

·论 著·

同型半胱氨酸和脂蛋白(a)同时升高对冠状动脉损伤的影响

王本薇¹, 王岳松¹, 谢祖龙², 王学忠¹, 董学滨¹, 邵旭武¹

(1. 安徽医科大学马鞍山临床学院心内科, 安徽马鞍山 243000;

2. 马鞍山市江东社区卫生服务中心, 安徽马鞍山 243000)

[摘要] **目的** 探讨同型半胱氨酸和脂蛋白(a)同时升高对冠状动脉损伤程度和损伤范围的影响。**方法** 连续入选2015年1月至2017年11月在马鞍山市人民医院接受冠脉造影及介入治疗的患者548例。根据冠脉造影、同型半胱氨酸和脂蛋白(a)检测结果,分析同型半胱氨酸和脂蛋白(a)水平与冠状动脉损伤的相关性,并评价同型半胱氨酸和脂蛋白(a)同时升高与单因素升高对冠状动脉损伤范围和损伤程度的影响。**结果** ①多因素回归分析显示同型半胱氨酸和脂蛋白(a)均为冠心病的独立危险因素,比值比分别为2.270(95%可信区间1.485~3.468)和2.150(95%可信区间1.408~3.279), $P<0.05$ 。②同型半胱氨酸和脂蛋白(a)同时升高患者冠脉3支病变更多($P<0.05$),3支病变患者血浆同型半胱氨酸和脂蛋白(a)浓度较单支病变更高[(23.6±14.1) μmol/L vs. (17.2±7.8) μmol/L 和(373.2±117.0) mg/L vs. (306.9±165.9) mg/L, $P<0.01$]。③同型半胱氨酸和脂蛋白(a)同时升高患者的Modified Gensini评分更高($P<0.05$)。**结论** 血浆同型半胱氨酸和脂蛋白(a)水平与冠状动脉损伤具有正相关性,两者同时升高对冠状动脉损伤具有协同作用。

[关键词] 冠状动脉粥样硬化性心脏病;同型半胱氨酸;脂蛋白(a);协同作用

[中图分类号] R541.4 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.12019/j.issn.1671-5144.2018.05.008

The Effects of Simultaneous Increase of Homocysteine and Lipoprotein (a) on Coronary Artery Injury

WANG Ben-wei¹, WANG Yue-song¹, XIE Zu-long², WANG Xue-zhong¹,

DONG Xue-bin¹, SHAO Xu-wu¹

(1. Department of Cardiology, Ma'an Shan Clinical College, Anhui Medical University, Anhui Ma'an Shan 243000, China; 2. Ma'an Shan Jiangdong Community Health Service Center, Anhui Ma'an Shan 243000, China)

Abstract: Objective The present study aimed to investigate the effect of homocysteine (Hcy) and lipoprotein (Lp) (a) on the degree of coronary artery injury and the extent of injury. **Methods** A total of 548 consecutive patients who receive coronary angiography and percutaneous coronary intervention in Ma'an Shan People's Hospital from January 2015 to November 2017 were enrolled. According to the results of coronary angiography, Hcy and Lp (a), we analyzed the correlation between Hcy and Lp (a) levels and coronary artery injury, evaluated the effect of elevated Hcy and Lp (a) on the extent of coronary artery injury and the degree of injury. **Results** ① Multiple factor regression analysis showed that both Hcy and Lp (a) were independent risk factors for coronary heart disease ($P<0.05$). ② The patients in group Hcy and Lp(a) increased simultaneously had more lesions of three coronary arteries than other groups ($P<0.05$). The concentration of plasma Hcy and Lp (a) in the three branches disease was higher than that of single branch disease

[基金项目] 马鞍山市科技计划资助项目(YL-2017-06)

[作者简介] 王本薇(1991-),女,安徽马鞍山人,硕士研究生,主要研究方向为心血管疾病的诊治。

[通讯作者] 王岳松, Tel:0555-8222495; E-mail:wys16601@126.com

($P<0.01$). ③The patients in group Hcy and Lp(a) increased simultaneously had significantly higher Modified Gensini Score compared with the other groups ($P<0.05$). **Conclusion** The level of plasma Hcy and Lp(a) is positively correlated with coronary artery injury. Both of them have synergistic effect for coronary artery injury.

