

[文章编号] 1007-3949(2009)17-04-0301-04

• 临床研究 •

高同型半胱氨酸血症与冠心病心力衰竭的相关性

贾如意, 赵洁, 柳翠霞, 虞化鹏, 王涛, 苑光盈

(济南市第四人民医院, 济南市心血管病研究所, 山东省济南市 250031)

[关键词] 冠心病; 心力衰竭; 同型半胱氨酸; 氮末端脑钠肽

[摘要] 目的 观察同型半胱氨酸与冠心病心力衰竭及其严重程度的关系; 观察短期应用叶酸与维生素 B6、维生素 B12 进行干预治疗, 同型半胱氨酸以及心力衰竭的变化。方法 57 例冠心病心力衰竭的患者 (简称冠心病心衰组), 按照心功能 NYHA 分级分为三个亚组: 冠心病心功能 Ⅲ级组、Ⅳ级组、Ⅴ级组; 选择同期住院的无心衰的冠心病稳定型心绞痛患者 20 例作为冠心病对照组; 健康者 20 例作为健康对照组。所有观察对象均于住院次日及叶酸和维生素 B6、维生素 B12 治疗 2 周后清晨抽取空腹血测定同型半胱氨酸、氮末端脑钠素。结果 冠心病心衰组患者伴有高同型半胱氨酸血症的比例明显高于冠心病对照组和健康对照组。④冠心病心衰组患者血同型半胱氨酸浓度显著高于冠心病对照组, 且二者均高于健康对照组。④冠心病心衰组患者随心衰分级的增加, 同型半胱氨酸水平逐步增高。冠心病心衰组患者随心衰分级增加氮末端脑钠素也逐渐增加, 且同型半胱氨酸的增加与氮末端脑钠素的增加具有正相关关系 ($r = 0.583, P < 0.05$)。冠心病心衰患者中心同型半胱氨酸与射血分数值呈负相关关系 ($r = -0.482, P < 0.05$), 与左室舒张末期径呈正相关关系 ($r = 0.561, P < 0.05$)。

经叶酸及维生素 B6、维生素 B12 治疗后同型半胱氨酸与氮末端脑钠素均降低, 治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 高同型半胱氨酸血症与冠心病心衰有关, 可能是心力衰竭的独立危险因素之一。冠心病心衰患者同型半胱氨酸、氮末端脑钠素水平随着心力衰竭分级的增加而逐渐升高, 二者具有直线相关性, 同型半胱氨酸可能参与心力衰竭的发展过程。同型半胱氨酸随心衰的好转而降低, 与心力衰竭的预后有关。

[中图分类号]

[文献标识码] A

Correlative Study Between Hyperhomocysteinemia and Chronic Heart Failure Secondary to Coronary Heart Disease

JIA Ru-Yi, ZHAO Jie, LIU Cui-Xia, YU Hua-Peng, WANG Tao, and YUAN Guang-Ying

(The Fourth People's Hospital of Jinan, Jinan Institute of Cardiovascular Disease, Jinan 250031, China)

[KEY WORDS] Coronary Heart Disease; Chronic Heart Failure; Homocysteine; N-Terminal Portion of Brain Natriuretic

[ABSTRACT] **Aim** To observe the correlation between the level of serum homocysteine and the heart failure in patients with coronary heart diseases and the severity of heart failure. Meanwhile the interventional treatment of folic acid and vitamin B6, B12 were given to the heart failure patients to observe the changes of HCY and the heart failure after the short-term therapy. **Methods** All 57 patients with chronic heart failure secondary to coronary heart diseases (heart failure group) were divided into three subgroups according to NYHA cardiac function classification (abbreviated as coronary heart function Ⅲ, Ⅳ, Ⅴ groups). Twenty patients who were diagnosed as stable angina pectoris without heart failure were selected as coronary heart disease control group (CHD control group). 20 healthy subjects after examination served as healthy control group. The levels of HCY and NT-proBNP were measured. **Results** The prevalence rate of hyperhomocysteinemia (HHCY) was higher in chronic heart failure group than that in CHD control group and the healthy control group. ④The serum HCY in patients with chronic heart failure disease were higher than that in stable angina pectoris patients and both higher than that in the healthy people. ④In heart failure group the serum HCY were increased with the NYHA cardiac function classification increase ($P < 0.05$). The serum HCY and NT-proBNP was positive linear correlation. In heart failure group, the serum HCY and EF were determined with negative linear correlation; the serum HCY and LVEDD were determined with negative linear correlation. After short-term treated with folic acid, vitamin B6 and B12, the levels of HCY and NT-proBNP were both decreased. **Conclusion** HHCY are associated with heart failure and maybe one of the independent risk factors of heart failure. The level of HCY is increased with the severity degree of the cardiac function and the serum HCY may participate in the development of heart failure. Both levels of HCY and NT-proBNP seem to be related with the prognosis of heart failure.

