

- [11] BROSSARD P, JATON C, PETIGNAT P, et al. Fast track in gynecological surgery[J]. Rev Med Suisse, 2012, 8(359): 2011-2012, 2014.
- [12] 蔡常洁. 围手术期液体治疗液体种类及时机选择[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(2): 230-233.
- [13] 黄祝娟, 覃红萍. 快速康复外科理念对妇科手术患者术后康复的影响[J]. 广西医学, 2012, 34(2): 242-243.
- [14] 潘宏信. 美国妇产科医师协会第750号委员会意见 围手术期路径: 快速康复外科[J]. 国际妇产科学杂志, 2018, 45(5): 586.
- [15] 江志伟, 黎介寿. 快速康复外科理论指导下的围手术期处理[J]. 腹部外科, 2009, 22(5): 305-306.
- [16] 江志伟, 李宁, 黎介寿. 快速康复外科的概念及临床意义[J]. 中国实用外科杂志, 2007, 27(2): 131-133.
- [17] 程黎阳. 快速康复外科的现状分析与前景展望[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(1): 1-4.
- [18] BISCH S P, WELLS T, GRAMLICH L, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) in gynecologic oncology: System-wide implementation and audit leads to improved value and patient outcomes[J]. Gynecologic Oncology, 2018, 151(1): 117-123.
- [19] 屠伟峰, 郗文斌. 麻醉科在快速康复外科中的作用和地位[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(5): 691-693.
- (收稿日期: 2019-01-25, 修回日期: 2019-03-08)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.02.026

◇临床医学◇

血浆同型半胱氨酸与冠脉狭窄程度及病变支数的相关性研究

沈治利, 李芝峰

作者单位: 重庆医科大学附属永川医院心内科, 重庆 402160

通信作者: 李芝峰, 男, 教授, 硕士生导师, 研究方向为缺血性心肌病, E-mail: lzf56888@163.com

摘要:目的 探讨血浆同型半胱氨酸(Hcy)与冠脉狭窄程度及病变支数的相关性。方法 回顾性纳入2018年1月至2018年9月重庆医科大学附属永川医院已行冠状动脉造影且结果为阳性的冠脉狭窄病人103例, 根据血浆Hcy水平将其分为高同型半胱氨酸组(HHcy, Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$)71例和正常同型半胱氨酸组(NHcy, Hcy $< 10 \mu\text{mol/L}$)32例, 所有纳入病人均完善血浆同型半胱氨酸、尿酸以及血脂检测, 采用冠脉Gensini评分评估冠脉狭窄程度。结果 HHcy组的平均收缩压[(140 $\pm$ 20)mmHg比(136 $\pm$ 19)mmHg, $P=0.381$]、平均舒张压[(84 $\pm$ 13)mmHg比(83 $\pm$ 13)mmHg, $P=0.752$]、尿酸[(413.0 $\pm$ 130.6) $\mu\text{mol/L}$ 比(346.0 $\pm$ 97.8) $\mu\text{mol/L}$, $P=0.012$]、总胆固醇[(4.4 $\pm$ 1.0)mmol/L比(4.1 $\pm$ 1.1)mmol/L, $P=0.216$]、总三酰甘油[(1.6 $\pm$ 0.9)mmol/L比(1.5 $\pm$ 0.7)mmol/L, $P=0.741$]及低密度脂蛋白胆固醇水平[(2.5 $\pm$ 0.8)mmol/L比(2.3 $\pm$ 0.9)mmol/L, $P=0.129$]均高于NHcy组, 冠脉Gensini评分与Hcy及低密度脂蛋白胆固醇水平呈正相关($r=0.2, 0.2$; $p=0.012, 0.012$), Hcy水平能显著影响冠脉Gensini评分, 且Hcy水平越高, 冠脉Gensini评分越高(相关系数=0.804, $P=0.015$); NHcy组冠脉单支病变占50%, 双支病变占40.6%, 三支病变占9.4%, HHcy组中单支病变占25.4%, 双支病变占33.8%, 三支病变占40.8%($\chi^2=11.38, P=0.03$)。结论 血浆Hcy水平及低密度脂蛋白胆固醇与冠脉狭窄程度呈正相关, 但相关性较弱, 高水平的同型半胱氨酸是冠脉严重病变的独立危险因素, 且会增加冠脉三支病变的发生率。

