。结果:(1)CHF 组患者 Hcy 水平显著高于 CHD 组,且 Hcy 水平随心衰分级的增加而增加,各组间差异有统计学意义($P<0.05$)。(2)Hcy 与 nt-proBNP、LVEDD 呈正相关($r=0.51, P<0.05$; $r=0.43, P<0.05$),与 LVEF 呈负相关($r=-0.42, P<0.05$)。结论:Hcy 水平与 CHF 的严重程度有关,并且随心衰分级的增加而增加。

关键词 冠心病;心力衰竭;同型半胱氨酸

中图分类号 R541.6⁺1

文献标志码 A

Correlation of severity of chronic heart failure with plasma homocysteine level

XU Xi-zi, DONG Zhao-jie, MA Xiang-hong

(Department of Cardiology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin Key Laboratory of Ionic-Molecular Function of Cardiovascular Disease, Tianjin Institute of Cardiology, Tianjin 300211, China)

Abstract Objective: To observe the correlation between the serum homocysteine(Hcy) level and the severity of chronic heart failure (CHF) in patients with coronary heart diseases (CHD). **Methods:** CHF patients ($n=84$) were chosen continuously as CHF group and other patients diagnosed as angina without CHF ($n=25$) were chosen at the same time as control group. CHF group was divided again into II-grade subgroup ($n=36$), III-grade subgroup ($n=28$) and IV-grade subgroup ($n=20$) according to NYHA grading method. The differences in levels of Hcy and nt-proBNP were analyzed between CHF group and control group and among all subgroups. The correlations between Hcy and nt-proBNP, left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) were studied. **Results:** (1)The serum levels of Hcy in CHF group were higher than those in CHD group, as the increase of NYHA grade, the levels of Hcy increased significantly ($P<0.05$). (2)The level of Hcy was correlated positively with nt-proBNP and LVEDD ($r=0.51, P<0.05$; $r=0.43, P<0.05$) and correlated negative with LVEF ($r=-0.42, P<0.05$). **Conclusion:** The serum Hcy level may reflect the severity of CHF and increase with the severity degree of CHF.

Key words coronary heart diseases; chronic heart failure; homocysteine

慢性心力衰竭(心衰, chronic heart failure, CHF)是各种心血管疾病的终末阶段,其发病率及死亡率极高。随着我国进入老龄化社会,心衰已经成为威胁我国人民健康的一大疾病。如何防治心衰成为困扰心血管病专家的一大难题。近年来大量的临床和流行病学资料表明同型半胱氨酸(Hcy)水平与冠心病的严重程度呈正相关^[1-2],与冠心病的发病密切相关,并推测 Hcy 可能是一种新的导致慢性心衰的危险因素,这为防治心衰找到了新思路。目前国内外关于 Hcy 的研究一般都局限于其与动脉粥样硬化和卒中的关系,与冠心病心衰的关系研究较少。本研究通过观察 Hcy 水平与 CHF 严重程度之间的关

系,为临床治疗和预防心衰提供一定的参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 连续选取 2015 年 1 月-2016 年 6 月于天津医科大学第二医院心内科住院治疗并诊断为冠心病(按照世界卫生组织冠心病诊断标准)慢性心衰的患者 84 例,并纳入同期住院的 25 例无心衰的心绞痛患者(CHD 组)作为对照组。根据 Framingham 心衰诊断标准由两名心内科专家依据患者病史、症状、体征、胸部 X 线及超声心动图等综合判断作出诊断,依据纽约心脏病协会心功能分级(NYHA 分级)对患者进行心功能分级。病例排除标准:(1)所有患者均除外严重肝、肾[GFR >30 mL/(min \cdot 1.73m²)]功能不全,血液、免疫、甲状腺疾病,严重感染及肿瘤等疾病;(2)排除心包炎、心肌炎、心肌病、

作者简介 徐西子(1990-),女,硕士在读,研究方向:心血管内科;通信作者:马向红, E-mail: ma_xiang_hong@163.com。

先天性心脏病、风湿性心脏病及其他心脏瓣膜病以及高血压、慢性阻塞性肺气肿等引起的心力衰竭；(3)排除 4 周之内有过急性心肌梗死、脑卒中的患者；(4)排除 2 个月内服用叶酸、维生素 B6、维生素 B12 等可能影响 Hcy 水平药物的患者；(5)排除严重胃炎、胃溃疡等可能影响叶酸、维生素 B6、维生素 B12 吸收的消化道疾病患者。84 例冠心病心力衰竭患者 (简称冠心病心衰组), 按照心功能 NYHA 分级分为 3 组: 冠心病心功能 II 级组、III 级组、IV 级组。

