

# 外周血同型半胱氨酸和游离脂肪酸水平与冠心病的关系

章火祥<sup>1</sup>, 沈月爽<sup>1</sup>, 陈建明<sup>2</sup>, 于小妹<sup>1</sup>

(浙江医院 1. 检验科, 2. 心内科, 浙江省杭州市 310013)

[关键词] 冠心病; 同型半胱氨酸; 脂肪酸; 非脂化

[摘要] **目的** 观察冠心病(CHD)患者同型半胱氨酸(Hcy)和游离脂肪酸(NEFA)含量变化并探讨其与CHD不同类型及严重程度分级(NYHA分级)的关系,为动脉粥样硬化发病机制的阐明提供依据。**方法** 选择经冠状动脉造影确诊的CHD患者451例,其中稳定型心绞痛(SAP)267例,不稳定型心绞痛(UAP)55例,急性心肌梗死(AMI)129例,及健康对照者103例,用全自动生化分析仪测定其血清Hcy和NEFA含量,并按NYHA分级进行对比分析。**结果** SAP组、UAP组、AMI组血清Hcy含量分别为 $16.7 \pm 10.4 \mu\text{mol/L}$ ,  $16.8 \pm 5.8 \mu\text{mol/L}$ 和 $19.8 \pm 11.1 \mu\text{mol/L}$ ,均显著高于健康对照组( $13.6 \pm 9.2 \mu\text{mol/L}$ ),差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且AMI组血清Hcy含量亦均显著高于SAP和UAP组,差异亦有统计学意义( $P < 0.05$ );而血清NEFA含量UAP组为 $513.5 \pm 232.6 \text{ mEq/L}$ ,AMI组为 $774.7 \pm 415.3 \text{ mEq/L}$ ,也均显著高于健康对照组( $353.5 \pm 142.1 \text{ mEq/L}$ ),差异也有统计学意义( $P < 0.05$ ),但SAP组血清NEFA含量为 $332.7 \pm 137.9 \text{ mEq/L}$ ,与健康对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。且随着NYHA分级的升高,血清Hcy含量随心功能障碍程度加重而渐增,组间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),而血清NEFA含量无此变化,只有当NYHA分级IV级时才有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** CHD患者体内存在含硫氨基酸和脂类代谢紊乱。含硫氨基酸和脂类代谢紊乱可能在CHD的发生发展中起一定的作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## The Relationship Between Blood Homocysteine, Nonesterified Fatty Acid Levels and Coronary Heart Disease

ZHANG Huo-Xiang, SHEN Yue-Shuang, CHEN Jian-Ming, and YU Xiao-Mei

(Department of Clinical Laboratory, Zhejiang Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310013, China)

[KEY WORDS] Coronary Heart Disease; Homocysteine; Fatty Acid; Nonesterified

[ABSTRACT] **Aim** To investigate serum levels of homocysteine(Hcy) and nonesterified fatty acid (NEFA) in patients with coronary heart disease (CHD) and relationship between homocysteine, nonesterified fatty acid levels and cardiac severity. **Methods** A case-control study was conducted in 451 CHD patients diagnosed by clinics. They were divided into three groups: stable angina pectoris(SAP) group( $n=267$ ), unstable angina pectoris(UAP) group( $n=55$ ) and acute myocardial infarction(AMI) group( $n=129$ ). All patients and 103 healthy controls were measured the serum Hcy and NEFA concentrations by automatic biochemical analyzer. Furthermore, their changes were analysed based on CHD severity (NYHA I-IV function classification). The two-sample u-test or t-test was used for statistical test, The P value less than 0.05 was considered statistically significant. **Results** The serum levels of Hcy were  $16.7 \pm 10.4$ ,  $16.8 \pm 5.8$  and  $19.8 \pm 11.1 \mu\text{mol/L}$  in SAP, UAP and AMI groups, which were all significantly higher than healthy controls( $13.6 \pm 9.2 \mu\text{mol/L}$ )( $P < 0.05$ ), the serum levels of Hcy in AMI group was also significantly higher than both SAP group and UAP group( $P < 0.05$ ). The concentrations of NEFA were  $513.5 \pm 232.6 \text{ mEq/L}$  and  $774.7 \pm 415.3 \text{ mEq/L}$  in UAP group and AMI group, which were also significantly higher than healthy controls( $353.5 \pm 142.1 \text{ mEq/L}$ )( $P < 0.05$ ), while its serum levels of NEFA in SAP group was  $332.7 \pm 137.9 \text{ mEq/L}$ , which was not significantly higher than that in healthy controls( $P > 0.05$ ). Furthermore, statistical test showed that the concentrations of Hcy was increased along with increment of CHD severity (NYHA cardiac functional classification)( $P < 0.05$ ), while the levels of NEFA didn't change compared with it, which occurred only on NYHA IV classification ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** There are sulfurated amino

