

· 临床论著 ·

血浆高半胱氨酸对冠心病、脑卒中临床预后的影响

崔琳琳, 胡桃红*, 谢晓春

(中国人民解放军第二炮兵总医院心内科, 北京 100088)

【摘要】目的 探讨高半胱氨酸(Hcy)对冠心病和脑卒中临床预后的影响。方法 234例冠心病、脑卒中患者随机分为对照组和叶酸治疗组。对照组给予降血压、降血脂、降血糖及抗血小板聚集等综合治疗;叶酸治疗组在对照组治疗的基础上加服叶酸片10mg, 1次/d。2组疗程均为1年。观察2组治疗前、治疗后6、12个月血浆Hcy水平的变化及治疗后6、12个月冠心病临床事件(急性左心衰竭、急性心肌梗死、猝死、心绞痛发作、心律失常)、脑卒中临床事件(脑梗死、短暂脑缺血发作或可逆性缺血性损伤、脑出血)发病情况,研究其与血浆Hcy水平变化的相关性。结果 叶酸治疗组治疗前、治疗后6个月血浆Hcy水平与对照组比较差异均无统计学意义($P>0.05$),而治疗后12个月血浆Hcy水平明显低于对照组($P<0.05$)。对照组和叶酸治疗组治疗后12个月临床事件发生率分别为26.92%和11.02%,2组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic多元回归分析结果显示,冠心病、脑卒中临床事件发生与糖尿病、高Hcy血症相关($P<0.05$, $P<0.01$);高Hcy血症是冠心病、脑卒中临床事件发生的危险因素。结论 高Hcy血症与冠心病、脑卒中临床事件发生明显相关;口服叶酸片能显著降低血浆Hcy水平,减少冠心病、脑卒中临床事件发生率,在二级预防中具有重要意义。

【关键词】高半胱氨酸;冠心病;卒中;预后

【中图分类号】R541.4

【文献标识码】A

【DOI】10.3724/SP.J.1264.2011.00057

Homocysteine on the prognosis of coronary artery heart disease and stroke

CUI Linlin, HU Taohong*, XIE Xiaochun

(Department of Cardiology, Chinese PLA Second Artillery General Hospital, Beijing 100088, China)

【Abstract】Objective To explore the effect of homocysteine(Hcy) on the prognosis of coronary artery heart disease(CHD) and stroke. Methods Totally 234 patients with CHD or stroke were divided into control group and folic acid-therapy group randomly. Patients in control group were comprehensively treated with antihypertensive, lipid-adjusting, hypoglycemic and anti-platelet aggregation drugs, while patients in folic acid-therapy group were given oral folic acid tablets(10mg per day) besides above treatment. Period of treatment was one year and patients were all followed up. Plasma Hcy levels were measured prior treatment, 6 months and 12 months post treatment and the incidences of clinical event with coronary artery heart disease(acute left heart failure, acute myocardial infarction, sudden cardiac death, angina pectoris attack and arrhythmia) and stroke(apoplexy, transient ischemic attack or reversible ischemic injury, cerebral hemorrhage) were also monitored. Results There was no significant difference in plasma Hcy between control group and folic acid-therapy group at prior treatment and 6 months post treatment($P>0.05$). However, 12 months after treatment plasma Hcy level in folic acid-therapy group was significantly lower than that in control group($P<0.05$). The incidences of clinical event with CHD and stroke were 11.02% and 26.92% respectively in control and folic acid-therapy group 12 months after treatment ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the incidences of clinical event with CHD and stroke were related with diabetes mellitus and Hcy ($P<0.05$, $P<0.01$); moreover, Hcy was a risk factor of CHD and Stroke. Conclusion Hcy is significantly correlated to clinical event with CHD and stroke; oral administration of folic acid can significantly decrease the incidence of clinical event with CHD and stroke through reducing plasma Hcy level and has great function in the secondary prevention of CHD and stroke.