关键词:冠心病; 冠状动脉狭窄; 胆固醇; 脂蛋白类, LDL; 半胱氨酸; 相关性

Correlation between plasma homocysteine and severity of coronary artery stenosis and number of lesions branch

SHEN Zhili, LI Zhifeng

Author Affiliation: Department of Cardiology, Yongchuan Hospital Affiliated to Medical University of Chongqing, Chongqing 402160, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between plasma homocysteine (Hcy) and coronary stenosis and the number of lesions branch. **Methods** 103 patients who undergone coronary angiography with positive results in Yongchuan Hospital Affiliated to Medical University of Chongqing from Jan. 2018 to Sep. 2018 were retrospectively divided into high homocysteine group (HHcy, Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$, $n=71$) and normal homocysteine group (NHcy, Hcy $< 10 \mu\text{mol/L}$, $n=32$) according to the level of plasma Hcy. All patients underwent plasma Hcy, uric acid and blood lipids. The coronary Gensini score was used to assess the degree of coronary stenosis. **Results** Compared with NHcy group, the mean systolic blood pressure [(140 $\pm$ 20)mmHg vs. (136 $\pm$ 19)mmHg, $P=0.381$], mean diastolic blood pressure [(84 $\pm$ 13)mmHg vs. (83 $\pm$ 13)mmHg, $P=0.752$], serum uric acid (413.0 $\pm$ 130.6) $\mu\text{mol/L}$ vs. (346.0 $\pm$ 97.8) $\mu\text{mol/L}$, $P=0.012$] total cholesterol [(4.4 $\pm$ 1.0)mmol/L vs. (4.1 $\pm$ 1.1)mmol/L, $P=0.216$], triglyceride [(1.6 $\pm$ 0.9)

mmol/L vs. (1.5 ± 0.7) mmol/L, $P = 0.741$) and low density lipoprotein cholesterol levels [(2.5 ± 0.8) mmol/L vs. (2.3 ± 0.9) mmol/L, $P = 0.129$] were higher in HHcy group. Coronary Gensini score was positively correlated with Hcy and low density lipoprotein cholesterol levels ($r = 0.2, 0.2$; $P = 0.012, 0.012$). Hcy level can significantly affect the coronary Gensini score, and the higher the Hcy level, the higher the coronary Gensini score ($\beta = 0.804, P = 0.015$). In NHcy group, 50% were single vessel lesions, 40.6% were double vessel lesions, and 9.4% were triple vessel lesions; In HHcy group, 25.4% were single vessel lesions, 33.8% were double vessel lesions, and 40.8% were triple vessel lesions ($\chi^2 = 11.38, P = 0.03$). **Conclusion** The level of plasma Hcy and low density lipoprotein cholesterol are positively correlated with the degree of coronary stenosis, but the correlation is weak. High levels of Hcy is an independent risk factor for severe coronary artery disease, and increase the incidence of triple vessel lesions of coronary artery.

Key words: Coronary disease; Coronary stenosis; Cholesterol; Lipoproteins, LDL; Homocysteine; Correlation analysis