[收稿日期] 2013-09-13

[作者简介] 章火祥,医学硕士,副主任检验师,主要研究方向为临床医学检验,E-mail为jyyxzhx@163.com.cn。沈月爽,主管检验师,主要研究方向为临床医学检验。陈建明,硕士,主任医师,主要研究方向为临床心内科。

acid and fat metabolic disorders in CHD patients. Sulfurated amino acid and fat metabolic disorders may play a certain role in the occurrence and development of CHD

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 是危害人类生命健康的最严重疾病之一, 近年来在我国有呈逐年上升之势, 已跃居导致人口死亡的主要原因。冠状动脉粥样硬化是其病理基础, 而其发病机制尚未完全明了。同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 是含硫氨基酸甲硫氨基代谢的中间产物, 可反映体内含硫氨基酸代谢紊乱。而血脂和游离脂肪酸 (non-esterified fatty acid, NEFA) 检测则能反映体内是否存在脂类代谢紊乱。两者均反映冠心病患者体内是否存在代谢紊乱。有研究表明<sup>[1-4]</sup>, 血脂异常, 包括 NEFA 水平的异常, 与冠状动脉粥样硬化的发生和发展密切相关, 而 Hcy 对心脑血管疾病患者血管硬化的影响也备受关注<sup>[5-7]</sup>。但迄今为止, 国内外尚少见较大样本量 CHD 患者 Hcy 和 NEFA 水平与 CHD 不同类型尤其是与 NYHA 分级关系的研究报道。有文献报道<sup>[8]</sup>, Hcy 上升可能在血脂代谢紊乱基础上发生。因此, 我们选择了不同类型 CHD 患者 Hcy 和 NEFA 水平作为研究对象, 现报告如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

随机选择 2010 年 3 月至 2013 年 1 月入住浙江医院, 并经冠状动脉造影确诊的 451 例 CHD 患者, 其中稳定型心绞痛 (stable angina pectoris, SAP) 267 例, 不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 55 例, 急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 129 例。CHD 分型是基于 1979 年国际心脏病学会及世界卫生组织缺血性心肌病的诊断和命名标准, 按冠状动脉造影结果和临床表现确定, AMI 是根据中华医学会心血管病学分会指南<sup>[9,10]</sup> 来确诊。其中男 332 例, 女 119 例, 年龄 39~95 岁, 平均年龄  $71 \pm 11$  岁。全部患者除外风湿性心脏病、扩张型心肌病、肿瘤等疾病及严重的肝肾功能异常。另

表 1. 研究对象的临床特征 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1. The clinical data of subjects

分组	n	年龄(岁)	男/女(例)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
健康对照组	103	67 ± 11	70/33	4.8 ± 0.9	1.2 ± 0.7	22.9 ± 1.9	117.3 ± 16.7	77.2 ± 5.9
CHD 组	451	74 ± 11	332/119	4.8 ± 1.0	1.5 ± 0.9 <sup>a</sup>	25.3 ± 3.2 <sup>a</sup>	127.5 ± 17.3 <sup>a</sup>	77.4 ± 10.2
SAP 组	267	82 ± 10	180/87	4.7 ± 1.1	1.3 ± 1.0	25.9 ± 3.7 <sup>a</sup>	131.2 ± 17.7 <sup>a</sup>	78.8 ± 9.3
UAP 组	55	65 ± 10	47/8	4.8 ± 1.0	1.6 ± 0.9 <sup>a</sup>	25.8 ± 3.2 <sup>a</sup>	130.7 ± 17.2 <sup>a</sup>	78.7 ± 11.2
AMI 组	129	66 ± 13	105/24	4.8 ± 1.0	1.5 ± 0.8 <sup>a</sup>	25.9 ± 2.9 <sup>a</sup>	120.5 ± 110.8 <sup>abc</sup>	73.9 ± 10.3

a 为  $P < 0.05$ , 与健康对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与 SAP 组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与 UAP 组比较。

