

同型半胱氨酸及高敏 C 反应蛋白与冠状动脉病变程度的关系

耿旭, 马宾, 王洪巨, 张恒, 李妙男, 康品方

[摘要] **目的:**探讨血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)及血清高敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)水平与冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD)病人冠状动脉病变程度的关系。**方法:**选取疑似或已确诊 CHD 并接受冠状动脉造影的病人 128 例,根据冠状动脉造影结果分为单支病变组(33 例)、双支病变组(32 例)、三支病变组(29 例)及非 CHD 组(34 例);检测并比较各组 Hcy 及 hs-CRP 水平。**结果:**随着冠状动脉病变支数增加,CHD 病人的 Hcy 和 hs-CRP 水平也随之升高($P < 0.01$);三支冠状动脉病变病人高 Hcy 的比例高于非 CHD 组和单支病变组($P < 0.05$);CHD 病人 Hcy 与 hs-CRP 呈正相关关系($P < 0.05$)。**结论:**CHD 病人随冠状动脉病变支数增加,Hcy 和 hs-CRP 水平亦随之增高,同时两者之间具有相关性;Hcy 加重冠状动脉病变的机制之一可能是炎症反应。

[关键词] 冠状动脉疾病;同型半胱氨酸;高敏 C 反应蛋白

[中图分类号] R 543.3

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.05.008

The correlations between the serum levels of homocysteine, hypersensitive C-reactive protein and degree of coronary artery atherosclerosis

GENG Xu, MA Bin, WANG Hong-ju, ZHANG Heng, LI Miao-nan, KANG Pin-fang

(Department of Vasculocardiology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the correlations between the serum levels of homocysteine (Hcy), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and degree of coronary artery atherosclerosis in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods:** One hundred and twenty-eight patients suspected or diagnosed with CHD were divided into the single branch lesion group (33 cases), double branch lesions group (32 cases), three branch lesions group (29 cases) and non-CHD group (34 cases) according to the results of coronary arteriography. The levels of Hcy and hs-CRP between four groups were compared. **Results:** With the increasing of branch of coronary lesions, the levels of Hcy and hs-CRP increased. The ratio of high Hcy in patients with two and three branch lesions was higher than that in patients with single branch or non-CHD patients ($P < 0.01$). The level of Hcy was positively correlated with the level of hs-CRP in CHD patients ($P < 0.05$). **Conclusions:** With the increasing of branch of coronary lesions, the levels of Hcy and hs-CRP increase, and the level of Hcy is correlated with the level of hs-CRP. The mechanism of Hcy aggravating the coronary artery atherosclerosis may be related with inflammatory reaction.

[Key words] coronary artery disease; homocysteine; hypersensitive C-reactive protein

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD)已成为目前影响全世界人们健康的重要疾病,早期诊断及判断冠状动脉病变程度直接或间接影响 CHD 病人的预后;已知 CHD 主要病理基础是动脉粥样硬化以及血栓形成。WILCKEN 等^[1]于 1976 年最早提出,血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是心血管疾病的一个独立危险

因素;近年来,随着研究水平、流行病学调查的不断深入,以及分子生物学技术的不断发展,越来越多研究^[2-3]表明, Hcy、血清高敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)与动脉粥样硬化以及血栓形成密切相关;但 Hcy 及 hs-CRP 与 CHD 病人冠状动脉病变程度的关系如何,值得关注及深入研究。本研究通过实际收集和分析临床病例,旨在探讨冠状动脉病变程度与 Hcy 及 hs-CRP 之间的关系。现作报道。

1 对象与方法

1.1 一般资料 选择于 2016 年 1-6 月期间在我科疑似或已确诊 CHD 并接受冠状动脉造影的病人 128 例。根据冠状动脉造影结果,将 128 例分为 4 组;其中单支病变、双支病变及三支病变组分别为

[收稿日期] 2016-07-30

[基金项目] 安徽省科技攻关项目(1501041154);安徽省高等学校自然科学研究重大项目(KJ2015ZD30);安徽省高等学校自然科学一般项目(KJ2015B003by)

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 心血管内科,安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 耿旭(1988-),男,硕士,住院医师。

