

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.16.018

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200417.1005.002.html\(2020-04-17\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200417.1005.002.html(2020-04-17))

## CAD 患者血清 Hcy 及 SCr 与冠状动脉病变程度的相关性研究\*

黄煜淇<sup>1</sup>,刘兴德<sup>1</sup>,文 美<sup>2△</sup>

(1. 贵州医科大学, 贵阳 550004; 2. 贵州省贵阳市第一人民医院心内科 550002)

**[摘要]** **目的** 分析冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAD)行冠状动脉造影(CAG)患者的血清同型半胱氨酸(Hcy)及血肌酐(SCr)水平与冠状动脉病变严重程度的相关性。**方法** 收集 2018 年 2 月至 2019 年 2 月于该院心内科行冠状动脉造影(CAG)术的 146 例患者信息,根据造影结果分为 CAD 组及非 CAD 组,比较两组一般临床资料,计算冠状动脉病变 Gensini 积分,分析 Hcy 及 SCr 水平同 Gensini 积分相关性。**结果** CAD 组 Hcy 及 SCr 水平均高于非 CAD 组( $P < 0.05$ )。二元 logistic 回归分析显示 Hcy 为 CAD 独立危险因素( $OR = 1.331$ ,  $95\%CI: 1.115 \sim 1.589$ ,  $P = 0.002$ )。Hcy 及 SCr 随 Gensini 积分增加而升高,Hcy 和 SCr 水平同 Gensini 积分呈正相关性( $P < 0.05$ )。**结论** Hcy、SCr 与 CAD 冠状动脉病变严重程度呈正相关。

**[关键词]** 冠心病;半胱氨酸;肌酐;Gensini 评分;logistic 模型;相关性

**[中图分类号]** R543.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)16-2690-04

## Study on the correlation between serum Hcy, SCr and severity of coronary artery disease in patients with CAG\*

HUANG Yuqi<sup>1</sup>, LIU Xingde<sup>1</sup>, WEN Mei<sup>2△</sup>

(1. Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China; 2. Department of Cardiology, the First People's Hospital of Guiyang, Guiyang, Guizhou 550002, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the correlation between serum homocysteine (Hcy), serum creatinine (SCr) levels and the severity of coronary artery disease in patients with coronary atherosclerotic heart disease (CAD). **Methods** Collected the information of 146 patients who underwent coronary artery angiography operation in the cardiology department from February 2018 to February 2019, and they were divided into the CAD group and the non-CAD group according to the results of angiography. Compared the general clinical data of the two groups, calculated the Gensini score, and analyzed the correlation between Hcy, SCr levels and Gensini score. **Results** The levels of Hcy and SCr in the CAD group were higher than those in the non-CAD group ( $P < 0.05$ ). Binary logistic regression analysis showed that Hcy was an independent risk factor for CAD ( $OR = 1.331$ ,  $95\%CI: 1.115 - 1.589$ ,  $P = 0.002$ ). Hcy and SCr increased with the increasing of Gensini score. Hcy and SCr levels had a positive correlation with Gensini score ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Hcy and SCr are positively correlated with the severity of CAD.

**[Key words]** coronary disease; cysteine; creatinine; Gensini score; logistic models; correlation

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary artery disease, CAD)是一种多因素相互作用引起的炎症性疾病。传统致病因素包括血脂异常、高血压、吸烟、肥胖、糖尿病等,但不能用这些完全解释 CAD 的发病机制,一些新的危险因素已引起临床重视。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是蛋氨酸反甲基化代谢过

程中产生的一种含硫氨基酸,近年有研究发现高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)是心血管疾病的独立危险因素,并参与如糖尿病、慢性肾功能不全、脑梗死等多种疾病的发生、发展<sup>[1-3]</sup>。同时,肾功能不全同 CAD 相关性也逐渐引起更多关注,血清肌酐(serum creatinine, SCr)是最常见的反映肾

\* 基金项目:贵州省贵阳市人才创新创业资助项目[筑人才办合同字(2017)第 11 号]。 作者简介:黄煜淇(1991-),在读硕士研究生,主要从事心血管疾病研究。△ 通信作者, E-mail: 987694598@qq.com。

功能的血清标志物,也有研究提示 Scr 同 CAD 存在一定相关性<sup>[4-5]</sup>。本文通过分析因疑似 CAD 行冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)患者的血浆 Hcy 及 SCr 水平,探究其与 CAD 之间的相关性,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 3 月至 2019 年 2 月贵阳市第一人民医院心血管内科疑似诊断为 CAD 首次行 CAG 检查,且各项化验资料完整的 146 例患者为研究对象。术后确诊为 CAD 的 121 例患者作为 CAD 组,其余 25 例非 CAD 患者为非 CAD 组。排除心力衰竭、肝肾功能不全、心脏瓣膜性疾病、主动脉夹层、肺或脑器质性疾病、近期重大创伤事故、重大手术事件、感染性疾病、恶性肿瘤、严重血液系统疾病、严重自身免疫性疾病史、精神疾病者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 病史及生化指标采集