[收稿日期] 2009-01-04

[修回日期] 2009-03-05

[作者简介] 贾如意, 博士, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病临床和基础, E-mail为 jrycardiology@sohu.com。赵洁, 硕士, 住院医师, 研究方向为冠心病诊治, E-mail为 zhaojiecc@126.com。柳翠霞, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠心病诊治, E-mail为 liucui_xia@126.com。

大量的临床和流行病学资料表明^[1]高同型半胱氨酸血症 (hyperhomocysteinemia HHCY) 是导致动脉硬化 (arteriosclerosis As) 的主要因素, 与冠心病存在着密切的关系。近年来的研究^[2]进一步发现, 慢性心力衰竭 (chronic heart failure CHF) 的病人中血浆同型半胱氨酸 (homocysteine HCY) 水平增加, 并推测 HCY 可能是一种新的导致 CHF 的危险因素, 且其作用是独立于冠心病的缺血机制之外的。目前国内外关于 HHCY 与冠心病心衰关系的研究比较少。本研究观察 HCY 与冠心病心力衰竭及其严重程度关系; 观察短期应用叶酸与维生素 B6、维生素 B12 进行干预治疗, HCY 以及 CHF 的变化。

1 对象与方法

1.1 对象

选择 2007 年 1 月至 2008 年 2 月于济南市心血管病研究所住院诊断为冠心病 (按照世界卫生组织冠心病诊断标准) 心力衰竭患者 57 例。根据 Framingham 心力衰竭诊断标准由两名心内科专家依据患者病史、症状、体征、胸部 X 线及超声心动图等综合判断作出, 并依据纽约心脏病协会心功能分级 (NYHA 分级) 方案对患者进行心功能分级。病例排除标准: (1) 所有患者均除外严重肝、肾功能不全, 血液、免疫、甲状腺疾病, 严重感染及肿瘤等疾病; 排除心包炎、心肌炎、心肌病、先天性心病、风湿性心病及其他心脏瓣膜病, 以及高血压, 慢性阻塞性肺气肿等引起的心力衰竭; 除外严重的恶性心律失常; (2) 排除 4 周之内有过急性心肌梗死的患者。57 例冠心病心力衰竭的患者 (简称冠心病心衰组), 按照心功能 NYHA 分级分为三个亚组: 冠心病心功能 I 级组、II 级组、III 级组; 选择同期住院的无 CHF 的冠心病稳定型心绞痛患者 20 例 (简称冠心病对照组); 健康者 20 例作为健康组对照组。冠心病稳定型心绞痛组为同期住院的冠心病患者, 且为一个月以内未有心绞痛发作者 (表 1)。所有冠心病患者入院后均给予抗血小板, 硝酸酯类药物、 β -受体阻滞剂 (无禁忌症时) 等药物治疗; 合并有高血压、糖尿病、血脂异常者同时给予降压、降糖调脂等治疗。

1.2 方法

采用随机对照设计来观察叶酸及 B 族维生素短期疗法的疗效。同一心功能分级患者以入院时间为顺序, 单号分入常规治疗组, 双号分入叶酸等短期治疗组 (简称叶酸治疗组)。将入选的 CHF 患者随机分成两个治疗组后, 常规治疗组 ($n = 31$) 接受 β

受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂、利尿剂等抗心衰治疗; 叶酸治疗组 ($n = 26$) 在常规治疗的基础上加用叶酸 5 mg 每天一次, 维生素 B6 10 mg 每天 3 次, 维生素 B12 0.5 mg 每天 1 次。分别于治疗前和治疗 2 周以后通过测定所有心衰患者的血清 HCY 和氮末端脑钠肽 (N-terminal portion of brain natriuretic, NT-proBNP) 水平, 观察治疗前后血清 HCY 和 NT-proBNP 水平的变化。

