

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.31.007

# 血浆同型半胱氨酸与急性心肌梗死患者预后的相关性研究\*

薛焱<sup>1</sup>, 刘海润<sup>2</sup>, 杨子聪<sup>1</sup>, 曾涛<sup>1</sup>, 刘伶<sup>1</sup>, 许能文<sup>1</sup>, 施莹<sup>1△</sup>

(广西壮族自治区人民医院:1. 心血管内科 530021; 2. 认知睡眠中心, 南宁 530021)

**[摘要]** **目的** 探讨血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平与急性心肌梗死(AMI)患者远期发生主要心血管不良事件(MACE)的相关性。**方法** 连续纳入 2012 年 3 月至 2014 年 12 月该院心血管内科住院治疗的 AMI 患者共 326 例, Hcy 等实验室生化指标均由医院医学检验科按标准流程进行检测。对 Hcy 水平与 MACE 发生率进行 ROC 曲线分析, 按 Cut-off 值 11.69 μmol/L 将研究对象分为 Hcy(L)组及 Hcy(H)组, 收集研究对象的临床基线资料, 并定期随访, 记录 MACE。**结果** Hcy(L)组血浆 N 端 B 型脑钠肽前体(NT-pro BNP)水平明显低于 Hcy(H)组[(501.46±118.35)pg/mL vs. (1 324.11±523.13)pg/mL,  $P=0.02$ ], 而左心室射血分数(LVEF)则明显高于 Hcy(H)组[(55.23±9.48)% vs. (50.79±10.68)%,  $P=0.03$ ]。随访 1 年后 Hcy(H)组 LVEF 与基线相比明显降低[(45.32±10.18)% vs. (50.79±10.68)%,  $P<0.05$ ], 且 Hcy(H)组 MACE 发生风险明显高于 Hcy(L)组, 校正相关混杂因素后仍差异有统计学意义( $P=0.048$ ), 而 Hcy(L)组 LVEF、左心室短轴缩短率(FS)与基线资料相比无明显差异[(54.43±10.68)% vs. (55.23±9.48)%、(28.56±6.21)% vs. (29.22±5.30)%,  $P>0.05$ ]。**结论** AMI 合并高血浆 Hcy 水平患者发生远期 MACE 风险较低, 血浆 Hcy 水平者明显增加, 预后较差, 提示血浆高 Hcy 水平是 AMI 患者预后不良可能的独立预测因子之一, 但其在 AMI 发生、发展中的作用机制及 Hcy 干预治疗能否改善 AMI 患者预后仍有待进一步研究。

**[关键词]** 同型半胱氨酸; 急性心肌梗死; 主要心血管不良事件**[中图分类号]** R542.2+2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)31-4342-03

## Study on correlation between plasma homocysteine level and prognosis in patients with acute myocardial infarction\*

Xue Yan<sup>1</sup>, Liu Hairun<sup>2</sup>, Yang Zicong<sup>1</sup>, Zeng Tao<sup>1</sup>, Liu Ling<sup>1</sup>, Xu Nengwen<sup>1</sup>, Shi Ying<sup>1△</sup>

(1. Department of Cardiology; 2. Cognition and Sleep Center, Guangxi Zhuang Autonomous Region Peoples Hospital, Nanning, Guangxi 530021, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation between plasma homocysteine(Hcy) and long term occurrence of main adverse cardiac events(MACE) in the patients with acute myocardial infarction(AMI). **Methods** A total of 326 inpatients with AMI in the cardiology department of this hospital from Mar. 2012 to Dec. 2014 were continuously included. The related laboratory biochemical indicators such as Hcy were detected according to the standard flow process by the hospital clinical laboratory department. The Hcy level and MACE occurrence rate were performed the receiver operating characteristic(ROC) curve analysis. The research subjects were divided into the Hcy(L) group and Hcy(H) group according to the cut-off value 11.69 μmol/L. The base line data of all subjects were collected and the follow up was conducted for recording MACE. **Results** The plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-ProBNP) level in the Hcy(L) group was significantly lower than that in the Hcy(H) group[(501.46±118.35)pg/mL vs. (1 324.11±523.13)pg/mL,  $P=0.02$ ], while the left ventricular ejection fraction(LVEF) was significantly higher than that in the Hcy(H) group[(55.23±9.48)% vs. (50.79±10.68)%,  $P=0.03$ ]. After 1-year follow up, LVEF in the Hcy(H) group was significantly decreased compared with the base line [(45.32±10.18)% vs. (50.79±10.68)%,  $P<0.05$ ], moreover the MACE occurrence risk in the Hcy(H) group was significantly higher than that in the Hcy(L) group, the difference after correcting the related confounding factors had statistical significance ( $P=0.048$ ), but LVEF and minor axis shortening rate of left ventricle(FS) in the Hcy(L) group had no obvious difference compared with the base line data[(54.43±10.68)% vs. (55.23±9.48)%, (28.56±6.21)% vs. (29.22±5.30)%,  $P>0.05$ ]. **Conclusion** The risk of long term MACE occurrence in the patients with AMI complicating plasma high Hcy level is obviously increased compared with that in the patients with plasma low Hcy level and the prognosis is poor, prompting that plasma high Hcy level is one of possible independent predicting factors for poor prognosis in the patients with AMI. But its action mechanism and whether the Hcy interventional therapy improving prognosis of AMI patients still need to further study.