冠心病(Coronary heart disease, CHD)现已成为我国乃至全球导致健康问题和死亡的重要原因,CHD的发生与发展存在多种危险因素,其中高同型半胱氨酸血症(High homocysteine, HHcy)被认为是其重要危险因素之一,作用机制可能与同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)对血小板、凝血因子、血管内皮细胞及血管壁平滑肌的损伤作用,以及对低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的氧化修饰有关^[1]。本研究旨在评估血浆同型半胱氨酸水平与冠脉狭窄程度及病变支数之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2018年1月至2018年9月于重庆医科大学附属永川医院心血管内科住院行冠脉造影且结果为阳性的冠脉狭窄病人,收集其年龄、性别、血压等基本信息,所有纳入者均完善血浆Hcy、尿酸以及血脂等检查,根据其血浆Hcy水平分为高同型半胱氨酸组(HHcy, Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$)和正常同型半胱氨酸组(NHcy, Hcy $< 10 \mu\text{mol/L}$),冠脉造影结果由至少两位专科医生进行分析,使用冠脉Gensini评分评估冠脉病变严重程度,病变支数分为单支病变、双支病变及三支病变。排除合并其他心脏疾病、甲状腺功能障碍、肝肾功能衰竭、恶性肿瘤及3个月内服用影响血浆Hcy、血脂及尿酸水平药物的病人。病人或其近亲属对本研究知情同意,签署了知情同意书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 冠脉病变程度的评估 Gensini评分^[2]是一种评估冠状动脉狭窄程度及侧支循环的评分系统,根据三支主要冠状动脉(左前降支、左回旋动脉、右冠状动脉及其分支)狭窄的百分比进行评分,评分标准见表1。

1.3 样本的采集 采集纳入病人空腹静脉血10 mL置于肝素抗凝管中,采血后冷藏保存,1 h内离心分离血浆,采用四川迈克生物科技股份有限公司试剂盒,通过循环酶法检测血Hcy水平,高同型半胱氨酸血症诊断标准:血Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$;通过CHOP-PAP法测定血液总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、LDL-C

表1 冠脉Gensini评分

狭窄程度/%	评分/分	病变部位	评分/分
1~<25	1	左主干	5
25~<50	2	左前降支、左回旋支近段	2.5
50~<75	4	左前降支中段	1.5
75~<90	8	左前降支远段、第一对角支	1
90~<100	16	左回旋支中远段、后降支	1
100	32	右冠状动脉	1
		小分支	0.5

注:病变评分为狭窄程度评分乘以病变部位评分,每位病人的评分为所有病变评分之和

及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。整个过程严格遵循临床检验操作规程进行。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0版软件对收集的数据进行分析和研究,并得出结论。计量资料的统计描述用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布且方差齐性的计量资料,其组间比较用 t 检验。计数资料的统计描述用发生率表示,构成比的分析采用 χ^2 检验。连续数值变量间相关性分析用Pearson相关分析,连续变量与无序分类变量间相关性分析用点二列相关,等级资料相关性采用Spearman相关分析。连续数值变量间的影响关系分析采用多元线性回归。 $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入人群基本资料 研究共纳入103例,男性63例,女性40例,其中HHcy组71例,NHcy组32例。两组年龄差异无统计学意义;性别差异有统计学意义($P < 0.05$)。HHcy组的平均收缩压、平均舒张压、尿酸、TC、TG及LDL-C水平均高于NHcy组,但仅尿酸水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。

进一步分析知,不同性别人群Hcy水平,男性高于女性,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。Hcy与尿酸水平有正相关关系($r = 0.300; P = 0.01$)。见表2。

2.2 冠脉狭窄严重程度(Gensini评分)与血浆Hcy水平的关系

2.2.1 相关分析结果 Pearson相关分析提示,Gensini评分与Hcy及LDL-C水平呈正相关($r = 0.20$,

表2 冠脉造影阳性的冠脉狭窄病人103例
基本特征比较

基本资料	NHcy (<i>n</i> = 32)	HHcy (<i>n</i> = 71)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	67.6±10.3	65.3±12.2	0.927	0.356
男性/[例(%)]	13(40.6)	50(70.4)	8.245	0.004
收缩压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	136±19	140±20	0.954	0.343
舒张压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	83±13	84±13	0.361	0.719
Hcy/($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	9.0±0.9	16.5±7.6	8.189	0.000
尿酸/($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	346.0±97.8	413.0±130.6	2.590	0.011
TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.1±1.1	4.4±1.0	1.366	0.175
TG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.5±0.7	1.6±0.9	0.557	0.579
HDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.3±0.3	1.3±0.3	—	1.000
LDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.3±0.9	2.5±0.8	1.129	0.262

