

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.19.008

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190830.1431.002.html(2019-09-02)

同型半胱氨酸和脂蛋白 a 对冠心病影响的性别差异性分析*

王学惠^{1,2},赵文鸽^{1,2},李慧丹^{1,2},刘慧兵²,艾思志^{1,2},曾祥³,王立波²,张永春^{1,2,△}

(1. 新乡医学院第一附属医院心血管内科,河南卫辉 453100;2. 新乡医学院心血管病诊疗中心,河南卫辉 453100;3. 新乡医学院公共卫生学院,河南卫辉 453100)

[摘要] **目的** 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)和脂蛋白 a[Lp(a)]对冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)影响的性别差异。**方法** 根据冠状动脉造影结果将 619 例拟诊冠心病的患者分为冠心病组(371 例)、对照组(248 例),统计入选患者的年龄、性别、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史、饮酒史,检测各组患者血清 Hcy、Lp(a)、血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、血糖(GLU)的水平。根据性别分组,分析各组患者之间血清 Hcy 及 Lp(a)的差异,并通过多元 Logistic 回归模型及 Spearman 相关分析对冠心病的多项危险因素进行分析。**结果** 冠心病组患者血清 Hcy、Lp(a)水平高于对照组($P < 0.05$);男性患者冠心病组与对照组 Hcy、Lp(a)水平无明显差异($P > 0.05$),女性冠心病组患者血清 Hcy 及 Lp(a)水平明显高于对照组($P < 0.05$);多元 Logistic 回归分析显示 Hcy、Lp(a)、Hcy 联合 Lp(a)为女性冠心病的独立危险因素;女性 Hcy 及 Lp(a)水平与 Gensini 评分呈正相关($P < 0.05$)。**结论** Hcy、Lp(a)为冠心病的独立危险因素,对冠心病的影响具有性别差异,其与女性冠心病冠状动脉病变严重程度相关。

[关键词] 高半胱氨酸;脂蛋白(A);女性;冠心病

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)19-3270-05

Analysis of gender differences in coronary heart disease by homocysteine and lipoprotein(a)*

WANG Xuehui^{1,2}, ZHAO Wenge^{1,2}, LI Huidan^{1,2}, LIU Huibing²,
AI Sizhi^{1,2}, ZENG Xiang³, WANG Libo², ZHANG Yongchun^{1,2,△}

(1. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Weihui, Henan 453100, China; 2. Cardiovascular Diseases and Treatment Center, Xinxiang Medical College, Weihui, Henan 453100, China; 3. School of Public Health, Xinxiang Medical College, Weihui, Henan 453100, China)

[Abstract] **Objective** To explore the gender differences of serum homocysteine (Hcy) and lipoprotein (a) [Lp(a)] on coronary heart disease. **Methods** According to the results of coronary angiography, 619 patients with coronary heart disease were divided into the coronary heart disease group (371 cases) and the control group (248 cases), the factors were investigated in all groups including age, gender, and history of hypertension, diabetes, smoking and drinking. The levels of serum Hcy, Lp(a), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein (HDL), Low-density lipoprotein (LDL), blood glucose (GLU) were detected. The differences of serum Hcy and Lp(a) between the groups were analyzed according to gender, and multiple risk factors for coronary heart disease were analyzed by multivariate Logistic regression model and Spearman correlation analysis. **Results** The levels of serum Hcy and Lp(a) in the coronary heart disease group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference of Hcy and Lp(a) levels in male between the control group and the coronary heart disease group ($P > 0.05$). The levels of Hcy and Lp(a) in women in the coronary heart disease group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that Hcy, Lp(a), Hcy combined with Lp(a) were independent risk factors of coronary heart disease in women; Hcy and Lp(a) levels were positively correlated with Gensini scores in women ($P < 0.05$). **Conclusion** Hcy and Lp(a) are independent risk factors for coronary heart disease. The effect on coronary heart disease is gender-related, which is related to the severity of

* 基金项目:河南省基础与前沿技术研究计划项目(142300410191);河南省科技攻关计划项目(152102310114);河南省科技攻关计划项目(182102310182);研究生科研创新支持计划资助项目(YJSCX201748Y)。 作者简介:王学惠(1970—),主任医师,博士,主要从事冠心病基础和临床研究。

△ 通信作者, E-mail: wangxuehui000@126.com。

coronary artery disease in women with coronary heart disease.