**[Key words]** homocysteine; acute myocardial infarction; MACE

急性心肌梗死(AMI)是指在冠状动脉粥样硬化狭窄基础上发生的斑块破裂、急性血栓形成导致冠脉管腔堵塞, 心肌持续缺血缺氧所致心肌坏死, 具有很高的致死率、致残率, 带来极大的社会卫生经济负担。同型半胱氨酸(Hcy)是一种具有硫醇基团的氨基酸, 是蛋氨酸代谢过程中的一种重要中间产物,

与人体抗氧化水平和甲基化水平直接相关。近年来一些来自临床和基础实验的研究提示 Hcy 在心脑血管疾病的发生、发展中扮演着重要的角色, 是冠心病可能的独立危险因素之一, 其水平与冠状动脉粥样硬化病变严重程度密切相关<sup>[1-2]</sup>。另一些研究则发现血浆高 Hcy 与无心肌梗死患者慢性心力衰竭进

\* 基金项目: 广西壮族自治区卫生厅自筹经费科研课题(Z2014213); 广西壮族自治区重大科技攻关课题(桂科攻 14124003-9)。作者简介: 薛焱(1992-), 住院医师, 硕士, 主要从事介入心脏病学方面的研究。△ 通信作者, Email: 723400749@qq.com。

程密切相关,高 Hcy 水平患者的死因与心血管并发症密切相关<sup>[3-4]</sup>。因此,本研究连续纳入共 326 例 AMI 患者,收集研究对象的临床基线资料,对相关实验室指标进行检测,定期进行随访,平均随访时间(17.0±1.3)个月,记录主要心血管不良事件(MACE),探讨不同血浆 Hcy 水平与 AMI 患者预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 3 月至 2014 年 12 月在本院心内科住院治疗的 AMI 患者共 326 例,女 77 例(23.6%),男 249 例(76.4%),年龄 34~85 岁,平均(62.45±11.13)岁。入选标准为心肌损伤标志物升高超过正常参考值上限的 99%可信区间,同时伴有以下情况至少 1 项:(1)体表心电图改变,相邻 2 个以上导联典型的 ST-T 改变或典型动态演变;新发的左束支传导阻滞;新出现的病理性 Q 波等;(2)具有典型的心肌梗死临床表现,如持续性胸痛等;(3)影像学检查提示存活心肌丧失或新发节段性室壁运动异常<sup>[5]</sup>。合并严重疾病如恶性肿瘤、严重的肝肾疾病、重症感染、休克、自身免疫疾病等均不予纳入研究,354 例 AMI 患者中符合纳入、排除标准共 326 例,入组率为 92.1%,本研究已通过广西壮族自治区人民医院伦理委员会批准,患者或家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 同型半胱氨酸(Hcy)及其他指标检测 所有研究对象在入院 24 h 内空腹采集肘静脉血检测相关生化指标,Hcy 及相关实验室生化指标包括空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、N 端 B 型脑钠肽前体(NT-Pro BNP)等均由本院医学检验科按标准流程进行检测。

1.2.2 心脏彩色多普勒超声检查 所有研究对象均在入院 24 h 内进行心脏彩色多普勒超声检查(超声设备:GE ViVid E9,美国 GE 公司),对左心室舒张末内径(LVEDD)、左心室收缩末内径(LVESD)、左心室射血分数(LVEF)、左心室短轴缩短率(FS)、等相关指标进行测量,LVEF 使用改良 Simpson 法测量,随访 1 年后,复查心脏超声多普勒,再次测量 FS、LVEF 等相关指标。