【Key words】homocysteine; coronary disease; stroke; prognosis

随着生活水平提高,冠心病、脑卒中发病率逐年上升,已成为影响人们健康的常见疾病。近年来,大量临床试验及流行病学研究证实:高半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是冠心病(coronary heart disease, CHD)的一个独立危险因素^[1],亦是独立的脑血管病危险因素之一^[2]。有研究发现,CHD患者血

清Hcy水平每增加5 $\mu\text{mol/L}$,CHD患者的危险性增加25%^[3];血浆Hcy水平每升高4.7 $\mu\text{mol/L}$,脑血管病发生率增加20%~40%,高Hcy血症患者脑卒中的发生率为19%~42%^[4]。为探讨血浆Hcy水平与冠心病、脑卒中临床事件之间的关系,本文对222例冠心病、脑卒中患者采用口服叶酸片治疗,观察1

年内冠心病、脑卒中临床事件发生率,研究了血浆 Hcy 水平对患者临床预后的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

观察对象为 2009 年 6 月至 2009 年 12 月解放军第二炮兵总医院住院的冠心病、脑卒中患者 234 例,平均年龄(69.35 ± 11.40)岁,其中男 119 例,女 115 例。入选标准:(1)符合 1979 年国际心脏病学会和协会及世界卫生组织临床命名标准化联合专业组的报告的诊断标准,符合 1978 年美国国立神经病及语言障碍脑卒中研究所的诊断标准;(2)自愿参加本试验;(3)发病前 1 月内未口服叶酸;(4)既往无消化道出血、溃疡病史,无出血性脑卒中病史,根据病史、全面体格检查以及实验室检查除外肝脏和肾脏疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤以及有出血倾向者,并除外近期(2 周内)手术以及对实验药物过敏者。利用 Excel 函数生成 1~234 个随机数字,依据患者入院顺序依次分配,奇数为叶酸治疗组,偶数为对照组,经统计学分析,对照组 110 例和叶酸治疗组 124 例。2 组受试者试验前一般情况差异无统计学意义($P > 0.05$;表 1)。

表 1 患者入院一般资料

指标	对照组($n=110$)	叶酸治疗组($n=124$)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	69.93 ± 11.51	68.81 ± 11.34
男性(n)	54	65
体质指数($\bar{x} \pm s$)	26.95 ± 10.78	27.24 ± 7.31
吸烟(%)	35.76	36.23
高血压(%)	25.91	36.45
2 型糖尿病(%)	38.50	30.01
高脂血症(%)	35.62	33.90

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组给予降血压(利尿剂、钙拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素转换酶受体拮抗剂、 β -受体阻滞剂)、降血脂(他汀、贝特、烟酸类药物)、降血糖(磺脲类药物、双胍类药物、葡萄糖苷酶抑制剂、胰岛素制剂)及抗血小板(阿司匹林、氢吡咯雷、西洛他唑)等综合治疗。叶酸治疗组在对照组治疗的基础上口服叶酸片(武汉远大药业有限公司,批号:040503-18)10 mg,1 次/d。两组疗程均为 1 年。

1.2.2 标本采集及血浆 Hcy 水平的检测 2 组患者于入院 48 h 内,清晨安静平卧状态下空腹抽取肘静脉血 5 ml,分装于 2 支促凝管中,混匀。1 h 内离心

(3500r/min, 10min)得血清标本,其中 1 份血清置于 -20°C 冰箱冷藏以备测定 Hcy。采用荧光偏振免疫分析方法(fluorescence polarization immunoassay, FPIA),使用罗氏 Modular P-800 全自动生化分析仪(罗氏公司,瑞士)检测血浆 Hcy 水平。ict 试剂盒、标准物及配套用稀释液等均由罗氏公司提供。具体操作按仪器及 ict 试剂盒说明书进行,检测系统在控制良好的状态下工作,以血浆 Hcy 水平高于正常值上限($> 30 \mu\text{mol/L}$)为高 Hcy 血症。另 1 份血清置于密闭小试管内,亦用罗氏 Modular P-800 全自动生化分析仪测定血糖、血脂。

