

论著·临床研究

老年患者颈动脉粥样硬化和血浆同型半胱氨酸水平关系的研究

郭东豪, 刘 慧, 苗 雅, 钟 远

上海交通大学附属第六人民医院老年科, 上海 200233

[摘要] **目的**·探讨老年患者血浆同型半胱氨酸 (homocysteine, HCY) 水平与颈动脉粥样硬化之间的关系及其临床意义。**方法**·纳入 99 名 65 岁及以上住院老年患者, 并使用多普勒彩色超声检测双侧颈总动脉的颈动脉内膜中层厚度 (intima-media thickness, IMT) 以及颈动脉分叉处的粥样硬化斑块病变。收集空腹静脉血的 HCY 及其他相关指标, 并根据血浆 HCY 水平将患者分为对照组 (HCY<15 $\mu\text{mol/L}$) 和高 HCY 组 (HCY \geq 15 $\mu\text{mol/L}$), 比较 2 组间的一般临床资料、颈动脉斑块数、斑块厚度、斑块稳定性及颈动脉 IMT。**结果**·2 组的颈动脉斑块数 ($P=0.015$)、斑块不稳定患者的比例 ($P=0.013$)、斑块厚度 ($P=0.001$) 间差异均有统计学意义。在控制年龄因素后, 血浆 HCY 水平与颈动脉斑块数 (偏相关系数为 0.133, $P=0.049$)、斑块不稳定性 (偏相关系数为 0.046, $P=0.023$)、斑块厚度 (偏相关系数为 0.119, $P=0.024$) 间呈正相关。而 2 组间颈动脉 IMT 差异无统计学意义 ($P=0.057$)。**结论**·血浆 HCY 与颈动脉粥样硬化斑块数、斑块稳定性及斑块厚度之间存在相关性。

[关键词] 颈动脉粥样硬化; 同型半胱氨酸; 粥样斑块; 动脉内膜中层厚度

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.11.008 **[中图分类号]** R592 **[文献标志码]** A

Relationship between homocysteine in plasma and carotid atherosclerosis in the elderly patients

GUO Dong-hao, LIU Hui, MIAO Ya, ZHONG Yuan

Department of Geriatrics, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

[Abstract] **Objective**·To study the relationship between homocysteine (HCY) in plasma and carotid atherosclerosis in the elderly patients and its clinical significance. **Methods**·The intima-media thickness (IMT) of the common carotid arteries and the sclerotic lesions at the carotid arteries bulbs were evaluated by color Doppler ultrasonography in 99 elderly in-patients (65 years old or above). Fasting venous blood was drew from the patients for the determination of plasma HCY and other indexes. According to the plasma HCY concentration, the patients were divided into two groups, *i.e.*, control group (HCY<15 $\mu\text{mol/L}$) and high HCY group (HCY \geq 15 $\mu\text{mol/L}$). General clinical data, carotid plaque number, plaque thickness, plaque stability and carotid IMT were investigated in the two group of patients. **Results**·The numbers ($P=0.015$), stability ($P=0.013$) and thickness ($P=0.001$) of carotid plaques between the two groups were significantly different. After balancing the effects of age by the partial correlation analysis, plasma HCY concentration was positively correlated with the number (partial correlation coefficient=0.133, $P=0.049$), instability (partial correlation coefficient=0.046, $P=0.023$) and thickness (partial correlation coefficient=0.119, $P=0.024$) of carotid plaques. Nevertheless, the difference in the IMT of carotid arteries between the two groups was not significant ($P=0.057$). **Conclusion**·Plasma HCY concentration is correlated with the number, stability and thickness of carotid plaques.