注: Hcy 为同型半胱氨酸, TC 为总胆固醇, TG 为总三酰甘油, HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇

0.20; $P=0.012, 0.012$), 与年龄、尿酸、TC、TG 及 HDL-C 相关性不显著。见相关散点图见图1, 2。点二列相关分析结果提示, Gensini 评分与性别之间存在一致性($r=0.3; P=0.001$), 且男性 Gensini 评分高于女性。

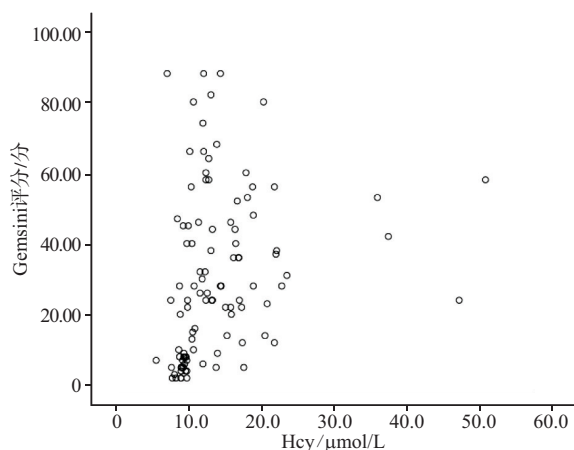


图1 冠脉造影阳性的冠脉狭窄病人103例Hcy水平与Gensini评分的相关性分析

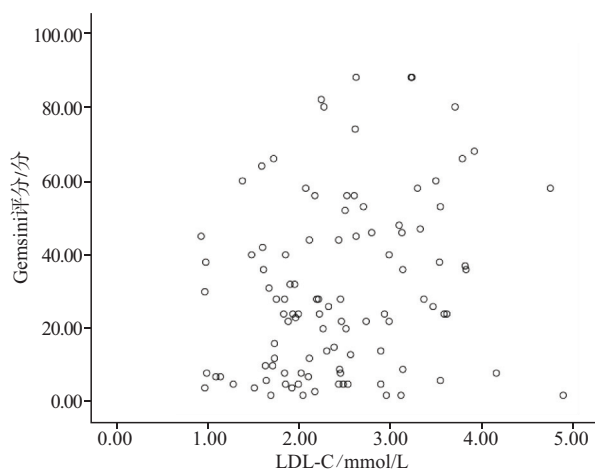


图2 冠脉造影阳性的冠脉狭窄病人103例LDL-C水平与Gensini评分的相关性分析

2.2.2 多元线性回归结果 将上述相关指标对

Gensini 评分的影响进行多元线性回归分析, 结果提示 Hcy 水平能显著影响冠脉 Gensini 评分, 且 Hcy 水平越高, 冠脉 Gensini 评分越高, 而年龄、尿酸、TC、TG、LDL-C 及 HDL-C 则均不能对 Gensini 评分产生显著影响(表3)。

表3 冠脉造影阳性的冠脉狭窄病人103例多元线性回归结果

变量	β 值	$SE(\beta)$ 值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄	0.146	0.170	0.674	0.502
Hcy	0.804	0.256	2.480	0.015
尿酸	-0.026	-0.143	-1.330	0.187
TC	-1.643	-0.074	-0.130	0.897
TG	-0.032	-0.001	-0.009	0.993
LDL-C	9.465	0.347	0.756	0.451
HDL-C	-9.520	-0.109	-0.522	0.603

注: β 为回归系数, $SE(\beta)$ 为标准回归系数, Hcy 为同型半胱氨酸, TC 为总胆固醇, TG 为总三酰甘油, HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C 低密度脂蛋白胆固醇

