

引用本文:陈东,严激,陈康玉,等.高同型半胱氨酸与急性心肌梗死及短期心脏血管不良事件发生的相关性[J].安徽医药,2021,25(4):760-763.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.04.031.



◇临床医学◇

高同型半胱氨酸与急性心肌梗死及短期心脏血管不良事件发生的相关性

陈东¹,严激²,陈康玉²,程小兵¹,朱代峰³,钱晓君³

作者单位:¹合肥市第三人民医院(安徽医科大学临床学院)心内科,安徽 合肥 230000;

²中国科技大学第一附属医院心内科,安徽 合肥 230000;

³安徽医科大学临床学院合肥市第三人民医院呼吸科,安徽 合肥 230000

摘要: **目的** 探讨高同型半胱氨酸(H-Hcy)与急性心肌梗死及短期MACE(心脏血管不良事件)发生的相关性。**方法** 回顾性研究2013年1月至2019年6月在合肥市第三人民医院心内科住院急性心肌梗死124例,根据Hcy水平分为H-Hcy组(>15umol/L, n=59例)和Hcy组(≤15umol/L, n=65例),分析两组病人年龄、性别、疼痛、吸烟、饮酒、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、尿酸(SUA)、高血压、急性心肌梗死类型差异性及出院后6个月随访心脏不良事件(Major adverse cardiac events MACE)发生风险。**结果** H-Hcy组病人吸烟(49.2%比29.2%, $\chi^2=5.174$, $P=0.023$)、SUA[(2.58±0.143)比(2.50±0.123), $t=3.686$, $P<0.01$]、LDL[(0.36±0.19)比(0.43±0.13), $t=-2.625$, $P=0.01$]明显高于Hcy组,差异统计学有意义。Pearson相关性分析显示Hcy与SUA($r=0.721$, $P<0.01$)、吸烟($r=0.407$, $P<0.01$)呈正性相关。Kaplan-Meire生存分析显示:6个月短期随访H-Hcy组累积MACE发生率高于Hcy组(82.8%比48.4%, $P<0.01$)(log-rank $\chi^2=55.09$, $P<0.01$)。多因素COX分析显示:H-Hcy($HR=1.315$, 95% CI : 1.225~1.414, $P<0.01$)、SUA($HR=1.304$, 95% CI : 1.210~1.412, $P=0.032$)、吸烟($HR=1.089$ 95% CI : 1.017~1.307, $P=0.024$)是影响MACE发生的独立危险因素。**结论** H-Hcy、SUA、吸烟与急性心肌梗死和短期MACE发生具有重要相关性,其中H-Hcy是MACE的最独立预测因子。

关键词: 心肌梗死; 高同种半胱氨酸血症; 尿酸; 吸烟; 预后

Association of hyperhomocysteine with the occurrence of acute myocardial infarction and short-term MACE

CHEN Dong¹, YAN Ji², CHEN Kangyu², CHENG Xiaobin¹, ZHU Daifeng³, QIAN Xiaojun³

Author Affiliations: ¹Department of Cardiology, Hefei Third People's Hospital (The Third Clinical Affiliated Hospital of Anhui Medical University), Hefei, Anhui 230000, China; ²Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui 230000, China; ³Department of Respiratory Medicine, Hefei Third People's Hospital (The Third Clinical Affiliated Hospital of Anhui Medical University), Hefei, Anhui 230000, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between high homocysteine (H-Hcy) level and acute myocardial infarction and short-term major adverse cardiovascular events (MACE). **Methods** A retrospective study was carried out on 124 cases of acute myocardial infarction in the cardiology admitted to Department of Cardiology in Third People's Hospital of Hefei from January 2013 to June 2019. According to the Hcy levels the patients were assigned into H-Hcy (> 15 umol/L) group ($n = 59$) and Hcy (≤15 umol/L, $n = 65$) group to analyze age, gender, pain, smoking, alcohol consumption, the low density lipoprotein cholesterol (LDL), serum uric acid (SUA), hypertension, acute myocardial infarction types and 6-month post-discharge follow-up of the incidence of MACE. **Results** Compared with Hcy group, smoking (49.2% vs. 29.2%, $\chi^2=5.174$, $P=0.023$), SUA [(2.58±0.143) vs. (2.50±0.123), $t=3.686$, $P<0.01$] and LDL [(0.36±0.19) vs. (0.43±0.13), $t=-2.625$, $P=0.01$] in H-Hcy group were significantly higher with statistical difference. Pearson correlation analysis showed that Hcy was positively correlated with SUA($r=0.721$, $P<0.01$) and smoking($r=0.407$, $P<0.01$). Kaplan-Meire survival analysis showed that the cumulative incidence of MACE during six-month short-term follow-up in the H-Hcy group was higher than that in the Hcy group (82.8% vs. 48.4%, $P<0.01$)(log-rank $\chi^2=55.09$, $P<0.01$). Multivariate Cox analysis showed that H-Hcy level ($HR=1.315$, 95% CI : 1.225-1.414, $P<0.01$) and SUA ($HR=1.304$, 95% CI : 1.210-1.412, $P=0.032$) and smoking ($HR=1.089$, 95% CI : 1.017-1.307, $P=0.024$) were independent risk factors of MACE. **Conclusion** H-Hcy, SUA and smoking are critically correlated with acute myocardial infarction and short-term MACE. H-Hcy is an independent factor in predicting the occurrence of short-term MACE.