选择我院体检正常人 103 例, 男 70 例, 女 33 例, 年龄 45~87 岁, 平均年龄  $67 \pm 11$  岁, 作为健康对照组。

### 1.2 血液检查

CHD 患者均在胸痛发作后 48 h 内与健康对照组一样于清晨空腹采静脉血, 2 h 内离心 (3 kr/min, 10 min) 分离血清。血清 Hcy 用四川新成生物科技公司生产的循环酶法试剂, 血清 NEFA 用日本生化试剂株式会社提供的酶法试剂, 在 OLYMPUS 2700U 全自动生化分析仪上检测, 严格按操作说明书操作, 批内变异系数 (CV)  $< 5\%$ , 批间变异系数 (CV)  $< 10\%$ , 并同时做好校准和质量控制。

### 1.3 美国纽约心脏病协会 (NYHA) 心功能分级

患者入院后由临床医生详细记录年龄、性别、一般状况、冠心病、心力衰竭、糖尿病、心律失常等病史, 进行全面体格检查, 详细记录体征。按 NYHA 心功能分级标准对患者进行心功能分级。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析。血清 Hcy 和 NEFA 水平均为近似正态分布数据, 以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间差异性比较用两样本均数比较的  $t$  检验进行统计学分析, 多组间比较采用完全随机设计计量资料的方差分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 研究对象的临床特征

CHD 患者组甘油三酯 (TG) 水平与健康对照组比较除 SAP 组外差异均有显著性; 而 BMI 和收缩压 CHD 患者各组与健康对照组比较差异亦有显著性。但总胆固醇 (TC) 和舒张压与健康对照组比较差异均无显著性 (表 1)。

## 2.2 冠心病组和健康对照组血清 Hcy 和 NEFA 水平比较

血清 Hcy 值 CHD 各组与健康对照组比较,差异均有统计学意义( $P$  均  $<0.05$ );AMI 组血清 Hcy 含量亦均显著高于 SAP 和 UAP 组,差异亦有统计学意义( $P$  均  $<0.05$ )。而血清 NEFA 水平 CHD 各组与健康对照组比较,除 SAP 组外,其余各组与健康对照组比较,差异亦均有统计学意义( $P$  均  $<0.05$ );而 SAP 组血清 NEFA 含量与健康对照组比较,差异无统计学意义( $P >0.05$ ;表 2)。

表 2. 冠心病各组和健康对照组血清 Hcy 和 NEFA 水平比较

Table 2. The comparison of serum Hcy and NEFA levels in three CHD groups and healthy controls

分 组	<i>n</i>	Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )	NEFA(mEq/L)
健康对照组	103	13.6 $\pm$ 9.2	353.5 $\pm$ 142.1
SAP 组	267	16.7 $\pm$ 10.4 <sup>a</sup>	332.7 $\pm$ 137.9
UAP 组	55	16.8 $\pm$ 5.8 <sup>a</sup>	513.5 $\pm$ 232.6 <sup>ab</sup>
AMI 组	129	19.8 $\pm$ 11.1 <sup>abc</sup>	774.7 $\pm$ 415.3 <sup>abc</sup>

a 为  $P <0.05$ ,与健康对照组比较;b 为  $P <0.05$ ,与 SAP 组比较;c 为  $P <0.05$ ,与 UAP 组比较。

## 2.3 不同 NYHA 分级 CHD 患者血清 Hcy 和 NEFA 水平比较

CHD 患者血清 Hcy 水平随心功能障碍程度的加重而增加,组间差异均有统计学意义( $P$  均  $<0.05$ ),而血清 NEFA 含量无此变化,只有当 NYHA 心功能分级 IV 级时才有统计学意义( $P <0.05$ ;表 3)。

表 3. 不同 NYHA 分级冠心病患者血清 Hcy 和 NEFA 水平比较

Table 3. The comparison of serum Hcy and NEFA levels in CHD patients with different NYHA cardiac severity