2.3 两组病人冠脉病变程度的比较 将冠脉病变程度分为单支病变、双支病变和三支病变, 用 χ^2 检验对两组病人冠脉严重程度进行分析, 结果显示 NHcy 组冠脉单支病变占 50%, 双支病变占 40.6%, 三支病变占 9.4%, HHcy 组中单支病变占 25.4%, 双支病变占 33.8%, 三支病变占 40.8%, 两组病人的冠脉病变支数间差异有统计学意义($\chi^2=11.38, P=0.03$)(表4)。

表4 两组冠心病病人冠脉病变程度的比较/例(%)

组别	例数	单支病变	双支病变	三支病变
NHcy组	32	16(50.0)	13(40.6)	3(9.4)
HHcy组	71	18(25.4)	24(33.8)	29(40.8)

3 讨论

血浆 Hcy 水平与冠心病之间的关系仍然是一个充满争议的问题。增加冠心病发病风险目前最常见且最合理的机制是由于氧化应激引起内皮功能障碍, 高水平的 Hcy 通过损伤血管内皮细胞, 促进血管平滑肌细胞增殖、脂质过氧化, 增加血液凝固性, 导致动脉粥样硬化病变^[3], 有研究提示 HHcy 还参与了急性冠状动脉血栓的形成^[4], Hcy 水平可能是急性冠状动脉综合征病人长期生存率的独立预测指标^[5]。另外 Hcy 还能通过增加 HMG-CoA 还原酶的活性, 从而促进胆固醇的合成作用, 高水平的胆固醇可导致动脉粥样硬化, 是冠心病发病的危险因素之一^[6]。大多数研究表明, 高 Hcy 水平是冠心病的独立危险因素, Hcy 的升高可增加冠脉事件发生率^[7-9], 也有研究报道 Hcy 与冠心病之间并无显著相关^[10], 一项纳入了 26 篇文献的 Meta 分析结果提示,

高水平的Hcy是冠心病发生的独立危险因素,Hcy每增加5 $\mu\text{mol/L}$,冠心病发生的危险性就增加约20%^[11]。然而Hcy和CHD关系的结果受多种因素的影响,Hcy水平与营养习惯、遗传因素、生活方式、种族等多种因素有关^[12-13],另外不同研究中对高Hcy及冠心病的定义也不完全相同。

本研究通过Person相关分析得出,血浆Hcy水平同LDL-C一样,与冠心病病人冠脉Gensini评分呈正相关关系,但相关性较弱,但多元线性回归结果提示仅有Hcy水平能显著影响冠脉Gensini评分,HHcy是冠脉狭窄严重程度的独立危险因素。卡方检验结果提示,HHcy组冠脉三支病变的发生率明显高于NHcy组,NHcy组则以冠脉单支病变及双支病变为主,而三支病变的病人较少,高水平的Hcy将明显增加病人冠脉三支病变的发生率,控制Hcy及LDL-C水平在正常范围内将一定程度上降低冠脉病变严重程度,减少三支病变的发生。研究结果还提示,HHcy组中男性所占比例明显高于NHcy组,男性平均Hcy水平高于女性,且点二列相关分析结果提示男性Gensini评分高于女性,除男性吸烟者多于女性,而长期大量吸烟史为冠心病发病的重要危险因素之一外,有研究表明雌激素可降低女性血浆Hcy水平,绝经妇女体内Hcy与雌激素水平呈负相关^[14],同时雌激素的调节作用可对绝经前女性的心血管起到保护作用,绝经前女性动脉粥样硬化的发病率较男性低,而绝经后女性动脉粥样硬化发病率则明显升高^[15]。另外,HHcy组的平均收缩压、TC、TG及LDL-C水平均高于NHcy组,既往研究报道高水平的Hcy将会影响人体内血脂的代谢,但本研究尚未发现Hcy与血脂之间明显的相关性;值得注意的是,HHcy组尿酸水平明显高于NHcy组,且Hcy与尿酸水平两者呈线性正相关关系,除了与HHcy组男性所占比例较多有关之外,高尿酸血症对LDL-C的氧化和炎症反应有促进作用,从而导致冠脉粥样硬化的形成,但本结果提示尿酸水平与冠脉Gensini评分及冠脉支数之间无明显相关。