1.2.3 临床基线资料收集 所有研究对象首次入院时详尽采集以下资料:性别、年龄、体质量、身高、体质量指数(BMI)、既往高血压病史、糖尿病史、心肌梗死病史、吸烟史、饮酒史、早发冠心病家族史等。

1.2.4 定期随访 对所有研究对象进行随访,记录 MACE 包括再次心力衰竭入院治疗、再次心肌梗死、再发心绞痛、靶血管再次血运重建、死亡进行记录,记录患者用药情况[P2Y12 受体拮抗剂、阿司匹林、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、他汀类药物、β-受体阻滞剂等],记录 1 年后心脏超声结果。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计学处理。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,使用 Kolmogorov-Smirnov Normality 检验法进行正态性检验,不符合正态分布的数据使用 Kruskal-Wallis 检验,符合正态分布的数据采用 *t* 检验;计数资料以率表示,使用 ANOVA 或  $\chi^2$  检验,对 Hcy 水平与 MACE 发生率进行 ROC 曲线分析,探讨 AMI 患者发生 MACE 的 cut off 值,使用 Cox 比例风险回归模型(HR)对不同 Hcy 水平与 MACE 发生率进行探讨。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 对 Hcy 水平与 MACE 发生率进行 ROC 曲线分析,结果提示 Hcy 水平为 11.69  $\mu\text{mol/L}$  时可能为 AMI 患者出现 MACE 的最佳预测值,线下面积 0.741,敏感度

79.2%,特异度 61.6%(图 1)。按最佳预测值将不同 Hcy 水平研究对象分为 Hcy(H)组及 Hcy(L)组,两组间 NT-pro BNP 水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

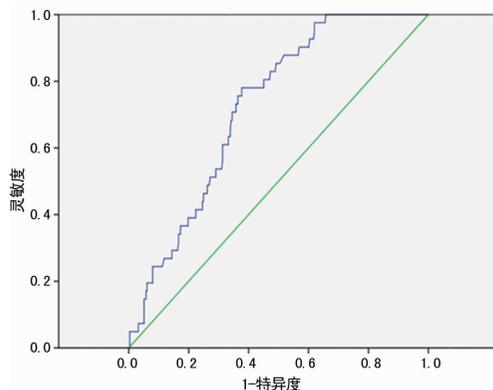


图 1 Hcy 水平与 AMI 患者发生 MACE 的 ROC 曲线分析

表 1 研究人群的一般资料

指标	Hcy(L)组 (n=145)	Hcy(H)组 (n=181)	P
Hcy( $\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$ )	9.07±1.86	17.78±5.52	<0.01
性别(n/n,男/女)	108/37	141/40	0.096
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	61.08±10.78	61.38±11.45	0.420
LVEF( $\bar{x} \pm s$ ,%)	55.23±9.48	50.79±10.68	0.029*
FS( $\bar{x} \pm s$ ,%)	29.22±5.3	25.56±4.33	0.040*
肌酐( $\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/h}$ )	92.34±50.36	98.41±99.56	0.432
体质量指数( $\bar{x} \pm s, \text{kg/m}^2$ )	20.31±11.69	21.74±10.21	0.354
NT-proBNP( $\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$ )	501.46±118.35	1 324.11±523.13	0.019
TC( $\bar{x} \pm s, \text{mmol/h}$ )	1.44±0.53	1.38±0.83	0.563
LDL( $\bar{x} \pm s, \text{mmol/h}$ )	2.47±1.23	3.28±1.18	0.001
吸烟史[n(%)]	81(55.9)	99(54.7)	0.720
饮酒史[n(%)]	58(40.0)	68(37.6)	0.849
既往史[n(%)]			
高血压	84(57.9)	126(69.6)	0.031
糖尿病	30(20.7)	42(23.2)	0.722
冠心病家族史[n(%)]	4(2.8)	8(4.4)	0.580
出院服药情况[n(%)]			
阿司匹林	142(97.9)	175(96.7)	0.910
Beta-B	121(83.4)	140(77.3)	0.581
他汀类药物	141(97.2)	179(98.9)	0.761
ACEI/ARB	101(69.7)	129(71.3)	0.699
氯吡格雷	127(87.6)	143(79.0)	0.323