[通信作者] 王洪巨,博士,硕士研究生导师,主任医师,教授。
E-mail:1649134019@qq.com

33例、32例及29例(以上3组为CHD组);非CHD组34例。4组病人中性别、年龄、吸烟史、2型糖尿病与高血压病人所占比例、生化指标均具有可比性。CHD组病人诊断标准:冠状动脉造影检查并证实至少一支心外膜下冠状动脉或其分支内径狭窄 $\geq 50\%$;单支左主干病变属于双支病变。排除标准:各种急/慢性感染、恶性肿瘤、严重肝肾功能不全、自身免疫性疾病及1个月内有外伤或手术史等。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集及处理 入院后第2天早晨,禁食12h后留取肘静脉血,当日送至我院检验科行常规生化指标测定,其中包含hs-CRP测定;另留取5mL肘静脉血,EDTA抗凝,混合15min后,送至我院中心实验室,3000 r/min离心20min,仔细收集上清液,用EP管分装密封后,置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱内保存,待标本收齐后,采用ELISA技术测定Hcy水平。

1.2.2 冠状动脉造影 用Seldinger法穿刺桡动脉或股动脉,置入6F动脉鞘管,行多角度、多方位选择性冠状动脉造影检查;所有入选病人术前均给予阿司匹林300mg嚼服,氯吡格雷300mg口服,动脉给予普通肝素100IU/kg抗凝,必要时给予糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂。

1.3 统计学方法 采用 t 检验、 χ^2 检验和Pearson直线相关分析。

2 结果

2.1 不同冠状动脉病变支数组Hcy及hs-CRP水平的比较 随着冠状动脉病变支数增加,各组Hcy与hs-CRP水平均相应增高($P < 0.01$),具体表现为三支病变组 $>$ 双支病变组 $>$ 单支病变组 $>$ 非CHD组($P < 0.01$)(见表1)。

表1 不同冠状动脉病变支数组Hcy及hs-CRP水平的比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	Hcy/($\mu\text{mol/L}$)	hs-CRP/(mg/L)
单支病变组	33	11.05 \pm 2.33	9.46 \pm 2.64
双支病变组	32	15.86 \pm 4.41**	15.61 \pm 1.64**
三支病变组	29	20.65 \pm 3.89** $\Delta\Delta$	19.75 \pm 4.12** $\Delta\Delta$
非CHD组	34	7.04 \pm 1.55** $\Delta\Delta\#\#$	6.54 \pm 1.32** $\Delta\Delta\#\#$
<i>F</i>	—	105.80	166.92
<i>P</i>	—	< 0.01	< 0.01
<i>MS</i> 组内	—	10.32	6.68

q 检验:与单支组比较* $P < 0.01$;与双支组比较 $\Delta\Delta P < 0.01$;与三支组比较 $\#\#P < 0.01$

2.2 高Hcy(HHcy)病人与非HHcy病人冠状动脉

病变支数分布比较 根据HHcy诊断标准世界卫生组织CDC疾控分类目录,健康成人空腹血浆Hcy平均水平在5~15mmol/L,拟定以Hcy=10 $\mu\text{mol/L}$ 为界限,把研究对象划分为HHcy和非HHcy,结果发现三支病变组HHcy的比例均高于非CHD病组和单支病变组($P < 0.05$)(见表2)。

表2 HHcy与非HHcy病变支数分布比较[*n*;百分率(%)]

分组	<i>n</i>	HHcy	非HHcy	χ^2	<i>P</i>
单支病变组	33	18(54.54)	15(45.46)	32.68	< 0.01
双支病变组	32	27(84.37)	5(15.63)		
三支病变组	29	26(89.65)*	3(10.35)		
非CHD组	34	10(29.41) $\Delta\#$	24(70.59)		

q 检验:与单支组比较* $P < 0.05$;与双支组比较 $\Delta P < 0.05$;与三支组比较 $\#\#P < 0.05$

2.3 CHD病人Hcy与hs-CRP之间的相关性

CHD病人Hcy与hs-CRP水平呈正相关关系($r = 0.851, P < 0.05$)。

3 讨论

与冠状动脉病变支数相关的危险因素超过100种,Hcy就是其中之一。随着研究进展,血浆Hcy水平与冠状动脉病变程度的关系受到越来越多的重视。Hcy是甲硫氨酸去甲基后生成的一种含硫氨基酸,为蛋氨酸的中间产物;Hcy是一种致血管损伤性氨基酸,可损伤血管内皮细胞,激活炎性细胞,同时通过过氧化应激作用促进动脉粥样硬化的发生及发展,与CHD密切相关;研究发现Hcy在CHD发生发展机制中的主要作用如下:(1)通过氧化反应释放过氧化氢及超氧阴离子抑制一氧化氮合成并促进其分解,促进泡沫细胞形成;(2)使内皮素分泌增加,加速血管平滑肌细胞增生;(3)激活免疫系统,介导血管炎性反应;(4)促进血小板黏附及聚集,增强凝血功能;(5)影响脂质代谢,使低密度脂蛋白水平升高^[4-5]。

