

心肌梗死患者同型半胱氨酸与冠心病传统危险因素的比较

李静梅, 高 奋, 肖传实

(山西医科大学附属第二医院, 山西省太原市 030001)

[主题词] 同型半胱氨酸; 心肌梗死; 危险因素; Logistic 模型; 冠状动脉疾病

[摘 要] 为了比较包括同型半胱氨酸在内的冠心病危险因素对心肌梗死的作用, 应用荧光偏振检测技术测定 104 名心肌梗死患者及 104 名对照患者的同型半胱氨酸值, 同时测定冠心病的传统危险因素, 包括性别、家族史、吸烟史、高血压、糖尿病、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、年龄、尿酸、肌酐和体重指数等。结果发现心肌梗死患者血浆同型半胱氨酸浓度显著高于对照组 ($P < 0.01$)。经多因素 Logistic 回归分析, 吸烟史 ($OR = 1.066$)、高血压 ($OR = 1.128$)、高胆固醇血症 ($OR = 6.511$) 和同型半胱氨酸 ($OR = 2.875$) 等因素与心肌梗死的 OR 值有显著性。提示同型半胱氨酸与冠心病的传统危险因素相比对心肌梗死的影响较大, 与心肌梗死呈较强联系。

[中图分类号] R542.220.2

[文献标识码] A

Comparison of Homocysteine and Conventional Risk Factors in Myocardial Infarction Patients

LI Jing- Mei, GAO Fen, and XIAO Chuan- Shi

(Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

MeSH Homocysteine; Myocardial Infarction; Risk Factors; Logistic Models; Coronary Heart Disease

ABSTRACT **Aim** To investigate the relationship between plasma Hcy level and conventional risk factors of CHD in MI patients. **Methods** 104 cases with myocardial infarction (MI) and 104 controls were recruited to participate the study. Plasma total Hcy were measured while subjects were fasting using fluorescence polarization immunoassays (FPIA). Conventional risk factors of CHD such as sex, familial history, smoking, blood pressure, blood glucose, serum cholesterol, serum triglycerides, age, uric acid, creatinine and quetelet index were also measured. **Results** The mean plasma Hcy level was $25.17 \pm 9.31 \mu\text{mol/L}$ for MI patients, $18.41 \pm 8.03 \mu\text{mol/L}$ for controls. Statistically, the mean plasma Hcy levels of MI patients were significantly higher than that of the controls ($P < 0.01$). By multivariate non- conditional Logistic regression analysis, the final model consists of smoking ($OR = 1.066$), hypertension ($OR = 1.128$), hypercholesterolemia ($OR = 6.511$) and Hcy ($OR = 2.875$), which have significant relation with MI. **Conclusion** Hcy has strong relation with MI. Its OR was second compared with other conventional risk factors in MI patients by Logistic regression analysis.

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 是危害人类生命的最严重疾病之一。一般认为高血脂、高血压、糖尿病、吸烟和肥胖等是其主要危险因素, 但是, 不少冠心病患者不具备上述危险因素。近年来, 越来越多的临床试验表明高同型半胱氨酸 (Hcy) 血症是冠心病的一个新的独立危险因素, 目前, 国内外有关冠心病患者 Hcy 与传统危险因素比较的报道极少。本文通过非条件 Logistic 回归分析, 探讨包括

Hcy 在内的冠心病危险因素在心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 患者中的比较。

1 对象与方法

1.1 对象

选自 1999 年 7 月至 2000 年 2 月我院心内科住院的不伴有严重肝、肾、脑、肺及其它心脏病的心肌梗死患者 (AMI 及 OMI) 104 名, 其初始心肌梗死发病年龄均小于 66 岁, 其中男性 82 名, 女性 22 名, 平均年龄 62.6 ± 18.9 岁 (27 岁 ~ 83 岁)。选择同期内科系统住院的心、肝、肾、脑、肺功能正常的非冠心病患者 104 名为对照组, 其中男性 76 名, 女性 28 名, 平均年龄 55.8 ± 14.5 岁 (26 岁 ~ 85 岁)。心肌梗死组与对照组在年龄、性别上差异无显著性。