同型半胱氨酸用酶转换法试剂盒测定 (由 Aulymus AU400 测定, 660 nm 波长下测 OD 值变化, 试剂盒购自北京京浪峰生物科技有限公司); 氮末端脑钠肽用电化学发光法测定 (由 Roche Elys2010 测定, 试剂盒购自南京建成生物工程研究所); 应用 SONOS7500 型彩色超声心动图仪对患者进行检查, 记录左心室舒张末期期内径 (left ventricular end-diastolic diameter LVEDD) 及左室射血分数 (left ventricular ejection fraction LVEF) 等指标。

表 1. 病例基本情况

分 组	n	性别 (男/女)	年龄 (岁)
冠心病心衰组 (例)	57	27/30	71.62 ± 12.1
心功能 I 级组	15	7/8	71.20 ± 10.1
心功能 II 级组	24	11/13	72.04 ± 13.5
心功能 III 级组	18	9/9	71.57 ± 11.2
冠心病对照组	20	11/9	70.3 ± 12.6
健康组对照组	20	8/12	69.1 ± 9.9

1.3 统计学分析

不符合正态分布的资料进行对数转换使其呈正态分布后进行比较。两组间的比较应用 t 检验, 各组治疗前后的比较应用配对 t 检验, 不同治疗组之间疗效的比较应用方差分析, 两变量的相关性分析应用 Pearson 相关分析, 双侧 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 高同型半胱氨酸血症率

冠心病心衰组患者高同型半胱氨酸血症的比率显著高于冠心病对照组, 二者均高于健康组, 其中冠心病心衰组 HHCY 占 56.1%, 冠心病对照组 HHCY 占 32.0%, 健康组 HHCY 占 15.0%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.2 各组同型半胱氨酸和氮末端脑钠肽水平

冠心病心衰组患者血 HCY 浓度高于冠心病对

对照组,且二者均高于健康组;差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。冠心病心衰组患者 NT-proBNP 显著高于冠心病对照组,二者均高于健康组;差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2)。

表 2 各组同型半胱氨酸和氮末端脑钠肽的比较 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	HCY (mmol/L)	NT-proBNP (ng/L)	LogNT-proBNP
健康组	9.53 ± 3.17	21.28 ± 10.29	2.96 ± 0.45
冠心病对照组	16.66 ± 2.51 ^a	57.64 ± 26.22	3.95 ± 0.51 ^a
冠心病心衰组	19.66 ± 5.39 ^{ab}	559.38 ± 10330.62	7.28 ± 1.71 ^{ab}

a为 $P < 0.05$ 与健康组比较; b为 $P < 0.05$ 与冠心病对照组比较。因血浆 NT-proBNP 浓度呈非正态分布,故进行对数变换转化为正态分布后再行组间比较。

2.3 同型半胱氨酸和氮末端脑钠肽水平相关性分析

随心衰分级的增加, HCY 水平逐步增高, NT-proBNP 水平也逐渐增加,不同心功能之间 HCY、NT-proBNP 的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 通过直线相关分析显示 HCY 与 NT-proBNP 具有正相关关系 ($r = 0.58318$, $P < 0.05$, 表 3)。

表 3 不同心功能分级患者同型半胱氨酸和氮末端脑钠肽水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

NYHA 分级	HCY (mmol/L)	NT-proBNP (ng/L)	LogNT-proBNP
NYHA Ⅰ	17.18 ± 5.33	242.95 ± 11.18	5.28 ± 0.63
NYHA Ⅱ	19.86 ± 5.72 ^a	1211.41 ± 840.61	6.84 ± 0.79 ^a
NYHA Ⅲ	22.75 ± 5.02 ^{ab}	11000.27 ± 13105.17	8.65 ± 1.17 ^{ab}

a为 $P < 0.05$ 与 NYHA Ⅰ组比较; b为 $P < 0.05$ 与 NYHA Ⅱ组比较。

2.4 同型半胱氨酸与射血分数和左心室舒张末期径

心衰各组患者中 HCY 水平与 EF 呈负相关关系 ($r = -0.482$, $P < 0.05$), 与 LVEDD 呈正相关的关系 ($r = 0.561$, $P < 0.05$)。

2.5 治疗前后同型半胱氨酸和氮末端脑钠肽变化

常规治疗组及叶酸治疗组短期治疗后 HCY 与 NT-proBNP 均降低, 各组治疗前后比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 叶酸治疗组与常规治疗组相比 HCY 与 NT-proBNP 明显下降, 方差分析显示治疗后差异具有统计学意义 ($F = 3.19$, $P < 0.05$), 即叶酸治疗组效果更显著 (表 4)。