Key words: coronary atherosclerotic heart disease; homocysteine; lipoprotein(a); synergistic effect

有研究表明血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)和脂蛋白(a)[lipoprotein a, Lp(a)]是冠状动脉粥样硬化性心脏病的新型独立危险因素^[1-2],两者与冠状动脉损伤呈明显正性相关性^[3]。由于两者对冠状动脉损伤的作用机制和作用环节不尽相同,理论上讲两者同时升高对冠状动脉损伤应该有协同作用,但临床实践中是否确实如此相关研究较少。本研究通过联合检测血浆Hcy和Lp(a)水平,结合冠状动脉造影结果,评价两者同时升高对冠状动脉损伤的影响。

1 资料与研究方法

1.1 研究对象

连续入选2015年1月至2017年11月在马鞍山市人民医院心内科首次接受冠状动脉(冠脉)造影及冠脉内介入治疗的患者548例。其中男性347例,女性201例,平均年龄(63.07 ± 10.62)岁,平均Hcy水平(17.00 ± 9.930) $\mu\text{mol/L}$,平均Lp(a)水平(289.46 ± 149.63) mg/L 。排除标准:(1)既往接受过叶酸、Vit B6、Vit B12、降脂药物治疗的患者。(2)既往曾行冠脉造影、冠脉内支架置入或冠状动脉搭桥的患者。(3)合并急性或慢性肾功能不全的患者。(4)合并甲状腺功能异常或恶性肿瘤的患者。(5)年龄 ≥ 80 岁的患者。

1.2 资料收集与研究方法

详细记录患者的病历资料和血浆Hcy及Lp(a)水平等。血浆Hcy水平采用酶循环法(南京澳林生化试剂,罗氏DP800生化分析仪)进行检测,Hcy > 15 $\mu\text{mol/L}$ 视为高Hcy血症(H-Hcy),血浆Lp(a)水平采用免疫比浊法(利德曼生化试剂,AU5800生化分析仪)检测,Lp(a) > 300 mg/L 视为高Lp(a)血症[H-Lp(a)]。冠状动脉粥样硬化性心脏病的诊断标准:左右冠状动脉及其主要分支,任何一支血管狭窄 $\geq 50\%$ 。以此将548名受试对象分为冠心病组和非冠心病组。冠状动脉血管病变支数判定:将冠状动脉造影显示管腔直径狭窄 $\geq 50\%$ 的病变(累及左前降支、左回旋支或右冠状动脉)的支数,分为1支、2支和3支病变,其中对于左主干病变者,无论是否涉及前降支、回旋支,均归为2支病

变,若同时伴有右冠状动脉则为3支病变。冠脉造影结果由专人采用计算机定量分析软件进行分析,冠状动脉损伤程度用Modified Gensini评分^[4]表示,损伤范围用病变支数表示。根据冠脉造影、Hcy和Lp(a)检测结果,分析Hcy和Lp(a)与冠状动脉损伤的相关性,评价Hcy和Lp(a)同时升高对冠状动脉损伤程度和损伤范围的影响。

1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0统计软件进行数据处理与分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验、多因素方差分析和SNK法 Q 检验;计数资料以百分比表示,组间比较采用卡方检验。对相关因素进行多因素Logistic回归分析, $P\leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冠心病和非冠心病患者的一般临床资料

根据冠脉造影结果将患者分为两组,冠心病组281例(51.3%)和非冠心病组267例(48.7%)。冠心病组男性、高血压、吸烟、冠心病家族史占比和血浆Hcy、Lp(a)浓度明显高于非冠心病组($P<0.05$)。年龄、糖尿病和高脂血症史无显著性差异($P>0.05$)。两组患者的一般临床资料的比较见表1。

2.2 冠心病危险因素分析

将具有统计学意义的6个自变量纳入二元Logistic回归分析,除性别之外,其他5个自变量包括冠心病家族史、高血压、吸烟、Hcy、Lp(a)均有统计学意义($P<0.05$),见表2。其中Hcy与冠心病的回归系数为0.822,比值比(odds ratio, OR)为2.270, Lp(a)与冠心病的回归系数为0.773, OR值为2.150,说明两者均为冠心病的独立危险因素。

2.3 Hcy和Lp(a)升高对冠脉病变范围的影响

分析发现,Hcy和Lp(a)同时升高(同高组)以3支病变为主,而两者都不升高(对照组)以单支病变为主,与其他组比较,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表3。同时发现,3支病变患者的血浆Hcy和Lp(a)浓度明显高于单支病变的患者[(23.6 ± 14.1) $\mu\text{mol/L}$ vs. (17.2 ± 7.8) $\mu\text{mol/L}$ 和(373.2 ± 117.0) mg/L vs. (306.9 ± 165.9) mg/L , $P<0.01$]。

表1 两组患者的一般临床资料比较

指标	冠心病组 (n=281)	非冠心病组 (n=267)	P值
年龄/岁	64.73±10.58	61.31±10.40	>0.05
男性	193(68.7%)	154(57.7%)	0.008
高血压	188(66.9%)	116(43.4%)	<0.001
糖尿病	56(20.1%)	40(15.0%)	0.118
吸烟	152(54.1%)	75(28.1%)	<0.001
高脂血症	55(19.6%)	36(13.5%)	0.056
冠心病家族史	198(70.7%)	68(25.5%)	<0.001
Hcy/(μ mol/L)	19.00±10.913	14.90±8.29	<0.001
Lp(a)/(mg/L)	331.32±135.25	245.40±151.62	<0.001