1.2 试验方法 所有研究对象禁食 12 h 后于入院第 2 天清晨空腹抽取静脉血, 检查肝功能, 肾功能, 电解质, 血脂, 血糖, Hcy, 氮末端脑钠肽 (nt-proBNP)。于住院期间行心脏彩超检查, 记录左室舒张末直径 (LVEDD) 及左室射血分数 (LVEF) 等指标。Hcy 检测采用循环酶法, 试剂盒购自武汉生之源生物科技有

限公司; nt-pro BNP 测定用电化学发光法测定, 试剂盒购自天津瑞普生物技术股份有限公司。

1.3 统计学分析 不符合正态分布的资料进行对数转换使其呈正态分布后进行比较。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间的比较应用 t 检验, 两变量间的相关性分析应用 Pearson 相关分析, 双侧 $P < 0.05$ 为有统计学意义。所有数据均在 SPSS 22.0 统计软件上进行处理。

2 结果

2.1 CHF 组和对照组间一般资料比较 两组在年龄、性别、体质指数 (BMI)、肾小球滤过率 (GFR)、高血压、糖尿病、吸烟、血脂水平方面无明显统计学差异 ($P > 0.05$); CHF 组血清 Hcy 水平、nt-proBNP 水平、LVEF 及 LVEDD 水平明显高于 CHD, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。CHF 亚组各组间基本资料见表 2, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 两组基本资料比较

Tab 1 Comparison of basic information of the patients between two groups

组别	n	年龄/岁	男性/ n (%)	BMI/ (kg/m ²)	高血压 n (%)	糖尿病 n (%)	吸烟 n (%)	GFR/ [mL/(min·1.73m ²)]	LDL/ (mmol/L)	HDL/ (mmol/L)	TC/ (mmol/L)	TG/ (mmol/L)	nt-proBNP/ (ng/L)	LVEF/%	LVEDD/ mm
CHF 组	84	71.64±12.22	48(57.10)	24.10±3.29	36(43)	32(38.1)	34(40.48)	64.83±24.05	1.03±0.27	2.86±0.84	4.42±1.00	1.69±0.86	5574.58±8592.44	48.96±12.31	51.29±7.50
CHD 组	25	70.23±10.30	12(48)	24.07±3.98	10(40)	8(32)	10(40)	70.02±30.89	1.22±0.34	3.19±0.82	5.01±0.99	1.82±0.98	25.68±21.44	56.32±10.61	47.85±4.70
P		0.46	0.32	0.97	0.80	0.85	0.76	0.73	0.053	0.067	0.087	0.56	0.001	0.001	0.001

表 2 心衰组各亚组基本资料比较

Tab 2 Comparison of basic information of the patients in sub-groups

组别	n	性别(男/女)	年龄/岁
冠心病心衰组	84	48/36	71.64±12.22
心功能 II 级组	36	21/15	69.89±8.62
心功能 III 级组	28	16/12	73.50±10.98
心功能 IV 级组	20	11/9	72.20±18.25

2.2 CHF 组不同心功能分级患者 Hcy 与 nt-proBNP、LVEF、LVEDD 的水平及相关关系 随心衰分级的增加, Hcy 水平逐步增高, 且各组间 Hcy、nt-proBNP、LVEF、LVEDD 的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。通过直线相关分析显示 Hcy 与 nt-proBNP、LVEDD 呈正相关 ($r = 0.512, P < 0.05; r = 0.42, P < 0.05$), 与 LVEF 呈负相关 ($r = -0.43, P < 0.05$)。

表 3 不同心功能分级患者 Hcy、nt-proBNP、LVEF 和 LVEDD 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of Hcy, nt-proBNP, LVEF, LVEDD in different subgroups ($\bar{x} \pm s$)

NYHA 分级	Hcy/(μmol/L)	nt-proBNP/(ng/L)	Lognt-proBNP	LVEF/%	LVEDD/mm
II	13.05±10.17	579.19±479.86	2.59±0.42	52.92±12.87	49.36±6.50
III	17.13±8.23	3 588.04±1 637.02	3.51±0.24	49.50±10.56	51.10±6.02
IV	23.54±8.26	17 767.45±10 428.11	4.18±0.24	41.10±10.20	55.06±9.74