表 4 各组治疗前后同型半胱氨酸和氮末端脑钠肽变化 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	HCY (mmol/L)	NT-proBNP (ng/L)
常规治疗组治疗前	19.48 ± 5.60	6237.11 ± 10608.18
常规治疗组治疗后	15.23 ± 4.07 ^a	3187.72 ± 7506.65 ^a
叶酸治疗组治疗前	19.56 ± 4.32	6256.43 ± 10542.30
叶酸治疗组治疗后	12.45 ± 5.20 ^{ab}	3011.28 ± 7455.21 ^{ab}

a为 $P < 0.05$ 与同组治疗前比较; b为 $P < 0.05$ 与常规治疗组治疗后比较。

3 讨 论

3.1 同型半胱氨酸与冠心病心力衰竭

HCY 又名高半胱氨酸, 是一种含硫基的非必需氨基酸, 体内不能合成, 只能来源于蛋氨酸的分解代谢, 是蛋氨酸代谢的重要中间产物。HHCY 是导致 AS 的主要因素^[1,3], 与冠心病存在着密切的关系^[4]。近来的研究发现, 在 CHF 患者中血浆 HCY 水平是增加的, 且随着 HCY 水平的增加, 患 CHF 的危险性明显增加, 并提出其可能是一种新的导致 CHF 的危险因素^[2]。以往的研究虽然提出了 HCY 与心衰是相关的, 但多数研究对象伴有不同程度肾功能衰竭^[5], 而肾脏是 HCY 的排泄器官, 在 HCY 的代谢清除中发挥了关键的作用。因此不能排除 HCY 增高仅与肾衰有关, 而肾衰使得循环血量增加加重了心衰, 即 HHCY 是否是 CHF 的独立危险因素还不很明确。

Vasan^[6]对参加 Framingham 心脏研究计划的 2491 名患者进行了 8 年的前瞻性随访 (期间患者进食叶酸盐强化的谷类食物) 发现, 血浆中 HCY 水平与 CHF 的发病危险密切相关。Hermann 等^[7]研究显示 HHCY 不仅与 CHF 的发生有关, 而且还与其严重程度有关。

The Hordaland Homocysteine Study^[8]分析了 587 名冠状动脉造影明确冠状动脉病变的冠心病患者, 首次表明同型半胱氨酸不仅与 CHF 的严重程度有关, 还与 CHF 的预后有关。HCY > 15 μmol/L 和 EF 功能减退的冠心病患者都有较高的各种死亡率^[9]。因此 HHCY 有可能成为评价冠心病 CHF 预后的一项指标。现有的数据表明 HCY 与 CHF 有一定的关系。HHCY 似乎是 CHF 发病的独立危险因素, 而且它在血中的水平与疾病的严重程度有关, 这表明控制血中的 HHCY 水平有可能减少 CHF 的发生。

本研究结果发现冠心病心衰组患者高同型半胱氨酸血症的比例显著高于冠心病对照组, 而且随着 CHF 程度的加重, HCY 的水平逐渐升高, 二者呈正

相关。HCY 与 NT-proBNP 及 LVEDD 呈正相关关系,与 EF 呈负相关关系。表明 HHCY 可能是导致冠心病患者发生 CHF 的危险因素,可能参与冠心病 CHF 的发生发展。

HCY 可以诱导心脏脑钠肽的表达和心肌重塑,HCY 水平能够反应左室功能受损和 CHF 的程度,因此纽约心功能分级 (NYHA) 级别高的心力衰竭患者,同型半胱氨酸和血清 NT-proBNP 水平升高的幅度要大。本研究表明冠心病心衰组 HCY 显著高于冠心病对照组,进一步说明 HCY 在心力衰竭中的作用是独立于冠心病之外。机制仍有待于进一步研究。