[Key words] carotid atherosclerosis; homocysteine (HCY); atheromatous plaque; intima-media thickness (IMT)

同型半胱氨酸 (homocysteine, HCY) 是一种含硫氨基酸, 其前体是人体内一种必需氨基酸甲硫氨酸, 主要来源于饮食中的蛋白质。1969 年 McCully^[1] 首次报道了 1 例由先天性维生素 B12 代谢障碍导致的同型半胱氨酸尿症的罕见病例, 该患者早期就出现了外周小动脉、冠状动脉及脑部动脉重度粥样硬化及血栓形成而导致死亡的不良后果, 因此他也首次提出了血浆高 HCY 致动脉粥样硬化的假说。Boushey 等^[2] 曾对 27 项相关研究进行了 meta 分析, 结果显示血浆中 HCY 水平每升高 5 $\mu\text{mol/L}$, 男性患

有冠状动脉粥样硬化的风险将增加 1.6 倍, 而女性将增加 1.8 倍; 此外, 不论是对男性还是女性而言, 脑血管疾病的患病风险将增加 1.5 倍。该研究^[2] 还提出血浆 HCY 水平与冠状动脉粥样硬化之间存在相关性, 血浆高 HCY 是心血管疾病的独立危险因素。另有前瞻性大样本观察性研究^[3] 结果同样支持两者之间存在着轻微但重要的相关性。还有的研究^[4] 表明, 血浆 HCY 水平与缺血性脑卒中间也存在着十分显著的相关性。

颈动脉超声检测颈动脉内膜中层厚度 (intima-media

[基金项目] 国家自然科学基金 (81300933); 上海市科学技术委员会基金 (13JC1401504); 上海市第六人民医院医疗集团基金 (National Natural Science Foundation of China, 81300933; Fund of Shanghai Science and Technology Committee, 13JC1401504; Shanghai Sixth People's Hospital Medical Group Fund)。

[作者简介] 郭东豪 (1993—), 男, 回族, 硕士生; 电子信箱: 412984371@qq.com。

[通信作者] 钟 远, 电子信箱: zhongyuan_zhy@163.com。



thickness, IMT) 及斑块是目前评估动脉粥样硬化病变程度的主要指标^[5]。然而, 要明确血浆 HCY 水平与颈动脉 IMT 及斑块之间是否确实存在显著的相关性, 需要将颈动脉 IMT 及斑块的各种参数分别作为单独的变量进行研究; 目前这类研究还较少, 颈动脉 IMT 及斑块与血浆 HCY 水平之间的关系仍存在一些争议。Catena 等^[6]的研究表明血浆 HCY 水平与颈动脉 IMT 及斑块之间存在一定的相关性; 而 Held 等^[7]的研究表明, 血浆 HCY 水平分别与平均 IMT 值、最大颈动脉 IMT 值之间存在着一定的相关性, 但是在校正了年龄和性别的影响后, 以及在多因素回归分析中, 上述的相关性便不再有统计学意义。本研究的主要目的是探究住院的老年人群的血浆 HCY 水平与颈动脉 IMT 厚度、颈动脉斑块厚度、数量及性质之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析自 2016 年 9 月至 11 月于上海交通大学附属第六人民医院老年科及心内科的住院老年患者 99 例, 年龄 ≥ 65 岁。排除标准: 严重的肝肾功能不全患者, 甲状腺疾病患者, 服用抗癫痫药物患者, 激素替代治疗患者, 服用叶酸、维生素 B6、维生素 B12 患者, 恶性肿瘤患者, 贫血、消化系统疾病患者。

1.2 检测方法

采集所有入选对象的清晨空腹外周静脉血, 制备血浆, 用 CL-7200 全自动生化分析仪 (日本岛津) 检测相关生化指标, 包括血肌酐 (creatinine, Cr)、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triacylglycerol, TAG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-Ch)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-Ch); 使用 AxSYM 系统 (美国雅培), 运用全自动荧光偏振免疫技术检测血浆中总 HCY 水平。并根据血浆 HCY 水平分为 2 组, HCY $< 15 \mu\text{mol/L}$ 为对照组, HCY $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ 为高 HCY 组^[8]。详细记录患者入院后 24 h 动态血压监测计算的平均收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 及舒张压 (diastolic blood pressure, DBP), 24 h 动态血压监测均由 H-12+ 型 12 导联全自动诊断型 Holter 记录仪 (美国 MORTARA) 检测。

