

老年冠心病患者冠脉病变和血浆同型半胱氨酸水平的关系

刘师节, 杨莉, 何燕, 杨文慧, 孙桂芳, 董阳
(昆明医科大学附属延安医院老年病科, 云南昆明 650051)

[摘要] **目的** 探讨血浆同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 水平与冠状动脉病变程度及斑块稳定性的关系。**方法** 依据 64 层双源 CT (dual-source computed tomography 64-DSCT) 结果将 120 例冠心病患者以 CT 值不同分为易损斑块组、混合斑块组和硬斑块组, 每组 40 例, 同期选择冠状动脉 CT 正常的老年患者 40 例作为对照组。再根据冠脉病变情况将冠心病患者分为多支病变组、双支病变组、单支病变组。检查所有患者血浆 Hcy 水平, 分析 Hcy 与斑块稳定性和冠脉病变支数的关系。**结果** 易损斑块组 Hcy 水平 (19.32 ± 4.76) $\mu\text{mol/L}$ 比混合斑块组 (14.15 ± 3.89) $\mu\text{mol/L}$ 、硬斑块组 (14.33 ± 2.91) $\mu\text{mol/L}$ 和对照组 (9.32 ± 3.84) $\mu\text{mol/L}$ 高, 差异有统计学意义, $P < 0.05$ 。Hcy 水平在冠脉双支病变组 (15.38 ± 3.45) $\mu\text{mol/L}$ 、多支病变组 (16.12 ± 4.12) $\mu\text{mol/L}$ 均比单支病变组 (10.45 ± 2.76) $\mu\text{mol/L}$ 高, 差异有统计学意义, $P < 0.05$ 。**结论** Hcy 水平可反映冠脉病变程度的严重性和斑块的稳定性。

[关键词] 冠状动脉疾病; 同型半胱氨酸; 体层摄影技术; 螺旋 CT

[中图分类号] R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2015) 10-0028-04

Relationship between Plasma Homocysteine Level and Severity of Coronary Atherosclerosis in Elderly Patients with Coronary Heart Disease

LIU Shi-jie, YANG Li, HE Yan, YANG Wen-hui, SUN Gui-fang, DONG Yang
(Dept. of Geriatrics, Affiliated Yan'an Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650051, China)

[Abstract] **Objective** To explore relationship between plasma homocysteine (Hcy) level and severity of coronary atherosclerosis in the elderly. **Methods** According to the CT scale, these patients who underwent 64-slice spiral CT coronary angiography (64-DSCT) were divided into four groups: normal group (40 cases), vulnerable plaque group (40 cases), mix plaque group (40 cases) and hard plaque group (40 cases). According to the level of coronary artery lesions, these patients with coronary heart disease were divided into multivessel lesions, the double branch lesion group and single lesion group. Plasma Hcy were measured in all patients. Then we analysed the relationship between the level of Hcy and plaque stability and coronary artery lesion respectively. **Results** The level of Hcy in vulnerable plaque group was (19.32 ± 4.76) $\mu\text{mol/l}$, which was higher than mix plaque group, hard plaque group and normal group ($P < 0.05$). The level of Hcy in vulnerable plaque group was (19.32 ± 4.76) $\mu\text{mol/l}$, which was higher than mix plaque group, hard plaque group and normal group ($P < 0.05$). The level of Hcy in coronary lesions of two branches group was (15.38 ± 3.45) $\mu\text{mol/l}$ and three branches group was (16.12 ± 4.12) $\mu\text{mol/l}$ which were higher than the single branch group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The level of Hcy can reflect the severity of atherosclerosis and the stability of plaque.

[基金项目] 云南省社会发展科技计划基金资助项目 (2010ZC199)

[作者简介] 刘师节 (1990~), 女, 重庆市人, 在读硕士研究生, 主要从事老年心脑血管疾病的临床和科学研究工作。

[通讯作者] 杨莉. E-mail: 13330466619@189.cn

[Key words] Coronary atherosclerosis; Homocysteine; CT; Spiral CT

冠状动脉粥样硬化性心脏病的发生发展过程与许多因素相关, 众多研究表明, 年龄、遗传、吸烟、饮酒、高血糖、高血脂是引发冠状动脉粥样硬化的因素, 血浆同型半胱氨酸也与此有关^[1,2]. 血浆同型半胱氨酸能引起血管内皮细胞功能受损和血管平滑肌细胞的增殖, 从而引起脂质过氧化、血液的凝固性增加, 这都能导致冠状动脉粥样硬化的发病率增加^[3]. 近年来, 随着多排螺旋 CT 的发展, 其诊断冠脉病变具有较高的敏感性和特异性, 是一种无创、可靠及性价比比较高的诊断工具. 本研究运用 64-DSCT 对老年冠心病患者冠脉斑块进行评估, 同时分析血浆 Hcy 的水平, 探讨 Hcy 水平与冠脉病变的相关性, 为预测急性冠脉事件风险、早期识别易损斑块患者提供诊断依据.