3.2 叶酸及 B 族维生素的干预治疗

叶酸、维生素 B6、维生素 B12 是 HCY 代谢过程中的关键辅酶。有研究表明^[10] 冠心病患者血清 HCY 浓度显著高于对照组,而叶酸、维生素 B12 浓度显著低于对照组,HCY 与叶酸、维生素 B12 水平呈负相关,提示叶酸、维生素 B12 缺乏可能是诱发高 HCY 的一个重要因素。冠心病急性心肌梗死患者补充叶酸和维生素 B 可以改善血管内皮功能,逆转心室重构,但对收缩功能的影响不大^[11]。近年报道^[12]显示 B 族维生素补充剂可降低 HCY 水平和冠状动脉成形术后再狭窄及血管事件的发生率。国外一些研究证明^[13],长期应用叶酸和维生素 B6、B12 可以使 As 患者的存活率提高 6% ~ 10%。因此,在临床工作中要重视血清 HCY 水平的控制,而补充叶酸、维生素 B6、维生素 B12 是降低 HCY 水平的重要途径。从而达到预防和治疗心血管疾病的目,此举有望减少冠心病的发生及改善其预后。

Lonn 等^[14] 研究结果发现,叶酸、维生素 B6 和维生素 B12 结合疗法并不能降低血管疾病患者中主要心血管事件的发生风险。因此,对于能否应用叶酸、B 族维生素来降低 HCY 水平,作为冠心病心衰的一级二级预防治疗,目前还缺乏大规模的临床证据。但是美国 FDA 规定从 1998 年后,所有谷物面粉都必须强化叶酸,每 100 g 面粉添加 140 μg 叶酸,加拿大也开始有类似的政策。在此背景下,这几个大型试验的统计学效力可能会被减弱。且目前大规模的临床试验选择的主要终点事件为心肌梗死复发、脑卒中和心源性猝死以及由其所引起的死亡,还

未观察对改善冠心病 CHF 是否有益。

本文通过对冠心病心衰患者进行 2 周的叶酸、维生素 B6、维生素 B12 的干预治疗发现,治疗前后 Hcy 两者比较有统计学意义,且治疗前后心衰指标 NT-proBNP 也显著降低,与常规治疗组比较,叶酸治疗组 HCY 及 NT-proBNP 下降的更明显。这说明短期干预治疗降低高半胱氨酸的同时,能够改善心衰的预后。

[参考文献]

- [1] Stampfer MJ, Malinow MR. Can lowering homocystein levels reduce cardiovascular risk [J]. *N Engl J Med*, 1995, **332** (5): 3 298-299
- [2] Vasan RS, Beiser A, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction [J]. *JAMA*, 2003, **289** (10): 1 251-257
- [3] 刘伟峰,张步延,黄文增,等. 高同型半胱氨酸血症致血管炎作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (4): 464-466
- [4] 李秀昌,胡燕燕,张运,等. 血清半胱氨酸水平与冠心病严重程度相关性的探讨 [J]. *山东医科大学学报*, 2001, **39** (4): 301-303
- [5] Blacher J, Demuth K, Guerin AP, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and cardiac hypertrophy in end-stage renal disease [J]. *J Nephrol*, 1999, **12** (4): 248-255
- [6] Vasan RS, Beiser A, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction [J]. *JAMA*, 2003, **289** (10): 1 251-257
- [7] Hermann W. The importance of hyperhomocysteinemia as a risk factor for diseases: an overview [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2001, **39** (8): 666-674
- [8] Hermann M, Kindermann I, Muller S, et al. Relationship of plasma homocystein with the severity of chronic heart failure [J]. *Clin Chem*, 2005, **51** (8): 1 512-515
- [9] Cesari M, Zanchetta M, Burlina A, et al. Hyperhomocysteinemia is inversely related with left ventricular ejection fraction and predicts cardiovascular mortality in high-risk coronary artery disease hypertensives [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, **25** (1): 115-121
- [10] 薛建功,李 谨. 冠心病患者血清同型半胱氨酸与叶酸、维生素 B12 水平的变化 [J]. *山西医科大学学报*, 2003, **3** (3): 237-238
- [11] Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: Probable benefits of increasing folic acid intakes [J]. *JAMA*, 1995, **274** (13): 1 049-057
- [12] Finkelstein JD. The metabolism of homocysteine pathways and regulation [J]. *Eur J Pediatr*, 1998, **157** (suppl2): 40-42
- [13] Rimm EB, Willett WC, Hu FB, et al. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women [J]. *JAMA*, 1998, **279** (5): 359-364
- [14] Lonn E, Hek C, Amol M, et al. Rationale design and baseline characteristics of a large simple randomized trial of combined folic acid and vitamins B6 and B12 in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-2 trial [J]. *Can J Cardiol*, 2006, **22** (1): 47-53

(此文编辑 李小玲)