采集患者年龄、性别、吸烟史、糖尿病史、高血压病史等基本信息,于入院次日清晨抽空腹静脉血,使用检验科奥林帕斯 AU640 全自动生化分析仪检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、Hcy、SCr、超敏 C 反应蛋白(CRP)、B 型钠尿肽(BNP)。

#### 1.2.2 手术资料采集及 Gensini 评分计算

CAG 使用美国 GE 数字减影血管造影机。采用 Judkins 法,记录病变部位及狭窄程度。采用 Gensini 评分系统对冠状动脉病变程度进行评定。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 24.0 软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用 *t* 检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用  $\chi^2$  检验;相关性分析采用 Spearman 相关性分析,危险因素分析采用二元 logistic 回归分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料及生化指标比较

与非 CAD 组比较,CAD 组 HDL 水平更低,男性、吸烟和糖尿病百分比、LDL、Hcy、SCr、CRP、BNP 水平更高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组年龄、高血压病百分比、TC、TG 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 二元 logistic 回归分析

以是否发生 CAD 为因变量(0 = 未发生,1 = 发生),对表 1 中差异有统计学意义的因素进行分析,将糖尿病、HDL、LDL、Hcy、SCr、CRP 纳入回归方程,结

果显示糖尿病、LDL、Hcy 为 CAD 的独立危险因素,HDL 为 CAD 的保护性因素( $P < 0.05$ ),见表 2。

### 2.3 Hcy 及 SCr 与 Gensini 积分相关性分析

Hcy 及 SCr 与 Gensini 积分间均存有正相关性,相关系数分别为  $r = 0.290$ 、 $P < 0.001$  和  $r = 0.204$ 、 $P = 0.014$ 。

表 1 两组一般资料及生化指标比较

项目	CAD 组 (n=121)	非 CAD 组 (n=25)	t	P
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	69.93±12.861	63.91±14.013	1.692	0.185
男/女(n/n)	80/41	9/16	2.367	0.019
吸烟[n(%)]	92(76.03)	9(36.00)	3.997	<0.001
糖尿病[n(%)]	50(41.32)	4(16.00)	2.139	0.017
高血压病[n(%)]	92(76.03)	17(68.00)	1.452	0.092
TC( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	4.223±1.212	4.01±1.306	0.77	0.732
TG( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	1.28±0.46	1.20±0.3	0.841	0.918
HDL( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	1.427±0.748	2.34±1.78	-2.426	0.023
LDL( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	2.93±1.12	2.75±1.06	3.217	0.002
Hcy( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ mol/L)	16.72±7.9	10.16±4.82	5.32	<0.001
SCr( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ mol/L)	90.08±43.11	69.9±12.41	2.221	0.024
CRP( $\bar{x} \pm s$ ,mg/L)	1.14±2.1	0.39±0.47	3.501	<0.001
BNP( $\bar{x} \pm s$ ,pg/mL)	127.55±260.18	27.11±26.97	4.16	<0.001

表 2 二元 logistic 回归分析

项目	$\beta$	标准误	Wald	P	OR	95%CI	
						下限	上限
糖尿病	-2.200	0.842	6.828	0.009	0.111	0.021	0.577
HDL	-1.184	0.417	8.056	0.005	0.306	0.135	0.693
LDL	0.926	0.364	6.453	0.011	2.523	1.235	5.154
Hcy	0.286	0.090	10.005	0.002	1.331	1.115	1.589
SCr	0.076	0.021	0.194	0.052	1.009	0.969	1.051
CRP	0.723	0.590	1.501	0.220	2.061	0.648	6.555
常量	0.142	1.833	0.006	0.938	1.153		

## 3 讨论

CAD 为最常见的心血管疾病之一,主要病理机制为动脉粥样硬化。大量研究表明除年龄、性别、血压、血脂等因素外,Hcy 水平的变化可作为 CAD 的独立危险因素,血清 Hcy 水平的变化可作为预测 CAD 的一项指标<sup>[6]</sup>。既往研究发现 Hcy 导致动脉粥样硬化的机制主要概括为以下几个方面:(1)对血管平滑肌细胞和内皮细胞的影响。HHcy 促钙离子内流和细胞内线粒体对钙离子的释放,平滑肌细胞的增殖,血管平滑肌细胞的增殖可以使血管内皮胶原积蓄增加,同时也可以使血管的微纤维缺失或聚集紊乱,引