2.4 Hcy和Lp(a)升高对冠脉病变程度的影响

三组患者的Modified Gensini评分见表4。

通过多因素方差分析得出,单因素升高组和两因素同时升高组的Modified Gensini评分总体均值不全相同,不同因素升高组对Modified Gensini评分有影响($P<0.05$)。进而采用SNK法进行Q检验,两两因素升高组比较可得结论,Hcy和Lp(a)单因素升高组间Modified Gensini评分总体均值无显著差异($P>0.05$),两因素同时升高组与各单因素升高组间Modified Gensini评分总体均值有显著差异($P<0.05$)。

可得结论:当Hcy和Lp(a)同时升高时,其Modified Gensini评分远高于Hcy和Lp(a)单因素升

表2 冠心病危险因素的二元Logistic回归分析

变量	B	S.E.	Wals	P	OR	OR的95%可信区间
冠心病家族史	1.819	0.214	72.156	<0.001	6.164	4.052 ~ 9.379
高血压	0.871	0.217	16.132	<0.001	2.390	1.562 ~ 3.657
吸烟	0.920	0.218	17.892	<0.001	2.510	1.639 ~ 3.846
Hcy	0.822	0.216	14.372	<0.001	2.270	1.485 ~ 3.468
Lp(a)	0.773	0.215	12.612	<0.001	2.150	1.408 ~ 3.279

表3 Hcy和Lp(a)升高与冠脉病变支数的关系

病变支数	同高组	H-Hcy组	H-Lp(a)组	对照组
1支	22(27.8%)	16(22.8%)	21(23.4%)	22(52.4%)
2支	19(24.1%)	30(42.9%)	39(43.3%)	17(40.5%)
3支	38(48.1%)	24(34.3%)	30(33.3%)	3(7.1%)

表4 三组患者的Modified Gensini评分

分组	Modified Gensini评分
H-Hcy组	41.2±55.6
H-Lp(a)组	53.4±69.6
H-Hcy+H-Lp(a)组	88.3±78.9

高时的分值($P<0.05$),说明二者同时升高时冠脉病变更严重。

3 讨论

有研究证明,Hcy和Lp(a)作为冠心病新的独立危险因素,与冠状动脉损伤呈显著正相关性^[1-3]。本研究通过对冠心病相关危险因素分析,也得出相同的结论。Hcy是一种致血管损伤的氨基酸,可损伤血管内皮细胞,激活炎症细胞,同时通过氧化应激作用促进动脉粥样硬化的发生、发

展^[5];Lp(a)作为一种具有特异抗原性的独立大分子脂蛋白,对动脉管壁的损伤机制除了其脂质成分更易沉积于动脉血管内壁之外,还与其主要成分Lp(a)可以竞争性抑制纤溶酶原的激活,从而干扰并减少纤维蛋白的降解,使血栓加速形成的同时,也减慢血栓自溶的速度^[6]。多项研究表明,有些低密度脂蛋白胆固醇<1.8 mmol/L但Lp(a)明显升高的患者,其冠心病仍不断进展^[7]。

本研究发现,Hcy和Lp(a)同时升高较单因素升高对冠状动脉造成的损伤范围更广,多支病变更多;损伤程度更重,Modified Gensini评分更高。同时发现,3支病变患者血浆Hcy和Lp(a)浓度更高;与Cioni等^[8]的研究结果基本一致。这可能是因为Hcy和载脂蛋白(a)同时升高致使氧化应激作用不断放大,促进血管内皮细胞损伤坏死,加速单核-巨噬细胞的迁移和泡沫细胞形成,从而更加容易引起冠状动脉粥样硬化斑块形成,造成冠状动脉管腔狭窄^[9-10]。因此,两者同时升高对冠状动脉损伤的影响更大。