1.3 颈动脉超声检测方法

患者取平卧位, 头偏向对侧以充分暴露检查侧, 先右

侧后左侧, 检查颈总动脉主干、颈内动脉和颈外动脉颅外起始段、颈动脉分叉处^[9]。观察并记录两侧颈总动脉处的 IMT (测量位置固定于两侧颈总动脉分叉近端 1.0 mm 处^[10]), 并检测两侧颈动脉分叉处粥样硬化斑块数、斑块厚度、斑块长度以及斑块性质 (斑块性质分为软斑块、硬斑块以及混合斑块)。该检查采用 7.5 MHz 的线性 B 型 11L-D 探头的彩色多普勒超声 (型号 LOGIQ E9, 美国 GE), 检查均由具有 10 年以上实际操作经验的专业颈动脉超声医师操作。

1.4 统计学方法

将患者资料录入 SPSS 18.0 软件。定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用方差分析或协方差分析进行组间差异比较; 定性资料采用 χ^2 检验比较分析。血浆 HCY 水平与其他指标间的相关性检验采用 Logistic 回归、线性回归、Spearman 秩相关或偏相关性分析。检验水平 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

对照组 47 例, 平均年龄 (69.1 ± 7.5) 岁, 其中男性 20 例 (42.6%); 高 HCY 组 52 例, 平均年龄 (78.1 ± 8.2) 岁, 其中男性 38 例 (73.1%)。2 组年龄、性别、DBP、脉压差、TAG 间差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$) (表 1)。运用协方差分析控制年龄和性别 2 个混杂因素后, 2 组 DBP、脉压差、TAG 间的差异均不再具有统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

表 1 2 组老年患者的一般资料
Tab 1 General information of patients of two groups

指标	对照组 (N=47)	高 HCY 组 (N=52)	P 值
男性 / n (%)	20 (42.6)	38 (73.1)	0.002
年龄 / 岁	69.1 \pm 7.5	78.1 \pm 8.2	0.000
体质量指数 / (kg/m ²)	25.44 \pm 6.97	24.17 \pm 3.56	0.248
SBP/mmHg [®]	124.3 \pm 15.0	126.9 \pm 15.2	0.395
DBP/mmHg	71.4 \pm 12.7	65.4 \pm 12.4	0.019
脉压差 /mmHg	52.9 \pm 12.3	61.5 \pm 13.8	0.002
TC/ (mmol/L)	4.14 \pm 1.26	3.97 \pm 1.08	0.493
TAG/ (mmol/L)	1.54 \pm 0.76	1.26 \pm 0.60	0.048
LDL-Ch/ (mmol/L)	2.35 \pm 0.99	2.31 \pm 0.91	0.843
HDL-Ch/ (mmol/L)	1.16 \pm 0.26	1.08 \pm 0.28	0.158
HCY/ ($\mu\text{mol/L}$)	11.79 \pm 0.29	20.98 \pm 1.64	0.000
冠状动脉粥样硬化性心脏病 / n (%)	23 (48.9)	29 (55.8)	0.497



(续表 1)

指标	对照组 (N=47)	高 HCY 组 (N=52)	P 值
糖尿病 /n (%)	7 (14.9)	12 (23.1)	0.302
降脂治疗 /n (%)	33 (70.2)	38 (73.1)	0.752
降压治疗 /n (%)	46 (97.9)	47 (90.4)	0.119

注: [Ⓢ] 1 mmHg=0.133 kPa。

2.2 颈动脉斑块数与血浆 HCY 的关系

2 组的颈动脉斑块数差异具有统计学意义 ($P=0.015$) (表 2)。Logistic 回归分析发现性别与斑块数间无相关性, 而年龄及血浆 HCY 与斑块数均呈正相关 (表 3)。采用 Spearman 秩相关分析血浆 HCY 水平与斑块数之间的相关性, 发现两者亦呈正相关 ($R=0.291$, $P=0.004$), 用偏相关分析平衡了年龄这一混杂因素后, 两者之间呈弱相关性 (偏相关系数为 0.133, $P=0.049$)。

表 2 2 组老年患者颈动脉斑块数的比较 [n (%)]

Tab 2 Comparison of the numbers of carotid plaques between the two groups [n (%)]