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2011 年 1 月至 2013 年 10 月期间在昆明医科大学附属延安医院老年科和心内科住院诊断为冠心病的老年患者共 120 例, 其中男性 68 例, 女性 52 例, 年龄 63~75 岁, 平均 68.88 岁. 依据 64-DSCT 结果将冠状动脉斑块以 CT 值分为易损斑块组、混合斑块组和硬斑块组, 每组 40 例. 同期选择冠状动脉 CT 正常的老年患者 40 例作为对照组. 同时排除下列疾病: 心肌炎、心内膜炎、急性心肌梗死、急性脑梗、严重心律失常、恶性肿瘤、甲状腺疾病、肝肾功能明显异常、严重电解质紊乱, 近期发生外伤、感染及风湿、类风湿等自身免疫性疾病和碘造影剂过敏者. 本研究经医院伦理委员会批准, 并获得所有患者知情同意.

对所有纳入本研究的研究对象, 均收集以下临床资料: 年龄、性别、民族、职业、体重指数 (BMI)、血压 (SBP、DBP)、心率、冠心病/糖尿病/高血压家族史 (一级亲属)、吸烟、饮酒史. 所有受试者禁食 12 h, 清晨空腹抽静脉血. 送该院检验科检测空腹血糖 (GLU)、胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 等.

1.2 64 层螺旋 CT 冠脉成像

采用西门子 64-DSCT 进行扫描, 扫描过程中要求患者 1 次屏气 10~12 s, 扫描参数为: 120 kV, 430 mA, 探测器宽度 0.6 mm. 球管转速 330 ms/周. 螺距 0.25. 重建层厚 0.6 或 0.75 mm. 重

建间隔 0.4 或 0.5 mm. 扫描前于肘静脉处注射造影剂 (碘海醇浓度为 350 mgI/mL) 85 mL, 注射速率 5 mL/s. 所有患者均未给予 β 受体阻滞剂以控制心率. 将扫描获得的原始数据在心动周期的 R 波后 75% 相位窗进行横断面 CT 图像重建. 由 2 名有经验的放射科医师进行三维重建及图像分析, 且事先未获知患者的临床资料和造影结果. 冠脉的直径 < 1.5 mm 时不予评估. 当图像出现严重伪影不能进行评估时, 也不纳入研究的范围. 将 MSCT 图像发现的斑块平均分成 4 段, 在每段的 MIP 段面 (1 mm) 图像随机取点 4 个, 测量并记录 CT 值后计算平均值判定斑块的性质. 采用 Schroeder 等^[4] 根据斑块螺旋 CT 值对动脉粥样硬化斑块的分型, CT 值 < 60 HU 为易损斑块, CT 值 60~129 HU 为混合斑块, CT 值 ≥ 130 HU 为硬斑块. 只要有易损斑块即归为易损斑块组, 全部为硬斑块时归为硬斑块组, 全部为混合斑块或同时有混合斑块和硬斑块时归为混合斑块组.

1.3 血浆同型半胱氨酸的测定

所有受试者禁食 10 h, 于入院后次日清晨采肘静脉血 4 mL, 清晨空腹抽静脉血采用酶联免疫法测定同型半胱氨酸.

1.4 统计学分析

采用 SPSS 统计软件包进行统计分析, 计量资料用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间均数比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各实验组一般情况

4 组在年龄、BMI、TG、HbA1c 等方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$); SBP、DBP、FPG、TC、LDL-C 在 4 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$). 其中, 易损斑块组 SBP、DBP、FPG、TC、LDL-C 分别与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1.