2.2 Hcy 水平与 LVEF 的相关性 所有研究对象入院 24 h 内进行心脏彩色多普勒超声检查,结果提示 Hcy(L)组与 Hcy(H)组间 LVEF 及 FS 存在显著性差异[(55.23±9.48)% vs. (50.79±10.68)%, $P = 0.03$ ;(29.22±5.30)% vs. (25.56±4.33)%, $P = 0.04$ ],随访 1 年后 Hcy(H)组 LVEF 与基线相比明显降低[(45.32±10.18)% vs. (50.79±10.68)%, $P < 0.05$ ],且 Hcy(H)组 MACE 发生风险明显高于 Hcy(L)组,校正相关混杂因素后仍差异有统计学意义( $P = 0.048$ ),而 Hcy

(L)组 LVEF、左室短轴缩短率(FS)与基线资料相比无明显差异[ (54.43±10.68)% vs. (55.23±9.48)%、(28.56±6.21)% vs. (29.22±5.30)% , $P>0.05$  ]。

**2.3 Hcy 水平与 MACE 发生率的相关性** 326 例患者均行冠状动脉造影,其中 292 例患者(89.6%)接受冠状动脉腔内成形术(PTCA),271 例患者(83.1%)接受经皮冠状动脉支架植入术(PCI),共 5 例患者(1.53%)到心外科接受冠状动脉旁路移植术(CABG)。对所有研究对象进行随访,平均随访时间(17.0±1.3)个月,共 239 例(73.31%)完成随访,失访率约为 26.69%。随访期间 Hcy(L)组与 Hcy(H)组组间药物使用情况差异无统计学意义( $P>0.05$ ): 氯吡格雷(79.0% vs. 87.6%),阿司匹林(96.7% vs. 97.9%),ACEI/ARB(71.3% vs. 69.7%),他汀类药物(98.9% vs. 97.2%),Beta-受体阻滞剂(83.4% vs. 77.3%)。随访发现 36 例 AMI 患者出现 MACE 时[Hcy(L)组 8 例,Hcy(H)组 28 例],校正了性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、早发冠心病家族史、高血压史、糖尿病史、Gensini 评分、TC、LDL-C、用药史等因素后,COX 回归 HR 显示 Hcy(H)组发生 MACE 的风险较 Hcy(L)组明显增加(HR 95%可信区间:2.46(1.06~4.21), $P=0.048$ )。见表 2、3、图 3。

表 2 AMI 患者不同 Hcy 水平主要心血管不良事件发生率

组别	MACE[n(%)]	HR(95%CI)	P
Hcy(L)组	8(7.62)	1.00	0.048
Hcy(H)组	28(20.90)	2.46(1.06~4.21)	

表 3 AMI 患者 Hcy 水平与 MACE 发生风险的相关性[n(%)]

组别	n	主要心血管不良事件				
		死亡	再发心肌梗死	再次血运重建	再入院	联合终点
Hcy(L)组	105	0	0	7(6.7)	1(1.0)	8(7.62)
Hcy(H)组	134	1(0.7)	5(3.7)	17(12.7)	5(3.7)	28(20.9)

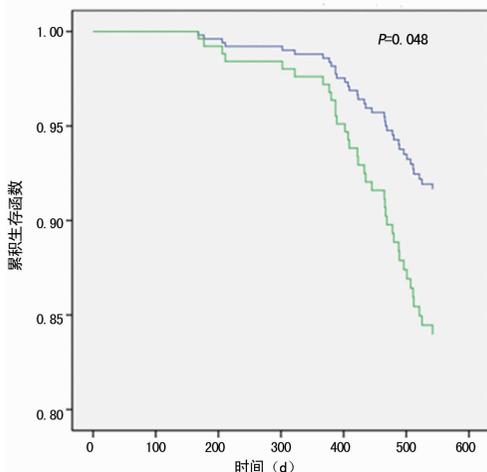


图 3 AMI 患者 Hcy 水平与 MACE 发生风险的相关性

### 3 讨 论

Hcy 是一种具有硫醇基团的氨基酸,是蛋氨酸代谢过程中的一种重要中间产物,与人体抗氧化水平和甲基化水平直接相关。近年来一些来自临床和基础实验的研究提示 Hcy 在心脏