[Key words] homocysteine; lipoprotein(a); femininity; coronary disease

近年来,随着人们生活水平的提高,冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的发病率及病死率逐年上升。2016 年《美国心脏协会妇女急性心肌梗死的科学声明》显示^[1],尽管过去 20 年来女性病死率有所降低,但仍然被忽视,女性患者首次心肌梗死的 1 年和 5 年病死率均高于男性^[2],冠心病已经成为女性的第一杀手。随着对冠心病研究的深入,该疾病被认为是一种复杂的多因素疾病^[3],传统的危险因素已不足以解释造成高病死率的原因,近年来对 C-反应蛋白、尿酸、同型半胱氨酸(Hcy)、脂蛋白 a[Lp(a)]这些新的冠心病危险因素的研究日渐增多。有研究表明,Hcy 及 Lp(a)是冠心病的独立危险因素,但既往研究对于是否存在性别差异持有不同观点。本研究通过测定血清 Hcy 及 Lp(a),并分析其在不同人群中的水平,旨在明确 Hcy 及 Lp(a)是否为冠心病的危险因子,且对冠心病的影响的性别差异,其与女性冠心病冠状动脉病变严重程度的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2018 年 4 月新乡医学院第一附属医院拟诊的冠心病且行冠状动脉造影的 619 例患者为研究对象,所有患者入院时详细记录年龄、高血压病史、糖尿病病史等一般资料。所有研究对象均需排除心源性休克、严重感染、重度心力衰竭、恶性肿瘤、肝肾损害或血液系统疾病,同时排除全身免疫系统疾病,且未服用影响免疫功能及维生素、叶酸、氨甲蝶呤等影响 Hcy 代谢的药物。高血压及糖尿病患者均经临床确诊,给予降压及降糖治疗,病情处于稳定期。所有患者均签署知情同意书。本研究获得医院伦理委员会审核批准(批准号:2017076)。

1.2 方法

1.2.1 冠状动脉造影检查及结果判定 按照美国心脏病学会冠状动脉造影指南,采用 Judkins 技术经右侧桡动脉穿刺,多体位投照,病变图像由至少 3 位经验丰富的介入医师共同判读。3 支外膜下冠状动脉及大分支的任何一段管腔直径狭窄大于或等于 50% 诊断为冠心病,纳入冠心病组;冠状动脉管腔直径大于 50% 排除冠心病,纳入对照组。冠状动脉狭窄程度的评价采用 Gensini 评分系统^[4]进行评定:狭窄程度小于或等于 25% 计 1 分, > 25% ~ 50% 计 2 分, > 50% ~ 75% 计 4 分, > 75% ~ 90% 计 8 分, > 90% ~ < 100% 计 16 分, 100% 计 32 分;不同节段再乘以相应系数:左主干×5.0;前降支近段×2.5;中段×1.5;远段×1.0;第 1 对角支×1.0;第 2 对角支×

0.5;回旋支近段×2.5,中、远段均×1.0;右冠状动脉近、中、远段均×1.0;小分支均×0.5;以每个冠状动脉的狭窄基本评分乘以该病变部位的系数,各病变血管得分总和为最终总积分。

1.2.2 血清 Hcy、Lp(a)及其他相关指标的检测 所有研究对象均过夜禁食 12 h,抽取清晨空腹肘静脉血 5 mL,存于肝素抗凝管中,使用西门子医学诊断产品有限公司的全自动生化分析仪检测血清 Hcy、血糖(Glu)、Lp(a)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,多因素 Logistic 回归分析评估冠心病的危险因素,Spearman 分析进行相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 冠心病组高血压、糖尿病、脑梗死史、吸烟、饮酒、Hcy、Lp(a)、TC、TG、LDL、GLU、Gensini 评分均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);冠心病组 HDL 水平与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较