Key words: Myocardial infarction; Hyperhomocysteinemia; Uric acid; Smoking; Prognosis

急性心肌梗死是心血管疾病最为危重疾病。除了高血压,血糖,血脂等传统危险因素外,同型半胱氨酸(H-Hcy)升高也是急性心肌梗死重要危险因素之一^[1-2]。多项研究表明血浆中H-Hcy通过多机制导致冠状动脉血管损失,是血管内斑块形成及破裂的重要参与因素之一。1976年Wilcken等^[3]首次经冠状动脉造影,证实冠状动脉血管病变病人血浆中Hcy明显高于对照组。2015年我国学者进一步证明,血浆高浓度Hcy与冠状动脉血管病变程度严重性相关^[4]。Hcy如此重要,与急性心肌梗死有着怎样相关性呢?是否对预后影响?本研究旨在探讨急性心肌梗死中,血浆中的H-Hcy相关性以及其对预后判断的临床参考价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2013年1月至2019年6月合肥市第三人民医院心内科124例急性心肌梗死病例,病人及其近亲属知情并同意本次研究,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。入选标准:资料有典型临床症状描述,18导心电图的变化,血清心肌标志物检测明显升高证据,冠状动脉造影证实。排除标准:(1)患慢性肾衰竭和严重急性肾功能不全,急性脑出血和脑梗塞,白血病,巨细胞贫血,恶性肿瘤;(2)口服二甲双胍,贝特类,卡马西平、甲氨蝶呤和青霉胺,维生素B12,维生素B6,叶酸等影响Hcy代谢及雄激素治疗的药物;(3)外伤,急诊心肺复苏病人及其他疾病引起疼痛;(4)资料不全(如入院死亡等)^[5]。

1.2 临床资料 收集与分组 详细记录病人病史、症状、体征,临床实验室和特殊检查结果,包括病人年龄、性别、高血压、吸烟、饮酒史、疼痛时间、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、尿酸(SUA)、同型半胱氨酸(Hcy)、急性心肌梗死类型等情况,血浆Hcy水平使用HCY检测试剂盒(酶循环法)检测(宁波瑞源生物科技提供),根据Hcy浓度15 $\mu\text{mol/L}$ 为界分为H-Hcy组与Hcy组。

1.3 诊断方法 特征性心电图改变(ST明显弓背向上抬高和变化等),心肌酶学变化(血清肌钙大于正常值3倍等),病人急诊冠状动脉造影(CAG)证实急性心肌梗死。再分为急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)与急性非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)。

1.4 随访和主要复合终点事件 通过我院医疗资源管理处随访办随访结果,电话,门诊和再入院完成。记录病人出院6个月内心脏血管不良事件(MACE)发生率,MACE定义包括,全因死亡,非致死再发心梗,非致死心梗相关性疾病(包括心梗后心力衰竭,心律失常,稳定性和不稳定心绞痛)复合终点事件。

1.5 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件进行数据分析,正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示(非正态数据进行对数转换),组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以百分数表示,两组间比较采用 χ^2 检验(均个案加权,检

验结果理论频数均大于5);Hcy与临床各项参数采用Pearson进行相关性分析(相关系数靠近1)。采用Kaplan-Meier法进行生存分析,两组间的比较采用log-rank检验。采用多因素Cox回归分析(自变量筛选运用Farword LR法)判断H-Hcy病人的MACE相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较 124例中男性89例(71.8%),女性35例(28.2%),年龄(66.3 ± 14.03)岁;平均Hcy水平(20.5 ± 19.8) $\mu\text{mol/L}$;根据Hcy(大于15 $\mu\text{mol/L}$)分为两组,其中H-Hcy组59例(47.6%),Hcy组65例(52.4%),H-Hcy组年龄(68.1 ± 15.6)岁,Hcy组年龄(64.8 ± 12.4)岁。统计结果表明:H-Hcy组吸烟($\chi^2=5.174, P=0.023$),SUA($t=3.686, P<0.01$)和LDL($t=-2.625, P=0.01$)水平高于Hcy组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),见表1。