斑块数	对照组 (N=47)	高 HCY 组 (N=52)	P 值
0	13 (27.7)	6 (11.5)	0.015
1	8 (17.0)	4 (7.7)	
2	10 (21.3)	12 (23.1)	
3	16 (34.0)	30 (57.7)	

表 3 Logistic 回归分析影响颈动脉斑块数的因素

Tab 3 Logistic regression analysis of the factors affecting the number of carotid plaques

因素	β	Wald	OR (95%CI)	P 值
HCY	0.095	2.460	1.100 (0.981 ~ 1.219)	0.044
年龄	0.107	8.638	1.113 (1.042 ~ 1.184)	0.003
性别	0.283	0.243	1.327 (0.202 ~ 2.452)	0.622

2.3 颈动脉斑块性质与血浆 HCY 的关系

软斑块和混合斑块属于不稳定性斑块, 硬斑块属于稳定性斑块。高 HCY 组不稳定性斑块的患者比例 (76.9%, 40/52) 显著高于对照组 (53.2%, 25/47), 两者之间差异有统计学意义 ($P=0.013$)。运用 Logistic 回归分析影响斑块不稳定性的因素时发现, 血浆 HCY 和年龄对其的影响均具有统计学意义, 而性别对斑块不稳定性无显著影响 (表 4)。运用 Spearman 秩相关分析发现, 血浆 HCY 水平与斑块不稳定性之间的相关性有统计学意义 ($R=0.201$, $P=0.046$), 并且在运用偏相关性分析控制年龄的影响后, 其相关性仍具有统计学意义 (偏相关系数为 0.076, $P=0.045$)。

表 4 Logistic 回归分析斑块不稳定性的影响因素

Tab 4 Logistic regression analysis of the factors affecting plaque instability

因素	β	Wald	OR (95%CI)	P 值
HCY	0.046	0.813	1.047 (0.947 ~ 1.147)	0.023
年龄	0.056	4.535	1.058 (1.006 ~ 1.110)	0.033
性别	0.202	0.191	1.224 (0.318 ~ 2.130)	0.662

2.4 颈动脉斑块参数与血浆 HCY 水平的关系

对照组与高 HCY 组的颈动脉斑块厚度间差异有统计学意义 ($P=0.001$), 进一步运用协方差分析校正年龄和性别 2 个主要的混杂因素后, 2 组间斑块厚度差异仍具有统计学意义 ($P=0.005$) (表 5)。且血浆 HCY 水平与斑块厚度之间呈线性正相关性 ($P=0.023$), 相关系数为 0.320 (95% CI 0.005 ~ 0.600); 运用偏相关性分析平衡年龄和性别 2 个因素后, 两者之间的相关性仍具有统计学意义 (偏相关系数为 0.119, $P=0.024$)。

高 HCY 组颈动脉斑块长度和 IMT 均略大于对照组, 但差异均无统计学意义 ($P=0.930$, $P=0.057$); 运用协方差分析校正了年龄和性别因素的影响后, 2 组 IMT 之间差异仍无统计学意义 ($P=0.509$)。

表 5 2 组老年患者颈动脉斑块参数之间的比较

Tab 5 Comparison of carotid artery plaque parameters between the two groups

指标	对照组	高 HCY 组	F 值	P 值	校正 P 值
斑块厚度 /mm	1.41 ± 1.03	2.27 ± 1.52	10.729	0.001	0.005
斑块长度 /mm	6.20 ± 6.90	8.30 ± 5.40	2.878	0.930	—
IMT/mm	0.87 ± 0.19	0.94 ± 0.17	3.719	0.057	0.509

3 讨论

虽然目前关于血浆 HCY 水平与颈动脉粥样硬化斑块数、斑块厚度以及斑块稳定性的研究相对较少, 但是仍有一些研究侧面支持了本研究的结果。例如, Held 等^[7]在研究中发现, 颈动脉斑块钙化分数会随着血浆 HCY 水平升高而增加, 而这一现象即便在多因素分析和控制年龄和性别因素的影响后仍存在, 且具有统计学意义。本研究经回顾性观察发现, 高 HCY 组的颈动脉斑块数、斑块厚度以及斑块不稳定患者比例与对照组间均有显著差异, 即使在平衡了年龄和性别 2 个混杂因素后, 差异仍具有统计学意义。且在平衡年龄这一影响因素后, 血浆 HCY 水平与斑块数、斑块厚度以及斑块不稳定性之间均呈正相关性。