[作者简介] 李静梅, 女, 1968 年出生, 山西省汾阳市人, 心血管内科专业, 现为山西医科大学 98 级硕士研究生。肖传实, 男, 1955 年出生, 吉林省梨树县人, 主任医师、硕士生导师, 现任山西医科大学附属第二医院业务副院长, 心血管内科副主任, 兼任中华医学会山西心血管分会副主任委员, 山西省中青年学术带头人, 在国内外医学杂志发表论文 46 篇, 其中在国家级杂志发表 18 篇。

1.2 心肌梗死及相关危险因素临床定义

1.2.1 心肌梗死 即确诊心电图改变或符合以下中的2条:典型胸痛至少持续20 min,肌酸激酶水平为正常上限的2倍或典型的心电图演变。

1.2.2 家族史 父母或兄弟姐妹中至少1人有冠心病病史,即为冠心病家族史阳性。

1.2.3 高血脂 分为高胆固醇血症和高甘油三酯血症。高胆固醇血症定义为既往诊断为高胆固醇血症并服用降胆固醇药或其胆固醇 $> 6.1 \text{ mmol/L}$;高甘油三酯血症定义为既往诊断为高甘油三酯血症并服用降甘油三酯药或其甘油三酯 $> 2.32 \text{ mmol/L}$ 。

1.2.4 高血压 既往诊断为高血压并服用降压药或住院后卧位血压测定3次其舒张压均值 $> 89 \text{ mmHg}$ 及/或收缩压 $> 139 \text{ mmHg}$ 。

1.2.5 糖尿病 既往诊断为糖尿病或其空腹血糖 $\geq 7.8 \text{ mmol/L}$ 。

1.2.6 吸烟史 烟龄 ≥ 5 年,每日平均吸烟10支以上。

1.2.7 体重指数 体重/身高²(kg/m^2)。

1.3 血浆总同型半胱氨酸的测定

受检患者于清晨空腹抽肘静脉血3 mL,0.5 h内离心, -20°C 贮存。检测仪器为美国雅培公司生产的IMx全自动分析仪,方法是荧光偏正免疫分析。质控指标:血浆标本测定时用雅培公司提供的Hcy标准品作为对照,对其作稳定性检验,批内变异系数3.52%,批间变异系数4.83%。

1.4 血脂及血糖的测定

胆固醇、甘油三酯及血糖测定应用岛津CL-7300全自动生化仪,试剂盒购于上海长征医药公司。

1.5 统计学方法

应用SPSS统计软件包,测定结果用均值 \pm 标准差表示。统计方式包括:t检验、卡方标准、单因素及多因素非条件Logistic回归分析,后者指标包括各因素的回归系数 β 、标准误SE、wald卡方值、P值、OR值、OR95%可信区间等。

主要研究因素及赋值方式如下: X_1 性别(男=0,女=1)、 X_2 家族史(无=0,有=1)、 X_3 吸烟史(无=0,有=1)、 X_4 高胆固醇血症(无=0,有=1)、 X_5 糖尿病(无=0,有=1)、 X_6 高胆固醇血症(无=0,有=1)、 X_7 高甘油三酯血症(无=0,有=1),以上各变量为分类变量;计量变量有 X_8 年龄、 X_9 尿酸、 X_{10} 肌酐、 X_{11} 体重指数和 X_{12} 同型半胱氨酸。

2 结果

2.1 血浆同型半胱氨酸浓度变化

对照组血浆Hcy为 $18.41 \pm 8.03 \text{ }\mu\text{mol/L}$,心肌梗死组血浆Hcy平均浓度 $25.17 \pm 9.13 \text{ }\mu\text{mol/L}$,显著高于对照组($P < 0.01$)。