起血管壁增厚,血管结构破坏,同时 HHcy 会使血管内皮素水平升高,减少一氧化氮的生成,使血管舒张作用减弱,导致内皮细胞损伤,损伤的内皮细胞会使 TC 和 TG 沉积于血管内膜,导致动脉粥样斑块的形成,使 CAD 的发病率增加<sup>[7]</sup>。(2)促进血栓形成。Hcy 可阻碍 L-精氨酸/一氧化氮(NO)途径,减少血小板 NO 的合成,导致花生四烯酸代谢改变,增加合成血栓烷 A<sub>2</sub>,导致前列腺素合成增加、血小板聚集作用增强,增加血液黏稠度和凝固性,增加了人群发生 CAD 的风险<sup>[8]</sup>。(3)增加氧化应激作用。Hcy 对血管内皮细胞影响主要机制是氧化应激,可以在血浆中迅速发生自身氧化,也可抑制 NO 的合成及降低其生物利用度<sup>[9]</sup>。Hcy 可以氧化 LDL,而后促进脂质沉积在内膜下,加速动脉硬化的形成,导致动脉血管病变。HHcy 可以促使糖、蛋白质代谢紊乱,使动脉壁的糖蛋白分子纤维化结构发生改变,加速了斑块的钙化<sup>[10]</sup>。(4)激活炎性反应的发生。Hcy 可以促使血管发生炎性反应,激活单核巨噬细胞、中性粒细胞和内皮细胞等各种炎性细胞,促进炎性因子的释放,完成一系列的炎性反应,导致血栓形成,促进 CAD 的发生<sup>[11]</sup>。还有研究显示,HHcy 能通过增加微循环阻力,并增加 CAD 的 PCI 术后主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events,MACE)发生率<sup>[12]</sup>,但具体机制仍尚未完全明确。

本研究表明 CAD 患者在整个年龄段 Hcy 均是 CAD 的独立危险因素,提示 Hcy 参与了 CAD 的发生、发展。本研究还提示 SCr 与 CAD 及冠状动脉病变严重程度有明显相关性,但其并不为 CAD 的独立危险因素。SCr 仅仅是一种反映肾脏损伤的生化标志物,目前尚无研究证明其有直接致动脉粥样硬化等作用。肾脏为一种代偿功能较强的器官,排除特殊因素,当发现 SCr 升高时,往往提示肾单位已明显损伤。慢性肾损伤患者多伴有全身微炎性反应、氧化应激状态,CAD 的动脉粥样硬化也同是一种全身性慢性炎性动脉疾病。慢性肾损伤患者肾素血管紧张素醛固酮(RAAS)系统及交感神经系统激活,导致高血压、贫血、钙磷代谢异常、氧化应激反应等并发症出现,可进一步加重血管内皮损害,促进冠状动脉粥样硬化斑块的形成和进展,中度肾衰竭可使急性冠状动脉综合征患者的病死率增加 20%<sup>[13]</sup>。有研究提示慢性肾损伤患者心肌缺血血运重建率较无肾损伤患者明显降低<sup>[14]</sup>。同时,肾脏也是清除 Hcy 并将其进一步代谢的主要脏器,Hcy 代谢的有关酶类均存在于肾组织内,当肾功能受损时,这些酶的缺乏或活性丧失均可导致 Hcy 代谢受阻,导致血浆中 Hcy 累积。还有研

究发现 HHcy 同样能导致还原型辅酶 II (NADPH)氧化酶 gp91(phox)亚基的激活和 ROS 生成的增加,进而引起炎症反应导致足细胞损伤及随后的肾小球纤维化及肾脏血流动力学紊乱<sup>[15]</sup>。故肌酐的升高同 CAD 相关性倾向于多重因素及机制共同促成的间接体现,而非肌酐直接作用。

综上所述,Hcy 参与 CAD 的发生、发展,是 CAD 的独立危险因素,Hcy 有可能作为预测 CAD 的标志物。SCr 水平与冠状动脉病变严重程度相关,其相关性大部分建立于肾功能不全上,目前尚未证明 SCr 为 CAD 及冠状动脉病变独立危险因素,也未验证出肌酐在肾功能正常患者中如何介导冠状动脉硬化的发生、发展过程,但其对冠状动脉病变严重程度具有预测与评估作用。Hcy 对患者的诊断和病变程度判断有一定潜在的影响,提示临床医生可在未来工作中进行相关指标筛查。