1.3 观察指标及随访

2 组患者出院后服药方案不变,随访 12 个月,其中第 6 及第 12 个月时定期嘱患者门诊复诊,其中叶酸治疗组 6 例失访,对照组 6 例失访,失访率分别为 4.8%及 5.4%。观察 2 组治疗前、治疗后 6,12 个月血浆 Hcy 水平变化及治疗后 6,12 个月冠心病临床事件(急性左心衰竭、急性心肌梗死、猝死、心绞痛发作、心律失常)、脑卒中临床事件(脑梗死、短暂脑缺血发作或可逆性缺血性损伤、脑出血)发病情况,统计学研究其与血浆 Hcy 水平变化的相关性。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 12.0 统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验,冠心病、脑卒中临床事件发生危险因素采用 Logistic 多元回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血浆 Hcy 水平比较

叶酸治疗组治疗前、治疗后 6 个月血浆 Hcy 水平与对照组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),叶酸治疗组治疗后 12 个月血浆 Hcy 水平均明显低于对照组($P < 0.01$;表 2)。

2.2 2 组临床事件发生率比较

叶酸治疗组临床事件发生率明显低于对照组($P < 0.05$;表 3)。

2.3 冠心病、脑卒中临床事件发生与糖尿病、高 Hcy 血症的相关性

冠心病、脑卒中临床事件发生与糖尿病、高 Hcy 血症均有相关性($P < 0.05$, $P < 0.01$),高 Hcy 血症是冠心病、脑卒中临床事件发生的危险因素(表 4)。

表 2 2 组不同治疗时间血浆 Hcy 水平的比较

($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
对照组	104	14.28 ± 10.19	15.17 ± 10.08	16.09 ± 10.17
叶酸治疗组	118	16.17 ± 10.83	14.09 ± 7.23	$10.18 \pm 5.36^{**}$

注:与对照组比较,** $P < 0.01$

表 3 2 组不同治疗时间临床事件发生情况的比较 [n(%)]

组别	n	治疗后 6 个月	治疗后 12 个月
对照组	104	10(9.61)	28(26.92)
叶酸治疗组	118	6(5.08)	13(11.02)*

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$

表 4 冠心病、脑卒中临床事件发生的危险因素 Logistic 多元回归分析

变量	r	OR	95% CI
性别	1.216	1.375	0.831~1.919
年龄	0.351	1.142	0.756~1.528
饮酒	-0.642	0.762	0.482~1.042
高血压	2.564	1.762	0.944~2.580
糖尿病	4.656	3.248*	1.653~4.843
高脂血症	-0.761	0.642	0.255~1.029
高Hcy血症	7.125	4.784**	2.103~7.465
高血压家族史	1.467	1.316	0.745~1.887
糖尿病家族史	1.184	2.126	0.926~3.326

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3 讨论

Hcy 是蛋氨酸代谢过程中的中间产物。正常机体存在少量 Hcy, 还原型仅占 2%。叶酸是体内甲基的供体, 当缺乏时可导致 N5, N10-亚甲基四氢叶酸还原酶 (5,10-methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) 及胱硫醚 β 合成酶 (cystathionine beta-synthase, CBS) 活性的降低, 阻碍蛋氨酸的再生成, 从而造成 Hcy 在体内的蓄积。血清叶酸水平与血浆 Hcy 水平呈负相关, 叶酸的水平越低, 血浆 Hcy 水平越高。

自 1931 年 Vincent 发现 Hcy 后, 1969 年 McCully 首次提出血浆中高水平的 Hcy 是引起血管病变的原因。之后越来越多证据表明, 血浆 Hcy 水平的升高不仅与心血管疾病, 而且脑血管疾病、周围血管疾病等多种血管性疾病有关^[5,6]。近几年, Hcy 已被证实为心血管疾病独立危险因素和动脉粥样硬化的因子^[7], 现亦有证据显示 Hcy 是这类疾病的一个新的、重要的、独立危险因素^[8], 故又有学者提出, 血浆 Hcy 水平可作为临床诊断和预测冠心病病变程度的指标^[9]。研究表明, 冠心病患者的血浆 Hcy 水平明显高于非冠心病患者, 两者之间存在明显差异, 而且 Hcy 在冠状动脉病变的发生过程中是独立于其他危险因素之外的, 无需其他危险因素介导^[10]。