目前, 对于血浆 HCY 水平与颈动脉 IMT 之间的相关性仍有一定的争议。有一些研究表明血浆 HCY 水平与颈动脉 IMT 之间存在一定的相关性。例如, Catena 等^[6]研

究表明高血压患者的血浆 HCY 水平升高与颈动脉 IMT 相关。但是之前的研究是将整个动脉管壁的厚度, 而不是单纯的 IMT 作为研究变量, 这就难以明确血浆 HCY 水平与颈动脉 IMT 之间的确切关系。本研究将颈动脉 IMT 直接作为研究变量后发现, 高 HCY 组的平均颈动脉 IMT 仅略高于对照组, 差异无统计学意义, 而且在运用协方差分析平衡了年龄和性别 2 个因素后, 差异仍无统计学意义。

本研究在一些方面也存在一定局限性。首先, 本研究仅检测了颈总动脉处 IMT 值以及颈动脉的斑块, 未观察其他部位的动脉 IMT 和斑块进展情况; 其次, 本研究样本量有限, 是否掩盖了部分组间的差异, 还有待进一步验

证; 最后, 本研究初步探讨了血浆 HCY 升高与血管粥样硬化的关系, 但是两者之间的作用机制仍不明确, 这也是我们今后关注和研究的方向。

血浆高 HCY 是导致动脉粥样硬化的一个重要危险因素。但与先前的观念有所不同的是, 就本研究结果来看, 血浆高 HCY 与颈动脉 IMT 之间相关性仍缺乏足够的证据, 但是其与颈动脉粥样硬化斑块数、斑块厚度以及斑块稳定性之间则存在相关性。因此, 推测血浆高 HCY 可能更多是影响颈动脉粥样硬化的晚期进展过程 (颈动脉斑块形成过程), 而其对动脉粥样硬化的早期进展 (颈动脉 IMT 增厚过程) 的影响尚缺乏足够多的证据支持。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis[J]. Am J Pathol, 1969, 56(1): 111-128.
- [2] 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): 1049-1057.
- [3] Jung JM, Kwon DY, Han C, et al. Increased carotid intima-media thickness and plasma homocysteine levels predict cardiovascular and all-cause death: a population-based cohort study[J]. Eur Neurol, 2013, 70(1-2): 1-5.
- [4] Wu W, Guan Y, Xu K, et al. Plasma homocysteine levels predict the risk of acute cerebral infarction in patients with carotid artery lesions[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(4): 2510-2517.
- [5] Polak JF, Szklo M, Kronmal RA, et al. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. J Am Heart Assoc, 2013, 2(2): e000087.
- [6] Catena C, Colussi G, Url-Michitsch M, et al. Subclinical carotid artery disease and plasma homocysteine levels in patients with hypertension[J]. J Am Soc Hypertens, 2015, 9(3): 167-175.
- [7] Held C, Sumner G, Sheridan P, et al. Correlations between plasma homocysteine and folate concentrations and carotid atherosclerosis in high-risk individuals: baseline data from the Homocysteine and Atherosclerosis Reduction Trial (HART)[J]. Vasc Med, 2008, 13(4): 245-253.
- [8] 李理, 汤哲, 孙菲, 等. 北京老年人高同型半胱氨酸血症的危险因素分析[J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35(11): 1236-1240.
- [9] 郭艳. 血浆同型半胱氨酸和 C 反应蛋白联合检测在颈动脉粥样硬化诊断中的应用[J]. 中国当代医药, 2017, 24(30): 145-147.
- [10] 裴颖, 冯新恒, 陈宝霞, 等. 老年人血浆同型半胱氨酸水平和颈动脉粥样硬化关系的研究[J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2017, 9(9): 96-100.

[收稿日期] 2018-04-24

[本文编辑] 瞿麟平