分 组	<i>n</i>	Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )	NEFA(mEq/L)
健康对照组	103	13.6 $\pm$ 9.2	353.5 $\pm$ 142.1
CHD 组			
NYHA I 级	153	14.0 $\pm$ 6.8	327.4 $\pm$ 141.8
NYHA II 级	89	16.7 $\pm$ 8.1 <sup>ab</sup>	345.1 $\pm$ 158.5
NYHA III 级	40	20.7 $\pm$ 14.6 <sup>abc</sup>	361.1 $\pm$ 134.2
NYHA IV 级	40	27.4 $\pm$ 11.3 <sup>abcd</sup>	411.3 $\pm$ 188.9 <sup>abc</sup>

a 为  $P <0.05$ ,与健康对照组比较;b 为  $P <0.05$ ,与 NYHA I 级比较;c 为  $P <0.05$ ,与 NYHA II 级比较;d 为  $P <0.01$ ,与 NYHA III 级比较。

## 3 讨 论

随着冠心病(CHD)发病机制研究的深入,CHD 与脂蛋白和脂类代谢紊乱的关系日益引起人们的关注。越来越多的证据表明,含硫氨基酸和脂类代谢紊乱在 CHD 的发生发展中起着重要作用<sup>[1-7,11]</sup>。Hcy 是含硫氨基酸甲硫氨基代谢的中间产物,可反映体内含硫氨基酸代谢紊乱。而血脂和 NEFA 检测能反映体内是否存在脂类代谢紊乱。本研究旨在以较大样本量进一步观察不同类型 CHD 患者其血清 Hcy 和 NEFA 水平是否有差异,并探讨血清 Hcy 和 NEFA 水平是否与 CHD 心功能 NYHA 分级有关,为动脉粥样硬化发病机制的阐明提供依据。

大量前瞻性临床研究已表明,血液中 Hcy 增加与心血管疾病,尤其是 CHD 发病危险度密切相关<sup>[6,7,12,13]</sup>。血液中 Hcy 增加时,心血管疾病的危险性也开始增加,可能与以下因素有关<sup>[8]</sup>。(1)同型半胱氨酸内酯化合物形成。因为血液中 Hcy 增加时,可以自发形成巯基内酯化合物,可与反式视黄酸共同引起血小板的凝集;并可引起血栓素 TXB<sub>2</sub> 及 PGF<sub>1</sub> $\alpha$  的形成,促进血凝块的形成,引起临床上常见的梗塞性疾病;此外还可与 LDL 形成复合体,被巨噬细胞吞噬,转变为泡沫细胞,堆积在动脉内形成动脉粥样硬化斑块。(2)同型半胱氨酸自发氧化。自发氧化形成超氧化物和过氧化氢,因而导致内皮细胞损伤和 LDL 的氧化,并可造成血管平滑肌持续性地收缩,引起缺氧,加速动脉粥样硬化。本研究通过对较大样本量 CHD 患者 Hcy 水平与 CHD 不同类型尤其是与心功能分级之间关系的研究,结果表明:CHD 患者各组(SAP, UAP, AMI 组)血清 Hcy 含量均显著高于健康对照组,差异有统计学意义,且 AMI 组血清 Hcy 含量亦显著高于 SAP 和 UAP 组,差异亦有统计学意义。而且随着 NYHA 心功能分级的升高,血清 Hcy 含量随心功能障碍程度加重而渐增,组间差异均有统计学意义。这些研究不仅与 Sun 等<sup>[14]</sup>的研究结果相一致,而且与近期 Veeranna 等<sup>[15]</sup>文献报道的结果相一致。这表明 Hcy 水平不仅与 CHD 发病过程直接相关,而且随心功能障碍程度加重而渐增,其含量的升高可能意味着病情加重。因此,监测 CHD 患者 Hcy 水平动态变化有利于观察 CHD 患者病情演变过程,同时为 CHD 的治疗及预后的判断提供一定的帮助。由于维生素 B12 和叶酸是含硫氨基酸代谢中的必须维生素,因此推测服用维生素 B12 和叶酸以纠正含硫氨基酸