2.2 病例组及对照组的变量比较

分类变量中病例组高胆固醇血症和高血压百分率显著高于对照组($P = 0.032$, $P = 0.019$),计量变量中病例组Hcy显著高于对照组($P = 0.036$),其它变量两组差异无显著性(详细资料略)。

2.3 单因素非条件Logistic回归分析

由表1(Table 1)可见,在12个变量中,与心肌梗死呈显著正相关的变量有 X_2 (家族史)、 X_4 (高血压)、 X_6 (高胆固醇血症)、 X_7 (高甘油三酯血症)、 X_{11} (体重指数)及 X_{12} (同型半胱氨酸),还有 X_3 (吸烟史),其P值接近0.05。

表1. 单因素非条件Logistic回归分析结果

Table 1. Result of one-way non-conditional Logistic regression analysis

Variable	Risk Factor	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR95% CI
X_1	sex	0.1544	0.2793	2.1749	0.5801	1.167	0.675~2.016
X_2	familial history	0.4358	0.2053	0.8716	0.0330	1.546	1.035~2.311
X_3	smoking	0.7070	0.4538	2.4146	0.0651	2.028	0.832~4.945
X_4	hypertension	0.8071	0.5318	2.3031	0.0491	2.241	0.795~6.365
X_5	diabetes	0.6419	0.6691	0.9201	0.3374	1.900	0.512~7.052
X_6	hypercholesterolemia	1.0613	0.5032	4.4475	0.0350	2.890	1.078~7.749
X_7	hypertriglyceridemia	0.0523	0.0257	4.1332	0.0420	1.054	1.002~1.108
X_8	age	0.1832	0.6062	1.9787	0.7632	1.200	4.366~3.936
X_9	uric acid	-0.0254	0.00244	1.0174	0.2990	0.997	0.993~1.002
X_{10}	creatinine	-0.0117	0.00869	1.8070	0.1789	0.988	0.972~1.005
X_{11}	Quetelet index	0.0369	0.0163	5.1460	0.0233	1.038	1.005~1.071
X_{12}	homocysteine	0.9048	0.4676	4.0484	0.0442	2.562	1.025~6.406

2.4 多因素非条件 Logistic 回归分析

在单因素分析结果的基础上, 将所有变量做多因素非条件 Logistic 回归分析, 逐个加入或删除(向前法和向后法)不显著变量, 在 $\alpha=0.05$ 的水平上, 拟合主效应模型。由表 2(Table 2) 可以看出: 入选主

效应模型的变量有 X_3 (吸烟史)、 X_4 (高血压)、 X_6 (高胆固醇血症) 及 X_{12} (同型半胱氨酸), 入选各危险因素对 MI 发病的危险性由大到小依次为高胆固醇血症、Hcy、高血压及吸烟史, 其中 Hcy 的作用位于第二位。

表 2. 多因素非条件 Logistic 回归分析结果

Table 2. Result of multivariate non- conditional Logistic regression analysis

Variable	Risk Factor	β	SE	wald χ^2	P	OR	OR95% CI
X_3	smoking	0.0639	0.0212	9.0638	0.0038	1.066	1.023~ 1.111
X_4	hypertension	0.1208	0.0364	11.0372	0.0026	1.128	1.051~ 1.212
X_6	hypercholesterolemia	1.8735	0.6469	8.2884	0.0009	6.511	1.832~ 23.136
X_{12}	homocysteine	1.0563	0.5621	10.3154	0.0450	2.875	0.956~ 8.650