血管疾病的发生、发展中扮演着重要的角色,是冠心病可能的独立危险因素之一,其水平与冠状动脉粥样硬化病变严重程度密切相关<sup>[1-2]</sup>。一项来自韩国的临床研究纳入了 5 839 例冠心病患者,进行了为期 4 年的随访,结果发现血浆高 Hcy 水平者较低 Hcy 水平者预后差,经过多元 Cox 回归模型对混杂因素进行校正后,这种差异仍然存在,提示高 Hcy 水平冠心病患者远期 MACE 发生风险明显升高<sup>[6]</sup>。Hassan 等<sup>[7]</sup>的研究发现,当血浆 Hcy 超过 13.5  $\mu\text{mol/L}$  时,冠心病接受 PCI 患者远期发生全因死亡的风险明显增加,提示 Hcy 可能是冠心病患者 PCI 术后发生 MACE 的独立预测因子之一。与此同时,另一些研究得出了不一致的结果,一项 Meta 分析纳入了 23 项研究共 48 175 例冠心病患者,结果并未发现高 Hcy 水平冠心病的发病风险存在相关性,并且接受叶酸及 B 族维生素降 Hcy 治疗也并未降低心血管疾病高风险人群的发病风险<sup>[8-11]</sup>。因此,本研究共纳入了 326 例 AMI 患者,对相关实验室生化指标进行检测,并进行随访,记录 MACE,探讨血浆 Hcy 水平与 AMI 患者预后的相关性。本研究对 Hcy 水平与 MACE 发生率进行 ROC 曲线分析,将研究对象分为 Hcy(L)组及 Hcy(H)组,结果提示,Hcy(L)组 NT-proBNP 水平、既往高血压病史的患者比例明显低于 Hcy(H)组,LVEF 明显高于 Hcy(H)组,对研究对象进行随访后发现,随访 1 年后 Hcy(L)组 LVEF 与 FS 较基线资料差异无统计学意义( $P>0.05$ ),而 Hcy(H)组 LVEF 较基线资料显著降低,并且 Hcy(H)组 MACE 的风险较 Hcy(L)组明显增高,对相关混杂因素进行校正后仍差异有统计学意义( $P=0.048$ )。一些研究发现,血浆 Hcy 水平与 AMI 患者急性期发生充血性心力衰竭的风险密切相关,并且与冠状动脉粥样硬化病变严重程度也明显相关。Schnyder 等<sup>[12]</sup>的研究团队对冠心病接受 PCI 患者随访 58 周后发现血浆 Hcy 水平与全因病死亡率、心源性死亡、靶血管再次血运重建发生率密切相关。Morita 等<sup>[13]</sup>的研究则提示血浆 Hcy 水平与 PCI 患者发生支架内再狭窄也存在明显的相关性,提示血浆 Hcy 水平可能是冠心病患者尤其是接受 PCI 术患者远期预后的独立预测因子之一。本研究混杂因素进行了校正,结果发现,高 Hcy 水平的 AMI 患者远期发生 MACE 的风险仍明显高于低 Hcy 水平者,并且 Hcy(H)组 AMI 患者左心室功能明显降低,预后较差,这可能与高 Hcy 水平导致血管内皮功能损伤、促进脂质斑块形成、增加氧自由基形成、抑制血管舒张因子的形成和释放、促进血小板黏附及聚集而引起血栓生成等机制密切相关。

综上所述,AMI 合并血浆高 Hcy 水平患者发生远期 MACE 风险较血浆低 Hcy 水平者明显增加,预后较差,提示血浆高 Hcy 水平是 AMI 患者预后不良可能的独立预测因子之一,但其在 AMI 发生、发展中的作用机制及 Hcy 干预治疗能否改善 AMI 患者预后仍有待进一步研究。

### 参考文献

- [1] Blom HJ, Smulders Y. Overview of homocysteine and folate metabolism with special references to cardiovascular disease and neural tubedefects[J]. J Inherit Metab Dis, 2011,34(1):75-81.
- [2] 雷小平. 血清同型半胱氨酸水平与冠状动脉病变的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2010,31(6):619-620.
- [3] Smith Jr. Current and future directions of cardiovascular risk prediction[J]. Am J Cardiol, 2006,97(2):28-32.
- [4] Herrmann M, Taban O, Hubner U, et al. (下转第 4347 页)

脑卒中的临床事件发生存在相关性。本研究认为,血清 Cat S 及组织蛋白酶内源性抑制剂 Cys C 的表达失衡,可能是动脉粥样硬化性脑梗死患者斑块不稳定的重要机制之一,血清 Cat S 表达水平上升、血清 Cys C 表达水平明显降低,特别是 Cat S/Cys C 的增高,可能预示缺血性脑卒中的发生。本研究样本量小,关于血清 Cat S、Cys C 与缺血性脑卒中的相关性尚需开展进一步的研究。