Hcy: $P = 0.049$, II, III 组比较; $P < 0.001$, II, IV 组比较; $P = 0.009$, III, IV 组比较。Lognt-proBNP: 3 组间两两比较 $P < 0.001$ 。LVEF: $P = 0.045$, II, III 组比较; $P < 0.001$, II, IV 组比较; $P = 0.013$, III, IV 组比较。LVEDD: $P = 0.049$, II, III 组比较; $P = 0.03$, II, IV 组比较; $P = 0.047$, III, IV 组比较

3 讨论

心力衰竭是心血管疾病的终末期表现和最主要的死因, 是 21 世纪心血管领域的两大挑战之一, 严重威胁我国人民的身体健康。我国 2003 年抽样调查显示: 成人心衰患病率为 0.9%, 70 岁以上人群

患病率升至 10% 以上, 心衰患者 4 年死亡率达 50%, 严重心衰患者 1 年死亡率高达 50%。尽管心力衰竭治疗有了很大的进展, 心衰患者死亡人数仍在不断增加。因此早期识别心力衰竭患者, 并给予重点治疗及长期随访是降低心力衰竭患者发病率

及病死率的主要措施。

Hcy 是一种含硫基的非必需氨基酸,体内不能合成,只能来源于蛋氨酸的分解代谢,是蛋氨酸代谢的重要中间产物,目前其与冠心病的相关性已经达成共识,众多研究表明 Hcy 与 CHF 的发生、发展、预后有一定相关性。近年来许多临床试验表明:Hcy 水平随心衰严重程度的增加而增加,Tekin 等^[3]的试验结果显示 Hcy>17.45 $\mu\text{mol/L}$ 预测心力衰竭患者 1 年病死率的特异度为 71.4%和敏感度为 67.9% (ROC 曲线下面积为 0.855,95% CI=0.792~0.965, $P<0.001$),指出血 Hcy 水平是预测心衰生存的唯一参数。Agoston-Coldea 和 Kermann 等^[4-5]研究的结果显示血浆 Hcy 水平随 NYHA 心功能分级的增加而增加,相关性分析显示血浆 Hcy 水平与 nt-proBNP、LVEDD 呈正相关关系,与 LVEF 呈负相关关系。本试验结果同样显示,CHF 组患者 Hcy 水平显著高于 CHD 组,且 Hcy 水平随心衰分级的增加而增加,并且与 nt-proBNP、LVEDD 呈正相关 ($r=0.51, P<0.05$; $r=0.43, P<0.05$),与 LVEF 呈负相关 ($r=-0.42, P<0.05$),与上述试验结果相符。Chen 等^[6]用含有 HHcy 的食物喂养小鼠 4 周以后发现小鼠的左室收缩功能明显下降,Zivkovic 等^[11]的实验同样发现用含有 HHcy 的食物喂养小鼠 8 周以后发现小鼠的左室收缩末压下降。以上两项动物实验均可说明 HHcy 可以改变心脏结构,从而导致心衰。

目前认为 Hcy 通过两种途径导致心衰:(1)通过血管动脉粥样硬化导致心肌缺血间接导致心衰,其机制为:HHcy 通过损伤有舒缩功能的内皮细胞,促进平滑肌细胞增殖,使血管舒张功能直接受损^[7-8],导致心肌细胞缺血损伤,引起心衰。同时,功能障碍的内皮细胞促进脂质沉积于动脉管壁,产生炎症反应,平滑肌细胞增殖,激活泡沫细胞,进而改变动脉管壁糖蛋白分子的纤维化结构,加速斑块钙化^[9],促进动脉粥样硬化的形成,最终导致心肌细胞缺血,引起心衰。(2)Hcy 直接损伤心肌细胞导致心衰,其可能机制为:①HHcy 与氧化应激:有研究表明 HHcy 可以通过氧化应激直接损伤心肌细胞,HHcy 通过激活 NADPH 氧化酶(NOX)增加心肌超氧阴离子自由基(O_2^-)抑制一氧化氮(NO)调控的心脏 O_2 利用,损伤心肌组织^[10]。②HHcy 与心肌细胞外基质(ECM)重塑:基质金属蛋白酶(MMPs)是一组 ECM 的降解酶,对 ECM 的稳定有重要作用,ECM 的增加或减少都会改变心脏的几何结构,从而影响心脏的舒缩功能,多种研究表明 Hcy 通过与酶活性中心的 Zn^{2+} 配对,激活 MMPs,发挥降解 ECM 的作用,从而