综上所述,血浆Hcy水平及LDL-C与冠脉狭窄程度呈正相关,但相关性较弱,高水平的同型半胱氨酸是冠脉严重病变的独立危险因素,且会增加冠脉三支病变的发生率。

4 研究的局限性

Hcy与维生素B和叶酸水平密切相关,本次研究没有检测纳入病人维生素B和叶酸的水平。另外本次研究为病例对照研究,有观察性研究的局限性,并且因样本量较少,没有进行倾向评分匹配,可

能存在一定的数据偏差和混杂变量。

参考文献

- [1] LAI W KC, KAN MY. Homocysteine-induced endothelial dysfunction[J]. *Ann Nutr Metab*, 2015, 67(1): 1-12.
- [2] GENSINI GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(3): 606.
- [3] SÁNCHEZ BAYLE M. Homocysteine as a cardiovascular risk factor[J]. *An Esp Pediatr*, 2002, 56(5): 399-401.
- [4] NIKFARDJAM M, GRAF S, HORNYKEWYCZ S, et al. Homocysteine plasma levels in young patients with coronary artery disease. Relation to history of acute myocardial infarction and anatomical extent of disease[J]. *Thromb Res*, 2001, 103 Suppl 1: S35-S39.
- [5] OMLAND T, SAMUELSSON A, HARTFORD M, et al. Serum homocysteine concentration as an indicator of survival in patients with acute coronary syndromes[J]. *Arch Intern Med*, 2000, 160(12): 1834-1840.
- [6] WERSTUCK GH, LENTZ SR, DAYAL S, et al. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress causes dysregulation of the cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways[J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(10): 1263-1273.
- [7] VAN DEN BRANDHOF WE, HAKS K, SCHOUTEN EG, et al. The relation between plasma cysteine, plasma homocysteine and coronary atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2001, 157(2): 403-409.
- [8] DE BREE A, VERSCHUREN WM, BLOM HJ, et al. Coronary heart disease mortality, plasma homocysteine, and B-vitamins: a prospective study[J]. *Atherosclerosis*, 2003, 166(2): 369-377.
- [9] HUMPHREY L L, FU R, ROGERS K, et al. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis[J]. *Mayo Clin Proc*, 2008, 83(11): 1203-1212.
- [10] GUO H, LEE JD, UEDA T, et al. Plasma homocysteine levels in patients with early coronary artery stenosis and high risk factors[J]. *Jpn Heart J*, 2003, 44(6): 865-871.
- [11] 张培培, 孙魁, 刘爱萍, 等. 老年冠心病患者同型半胱氨酸、尿酸与冠状动脉狭窄及左心功能的相关性探讨[J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(3): 122-125.
- [12] SENARATNE MP, MACDONALD K, DE SILVA D. Possible ethnic differences in plasma homocysteine levels associated with coronary artery disease between south asian and east asian immigrants[J]. *Clin Cardiol*, 2001, 24(11): 730-734.
- [13] MUKHINA PN, VOROBYOVA NA, BELYAKOVA IV. Genetic polymorphism in the gene of methyltetrahydrofolate reductase and its impact on plasma homocysteine level and on long-term effects of acute myocardial infarction[J]. *Ekologiya Cheloveka*, 2012, 2014(10): 173053.
- [14] 陈芳. 女性绝经后雌激素水平与血脂、血糖和血同型半胱氨酸的关系研究[J]. *中国实验诊断学*, 2016, 20(5): 758-760.
- [15] SCARABIN-CARRÉ V, CANONICO M, BRILLY-TABARD S, et al. High level of plasma estradiol as a new predictor of ischemic arterial disease in older postmenopausal women: the three-city cohort study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, 1(3): e001388. DOI: 10.1161/JAHA.112.001388.

(收稿日期: 2018-12-12, 修回日期: 2019-02-09)