#### 参考文献

- [1] Jobs E, Ingelsson E, Risérus U, et al. Association between serum cathepsin S and mortality in older adults[J]. *JA-MA*, 2011, 306(10):1113-1121.
- [2] Tejera-Segura B, De Vera-González AM, López-Mejías R, et al. Serum cathepsin S and cystatin C: relationship to subclinical carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(2):230-235.
- [3] Qin X, Huo Y. H-Type hypertension, stroke and diabetes in China: opportunities for primary prevention[J]. *J Diabetes*, 2016, 8(1):38-40.
- [4] Jander S, Sitzer M, Wendt A, et al. Expression of tissue factor in high-grade carotid artery stenosis: association with plaque destabilization[J]. *Stroke*, 2001, 32(4):850-854.
- [5] 韩新生, 钱伟军, 徐建可, 等. 64 层螺旋 CT 检测颈动脉斑块和狭窄与前循环缺血性脑卒中的关系[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(4):398-400.
- [6] 徐建可, 钱伟军, 邱刚, 等. 64 排螺旋 CT 血管成像诊断前循环颅内段血管狭窄的应用价值[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 17(2):21-22.
- [7] 崔豹, 马露, 曾源, 等. 颈动脉血管重构与斑块稳定性关系的研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(4):375-

378.

- [8] Sukhova GK, Shi GP, Simon DI, et al. Expression of the elastolytic cathepsins S and K in human atheroma and regulation of their production in smooth muscle cells[J]. *J Clin Invest*, 1998, 102(3):576-583.
- [9] 王群, 鹿庆华, 蒋卫东, 等. 葛根素对球囊损伤后再狭窄过程中组织蛋白酶 S 及胱蛋白 C 表达的影响[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2007, 45(11):1122-1126.
- [10] Figueiredo JL, Aikawa M, Zheng C, et al. Selective cathepsin S inhibition attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice with chronic renal disease[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(4):1156-1166.
- [11] De Nooijer R, Bot I, Von Der Thüsen JH, et al. Leukocyte cathepsin S is a potent regulator of both cell and matrix turnover in advanced atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(2):188-194.
- [12] Huerta A, López B, Ravassa S, et al. Association of cystatin C with heart failure with preserved ejection fraction in elderly hypertensive patients: potential role of altered collagen metabolism[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(1):130-138.
- [13] 张筠婷, 郑金刚, 柯元南. 胱抑素 C 在心血管疾病中的应用[J]. *中日友好医院学报*, 2015, 29(3):184-186.
- [14] Noto D, Cefalu AB, Barbagallo CM, et al. Cystatin C levels are decreased in acute myocardial infarction: effect of cystatin C G73A gene polymorphism on plasma levels [J]. *Int J Cardiol*, 2005, 101(2):213-217.
- [15] 郭夏青, 卢宏. 血清组织蛋白酶 K、胱抑素 C 水平与缺血性脑血管病患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2013, 48(2):269-271.

(收稿日期:2017-04-06 修回日期:2017-06-24)

(上接第 4344 页)

- A review of homocysteine and heart failure[J]. *Eur J Heart fail*, 2006, 8(6):571-576.
- [5] Tehrani DM, Seto AH. Third universal definition of myocardial infarction: update, caveats, differential diagnoses [J]. *Cleve Clin J Med*, 2013, 80(12):777-786.
  - [6] Kwon SW, Kim JY, Suh YJ, et al. Prognostic value of elevated homocysteine levels in Korean patients with coronary artery disease: a propensity score matched analysis [J]. *Korean Circ J*, 2016, 46(2):154-160.
  - [7] 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.
  - [8] Clarke R, Bennett DA, Parish S, et al. Homocysteine and coronary heart disease: meta-analysis of, MTHFR, Case-Control Studies, avoiding publication bias[J]. *Plos Med*, 2012, 9(2):e1001177.
  - [9] Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering

homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial[J]. *Jama*, 2004, 291(5):565-575.

- [10] Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(15):1567-1577.
- [11] Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2007, 35(2):95-96.
- [12] Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, et al. Association of plasma homocysteine with restenosis after percutaneous coronary angioplasty[J]. *Eur Heart J*, 2002, 23(9):726-733.
- [13] Morita H, Kurihara H, Kuwaki T, et al. Homocysteine as a risk factor for restenosis after coronary angioplasty[J]. *Thromb Haemost*, 2000, 84(1):27-31.

(收稿日期:2017-04-20 修回日期:2017-07-08)