

北京市高同型半胱氨酸血症伴低 CHA2DS2-VASc 非瓣膜性心房颤动 PCI 患者的预后分析

谢秀峰¹, 李田昌², 袁海凤³, 张博阳², 刘如晨², 王楠楠², 刘鹏飞², 华参²

(1. 内蒙古医科大学附属医院老年医学中心, 内蒙古呼和浩特市 010050; 2. 中国人民解放军总医院第六医学中心心脏中心, 北京市 100048; 3. 内蒙古自治区人民医院老年医学中心, 内蒙古呼和浩特市 010010)

[关键词] 高同型半胱氨酸血症; CHA2DS2-VASc 评分; MACE 事件; 心房颤动; PCI

[摘要] **目的** 分析北京市高同型半胱氨酸血症(HHcy)伴 CHA2DS2-VASc \leq 1 的非瓣膜性心房颤动(NVAF)-经皮冠状动脉介入(PCI)患者的预后。**方法** 选择 CHA2DS2-VASc=0 或 1 的 NVAF-PCI 患者共 1 688 例, 评估其主要不良心血管事件的风险及影响因素。依据入院时同型半胱氨酸水平分为对照组($n=1\ 135$, Hcy $<15\ \mu\text{mol/L}$)和 HHcy 组($n=553$, Hcy $\geq 15\ \mu\text{mol/L}$)。主要终点是 MACE 事件的发生。**结果** 随访 1 年, HHcy 组 MACE 事件发生率较高($P=0.017$), HHcy 组缺血性卒中的发生率明显高于对照组($P=0.009$), 两组心因死亡($P=0.046$)及非致死性心肌梗死($P=0.044$)的发生率差异有显著性。**结论** HHcy 增加 CHA2DS2-VASc ≤ 1 NVAF-PCI 患者的 MACE 事件尤其是缺血性卒中的发生, 提示这类患者接受抗凝治疗可能临床获益较大。

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

Prognosis of non-valvular atrial fibrillation patients after PCI with hyperhomocysteinemia and low CHA2DS2-VASc in Beijing

XIE Xiufeng¹, LI Tianchang², YAUN Haifeng³, ZHANG Boyang², LIU Ruchen², WANG Nannan², LIU Pengfei², HUA Can²

(1. Department of Geriatric Medicine, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010050, China; 2. Department of Heart Center, the Sixth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100048, China; 3. Department of Geriatric Medicine, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia 010010, China)

[KEY WORDS] hyperhomocysteinemia; CHA2DS2-VASc score; MACE; atrial fibrillation; PCI

[ABSTRACT] **Aim** To analyse the prognosis of non-valvular atrial fibrillation patients after PCI with hyperhomocysteinemia and CHA2DS2-VASc in Beijing. **Methods** A total of 1 688 NVAF-PCI patients with CHA2DS2-VASc=0 or 1 was selected to evaluate the risk and influencing factors of major adverse cardiac events (MACE) within 1 year. Patients were divided into two groups according to their plasma homocysteine(Hcy) levels before catheterization: the normal group (1 135 patients, Hcy $<15\ \mu\text{mol/L}$) and the HHcy group (553 patients, Hcy $\geq 15\ \mu\text{mol/L}$). The primary endpoint was the occurrence of MACE. **Results** After 1 year of follow-up, HHcy patients had a higher rate of MACE ($P=0.017$). The main differences between the two groups were ischemic stroke ($P=0.009$), cardiac death ($P=0.046$) and non-fatal myocardial infarction (MI) ($P=0.044$). **Conclusion** Elevated Hcy levels were independently associated with an increased risk of MACE in non-valvular AF patients with low CHA2DS2-VASc scores after coronary artery stent implantation, and to receive anticoagulant may be effective.

血同型半胱氨酸是一种含硫氨基酸,为蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中产生的重要中间产物。与

[收稿日期] 2019-10-09

[修回日期] 2019-11-30

[基金项目] 首都临床特色应用研究与成果推广项目(Z151100004015205);内蒙古医科大学科技百万工程联合项目(YKD2018KJBW(LH)049)

[作者简介] 谢秀峰,博士,副主任医师,研究方向为常见心血管疾病,擅长冠心病的诊治,E-mail 为 xfdzc3732@163.com。通信作者李田昌,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为高危复杂冠心病和先心病的介入诊疗,以及心血管内科疑难危重症疾病的救治,E-mail 为 ltc909@aliyun.com。