影响心肌重塑^[11]。③HHcy 与遗传表观机制:众多研究表明,在 HCY 浓度较高的情况下,mi RNAs 参与心肌重构^[12]。在(CBS+/-)小鼠模型体内及体外 HL-1 心肌细胞进行的研究表明^[13] HHcy 可以激活 N-甲基-D-天门冬氨酸受体 1(NMDAR1),而高浓度的 NMDAR1 可以增加心肌细胞内的氧化应激反应,从而抑制 mi RNA-133a 的表达。miRNA-133a 可以调控心肌细胞内 DNA 甲基转移酶和组蛋白乙酰化酶的表达,从而使心肌细胞内蛋白的表达增加,如 MMP-9(MMPs 的一种)的表达增加,对细胞外基质的降解作用增强,最终影响心肌重塑。Narayanan 等^[14]也证实 HHcy 可以促进组蛋白乙酰化从而增加 MMP-9 的表达,最终影响心肌重塑,导致心衰。

综上,Hcy 在心衰的发生发展过程中起到重要的作用,Hcy 水平的高低可以反应心衰的严重程度,通过降低 Hcy 水平治疗心衰成为可能,为治疗心衰提供了新思路,如何降低 Hcy 需要进一步研究。本试验的局限性:纳入试验人数较少,有可能产生试验误差,未对心衰病人进行长期随访,以观察不同 Hcy 水平对患者生存率的影响,应在以后的试验中加以改进。

参考文献:

- [1] Petras M, Tatarkova Z, Kovalska M, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the neuronal system disorders[J]. J Physiol Pharmacol, 2014, 65(1): 15
- [2] Keshteli A H, Baracos V E, Madsen K L. Hyperhomocysteinemia as a potential contributor of colorectal cancer development in inflammatory bowel diseases: a review[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(4): 1081
- [3] Tekin A S, Sengul C, Killcaslan B, et al. The value of serum homocysteine in predicting one-year survival in patients with severe systolic heart failure[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2012, 40(8):699
- [4] Agoston-Coldea L, Mocan T, Gafosse M, et al. Plasma homocysteine and the severity of heart failure in patients with the previous myocardial infarction [J]. Cardiol J, 2011, 18(1):55
- [5] Kermann M, Kindermann I, Muller S, et al. Relationship of plasma homocysteine with the severity of chronic heart failure[J]. Clin Chem, 2005, 51(8):1512
- [6] Chen F Y, Guo Y H, Gao W, et al. Effects of hyperhomocysteinemia on cardiac remodeling in rats[J]. Beijing Da Xue Xue Bao, 2006, 38(2):179
- [7] Tawakol A, Forgiione M A, Stuehlinger M, et al. Homocysteine impairs coronary microvascular dilator function in humans[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40:1051
- [8] Su S J, Huang L W, Pai L S, et al. Homocysteine at pathophysiologic concentrations activates human monocyte and induces cytokine expression and inhibits macrophage migration inhibitory factor expression[J]. Nutrition, 2005, 21(10):994
- [9] 郎娟,覃玉群,赵建军.大鼠脑血管内皮细胞的原代培养与鉴

- 定[J]. 健康研究, 2001, 31(6): 407
- [10] Zivkovic V, Jakovljevic V, Djordjevic D, et al. The effects of homocysteine-related compounds on cardiac contractility, coronary flow, and oxidative stress markers in isolated rat heart[J]. Mol Cell Biochemistry, 2012, 370(1/2): 59
- [11] Kalela A, Koivu T A, Sisto T, et al. Serum matrix metalloproteinase-9 concentration in angiographically assessed coronary artery disease[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2002, 62(5): 337
- [12] Mishra P K, Tyagi N, Kundu S, et al. MicroRNAs are involved in homocysteine-induced cardiac remodeling[J]. Cell Biochem Biophys, 2009, 55(3): 153
- [13] Pankaj C, Anuradha K, Srikanth G, et al. Differential regulation of DNA methylation versus histone acetylation in cardiomyocytes during HHcy in vitro and in vivo: An epigenetic mechanism[J]. Physiol Genomics, 2014, 46(7): 245
- [14] Narayanan N, Tyagi N, Shah A, et al. Hyperhomocysteinemia during aortic aneurysm, a plausible role of epigenetics[J]. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol, 2013, 5(1): 32
- (2016-08-18 收稿)