项目	对照组 (n=248)	冠心病组 (n=371)	t	P
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	57.74±9.80	59.08±10.18	1.639	0.102
男/女(n/n)	119/129	229/142	11.403	0.001
高血压[n(%)]	108(43.5)	243(65.5)	8.318	0.040
糖尿病[n(%)]	98(39.5)	291(78.4)	15.740	0.000
脑梗死史[n(%)]	13(5.2)	36(9.7)	4.059	0.048
吸烟史[n(%)]	55(22.1)	125(33.7)	9.557	0.002
饮酒史[n(%)]	17(6.9)	60(16.2)	11.848	0.000
Hcy($\bar{x} \pm s$,μmol/L)	16.87±8.62	19.23±11.94	2.097	0.036
Lp(a)($\bar{x} \pm s$,g/L)	0.19±0.18	0.28±0.53	3.030	0.003
TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	4.03±0.91	4.48±1.19	5.031	0.000
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.46±0.84	1.75±1.17	3.628	0.000
LDL($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.58±0.75	2.08±1.14	5.965	0.000
HDL($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.60±0.66	1.54±0.69	-1.174	0.241
GLU($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	5.54±1.65	6.47±5.18	4.450	0.000
Gensini 评分($\bar{x} \pm s$,分)	2.33±4.73	51.46±39.21	386.000	0.000

2.2 冠心病独立危险因素的 Logistic 回归分析 以冠心病为因变量,高血压、糖尿病、Hcy、Lp(a)、TC、

TG、LDL、HDL、GLU、Hcy 联合 Lp(a) 分别为协变量进行单因素 Logistic 回归分析, 结果显示高血压、糖尿病、Hcy、Lp(a)、TG、TC、LDL、GLU、Hcy 联合 Lp(a) 有统计学意义 ($P < 0.05$), 再以冠心病为因变量, 差异有统计学意义的因素为协变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示高血压、糖尿病、Hcy、Lp(a)、TC、TG、LDL、Hcy 联合 Lp(a) 为冠心病的危险因素, 见表 2、3。

表 2 冠心病危险因素的单因素 Logistic 回归分析

项目	OR	95%CI	P
高血压	1.778	1.268~2.494	0.001
糖尿病	2.426	1.690~3.482	0.000
Hcy	1.022	1.005~1.038	0.009
Lp(a)	1.066	1.030~1.103	0.000
TC	1.504	1.273~1.777	0.000
TG	1.364	1.136~1.637	0.001
LDL	1.736	1.431~2.105	0.000
HDL	0.898	0.706~1.142	0.381
GLU	1.196	1.083~1.320	0.000
Hcy 联合 Lp(a)	4.439	2.163~9.111	0.000

表 3 冠心病危险因素的多因素 Logistic 回归分析

项目	OR	95%CI	P
高血压	1.862	1.265~2.742	0.002
糖尿病	2.123	1.108~4.066	0.023
Hcy	1.035	1.015~1.055	0.001
Lp(a)	1.062	1.021~1.105	0.003
TC	1.422	1.129~1.791	0.003
TG	1.438	1.169~1.768	0.001
LDL	1.526	1.186~1.964	0.001
GLU	1.115	0.988~1.257	0.077
Hcy 联合 Lp(a)	3.335	1.500~7.417	0.003

2.3 不同性别 Hcy 及 Lp(a) 比较 男性冠心病组患者高血压比例及 Hcy、Lp(a) 水平与对照组比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 而糖尿病及 TC、TG、

LDL、GLU 水平高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 女性冠心病组患者高血压、糖尿病比例及 Hcy、Lp(a)、TC、TG、LDL、GLU 水平高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4、5。

2.4 男性和女性冠心病危险因素的 Logistic 回归分析 根据性别分组, 以冠心病为因变量, 高血压、糖尿病、Hcy、Lp(a)、TC、TG、LDL、GLU 为协变量进行 Logistic 回归分析, 结果显示高血压、糖尿病、TC、LDL 为男性冠心病的危险因素 ($P < 0.05$), 而高血压、糖尿病、Hcy、Lp(a)、TC、TG、LDL、Hcy 联合 Lp(a) 是女性冠心病的危险因素 ($P < 0.05$), 见表 6。