代谢紊乱,可能阻止 CHD 的发生和发展。

血清中脂类包括甘油三酯,胆固醇,NEFA 等,由于不溶于水或微溶于水,均以脂蛋白形式存在。血脂测定可及时地反映体内脂类代谢状况。有研究表明,血脂异常,包括 NEFA 水平的异常,与冠状动脉粥样硬化的发生和发展密切相关<sup>[14,16-17]</sup>。本研究结果表明:血清 NEFA 和 TG 水平 CHD 各组与健康对照组比较,除 SAP 组外,其余各组与健康对照组比较,差异亦均有统计学意义;而 SAP 组血清 NEFA 和 TG 含量与健康对照组比较,差异无统计学意义。表明中重度 CHD 患者体内确实存在着脂类代谢紊乱。而且随着 CHD 心功能障碍程度的加重,血清 NEFA 含量亦无变化,只有当 NYHA 心功能分级Ⅳ级时才有统计学意义。因此推测在 CHD 的发生和发展过程中,脂类代谢紊乱的出现可能要晚于含硫氨基酸代谢紊乱,但 CHD 患者体内仍存在着脂类代谢紊乱。用调血脂药物纠正脂类代谢紊乱,可能阻止 CHD 的发生和发展,特别是能阻止 CHD 向 AMI 和 NYHA 心功能Ⅳ级的方向发展。表 3 中 NYHA Ⅲ,Ⅳ级 Hcy 浓度值离散程度过大,标准差过大。分析原因,可能为中重度 CHD 患者例数太少所致,有待增加样本量作进一步观察。

综上所述,CHD 患者体内存在含硫氨基酸和脂类代谢紊乱。在 CHD 的发生发展诊断中,血清 Hcy 可能较血清 NEFA 更有价值。含硫氨基酸和脂类代谢紊乱可能在 CHD 的发生发展中起一定的作用。随着全自动分析仪的普遍应用和检测试剂的标准化,Hcy 和 NEFA 水平的检测将为临床提供更为精确的数据。在常规心肌酶、心肌肌钙蛋白和血脂测定中加测 Hcy 和 NEFA 水平,将为大量前瞻性临床研究更进一步明确健康人群和有心血管疾病的人群提供实用的诊断工具,降低 CHD 的发病率和死亡率。

#### [参考文献]

- [1] Pitt B, Loscalzo J, Ycas J, et al. Lipid levels after acute coronary syndromes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(15): 1 440-445.
- [2] Phee Y, Paik MT, Kim KR, et al. Plasma free fatty acid level patterns according to cardiovascular risk status in postmenopausal

- women [J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 392(1-2): 11-16.
- [3] 林旻洁, 赵水平. 甘油三酯与冠心病发病关系及机制的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(12): 1 043-046.
- [4] 刘扬, 李招兵. 冠心病患者血清 P 选择素水平与血脂、血糖相关性分析 [J]. *中南医学科学杂志*, 2011, 39(4): 441-443.
- [5] Myles PS, Chan MT, Kaye, et al. Effect of nitrous oxide anesthesia on plasma homocysteine and endothelial function [J]. *Anesthesiology*, 2008, 109(4): 657-663.
- [6] 张妍, 孟英杰, 李永军, 等. 血清铁蛋白、同型半胱氨酸及血浆氧化型低密度脂蛋白与冠状动脉病变程度的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(6): 533-535.
- [7] 陈光耀, 谭华清. 高同型半胱氨酸血症与冠心病的相关性 [J]. *中南医学科学杂志*, 2013, 41(6): 605-609.
- [8] 周新, 涂植光. 临床生物化学和生物化学检验 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005;58-64.
- [9] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38: 675-690.
- [10] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死诊断与治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35: 295-304.
- [11] Canoy D. Coronary heart disease and body fat distribution [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2010, 12(2): 125-133.
- [12] Maldonado C, Soni CV, Todnem ND, et al. Hyperhomocysteinemia and sudden cardiac death: potential arrhythmogenic mechanisms [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2010, 8(1): 64-74.
- [13] Liao D, Yang X, Wang H, et al. Hyperhomocysteinemia and high-density lipoprotein metabolism in cardiovascular disease [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2007, 45(12): 1 652-659.
- [14] Sun Y, Chien KL, Hsu HC, et al. Use of serum homocysteine to predict stroke, coronary heart disease and death in ethnic Chinese 12-year prospective cohort study [J]. *Circ J*, 2009, 73(8): 1 423-430.
- [15] Veeranna V, Zalawadiya SK, Niraj A, et al. Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(10): 1 025-033.
- [16] Hall WL. Dietary saturated and unsaturated fats as determinants of blood pressure and vascular function [J]. *Nutr Res Rev*, 2009, 22(1): 18-38.
- [17] Monti LD, Lucotti PC, Setola E, et al. Effects of chronic elevation of atrial natriure peptide and free fatty acid levels in the induction of type 2 diabetes mellitus and insulin resistance in patients with mitral valve disease [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2012, 22(1): 58-65.

(此文编辑 李小玲)