文章编号 1006-8147(2017)03-0224-03

论 著

儿童传染性单核细胞增多症伴肝功能损害的相关临床因素分析

吴洁^{1,2}, 刘长山¹

(1. 天津医科大学第二医院儿科, 天津 300211; 2. 天津市红桥医院儿科, 天津 300131)

摘要 目的: 分析儿童传染性单核细胞增多症(IM)伴肝功能损害的相关因素, 早期及时发现 IM 伴肝功能损害并干预。方法: 回顾性分析 102 例 IM 住院患儿的临床资料, 统计及分析不同的年龄、性别、季节及病情的严重程度等因素与肝功能损害发生率的关系。结果: 102 例 IM 中, 56 例(54.9%)出现不同程度的肝功能损害。其中: 7~12 岁组的肝功能损害的发生率(92.00%)高于<3 岁组(25.53%)和 3~7 岁组(58.14%)。男、女童肝功能损害的发生率差异暂无统计学意义($P>0.05$)。秋季肝功能损害发病率最高(81.8%), 与其他组比较有统计学意义($P<0.01$), 且春季与夏季及冬季相比亦存在统计学意义($P<0.01$); 病情程度严重者, 肝功能损害的发生率升高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论: 儿童 IM 的肝功能损害与其年龄、季节、病情严重的程度等有关。对此类肝功能损害的高危患儿需要加强其监护并给予早期护肝治疗。

关键词 传染性单核细胞增多症; 肝功能损害; 临床分析; 儿童

中图分类号 R725.1

文献标志码 A

传染性单核细胞增多症(infectious mononucleosis, IM)是儿童时期常见的感染性疾病之一, 是由 EB 病毒(EBV)感染其单核-巨噬细胞系统所导致的传染性疾病。IM 主要临床特点是发热、咽峡炎、淋巴结肿大、肝脾肿大等。实验室检查中可见全血淋巴细胞增多并出现变异的淋巴细胞(异淋)^[1], 以及部分肝功能出现损害。本文回顾性分析 102 例 IM 住院患儿的临床资料, 分析不同的临床因素与肝功能损害发生率的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集天津医科大学第二医院儿科 2012 年 1 月-2015 年 6 月因 IM 住院儿童 102 例临床资料。其中男 71 例, 女 31 例。年龄 8 个月~12 岁, 平均年龄为(4.75±2.82)岁。年龄的分组为<3 岁组 34 例, 3~7 岁组 43 例, 7~12 岁组 25 例。

1.1.1 纳入标准 所有研究对象均经临床以及实验室诊断符合 IM 的诊断标准, 以下 2 项必需同时满足: (1) 以下临床症状中的 3 项: 发热、颈淋巴结肿大、咽峡炎、肝大、脾大; (2) 原发性的 EBV 感染的血清学证据: VCA-IgM 和 VCA-IgG 阳性, 并且抗 EBV-NA-IgG 阴性; 或者抗 VCA-IgM 阴性而抗 EBV-CA-IgG 阳性, 并且为低亲和力的抗体^[2]。肝功能损害的标准: 在原发性疾病的基础上, 发现血清肝功能检查指标符合血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和/或门冬氨酸转移酶(AST)超过正常值, 和/或者血清总胆红素(TBIL)和/或血清直接胆红素(DBIL)升高超过正常值。

1.1.2 排除标准 存在 EBV 感染但不符合 IM 的诊断标准的; C 反应蛋白(CRP)>20 mg/L、血清降钙素原(PCT)>0.5 μg/L 考虑合并细菌感染, 巨细胞病毒(CMV)、单纯疱疹病毒(HSV)等感染^[2]; 传染性肝炎, 母乳性黄疸, 因心肌或骨骼肌疾病引起转氨酶

作者简介 吴洁(1983-), 女, 主治医师, 学士, 研究方向: 儿科学; 通信作者: 刘长山, E-mail: chshliu@eyou.com。