表 4 男性 Hcy 及 Lp(a) 比较

项目	对照组 (n=119)	冠心病组 (n=229)	P
高血压[n(%)]	59(49.58)	137(59.83)	0.070
糖尿病[n(%)]	67(56.30)	182(79.48)	0.000
Hcy($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)	21.12 \pm 9.64	21.35 \pm 13.29	0.811
Lp(a)($\bar{x} \pm s, \text{g/L}$)	0.20 \pm 0.18	0.26 \pm 0.48	0.068
TC($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	3.82 \pm 0.86	4.35 \pm 1.15	0.000
TG($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	1.50 \pm 0.91	1.84 \pm 1.25	0.013
LDL($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	1.30 \pm 0.83	1.93 \pm 1.11	0.000
HDL($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	1.60 \pm 0.61	1.55 \pm 0.68	0.535
GLU($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	5.57 \pm 1.64	6.99 \pm 7.78	0.040

表 5 女性 Hcy 及 Lp(a) 比较

项目	对照组 (n=129)	冠心病组 (n=142)	P
高血压[n(%)]	49(37.98)	106(74.65)	0.000
糖尿病[n(%)]	31(24.03)	109(76.76)	0.000
Hcy($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)	12.95 \pm 5.06	15.66 \pm 8.37	0.002
Lp(a)($\bar{x} \pm s, \text{g/L}$)	0.18 \pm 0.18	0.33 \pm 0.62	0.000
TC($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	4.21 \pm 0.92	4.71 \pm 1.12	0.000
TG($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	1.40 \pm 0.75	1.71 \pm 1.12	0.003
LDL($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	1.84 \pm 0.89	2.34 \pm 1.17	0.000
HDL($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	1.59 \pm 0.71	1.55 \pm 0.69	0.554
GLU($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	5.50 \pm 1.66	6.15 \pm 2.46	0.004

表 6 男性和女性冠心病危险因素的 Logistic 回归分析

项目	男性			女性		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
高血压	2.585	1.498~4.459	0.001	1.856	1.021~3.375	0.043
糖尿病	4.455	2.450~8.100	0.000	2.656	1.325~5.235	0.005
Hcy	1.002	0.984~1.021	0.810	1.060	1.013~1.109	0.012
Lp(a)	2.085	0.607~6.487	0.205	1.124	1.030~1.226	0.008
TC	1.694	1.313~2.187	0.000	1.859	1.338~2.581	0.000

续表 6 男性和女性冠心病危险因素 Logistic 回归分析

项目	男性			女性		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
TG	1.343	1.001~1.803	0.050	1.426	1.067~1.906	0.016
LDL	2.795	1.897~4.012	0.000	1.598	1.244~2.054	0.000
GLU	1.088	0.975~1.214	0.133	1.015	0.963~1.071	0.151
Hcy 联合 Lp(a)	1.022	0.985~1.062	0.247	4.972	1.394~17.728	0.013

2.5 女性 Hcy 及 Lp(a) 与 Gensini 评分的相关性分析 女性 Hcy 及 Lp(a) 分别与 Gensini 评分行 Spearman 分析, 结果显示 Hcy 与 Gensini 评分呈正相关 ($P=0.002, r^2=0.034$), Lp(a) 与 Gensini 评分呈正相关 ($P=0.001, r^2=0.043$), 见图 1、2。