本研究发现,随着冠状动脉病变支数增加,血浆Hcy水平不断升高;这与其他研究^[6-7]结果基本一致。另外还有研究发现,血浆Hcy水平随着Gensini评分值升高而升高,其中轻、中及重度3组间比较,Hcy水平差异有统计学意义;logistic回归分析表明Hcy是加重冠状动脉病变的独立危险因素^[8-9]。同时本研究发现,HHcy的双支及三支冠状动脉病变病人比例明显高于非HHcy;一旦病人患有高Hcy症,其患有双支病变或三支病变冠状动脉的概率可

能升高;换句话说,降低血浆 Hcy 或者保持 Hcy 处于正常健康人水平,研究对象患有冠状动脉双支病变或三支病变的概率可能会降低;国外研究^[10-11]亦表明,HHcy 病人冠状动脉病变负荷较重,再次证明了 Hcy 与冠状动脉病变程度相关,本研究结果与之基本一致。

动脉粥样硬化是一种慢性炎症过程,其形成有多种理论支持,其中被广泛认同的是“内皮损伤反应学说”,即在血管内膜受到各种危险因素损伤时,血管对损伤的内膜做出炎症-纤维增生性反应,最终导致血管粥样硬化;而动脉粥样硬化是心脑血管及外周血管疾病的重要病理生理基础^[12-14]。目前 hs-CRP 通常被认为是最敏感的炎症指标之一,是一种由 IL-6 刺激肝脏所产生的急性期反应蛋白;已有学者研究^[15-16]表明 hs-CRP 与动脉粥样硬化具有一定的相关性。虽然传统观点认为 hs-CRP 是一种非特异性的炎症标志物,但 hs-CRP 直接参与动脉粥样硬化的发病过程,在 CHD 的发生、发展过程中发挥了重要作用,并且可作为冠状动脉粥样病变程度较为重要的预示因子与危险因子^[17]。本研究通过分析 hs-CRP 与冠状动脉病变支数的关系,发现随冠状动脉病变支数增加,hs-CRP 水平不断升高,具体表现为三支病变 > 双支病变组 > 单支病变组 > 非 CHD 组。孙京花等^[18]发现,多支病变组血清 hs-CRP 水平明显高于单支病变组和双支病变组,hs-CRP 与冠状动脉病变程度及病情的严重程度有关。高阅春等^[19]应用改良 Gensini 评分对病人冠状动脉病变狭窄程度进行评分,结果显示在 CHD 病人中,随着 hs-CRP 水平的升高,冠状动脉 Gensini 评分也升高,另外高 hs-CRP 水平组病人冠状动脉 Gensini 积分要明显高于中、低 hs-CRP 水平组病人。

另外国内外学者对 hs-CRP 在动脉粥样硬化发生中的作用进行了探讨及总结,主要机制包括:(1) hs-CRP 能加快血管内皮细胞的增生及迁移,导致动脉内膜增厚,并促进动脉粥样硬化的发生和发展;(2) hs-CRP 激活补体系统会参与炎症反应,加速动脉粥样硬化的形成,另外会造成血管内皮的损伤,导致氧自由基大量释放,从而促进局部血栓的形成^[20-21]。

本研究表明 Hcy 与冠状动脉病变支数相关,CHD 病人 Hcy 与 hs-CRP 水平呈正相关;这一结论与目前多数相关研究成果基本一致,那么我们有理由认为 Hcy 可能通过炎症反应影响冠状动脉病变发生及发展。Hcy 可以激活免疫系统,介导血管炎