表1 急性心肌梗死124例一般资料比较

项目	H-Hcy组 (n=59)	Hcy组 (n=65)	$\chi^2(t)$ 值	P值
性别/例(%)			0.436	0.509
男	44(74.6)	45(69.2)		
女	15(25.4)	20(30.8)		
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	68.1 ± 15.6	64.8 ± 12.4	(1.292)	0.199
疼痛/例(%)	36(61)	45(69.2)	0.921	0.337
吸烟/例(%)	29(49.2)	19(29.2)	5.174	0.023
饮酒/例(%)	13(22)	10(15.4)	0.905	0.341
LDL/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	0.36 ± 0.190	0.43 ± 0.130	(-2.625)	0.010
SUA/($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	2.58 ± 0.143	2.50 ± 0.123	(3.686)	0.010
是否STEMI型/例(%)			0.301	0.583
STEMI	40(67.8)	19(32.2)		
NSTEMI	47(72.3)	18(27.7)		
高血压/例(%)	37(62.7)	43(66.2)	0.160	0.689

注:1.H-Hcy为高同型半胱氨酸,Hcy为同型半胱氨酸,LDL为低密度脂蛋白胆固醇,SUA为尿酸,STEMI为急性ST段抬高型心肌梗死,NSTEMI为急性非ST段抬高型心肌梗死。

2.SUA和LDL数据经对数转换后检验为正态分布数据。

2.2 两组SUA、吸烟、LDL的Pearson相关性统计结果 血Hcy与吸烟($r=0.407, P=0.010$)、SUA($r=0.721, P=0.010$)呈现轻、中度正相关关系,与LDL没有呈线性相关性($r=-0.144, P=0.112$)。

2.3 两组随访6个月复合终点事件比较 截至2019年12月,累计获得120例病人的随访资料,随访中位数时间4.85个月,4例病人失访(H-Hcy组1例,Hcy组3例),本研究6个月临床随访率达96.7%。H-Hcy组病人随访6个月期间发生MACE 48例,MACE发生率82.8%;Hcy组病人6个月随访期内MACE发生30例,MACE发生率48.4%。H-Hcy组病人累积MACE发生率明显高于Hcy组,Kaplan-

Meier 统计分析:与 Hcy 组比较,H-Hcy 组累积生存率明显降低(log-rank $\chi^2=55.09, P<0.01$) 见图 1。两组非致死心肌梗死和非致死心肌梗死相关性疾病发生率均高于 Hcy 组($P<0.05$),全因死亡发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

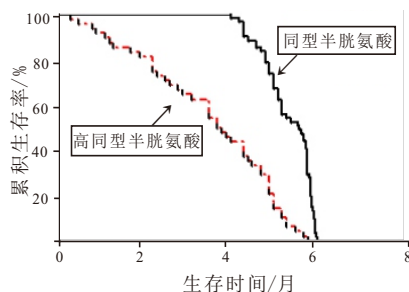


图1 两组急性心肌梗死 120 例随访 6 个月累积心脏血管事件发生率 Kaplan-Meier 曲线图

表 2 两组急性心肌梗死 120 例随访 6 个月复合终点事件比较/例(%)

不良事件	H-Hcy 组 (n=58)	Hcy 组 (n=62)	χ^2 值	P 值
MACE	48(82.8)	30(48.4)	15.562	0.000
全因死亡	11(19.0)	4(6.5)	4.290	0.380
非致死心梗	12(20.7)	4(6.5)	5.257	0.022
非致死心梗相关疾病	22(37.9)	12(19.4)	5.093	0.024

注:H-Hcy 为高同型半胱氨酸,Hcy 为同型半胱氨酸,MACE 为心脏血管不良事件。

2.4 Cox 比例风险模型分析影响 MACE 发生的主要因素 以 6 个月随访期内发生 MACE 事件为因变量,将病人 Hcy、性别、年龄、吸烟、疼痛、高血压、SUA、LDL、是否 STEMI 型纳入 Cox 比例风险模型分析,结果表明:Hcy($HR=1.315, P<0.01$)水平是 MACE 最独立预测因子,其它依次为 SUA($HR=1.304, P=0.032$)、吸烟($HR=1.089, P=0.024$),见表 3。