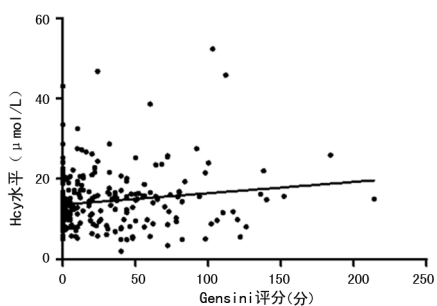


图 1 女性血清 Hcy 水平与 Gensini 评分相关性分析

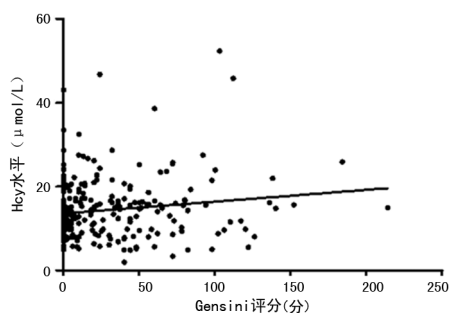


图 2 女性血清 Lp(a) 水平与 Gensini 评分相关性分析

3 讨论

Hcy 是蛋氨酸代谢形成的一种含硫氨基酸, 属于蛋氨酸循环的中间产物。证据表明, 高同型半胱氨酸血症 (HHcy) 在冠心病中是一个强大的独立危险因素^[5]。引起 HHcy 的原因主要有遗传因素、性别、年龄、饮食和药物等^[6]。目前存在的 Hcy 引起血管损伤的机制主要有氧化应激、表观遗传调控、蛋白质同型半胱氨酸化和内质网应激^[7]。WILKNE 等^[8] 最先指出 HHcy 是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 的独立危险因素。血清 Hcy 正常范围的上限约为 15 μmol/L, 男性比女性高出 10%~15%。近年来的研究对于 Hcy 对冠心病的影响是否存在性别差异持有不同观点。有报道发现对绝经后的女性进行雌激素替代治疗能够降低血清 Hcy 的水平, 从而使冠心病的发病率降低^[9]。也有研究发现, 雌激素可以抑制 Hcy

引起氧化应激从而降低冠心病的发病率^[10]。本研究结果表明, Hcy 为冠心病的独立危险因素, 对女性患者分析后发现女性冠心病组血清中的 Hcy 水平高于对照组, Logistic 回归分析显示 Hcy 是女性冠心病的独立危险因素。Spearman 相关性分析提示血清 Hcy 与女性冠状动脉病变程度存在正相关, Hcy 越高, 冠状动脉病变程度越重。而对于男性患者, 本研究显示 Hcy 不是其发病的独立危险因素, Hcy 与男性患者冠心病的发病无相关性。本研究提示, 女性患者应早期检测血 Hcy, 及早发现 HHcy 并给予干预对女性冠心病的预防和治疗十分重要, Hcy 作为新的危险因素应引起足够重视。

Lp(a) 是一种独立存在于循环中的脂蛋白, 与低密度脂蛋白胆固醇及纤溶酶原具有相似的结构。因此, Lp(a) 能够促进 AS 及血栓形成, 并与心血管疾病的发病机制有关^[11]。有研究发现 Lp(a) 水平的增高使冠心病的发生风险大大增加^[12]。WALDEYER 等^[13] 通过分析来自欧洲 7 个前瞻性人群队列的 56 804 例参与者的数据, 最多随访 24 年, 发现调整心血管危险因素后的 Cox 回归模型显示, Lp(a) 升高与冠心病的风险增加有关, 特别是在糖尿病患者中。BHAKTA 等^[14] 发现女性绝经后体内 Lp(a) 水平升高, 另有研究分析了中国汉族人群中 Lp(a) 的浓度差异, 发现女性 Lp(a) 水平平均比男性高 19.75 mg/L^[15]。Lp(a) 致 AS 的机制尚未完全明确, 目前公认的主要有内皮功能失调、参与粥样斑块形成、血栓形成、平滑肌细胞增生。本研究通过 Logistic 回归分析及 Spearman 分析发现, 与 Hcy 相似, 冠心病血清中的 Lp(a) 高于对照组, Lp(a) 是女性冠心病的独立危险因素, 而与男性发病无关。女性患者血 Lp(a) 水平与冠状动脉病变存在正相关, 随着 Lp(a) 水平升高冠状动脉病变程度增加。本研究结果提示女性患者 Lp(a) 的升高增加女性冠心病的发病风险, 与文献报道相似。

最近一些研究表明, 血清中 Hcy 和 Lp(a) 的升高与冠心病及中风有关, Hcy 能够通过和纤维蛋白的结合调节 Lp(a) 的毒性, 促进 Lp(a) 引起的 AS 发生^[16-17]。DHAMIJA 等^[17] 发现在脑梗死病例中 Hcy 和 Lp(a) 的浓度升高之间存在强烈的正相关, 但由于