2.2 不同冠脉病变患者血浆 Hcy 水平的比较

Hcy 水平在易损斑块组、混合斑块组、硬斑块组和对照组 4 组间比较差异有统计学意义, $P < 0.01$. 其中易损斑块组、混合斑块组、硬斑块组分别与对照组两两比较, 差异有统计学意义, 易损斑块组 Hcy 水平比混合斑块组、硬斑块组和对照组高, $P < 0.05$; 混合斑块组、硬斑块组分别与易损斑块组比较, 差异有统计学意义, $P < 0.05$; 混

表 1 4 组一般情况比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 1 Comparison of the general situation among four groups ($\bar{x} \pm s$)

项目	易损斑块组 (n = 40)	混合斑块组 (n = 40)	硬斑块组 (n = 40)	对照组 (n = 40)
年龄 (岁)	68.2 ± 6.4	69.2 ± 4.3	67.5 ± 5.8	66.5 ± 6.5
BMI (kg/m ²)	26.2 ± 3.3	24.5 ± 2.6	25.2 ± 3.9	24.2 ± 3.1
SBP (mmHg)	134.3 ± 11.5*	127.6 ± 15.7	132.2 ± 12.1	125.4 ± 13.4
DBP (mmHg)	85.4 ± 6.2*	80.7 ± 7.4	78.5 ± 8.5	81.7 ± 6.9
FPG (mmol/L)	5.9 ± 1.2*	5.2 ± 1.9	5.3 ± 1.4	4.9 ± 0.8
TC (mmol/L)	5.7 ± 1.4*	5.3 ± 1.1	5.5 ± 0.9	5.0 ± 1.2
TG (mmol/L)	2.4 ± 1.0	2.1 ± 0.6	2.3 ± 0.7	2.2 ± 0.5
HDL-C (mmol/L)	0.9 ± 0.2	1.0 ± 0.2	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.3
LDL-C (mmol/L)	3.5 ± 0.9*	3.4 ± 1.0	3.1 ± 0.7	2.7 ± 0.6
HbA1c (%)	4.8 ± 0.5	4.9 ± 0.7	5.0 ± 0.6	5.1 ± 0.7

与对照组比较, * $P < 0.05$

合斑块组和硬斑块组比较, 差异无统计学意义, $P > 0.05$ (见表 2)。

据 DSCT 结果, 按照病变支数统计, 120 例患者中冠脉单支病变组共 26 例, 双支病变组共 42 例, 多支病变组共 52 例。Hcy 水平在冠脉单支病

表 2 不同冠脉斑块性质 Hcy 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 2 Comparison of the level of plasma homocysteine among four groups ($\bar{x} \pm s$)

项目	易损斑块组 (n = 40)	混合斑块组 (n = 40)	硬斑块组 (n = 40)	对照组 (n = 40)
Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	19.32 ± 4.76*	14.15 ± 3.89* [△]	14.33 ± 2.91* [△]	9.32 ± 3.84

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与易损斑块组比较, [△] $P < 0.05$ 。

变组、双支病变组和多支病变组 3 组间比较, 差异有统计学意义, $P < 0.05$ 。其中, 双支病变组、多支病变组分别和单支病变组两两比较差异有统计学意义, 双支病变组、多支病变组 Hcy 水平均比单支病变组高, $P < 0.05$; 双支病变组和多支病变组两两比较差异无统计学意义, $P > 0.05$ (见表 3)。

3 讨论

动脉粥样硬化是累及体循环系统的动脉内膜疾病, 其特征是动脉内膜的斑块形成, 每个斑块的组成并不一样。急性冠脉综合征的主要原因是冠状动脉粥样硬化性斑块的破裂, 还有继发的血

表 3 不同冠脉病变 Hcy 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 3 Comparison of the level of plasma homocysteine among three groups ($\bar{x} \pm s$)

项目	病变类型		
	单支病变 (n = 26)	双支病变 (n = 42)	多支病变 (n = 52)
Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	10.45 ± 2.76	15.38 ± 3.45*	16.12 ± 4.12*

与单支病变组比较, * $P < 0.05$

栓形成。而斑块破裂是最常见的并发症类型, 占致死性急性心肌梗死和 (或) 冠状动脉猝死的 70% 以上。因此对这些易损斑块的研究尤为重要。Chatzizisi 等^[6]认为, 易损斑块是指所有易于发生血栓及可能快速发展至斑块破裂的那些粥样病变。而促进斑块的不稳定发展的因素主要为: 内皮功能的恶化、脂质池的明显扩大、纤维帽的破坏 (动脉平滑肌细胞凋亡、细胞外基质合成减少及细胞外基质的降解增强)。

血浆 Hcy 是一种人体不能合成且非必须含硫氨基酸。其血浆浓度 $> 10 \mu\text{mol/L}$ 称为高同型半胱氨酸血症。1976 年, Wilcken 等^[6]首次提出 Hcy 是心血管疾病的危险因素。近年发现, 血浆 Hcy 水平升高不仅是冠状动脉粥样硬化的高危因素之一, 也会让患者体内的 S 腺苷同型半胱氨酸升高, 这就导致机体 DNA 低甲基化, 促进血管平滑肌增值、血管钙化及血栓形成^[7], 而氧化应激作用增加同时也促进动脉粥样硬化的发生、发展^[8,9], 与冠心病的发生、发展密切相关。据报道, Hcy 较正常每增加 $3 \mu\text{mol/L}$, 不良心血管事件发生率增加 10%^[10]。