冠心病、高血压、脑卒中等一系列疾病相关。人体正常 Hcy 水平为 5 ~ 10 $\mu\text{mol/L}$, 正常情况下血 Hcy 不超过 15 $\mu\text{mol/L}$ ^[1], Hcy 超过正常上限被称为高同型半胱氨酸血症 (HHcy), 是动脉粥样硬化的危险因素, 也是动脉血栓和深静脉血栓的独立危险因素^[2], 研究表明 HHcy 与心血管疾病呈正相关^[3]。临床中心房颤动与冠状动脉疾病常常共存, 心房颤动患者中约 >20% 的患者合并有冠状动脉疾病, 冠状动脉疾病尤其是经皮冠状动脉支架植入术 (percutaneous transluminal coronary intervention, PCI) 和心房颤动并存, 这增加了抗栓及抗凝策略选择的难度, 至今这类患者最优抗栓方案不明确, 尤其是临床上常见的非瓣膜性心房颤动 (non-valvular atrial fibrillation, NVAF) 使缺血性卒中的危险增加 4 ~ 5 倍^[4]。研究表明阿司匹林及二磷酸腺苷受体拮抗剂共同使用显著降低支架内血栓形成及再发心肌梗死, 但是预防卒中需加用口服抗凝药^[5]。指南推荐采用 CHA2DS2-VASc 评分来评估卒中风险^[6]。且 CHA2DS2-VASc 评分 ≥ 2 被认为有高栓塞风险, 并推荐使用口服抗凝药预防血栓形成。而评分 0 ~ 1 分被认为低栓塞风险, 目前这类患者治疗方案不统一, 表现为未接受抗栓药物、接受一种抗栓药、一种抗凝药。但是这类患者也有不同比例的脑卒中风险^[7]。既往 Meta 分析显示 HHcy 与心血管疾病相关, 包括血管损伤、动脉粥样硬化及血栓形成^[8-9]。

因此, 对于 HHcy 患者且 CHA2DS2-VASc 评分 ≤ 1 的 NVAF-PCI 者, 接受抗凝治疗可能临床获益较大, 本研究旨在分析 NVAF-PCI 患者 HHcy 伴低 CHA2DS2-VASc 评分接受双联抗血小板治疗后其预后分析。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本研究是一项多中心、回顾性研究。纳入北京多家三甲医院 (包括中国人民解放军总医院第六医学中心、阜外医院、安贞医院) 从 2011 年 1 月至 2017 年 12 月诊断为 NVAF 且行 PCI 术后出院时接受双联抗血小板药物的所有患者。为了减少裸支架及药物涂层支架对临床预后的区别, 本研究只纳入药物涂层支架的患者。依据入院时同型半胱氨酸水平分为对照组 ($n=1\ 135$, Hcy < 15 $\mu\text{mol/L}$) 和 HHcy 组 ($n=553$, Hcy ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$)。

1.2 心房颤动诊断标准

心房颤动体征: 第一心音强弱不等、心率与脉

搏不等、心率快慢不等。心房颤动心电图改变: (1) 体表心电图示 RR 间期绝对不规则; (2) 心电图上 P 波消失, 代之以不规则的心房颤动波 (f 波); (3) QRS 波电压不等。心房颤动在入院时或住院期间发生, 医生依据心电图及 ICD-9-CM 编码诊断。

1.3 资料搜集

记录纳入对象的人口学资料、吸烟状况、入院时 Hcy 水平、肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR)、高脂血症、高血压、体质指数、心力衰竭 (heart failure, HF), 询问其慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 史、糖尿病、卒中或短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 史及出院时药物治疗情况。

1.4 CHA2DS2-VASc 评分

对非瓣膜性心房颤动患者进行更细致的卒中危险分层。传统的 CHADS2 评分, 其中心力衰竭、高血压、年龄 ≥ 75 岁、糖尿病各为 1 分, 卒中或短暂性脑缺血发作或血栓栓塞病史为 2 分, 总分 6 分。CHA2DS2-VASc 评分在 CHADS2 评分的基础上将年龄 ≥ 75 岁由 1 分改为 2 分, 并增加了血管疾病、年龄 65 ~ 74 岁和性别 (女性) 3 个危险因素, 各为 1 分, 总分增加到 9 分。

1.5 主要终点事件

主要终点事件是主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 的发生, 包括缺血性卒中、全因死亡、非致死性心肌梗死和冠状动脉血运重建。电话随访 1 年, 卒中的诊断通过头颅 MRI 或 CT 来判断。