性反应;Hcy 的超氧化作用及引导氧化应激等作用损伤内皮细胞,使血管内皮细胞发生功能障碍,从而启动血管壁炎症反应,加速动脉粥样硬化的发展^[22-23]。

另外还有临床研究^[24]发现,同时测量血浆 Hcy 及 hs-CRP 可能提高临床诊断冠状动脉病变程度的准确性;多因素 logistic 回归分析显示 Hcy 及 hs-CRP 均是 CHD 的危险因素,两指标联合检测显示与 CHD 有较强的相关性;对 CHD 诊断准确性达 94.09%。朱洁莹等^[25]亦发现早期联合检测 Hcy 及 hs-CRP,对于对 CHD 的早期诊断具有重要的临床意义。

综上所述,随着冠状动脉病变支数增加,Hcy 及 hs-CRP 水平亦增加;HHcy 组双支及双支以上冠状动脉病变病人比例高于非 HHcy 组。CHD 病人血浆 Hcy 水平与 hs-CRP 呈正相关,Hcy 加重冠状动脉病变程度的机制之一可能是炎症反应。但本研究研究对象数量有限,有待更大规模、多中心的联合研究来更加充分地论证 Hcy 及 hs-CRP 与冠状动脉病变支数的关系;另外还可进一步探索联合检测血浆 Hcy 及 hs-CRP 对预测冠状动脉病变程度的临床价值。

[参 考 文 献]

- [1] WILCKEN DE, WILCKEN B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism [J]. Clin Invest, 1976, 57(4): 1079.
- [2] 杨朝美, 李逊, 马珍, 等. 血清 BNP、hs-CRP、IMA 与冠状动脉粥样硬化性心脏病病人的相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(7): 37.
- [3] 欧红萍, 李彬, 周风勤, 等. 颈动脉超声检查联合血清超敏 C 反应蛋白水平检测在冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断中的应用[J]. 新乡医学院学报, 2014, 31(10): 59.
- [4] VEERANNA V, ZALAWADIYA SK, NIRAJ A, et al. Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(10): 1025.
- [5] 白艳艳, 冯六六, 黄红漫, 等. 同型半胱氨酸水平和超敏 C 反应蛋白与冠心病的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(3): 346.
- [6] FENG L, XU W, ZHANG X, et al. The associations between serum biomarkers and stenosis of the coronary arteries [J]. Oncotarget, 2016, 7(26): 39231.
- [7] ZHAO LP, YOU T, CHEN JC, et al. Adropin is associated with hyperhomocysteine and coronary atherosclerosis [J]. Exp Ther Med, 2016, 11(3): 1065.
- [8] PENG HY, MAN CF, XU J, et al. Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies [J]. Zhejiang Univ Sci B, 2015, 16(1): 78.
- [9] WASKIEWICZ A, SYGNOWSKA E, BRODA G, et al. Homocysteine concentration and the risk of death in the adult polish population

- [J]. *Kardiol Pol*, 2012, 70(9):897.
- [10] NAESS H, NYLAND H, IDICULA T, *et al*. C-reactive protein and homocysteine predict long-term mortality in young ischemic stroke patients[J]. *Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(8):e435.
- [11] SWART KM, VAN SCHOOR NM, BLOM, HJ, *et al*. Homocysteine and the risk of nursing home admission and mortality in older persons[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2012, 66(2):188.
- [12] CASTEJON R, JIMENEZ-ORTIZ C, VALERO-GONZALEZ S, *et al*. Decreased circulating endothelial progenitor cells as an early risk factor of subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatology*, 2014, 53(4):631.
- [13] SUKMAWATI D, TANAKA R. Introduction to next generation of endothelial progenitor cell therapy: a promise in vascular medicine[J]. *Am J Transl Res*, 2015, 7(3):411.
- [14] ALEXANDRU N, ANDREI E, DRAGAN E, *et al*. Interaction of platelets with endothelial progenitor cells in the experimental atherosclerosis: role of transplanted endothelial progenitor cells and platelet microparticles[J]. *Biol Cell*, 2015, 107(6):189.
- [15] LAMBERTSEN KL, BIBER K, FINSEN B. Inflammatory cytokines in experimental and human stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(9):1677.
- [16] CUI G, WANG H, LI R, *et al*. Polymorphism of tumor necrosis factor α (TNF- α) gene promoter, circulating TNF- α level, and cardiovascular risk factor for ischemic stroke [J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 10(9):235.
- [17] 张茵, 宋雷, 高展, 等. 血浆 C 反应蛋白水平与冠心病患者冠状动脉造影结果严重程度相关[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2015, 2(9):1273.
- [18] 孙京花, 李健, 王成彬, 等. 红细胞体积分布宽度和超敏 C 反应蛋白与冠心病的相关性研究[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(20):3019.
- [19] 高阅春, 李全, 何继强, 等. 超敏 C 反应蛋白水平与冠心病严重程度及预后相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(5):840.
- [20] 吕良芬. hs-CRP 与动脉粥样硬化相关性分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 3(25):122.
- [21] 李凤, 朱余友, 杨孙凤, 等. 血清五聚素 3、超敏 C 反应蛋白、脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平以及微栓子信号与大动脉粥样硬化型急性脑梗死病人颈动脉粥样硬化斑块稳定性的相关研究[J]. *临床神经病学杂志*, 2016, 29(2):95.
- [22] 吴金花, 张海丽, 付梅. H 型高血压病人血管内皮损伤与炎症反应的相关性研究[J]. *武警后勤学院学报(医学版)*, 2015, 24(8):631.
- [23] 陈飞, 张贵. 同型半胱氨酸与高敏 C-反应蛋白在冠心病病人中的临床意义[J]. *中国实验诊断学*, 2014, 18(4):653.
- [24] 王晓洪. 同型半胱氨酸与 C-反应蛋白水平检测在冠心病诊断中的应用价值[J]. *中国现代药物应用*, 2015, 9(5):18.
- [25] 朱洁莹, 李琴, 韩丽英, 等. 同型半胱氨酸联合超敏反应蛋白检测诊断冠状动脉粥样硬化的临床意义[J]. *心脑血管病防治*, 2015, 15(3):188.