患者数量较少,未对性别差异进行进一步的研究。BALOGH 等^[18]通过对 955 例患者进行研究发现,血清中 Hcy 和 Lp(a) 的升高使女性患冠心病的风险高了 3.6 倍,这与本研究结果相似。本研究表明高 Hcy 患者患冠心病的风险与对照组比较明显增高($P=0.01$),Lp(a) 增高的患者患冠心病的风险与对照组比较明显增高($P=0.003$);对于女性患者,Hcy、Lp(a) 增高患冠心病的风险与对照组比较亦明显增加($P=0.012$ 、 0.008)。而进一步多因素 Logistic 回归分析得出,血 Hcy 增高,同时合并 Lp(a) 增高的患者患冠心病的风险是对照组的 3.335 倍($OR=3.335$,95% $CI:1.500\sim 7.417$);对于女性,血 Hcy、Lp(a) 同时升高的患者患冠心病的风险是对照组的 4.972 倍($OR=4.972$,95% $CI:1.394\sim 17.728$),由此得出,Hcy 联合 Lp(a) 对冠心病的预测价值更大,尤其对于女性患者。

综上所述,本研究表明血清 Hcy 及 Lp(a) 水平升高是冠心病的危险因素。血 Hcy 和 Lp(a) 水平对冠心病的影响具有性别差异,其与女性冠心病及冠状动脉病变程度密切相关,但相关机制有待进一步研究。在临床中除了监测血脂、血糖等常规的指标外,还应联合监测 Hcy 及 Lp(a) 的水平,对冠心病的早期预防及治疗会起到十分重要的作用,尤其对于女性患者的健康至关重要。

参考文献

- [1] MEHTA L S, BECKIE T M, DEVON H A, et al. Acute myocardial infarction in women: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2016, 133(9):916.
- [2] MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E J, GO A S, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2015, 131(4):e29-322.
- [3] World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks [R/OL]. [2018-12-11]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44203>.
- [4] GENSINI G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(3):606.
- [5] LIU Z, LUO H, ZHANG L, et al. Hyperhomocysteinemia exaggerates adventitial inflammation and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm in mice[J]. *Circ Res*, 2012, 111(10):1261-73.
- [6] FAY W P. Homocysteine and thrombosis: guilt by association? [J]. *Blood*, 2012, 119(13):2977.
- [7] FU Y, WANG X, KONG W. Hyperhomocysteinemia and vascular injury: the advance of mechanisms and drug targets[J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(8):1173-1189.
- [8] 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.
- [9] MEYER M R, BARTON M. Estrogens and coronary artery disease: new clinical perspectives[J]. *Adv Pharmacol*, 2016, 77:307-360.
- [10] ZHANG Y, HE Y, ZONG Y, et al. 17beta-estradiol attenuates homocysteine-induced oxidative stress and inflammatory response as well as MAPKs cascade via activating PI3-K/Akt signal transduction pathway in Raw 264.7 cells[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2015, 47(2):65-72.
- [11] LOSCALZO J. Lipoprotein(a). A unique risk factor for atherothrombotic disease [J]. *Arteriosclerosis*, 1990, 10(5):672-679.
- [12] EMDIN C A, KHERA A V, NATARAJAN P, et al. Phenotypic Characterization of Genetically Lowered Human Lipoprotein(a) Levels[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(25):2761-2722.
- [13] WALDEYER C, MAKAROVA N, ZELLER T, et al. Lipoprotein(a) and the risk of cardiovascular disease in the European population: results from the BiomarCaRE consortium[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(32):2490-2498.
- [14] BHAKTA S K, SARKER A. Effect of serum lipoprotein (a) [Lp(a)] in menopausal women[J]. *Mymensingh Med J*, 2016, 25(2):255-260.
- [15] CUI F M, FANG F, HE Y M, et al. Establishing age and sex dependent upper reference limits for the plasma lipoprotein (a) in a Chinese health check-up population and according to its relative risk of primary myocardial infarction[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 484:232-236.
- [16] FOODY J M, MILBERG J A, ROBINSON K, et al. Homocysteine and lipoprotein(a) interact to increase CAD risk in young men and women[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(2):493-499.
- [17] DHAMIJA R K, GABA P, ARORA S, et al. Homocysteine and lipoprotein (a) correlation in ischemic stroke patients[J]. *J Neurol Sci*, 2009, 281(1):64-68.
- [18] BALOGH E, BERECZKY Z, KATONA E, et al. Interaction between homocysteine and lipoprotein(a) increases the prevalence of coronary artery disease/myocardial infarction in women: a case-control study[J]. *Thromb Res*, 2012, 129(2):133-138.