#### 参考文献

- [1] VERDOIA M,SCHAFFER A,BARBIERI L,et al. Homocysteine and risk of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary stenting[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown),2015,16:100-105.
- [2] KONG X,MA X,ZHANG C,et al. Hyperhomocysteinemia increases the risk of chronic kidney disease in a Chinese middle-aged and elderly population-based cohort[J]. Int Urol Nephrol,2017,49(4):661-667.
- [3] ELSHERBINY N M,SHARMA I,KIRA D,et al. Homocysteine induces inflammation in retina and brain[J]. Biomolecules,2020,10(3):E393.
- [4] OLSEN T,VINKNES K J,BLOMHOFF R,et al. Creatinine, total cysteine and uric acid are associated with serum retinol in patients with cardiovascular disease[J/OL]. Eur J Nutr. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31502058/>.
- [5] HUEB T O,LIMA E G,ROCHA M S,et al. Effect of chronic kidney disease in ischemic cardiomyopathy: long-term follow-up - REVISION-DM2 trial[J]. Medicine (Baltimore),2019,98(12):e14692.
- [6] ZHONG F,ZHUANG L,WANG Y,et al. Homocysteine levels and risk of essential hyper-

- tension; a meta-analysis of published epidemiological studies[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2017, 39(2):160-167.
- [7] TIAN X, ZHAO L, SONG X, et al. HSP27 inhibits homocysteine-induced endothelial apoptosis by modulation of ROS production and mitochondrial caspase-dependent apoptotic pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016:4847874.
- [8] POSTEA O, KROTZ F, HENGER A, et al. Stereospecific and redox-sensitive increase in monocyte adhesion to endothelial cells by homocysteine[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(3):508-513.
- [9] ESSE R, BARROSO M, TAVARES DE ALMEIDA I, et al. The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: state-of-the-art[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4):E867.
- [10] 姚家奎, 柏斗胜, 王羽. 同型半胱氨酸检测对急性心肌梗死早期诊断临床价值的研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2010, 14(9):131-132.
- [11] XU S, ZHAO Y, JIN C, et al. PKC/NADPH oxidase are involved in the protective effect of pioglitazone in high homocysteine-induced paracrine dysfunction in endothelial progenitor cells[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(3):1037.
- [12] PENG Y P, HUANG M Y, XUE Y J, et al. Association of hyperhomocysteinemia with increased coronary microcirculatory resistance and poor short-term prognosis of patients with acute myocardial infarction after elective percutaneous coronary intervention[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:1710452.
- [13] KADAPPU K K, ABHAYARATNA K, BOYD A, et al. Independent echocardiographic markers of cardiovascular involvement in chronic kidney disease; the value of left atrial function and volume[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2016, 29(4):359-367.
- [14] GANSEVOORT R T, CORREA-ROTTER R, HEMMELGARN B R, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention[J]. *Lancet*, 2013, 382(9889):339-352.
- [15] CONLEY S M, ABAIS-BATTAD J M, YUAN X, et al. Contribution of guanine nucleotide exchange factor Vav2 to NLRP3 inflammasome activation in mouse podocytes during hyperhomocysteinemia[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 106:236-244.
- (收稿日期:2020-01-08 修回日期:2020-04-05)
- 
- (上接第 2689 页)
- [11] 董彩虹, 王文平, 毛枫, 等. 肝炎性假瘤超声造影诊断研究[J]. *中华超声影像学杂志*, 2017, 26(1):48-52.
- [12] 查伶俐, 闻卿, 徐雯, 等. 超声造影在局灶性机化性肺炎与原发肺癌鉴别诊断中的价值[J]. *中华超声影像学杂志*, 2018, 27(8):688-691.
- [13] ZAROGOULIDIS P, HUANG H, BAI C, et al. Endobronchial ultrasound convex probe for lymphoma, sarcoidosis, lung cancer and other thoracic entities. A case series[J]. *Respir Med Case Rep*, 2017, 22(1):187-196.
- [14] DUGUAY S, WAGNER J M, ZHENG W, et al. Ultrasound-Guided needle biopsy of neck lymph nodes in patients with suspected lung cancer: are the specimens sufficient for complete pathologic evaluation to guide patient management? [J]. *Ultrasound Q*, 2017, 33(2):133-138.
- [15] YIN S, CUI Q, YAN K, et al. Effect of contrast-enhanced ultrasound on differential diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma and arterial phase enhanced hepatic inflammatory lesions[J]. *Chin J Cancer Res*, 2017, 29(3):272-280.
- (收稿日期:2020-01-08 修回日期:2020-05-06)