3 讨论

高血压,高脂血症等是急性心肌梗死重要危险

表 3 多因素 Cox 回归分析影响急性心肌梗死 124 例中心脏血管不良事件发生的主要因素

因素	HR 值	95%CI	P 值	β 值
Hcy	1.315	1.225~1.414	0.010	0.274
性别	1.145	0.638~2.057	0.650	0.136
年龄	0.982	0.963~1.00	0.562	-0.018
吸烟	1.089	1.017~1.307	0.024	0.123
疼痛	1.002	0.994~1.010	0.648	0.002
是否 STEMI 型	1.032	0.634~1.680	0.899	0.031
高血压	0.840	0.548~1.285	0.840	-0.175
SUA	1.304	1.210~1.412	0.032	0.020
LDL	0.972	0.763~1.239	0.818	-0.274

注:Hcy 为同型半胱氨酸,STEMI 为急性 ST 段抬高型心肌梗死,SUA 为尿酸,LDL 为低密度脂蛋白胆固醇。

因素,除上述因素外研究者们发现新的危险因素 Hcy。研究认为 Hcy 具有损伤血管内皮,导致血管狭窄,瘢痕等,同时增加血液凝固性,导致血栓形成增加,阻断冠脉血流,从而使心脏疾病发生。美国开展一项前瞻性研究,涉及 14 914 名“既往无心肌梗死的男性医生”;发现与低水平 Hcy 的医生相比较,12% H-Hcy 水平医生患急性心肌梗死的风险增加了 3 倍^[6]。有研究表明^[7-8],Hcy 水平 $>20 \mu\text{mol/L}$ 的病人再发冠状动脉急性事件明显升高,有这些证据支持,即 Hcy 水平升高是急性心肌梗死的独立危险因素。

Hcy 引起急性心肌梗死主要机制是什么? Hcy 是肝脏和肌肉等人体细胞代谢过程中蛋氨酸代谢的中间产物,是由蛋氨酸去甲基生成的一种含酯氨基酸,属于血管损伤性氨基酸,主要通过:(1)对血管内皮的影响:血 H-Hcy 使过氧化反应增强,产生超氧自由基,一氧化氮的合成和释放减少,从而诱导炎症反应的发生,对血管内皮产生毒性作用。(2)对血小板的影响:Hcy 使血小板活化加快,聚集功能增速,导致机体容易形成血栓,加剧血管动脉粥样硬化和再狭窄。(3)对脂类代谢影响:H-Hcy 刺激平滑肌细胞的增生,加速低密度脂蛋白胆固醇的氧化等,最终使脂肪细胞沉积血管壁增多,血管平滑肌细胞表现为增殖状态^[9-10]。

SUA 是嘌呤代谢中黄嘌呤氧化酶活性的最终产物,通过加剧炎症反应,尿酸盐结晶沉积于动脉壁损伤血管,促进血小板聚集,促进血栓形成,导致心肌梗死^[11-12]。吸烟通过炎症与氧化应激、血流动力学改变、内皮功能障碍、基因表达等过程导致动脉粥样硬化发生,促发急性心肌梗死。血 Hcy 形成过程中 S-腺苷的水解又会导致腺苷的生成,腺苷降解成为 SUA,致使 SUA 水平增加。吸烟通过干扰磷酸吡哆醇酶来阻断半胱氨酸合成酶将半胱氨酸转化为胱硫酮的重要途径提高 Hcy 水平^[13-14]。H-Hcy 组病人吸烟、SUA、LDL 高于 Hcy 组,显示在急性心肌梗死中 H-Hcy 与 SUA、LDL、吸烟具有重要相关性。进一步 Pearson 相关性分析结果表明:Hcy 与 SUA、吸烟呈轻、中度正相关。吸烟提高血 Hcy 水平,H-Hcy 可增加 SUA 水平,加速动脉粥样硬化发生发展和冠状动脉易损斑块破裂,与上述理论不谋而合。但有研究发现血 Hcy 升高的病人临床并无急性冠脉综合征发生,认为 Hcy 与血管动脉粥样硬化无关,可能是急性心肌梗死伴随现象,本研究通过 H-Hcy 与吸烟,SUA 水平相关性分析且差异有统计学意义,同时上述理论支持,证明 Hcy 有实际意义,不支持 Hcy 是急性心肌梗死伴随现象。