3 讨论

冠心病病因复杂, 目前认为冠心病的形成是多种因素综合作用的结果。近年来研究表明: 高 Hcy 血症是冠心病的一个新的独立危险因素^[1~6], Chasan 等^[7] 对 14 916 例无明显动脉硬化受试者血浆 Hcy 浓度进行测定, 进行大规模前瞻性研究表明, 5 年后高 Hcy 组与正常组相比心肌梗死危险性高 3 倍, Stempfer 等^[8] 研究结果与之相似。本工作亦发现, 心肌梗死组血浆 Hcy 浓度显著高于非冠心病对照组 ($P<0.01$), 提示血浆 Hcy 浓度与心肌梗死关系密切。

Stempfer 等^[8] 报道高 Hcy 血症与人群中 10% 的冠心病发病有关, Malinow^[9] 通过 728 例冠心病组及其对照组进行流行病学调查, 结果显示 Hcy 与冠心病联系强度为 3.3, 此为强关联。还有研究表明血浆 Hcy 浓度每增加 5 $\mu\text{mol/L}$ 与胆固醇每增加 0.52 mmol/L 可以同等程度地增加冠心病的危险性^[11]。本工作属回顾性调查, 应用 Logistic 回归模型来处理变量, 可反应各变量的作用, 同时也能处理有关因素的相互影响, 因此最后进入模型的只有与疾病有内在联系的主要因素, 其结果相对准确、可靠。本回归分析指出, 在 $\alpha=0.05$ 水平上, 吸烟史、高血压、高胆固醇血症及 Hcy 是具有统计学意义的心肌梗死危险因子, 各因素与心肌梗死的联系大小依次为高胆固醇血症> Hcy> 高血压> 吸烟史, Hcy 与心肌梗死的联系强度仅次于高胆固醇血症的联系强度, 位于第二, 提示 Hcy 与心肌梗死的联系不容忽视, 且由于本工作所选用的是同期住院病例对照而非健康对照, 故所得出的 Hcy 与 MI 的联系强度 OR 值更趋于保守。

高 Hcy 血症可以应用叶酸、维生素 B_{12} 及维生素 B_6 进行治疗, 此举有望减少冠心病的发生及改善其预后^[10], 有关此方面我们正在做系列研究。

参考文献

- [1] Scan C, Louis M, Viuan F. Hyperhomocysteinemia- an emerging and important risk factor for coronary heart disease [J]. *Clin Chem*, 1996, **126**: 729~ 732
- [2] Woo KS, Chook P, Lolin YI, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans [J]. *Circulation*, 1997, **96**: 2 542~ 544
- [3] Alana M, Allen E, Eun H, et al. Homocysteine as a risk factor for vascular disease [J]. *Arteri Throm Vasc Biol*, 1997, **17**(10): 2 074~ 081
- [4] Wald NT. Homocysteine and ischaemic heart disease [J]. *Arch Inter Med*, 1998, **158**(8): 862~ 867
- [5] Okamura J, Kitamura A, Moriyama Y, et al. Plasma level of homocysteine is correlated to extracran atherosclerosis in non - hypertensive Japanese [J]. *J Cardiovasc Risk*, 1999, **6**(6): 371~ 377
- [6] Biasioli S, Schiavon R. Homocysteine as a cardiovascular risk factor [J]. *Blood Purif*, 2000, **18**(3): 177~ 182
- [7] Chasan TI, Sehud S, Rosenbeng M, et al. A prospective study of folate and vitamin B6 for Myocardial Infaction in US physicians [J]. *Am J Clin Nutr*, 1996, **15**: 136~ 143
- [8] Stempfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians [J]. *JAMA*, 1992, **268**: 881~ 888
- [9] Malinow MR. Plasma homocysteine: A risk factor for arterial occlusive disease [J]. *J Nature*, 1996, **(2)**: 1 238~ 243
- [10] Gleck CJ, Shaw P, Lang JE, et al. Evidence that homocysteine is an independent risk factor atherosclerosis in hyperlipidemic patients [J]. *Am J Cardiol*, 1995, **75**: 132~ 136

(2000- 07- 11 收到, 2000- 11- 10 修回)

(此文编辑 朱雯霞)