(本文编辑 刘畅)

(上接第 586 页)

该类病人肺组织弹性显著降低, 小气道阻力增大, 肺顺应性明显下降, 致使肺泡通气功能发生障碍; 同时由于肺泡和毛细血管的大量丧失, 气体弥散面积锐减, 进而产生通气-血流比例失调, 导致换气功能发生障碍^[5]。由于通气和换气功能均出现障碍, 故导致缺氧和二氧化碳潴留, 因而肺心病病人多伴有不同程度的缺氧, 严重者会出现呼吸衰竭。长期的慢性缺氧可引起继发性的红细胞增多症和血液黏稠度增加, 导致微循环障碍; 加之心肌长期也处于缺血、缺氧状态, 故易发生心力衰竭和心律失常, 其中以房性心律失常最为多见^[6]。病程越长, 年龄越大的肺心病病人肺功能损害程度越明显, 缺氧的程度越重, 而长期处于缺氧状态会使机体自主神经功能受到不同程度的影响, 最终会出现功能紊乱^[7]。

本研究发现, 肺心病病人的 SDNN、SDANN、PNN50 均明显低于对照组 ($P < 0.01$)。同时对不同程度肺功能损害的肺心病病人 HRV 进行比较, 发现肺功能损害程度越重, 缺氧越明显, HRV 降低越明

显。因此, HRV 检测可以作为对肺心病病人肺功能损害程度及缺氧状态严重与否的评估指标。而 24 h 动态心电图是目前普遍为广大病人所接收的无创性检查之一, 其操作简便、携带方便、依从性好, 其中 HRV 指标的测定也相对简便且可重复性强, 值得进一步在临床推广。

[参 考 文 献]

- [1] 张树龙. 自主神经与心律失常[J]. *江苏实用心电学杂志*, 2012, 21(6):389.
- [2] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 95.
- [3] 张开滋, 郭继鸿. 临床心电信息学[M]. 湖南: 湖南科学技术出版社, 2002: 582.
- [4] 徐玮, 宣玲, 卢冬雨, 等. 心肌缺血总负荷值、心率变异性及校正 Q-T 离散度与冠状动脉病变程度的相关性[J]. *蚌埠医学院学报*, 2014, 39(2):163.
- [5] 洪广祥. 对慢性阻塞性肺疾病诊治指南的若干思考[J]. *中华中医药杂志*, 2009, 1(24):16.
- [6] 高远毅. 慢性阻塞性肺疾病的临床治疗观察与分析[J]. *当代医学*, 2011, 4(17):9.
- [7] 叶长广. 慢阻肺治疗最新进展[J]. *北方药学*, 2012, 9(5):30.

(本文编辑 周洋)