本研究以心脏 64-DSCT 结果进行分组, 对 120 例老年冠心病进行血浆 Hcy 水平测定, 结果显示, 易损斑块组 Hcy 水平 (19.32 ± 4.76) $\mu\text{mol/L}$ 比混合斑块组 (14.15 ± 3.89) $\mu\text{mol/L}$ 、硬斑块组 (14.33 ± 2.91) $\mu\text{mol/L}$ 和对照组 (9.32 ± 3.84) $\mu\text{mol/L}$ 高. Hcy 水平在冠脉双支病变组 (15.38 ± 3.45) $\mu\text{mol/L}$ 、多支病变组 (16.12 ± 4.12) $\mu\text{mol/L}$ 均比单支病变组 (10.45 ± 2.76) $\mu\text{mol/L}$ 高. 提示 Hcy 水平可反映冠脉病变程度的严重性, 即 Hcy 可导致、加速动脉粥样硬化的发生, 这与盛骏骏^[11]、李美兰^[12]等文献报道一致. 国内刘利伟等^[13]研究表明: Hcy 与冠心病患者冠状动脉病变稳定性和狭窄程度独立相关. 最近, Bonaa 等^[14]通过 NORVIT 试验, 提出叶酸与维生素 B12 合用可使血浆 Hcy 水平下降 27%, 但 Hcy 水平的下降对主要终点 (再发性心梗、猝死) 没有明显的影响, 但并不能完全否定 Hcy 与冠心病之间的关系, 还需要大规模深入的研究以进一步揭示两者之间的关系.

对心血管病高危人群而言, 早期有效地筛选出不稳定斑块的存在, 不仅能及时指导临床治疗, 还能降低急性心血管事件的发生率. Hcy 水平增高是影响冠心病严重程度的一个危险因素, 应给予更多的重视及防治.

[参考文献]

- [1] SUN Q, JIA X, GAO J, et al. Association of serum homocysteine levels with the severity and calcification of coronary atherosclerotic plaques detected by coronary CT angiography[J]. *Int Angiol*, 2014, 33(4): 316 - 323.
- [2] 龙静, 宓宝斌, 张清潭, 等. 不同类型老年高血压患者血浆同型半胱氨酸变化与动脉硬化的关系[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 15(3): 241 - 243.
- [3] 曾双龙, 徐俊波, 胡咏梅. 同型半胱氨酸与冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关性研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2012, 171(5): 650 - 653.
- [4] SCHROEDER S, KOPP A F, BAUMBACH A, et al. Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(5): 1430 - 1435.
- [5] CHATZIZISIS Y S, ANTONIADIS A P, WENTZEL J J, et al. Vulnerable plaque: the biomechanics of matter[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 236(2): 351 - 352.
- [6] WILCKEN D E, WILCKEN B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism[J]. *J Clin Invest*, 1976, 57(4): 1079 - 1082.
- [7] KRISHNA S M I, DEAR A, CRAIG J M, et al. The potential role of homocysteine mediated DNA methylation and associated epigenetic changes in abdominal aortic aneurysm formation [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 228(2): 295 - 305.
- [8] YANG X, XU H, HAO Y. Endoplasmic reticulum oxidoreductin 1 α mediates hepatic endoplasmic reticulum stress [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2014, 46(10): 902 - 910.
- [9] GUTHIKONDA S I, HAYNES W G. Homocysteine: role and implications in atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2006, 8(2): 100 - 106.
- [10] HOMOCYSTEINE, STUDIES, COLLABORATION. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2002, 288(16): 2015 - 2022.
- [11] 盛骏骏, 曲毅, 赵洁慧, 等. CT 联合血清肿瘤坏死因子 α 和同型半胱氨酸检测在诊断冠脉易损斑块中的价值[J]. *实用老年医学*, 2012, 26(4): 299 - 302.
- [12] 李美兰, 张佩生. 血同型半胱氨酸水平对判断冠状动脉粥样硬化斑块易损性的意义[J]. *中国社区医师*, 2013, 15(1): 240.
- [13] 刘伟利, 王桂芳. 同型半胱氨酸与冠脉病变程度及斑块的关系[J]. *中国心血管病研究*, 2011, 1(9): 37 - 39.
- [14] BONAA K H, NJOLSTA D L, UELAND P M, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction [J]. *N Eng J Med*, 2006, 354(15): 1578 - 1588.

(2015-06-15 收稿)