1.6 统计学分析

所有统计分析均采用 SPSS19.0, 计数资料以率和构成比表示, 率的比较采用卡方检验。计量资料 (正态分布) 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计量资料 (偏态分布) 以中位数和四分位数表示; 生存曲线采用 Kaplan-Meier 法。全部数据以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料的比较

符合条件患者共 1 756 例, 常规接受双联抗血小板治疗、他汀类药物、ACEI 及 β 受体阻滞剂等药物, 其中院内死亡 25 例, 共 1 731 例纳入研究。平均年龄 62.5 \pm 9.5 岁, 男性 75%, 随访 1 年, 43 例失访。剩余 1 688 例。基线资料见表 1。

HHcy 组 553 例, 对照组 1 135 例。两组患者心

力衰竭者为 170 例 (10.1%), 高脂血症 141 例 (7.9%), 伴高血压 348 例 (20.6%)。与对照组比较, HHcy 组目前吸烟者比例高, 无吸烟者比例低; 但是两者性别、年龄及基线合并糖尿病、高血压、高脂血症、心力衰竭、既往卒中或 TIA 病史、肾小球滤过率等均无统计学差异。

表 1. 两组患者基线资料的比较

Table 1. Baseline characteristics of patients with or without HHcy

指标	对照组 (n=1 135)	HHcy 组 (n=553)	P
年龄(岁)	60±7.7	63±7.9	0.17
男性[例(%)]	840(74.0)	409(74.0)	0.065
BMI(kg/m ²)	25±5	26±7	0.067
吸烟史[例(%)]			
无	374(32.9)	132(23.9)	0.033
以前	397(35.0)	177(32.0)	0.182
目前	364(32.1)	244(44.1)	0.036
高血压[例(%)]	238(21.0)	110(19.9)	0.991
高脂血症[例(%)]	91(8.0)	50(9.0)	0.904
糖尿病[例(%)]	124(10.9)	66(11.9)	0.986
心力衰竭[例(%)]	115(10.1)	55(9.9)	0.877
既往卒中/TIA[例(%)]	0	0	-
GFR(mL/min)	83±14	85±15	0.357
Hcy(μmol/L)	8.7±2.0	16.2±6.5	<0.001

2.2 两组 MACE 事件的比较

随访 1 年, HHcy 组 MACE 事件较对照组高 ($P=0.017$), 两组缺血性卒中 ($P=0.009$)、心因性死亡 ($P=0.046$) 及非致死性心肌梗死 ($P=0.044$) 的发生率差异有显著性 (表 2)。

表 2. 两组随访 1 年 MACE 事件的比较 [例(%)]

Table 2. Clinical events during the 1-year follow-up (cases(%))

MACE	对照组 (n=1 153)	HHcy 组 (n=553)	P
缺血性卒中	7(0.61)	12(2.17)	0.009
全因死亡	7(0.61)	4(0.72)	0.178
心因性死亡	3(0.26)	2(0.36)	0.046
非心因性死亡	4(0.35)	2(0.36)	0.129
非致死性心肌梗死	11(0.95)	8(1.45)	0.044
冠状动脉血运重建术	12(1.04)	6(1.08)	0.217
合计	37(3.21)	30(5.42)	0.017

2.3 HHcy 与 CHA2DS2-VASc 评分

CHA2DS2-VASc=0 或 1 的患者, 基线 HHcy 的患者其 MACE 事件的发生率均高于对照组。且 Kaplan-Meier 分析显示, 与对照组相比较, HHcy 组其 MACE 的发生率显著升高 ($P=0.017$, 图 1)。提示 HHcy 显著增加低 CHA2DS2-VASc 评分 NVAF 患者的 MACE 发生率。1 年随访结果发现, 基线 HHcy 组其缺血性卒中的发生率明显高于对照组 ($P=0.009$), 提示基线高 Hcy 水平是低 CHA2DS2-VASc 评分 NVAF 患者缺血性卒中的独立危险因素。进一步亚组分析, 尤其在 CHA2DS2-VASc=1 的亚组, 基线 HHcy 组其缺血性卒中的发生率明显高于对照组 ($OR=4.534$, 表 3)。在 CHA2DS2-VASc=1 的亚组, 基线 HHcy 组 MACE 的发生率也明显高于对照组 ($OR=2.718$) (表 4)。