本研究结果显示, 叶酸治疗组治疗前、治疗后 6 个月血浆 Hcy 水平与对照组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 而治疗后 12 个月血浆 Hcy 水平与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 说明长期预防性应用叶酸片后可显著改善血浆 Hcy 水平, 且口服叶酸片后, 随时间延长, 血浆 Hcy 水平下降增加。患者治疗 12 个月后随访结果显示, 对照组临床事件发生率为 26.92%, 而叶酸治疗组临床事件发

生率为 11.02%, 明显低于对照组, 表明长期预防性应用叶酸片可通过降低血浆 Hcy 水平降低临床事件的发生率。上述研究结果说明高 Hcy 与心脑血管病变关系密切, 早期干预 Hcy 水平对冠心病、脑卒中预后具有重要意义, 口服叶酸可作为二级预防的重要措施。另外, 对冠心病、脑卒中临床事件发生危险因素进行 Logistic 多元回归分析, 结果表明, 糖尿病也是冠心病、脑卒中临床事件发生的重要危险因素, 必需控制血糖水平, 从而降低临床事件发生率, 改善冠心病、脑卒中的预后。

由于心脑血管疾病发病率、复发率、致残率和致死率均较高, 是目前威胁人类健康的主要疾病之一, 所以进一步加大防治力度, 尽快降低心脑血管疾病的发病率和死亡率, 已成为当前一项刻不容缓的重要任务。对冠心病、脑卒中患者进行血浆 Hcy 水平监测, 给予叶酸片降低血浆 Hcy 水平治疗, 可降低其发病率及复发率^[11]。本研究证实叶酸能降低血浆 Hcy 水平, 减少冠心病、脑卒中临床事件发生率, 且经济实用性较高, 可作为二级预防重要措施之一。

【参考文献】

- [1] Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Plasma homocysteine and vascular disease in psychogeriatric patients[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2006, 21(3): 148-154.
- [2] Shimizu H, Kiyohara Y, Kato I, *et al.* Plasma homocysteine concentrations and the risk of subtypes of cerebral infarction. The Hisayama study[J]. Cerebrovasc Dis, 2002, 13(1): 9-15.
- [3] Haim M, Tanne D, Goldbourt U, *et al.* Serum homocysteine and long-term risk of myocardial infarction and sudden death in patients with coronary heart disease[J]. Cardiology, 2007, 107(1): 52-56.
- [4] 李威, 孙博谦, 李听华. 高半胱氨酸血症与脑卒中相关性研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2006, 23(3): 300-303.
- [5] 古联, 苏莉. 急性脑梗死与高血浆同型半胱氨酸血症关系探讨[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2008, 11(4): 39-40.
- [6] 张慧萍, 石青, 张广意, 等. 血浆同型半胱氨酸、ET 和 NO 水平与妊娠高血压疾病的相关性研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2009, 31(6): 745.
- [7] 李计元. 同型半胱氨酸与血管疾病[J]. 医学综述, 2008(5), 14: 712-713.
- [8] 郭健, 肖飞, 唐志毅. 高效液相色谱法测定血浆同型半胱氨酸[J]. 中华检验医学杂志, 2000, 23(4): 217-219.
- [9] 王小娟, 彭卫平. 老年脑梗死患者血清同型半胱氨酸与血糖和脂蛋白及尿酸的关系[J]. 中国全科医学, 2008, 11(2B): 335-336.
- [10] 王真, 郭静萱, 王天成, 等. 高半胱氨酸血症与冠脉病变的关系[J]. 中国实用内科杂志, 2000, 20(5): 275.
- [11] Wang X, Qin X, Demirtas H, *et al.* Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis[J]. Lancet, 2007, 369(9576): 1876-1882.

(编辑: 任开环)