如何降低Hcy和Lp(a)以及早期干预能否延缓冠心病的发生和发展目前尚在探索之中,研究结果也不尽相同。一项关于多个随机对照试验的

Meta分析表明^[11],补充叶酸可以降低血浆Hcy水平,从而降低心血管病风险,但目前仍然存在诸多争议^[12-14]。由于Lp(a)水平主要是由遗传基因所决定,所以饮食和生活方式干预对其影响并不大,目前尚缺乏有效降低Lp(a)水平的治疗方法。有研究发现前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)单克隆抗体抑制剂Alirocumab和Evolocumab在降低低密度脂蛋白胆固醇的同时,也能降低血浆Lp(a)水平高达30%^[15],体内代谢示踪剂研究表明PCSK9抑制剂能抑制Lp(a)合成^[16]。他汀类药物对降低Lp(a)疗效不肯定,联合应用贝特类药物可以增加他汀药物降低Lp(a)的疗效^[17]。烟酸是B族水溶性维生素,在人体内转化为烟酰胺,参与体内脂质代谢,可降低血浆Lp(a)水平约26%^[18],但其作用机制尚未明确。在临床实践中,我们发现中药脂必泰(0.24 g, bid)降低Lp(a)的作用优于他汀类药物,可能与其同时具有他汀类和贝特类的作用有关。

本研究入选患者虽然排除了部分传统危险因素如年龄、糖尿病和高脂血症等对冠状动脉损伤的影响,但由于传统危险因素很多,而且还有尚未发现的新型危险因素参与冠心病的发生发展过程,因此,本研究存在一定局限性。

本研究结果表明,Hcy和Lp(a)对冠状动脉损伤具有协同作用,二者同时升高预示冠状动脉损伤更严重,病变范围更广,对冠心病的影响更大。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] NICCOLI G, CIN D, SCALONE G, et al. Lipoprotein (a) is related to coronary atherosclerotic burden and a vulnerable plaque phenotype in angiographically obstructive coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 246:214-220.
- [3] KUMAKURA H, FUJITA K, KANAI H, et al. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein(a) and homocysteine are risk factors for coronary artery disease in Japanese patients with peripheral arterial disease[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2015, 22(4):344-354.
- [4] CUI G, LI Z, LI R, et al. A functional variant in APOA5/A4/C3/A1 gene cluster contributes to elevated triglycerides and severity of CAD by interfering with microRNA 3201 binding efficiency[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(3):267-277.
- [5] ZHU L, JIA F, WEI J, et al. Salidroside protects against homocysteine-induced injury in human umbilical vein endothelial cells via the regulation of endoplasmic reticulum stress[J]. *Cardiovasc Ther*, 2017, 35(1):33-39.
- [6] KAMSTRUP P R. Lipoprotein(a) and ischemic heart disease— a causal association? A review[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211(1):15-23.
- [7] TSIMIKAS S. A test in context: Lipoprotein (a): Diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(6):692-711.
- [8] CIONI G, MARCUCCI R, GORI A M, et al. Increased homocysteine and lipoprotein (a) levels highlight systemic atherosclerotic burden in patients with a history of acute coronary syndromes[J]. *J Vasc Surg*, 2016, 64(1):163-170.
- [9] MA S C, HAO Y J, JIAO Y, et al. Homocysteine-induced oxidative stress through TLR4/NF- κ B/DNMT1-mediated LOX-1 DNA methylation in endothelial cells[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6):9181-9188.
- [10] CAI A, LI L, ZHANG Y, et al. Lipoprotein (a): A promising marker for residual cardiovascular risk assessment [J]. *Dis Markers*, 2013, 35(5):551-559.
- [11] LI Y, HUANG T, ZHENG Y, et al. Folic acid supplementation and the risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(8). pii: e003768.
- [12] MARTÍ-CARVAJAL A J, SOLÀ I, LATHYRIS D, et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 8:CD006612.
- [13] AHMED S T, REHMAN H, AKEROYD J M, et al. Premature coronary heart disease in South Asians: Burden and determinants[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2018, 20(1):6.
- [14] BOSTOM A G, CARPENTER M A, KUSEK J W, et al. Homocysteine-lowering and cardiovascular disease outcomes in kidney transplant recipients: Primary results from the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation (FAVORIT) trial[J]. *Circulation*, 2011, 123(16):1763-1770.
- [15] HOVINGH G K, KASTELEIN J J, VAN DEVENTER S J, et al. Cholesterol ester transfer protein inhibition by TA-8995 in patients with mild dyslipidaemia (TULIP): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2015, 386(9992): 452-460.
- [16] SABATINE M S, GIUGLIANO R P, WIVIOTT S D, et al. Efficacy and safety of Evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1500-1509.
- [17] SAHEBKAR A, SIMENTAL-MENDÍA L E, WATTS G F, et al. Comparison of the effects of fibrates versus statins on plasma lipoprotein (a) concentrations: A systematic review and meta-analysis of head-to-head randomized controlled trials [J]. *BMC Med*, 2017, 15(1):22.
- [18] INSULL W, MCGOVERN M E, SCHROTT H, et al. Efficacy of extended-release niacin with Lovastatin for hypercholesterolemia: Assessing all reasonable doses with innovative surface graph analysis [J]. *Arch Intern Med*, 2004, 164(10): 1121-1127.

[收稿日期] 2018-04-02