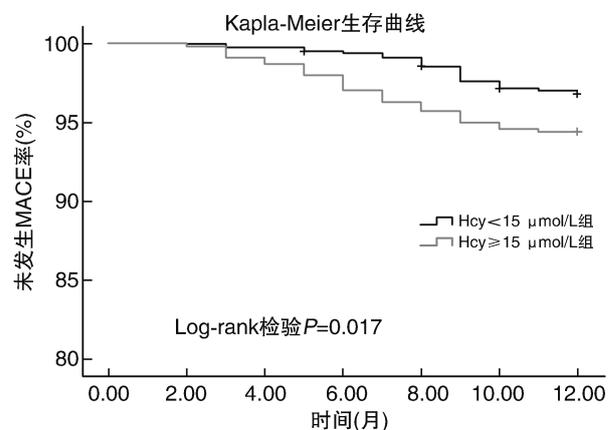


图 1. 两组未发生 MACE 的 Kaplan-Meier 分析

Figure 1. The MACE-free survival by Kaplan-Meier analysis between the patient groups

3 讨论

HHcy 是冠心病和脑血管疾病的独立危险因素^[10-11]。Hcy 与冠心病呈显著正相关, 且血 Hcy 每升高 2.5 μmol/L 冠心病的风险升高 10%^[12]。值得注意的是, 和 Hcy < 9 μmol/L 的患者比较, Hcy > 20 μmol/L 的患者其心肌梗死及卒中风险的比例升高 9 倍^[13]。同时也有研究表明 HHcy 与急性冠状动脉综合征增加的炎症因子呈正相关^[14]。

本文分析 CHA2DS2-VASc scores=0 或 1 的 NVAF 接受 DES 患者 1 688 例的临床资料, 均出院接受双联抗血小板治疗, 并随访 1 年。调整多个临床变量后, 发现 MACE 事件在 HHcy 组仍高于对照组, 在本研究中发现 HHcy 显著增加 CHA2DS2-VASc scores=0

表 3. 不同 CHA2DS2-VASc 评分患者 HHcy 与缺血性卒中的关系

Table 3. Hyperhomocysteinemia and risk of ischemic stroke in patients with different CHA2DS2-VASc scores

评分	n		缺血性卒中	OR	95% CI	P
0 分	912	对照组	0.70% (4/578)			
		HHcy 组	1.79% (6/334)	2.392	1.053 ~ 4.734	0.040
1 分	776	对照组	0.72% (4/557)			
		HHcy 组	2.28% (5/219)	4.534	1.018 ~ 8.923	0.026

表 4. 不同 CHA2DS2-VASc 评分患者 HHcy 与 MACE 的关系

Table 4. Hyperhomocysteinemia and risk of MACE in patients with different CHA2DS2-VASc scores

评分	n		MACE	OR	95% CI	P
0 分	912	对照组	2.94% (17/578)			
		HHcy 组	4.79% (16/334)	2.573	1.008 ~ 5.236	0.023
1 分	776	对照组	3.23% (18/557)			
		HHcy 组	7.76% (16/219)	2.718	1.015 ~ 5.133	0.016

或 1 的 NVAf 行 PCI 患者的 MACE 风险, 尽管 HHcy 与 AF 的因果关系具体不明, 但是许多实验表明 Hcy 中度升高是冠心病、缺血性卒中和深静脉血栓的独立危险因素^[15]。但是其病理生理机制具体不详。相关机制的基础研究表明, Hcy 与血管损伤、氧化应激、脂质沉积、凝血酶原增加, 这些因素共同与 AF 相互作用加剧血栓的形成^[16]。而且 Hcy 诱发血管内皮损伤使一氧化氮释放受损, 进而导致血管壁的剪应力下降, 导致动脉粥样硬化进展及血管事件的发生。

之后的在体实验研究表明 Hcy 与动脉粥样硬化病变呈正相关, 介入术后的 6 个月这类病变可通过血管内超声得以发现。这些证据与本研究结果一致, 都表明高 Hcy 导致动脉粥样硬化倾向。本研究表明 HHcy 组的平均年龄高于对照组, 与文献^[17]研究一致。这些发现提示 HHcy 可能是老年心房颤动患者卒中风险高的一个原因。Hcy 水平随着年龄的增加而增加, 部分归因于老年患者维生素 B12 的缺失增加, 主要原因是其食物的吸收减少及部分老年人的肾功能逐渐下降^[18]。

本研究结果也发现基线高 Hcy 水平是低 CHA2DS2-VASc 评分 NVAf 患者缺血性卒中的风险更高。同样的结果在 Marcucci 研究也有发现^[19]。在本研究中, 进一步对不同低 CHA2DS2-VASc 者进行研究, 与 CHA2DS2-VASc = 0 者比较, CHA2DS2-VASc = 1 患者 MACE 事件的发生率更高, 提示 HHcy 且 CHA2DS2-VASc = 1 的 NVAf 患者其抗凝策略值得重视并需要进一步研究。众所周知, 心房颤动增