急性心肌梗死病情凶险,短期 MECA 发生率较高。本研究 6 个月随访复合终点事件分析结果,H-

Hcy组病人累积MACE发生率明显高于对照组。进一步采用COX分析显示;Hcy、SUA、吸烟是预测短期MACE发生的重要危险因素。其中Hcy为最独立预测因子,因此检测或监测Hcy、SUA、吸烟对急性心肌梗死后MACE发生有着深远意义。如果我们减少这些因素将降低急性心肌梗死后MACE发生。我们积极劝阻全民吸烟,补充叶酸、维生素B12及维生素B6可以降低血浆Hcy的水平^[2,14-21],控制尿酸升高,将会减少急性心肌梗死及短期MACE的发生率。

参考文献

- [1] Ni M, ZHANG XH, JIANG SL, et al. Homocysteinemia as an independent risk factor in the Chinese population at a high risk of coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100(3):455-458.
- [2] MAL K, JABAR ALI JB, FATIMA K, et al. Incidence of hyperuricemia in patients with acute myocardial infarction — a case-control study[J]. *Cureus*, 2020, 12(1):e6722. DOI: 10.7759/cureus.6722.
- [3] 李丹丹, 尤昕. 同型半胱氨酸与心血管疾病[J]. *饮食保健*, 2018, 5(39):43.
- [4] 鄢高亮, 王栋, 乔勇等. 高同型半胱氨酸水平对冠心病严重程度及支架置入治疗预的影响[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(11):943-947.
- [5] BRATTSTROM E, LINDGEREN A, ISRAIISSON B, et al. Homocysteine and cysteine: determinants of plasma level in middle aged and elderly subjects[J]. *J Intern Med*, 1994, 236(6):633-641.
- [6] STAMPFER MJ, MALINOW MR, WILLETT WC, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians[J]. *JAMA*, 1992, 268(7):877-881.
- [7] BOUSHEY C, BERESFORD S, OMENN G. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular diseases: probable benefits of increasing folic acid intakes[J]. *JAMA*, 1995, 274(13):1049-1057.
- [8] GILES WH, CROFT JB, GREENLUND KJ, et al. Association between total homocyst(e)ine and the likelihood for a history of acute myocardial infarction by race and ethnicity: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey[J]. *Am Heart J*, 2000, 139(3):446-453.
- [9] HASSAN A, DOHI T, MIYAUCHI K, et al. Prognostic impact of homocysteine levels and homocysteine thiolactonase activity on long-term clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *J Cardiol*, 2017, 69(6):830-835.
- [10] 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.
- [11] LAZZERI C, VALENTE S, et al. Uric acid in the early risk stratification of ST-elevation myocardial infarction[J]. *Intern Emerg Med*, 2012, 7(1):33-39.
- [12] YAN L, LIU Z, ZHANG C. Uric acid as a predictor of in-hospital mortality in acute myocardial infarction: a meta-analysis[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 70(3):1597-1601.
- [13] FIGUEROA-TORRES AG, MATTIAS-AGUILAR LO, CORIA-RAMIREZ E, et al. Cystathionine β -synthase and methylenetetrahydrofolate reductase mutations in Mexican individuals with hyperhomocysteinemia[J]. *SAGE Open Medicine*, 2020, 8(4):1-9.
- [14] ABRAHAM R, JOHN MJ, CALTON R, et al. Raised serum homocysteine levels in patients of coronary artery disease and the effect of vitamin B12 and folate on its concentration[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2006, 21(1):95-100.
- [15] SCOTT JM, WEIR DG. Folic acid homocysteine and one carbon metabolism: a review of the essential biochemistry[J]. *J Cardiovasc Risk*, 1998, 5(4):223-227.
- [16] 沈治利, 李芝峰. 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[J]. *安徽医药*, 2020, 24(2):316-319.
- [17] RODRÍGUEZ-MARTÍN S, DE ABAJO FJ, GIL M, et al. Risk of acute myocardial infarction among new users of allopurinol according to serum urate level: a nested case-control study[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(12):8122150. DOI: 10.3390/jcm8122150.
- [18] LI L, MA Y, SHANG XM, et al. Hyperuricemia is associated with short-term outcomes in elderly patients with acute myocardial infarction[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2018, 30(10):1211-1215.
- [19] GUO W, YAN DH, WU DX. Hyperuricemia and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Annals of translational medicine* [J]. *Annals of Translational Medicine*, 2019, 7(22):636.
- [20] MOHAMED, MAHMOUD, MOHAMED A, et al. Prognostic value of serum uric acid level in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. *World J Cardiovascular Dis*, 2019, 9(8):584-599.
- [21] MIRIZZI AM, CORNARA S, SOMASCHINI A, et al. P6395 Elevated serum uric acid is associated with a greater inflammatory response and with short- and long-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Dis*, 2021, 31(2):608-614.

(收稿日期:2020-02-06,修回日期:2021-03-01)