加卒中风险, 目前 CHA2DS2-VASc 评分是一个被广泛应用的预测 NVAf 患者缺血性卒中的一个评分。但是, 它只有中度预测风险的能力 (0.549 ~ 0.638)^[20]。本研究的创新性在于识别高卒中风险但是 CHA2DS2-VASc 评分较低的患者, 进而寻找一种针对这种复杂情形具有更高预测价值的方法。本研究发现 NVAf-PCI 患者伴有 HHcy 即使 CHA2DS2-VASc 评分低, 其 MACE 风险仍高, 尤其是缺血性卒中的风险显著升高, 提示这类患者接受抗凝治疗可能临床获益大。进一步研究需要证实远期的临床结局。

本研究提示高 Hcy 水平增加 NVAf-PCI 患者的 MACE 风险, 尽管其 CHA2DS2-VASc 评分较低。本研究的局限性: (1) 所有回顾性分析的局限性; (2) 电话随访不能取得完整、客观的医学资料, 存在主观的因素。因此, HHcy 的不同水平是否与 MACE 的风险具有相关性仍需要进一步多中心、大样本前瞻性的研究。

[参考文献]

- [1] Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2002, 346(7): 476-483.
- [2] Herrmann M, Whiting MJ, Veillard AS, et al. Plasma homocysteine and the risk of venous thromboembolism: insights from the FIELD study[J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(12): 2213-2219.
- [3] McCully KS. Hyperhomocysteinemia and arteriosclerosis: historical perspectives[J]. Clin Chem Lab Med, 2005, 43(10): 980-986.
- [4] Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and

- stroke statistics 2012 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2017, 135(1): e146-603.
- [5] Ascenzo F, Bollati M, Clementi F, et al. Incidence and predictors of coronary stent thrombosis: evidence from an international collaborative Meta-analysis including 30 studies, 221 066 patients, and 4 276 thromboses [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(2): 575-584.
- [6] Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation[J]. *Chest*, 2010, 137: 263-272.
- [7] Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M, et al. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults. The atherosclerosis risk in communities study[J]. *Circulation*, 1993, 87(4): 1107-1113.
- [8] Karla DK. Homocysteine and cardiovascular disease[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2004, 6 (2): 101-106.
- [9] Friedman HS. Serum homocysteine and stroke in atrial fibrillation[J]. *Ann Intern Med*, 2001, 134(3): 253-254.
- [10] McCully KS. Vascular pathology of homocysteine: Implications for pathogenesis of arteriosclerosis[J]. *Am J Pathol*, 1969, 56(1): 111-128.
- [11] Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease[J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(17): 1149-1155.
- [12] Williams KT, Schalinske KL. Homocysteine metabolism and its relation to health and disease [J]. *Biofactors*, 2010, 36: 19-24.
- [13] Manolescu BN, Oprea E, Farcasanu IC, et al. Homocysteine and vitamin therapy in stroke prevention and treatment: A review[J]. *Acta Biochim Pol*, 2010, 57(4): 467-477.
- [14] ElOudi M, Bouguerra C, Aouni Z, et al. Homocysteine and inflammatory biomarkers plasma levels, and severity of acute coronary syndrome[J]. *Machghoul SAnn Biol Clin (Paris)*, 2011, 69(2): 175-180.
- [15] Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke-a Meta analysis [J]. *JAMA*, 2002, 288(16): 2015-2022.
- [16] Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, et al. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor Leiden, and risk of future venous thromboembolism[J]. *Circulation*, 1997, 95(7): 1777-1782.
- [17] Kosokabe T, Okumura K, Sone T, et al. Relation of a common methylenetetrahydrofolate reductase mutation and plasma homocysteine with intimal hyperplasia after coronary stenting[J]. *Circulation*, 2001, 103(16): 2048-2054.
- [18] Friedman HS. Serum homocysteine and stroke in atrial fibrillation[J]. *Ann Intern Med*, 2001, 134(3): 253-254.
- [19] Marcucci R, Betti I, Cecchi E, et al. Hyperhomocysteinemia and vitamin B6 deficiency: new risk markers for nonvalvular atrial fibrillation? [J]. *Am Heart J*, 2004, 148(3): 456-461.
- [20] Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, et al. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(20): 1475-1480.

(此文编辑 朱雯霞)