

# 同型半胱氨酸联合踝臂指数及 C 反应蛋白在下肢外周动脉疾病患者中的临床意义

赵季红, 梁国庆, 周邠玮, 姜铁民

(武警医学院附属医院心内科, 天津市 300162)

[关键词] 同型半胱氨酸; C 反应蛋白; 踝臂指数; 下肢外周动脉疾病

[摘要] 目的 探讨血浆同型半胱氨酸联合踝臂指数及 C 反应蛋白对评估下肢外周动脉疾病病变程度的临床应用价值。方法 测定经选择性下肢动脉造影证实为下肢外周动脉疾病(PAD)患者( $n=86$ )及正常对照组( $n=80$ )的血浆同型半胱氨酸(Hcy)、C 反应蛋白(CRP)浓度及踝臂指数(ABI),分析 Hcy、CRP 及 ABI 与下肢动脉病变之间的关系。结果 PAD 组血浆 Hcy 及 CRP 均明显高于正常对照组( $P<0.05$  和  $P<0.01$ ),ABI 明显低于正常对照组( $P<0.01$ )。PAD 组中多支病变组血浆 Hcy 及 CRP 均高于单支病变组( $P<0.01$  和  $P<0.05$ ),ABI 低于单支病变组( $P<0.01$ )。结论 血浆 Hcy、CRP 及 ABI 水平与下肢动脉病变程度相关,对临床病情的评估具有重要指导价值。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## The Clinical Significance of Homocysteine Combined with Ankle Brachial Index and C-Reactive Protein in Patients with Peripheral Arterial Disease

ZHAO Ji-Hong, LIANG Guo-Qing, ZHOU Bing-Wei, and JIANG Tie-Min

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Medical College of Chinese People's Armed Police, Tianjin 300162, China)

[KEY WORDS] Homocysteine; C-Reactive Protein; Ankle Brachial Index; Peripheral Arterial Disease

[ABSTRACT] **Aim** To discuss the clinical significance of the plasma levels of homocysteine (Hcy) and C-reactive protein (CRP) combined with ankle brachial index (ABI) to the assessment of the severity of peripheral artery lesions in patients with peripheral arterial disease (PAD). **Methods** The plasma levels of Hcy and CRP combined with ABI were test in patients ( $n=86$ ) with PAD confirmed by selective peripheral angiography, and in the normal control group ( $n=80$ ). Relationship between the severity of peripheral artery lesions with the plasma levels of Hcy and CRP combined with ABI was analysed. **Results** Compared with the normal control group, the plasma levels of Hcy and CRP in PAD group were significantly higher than those of the normal control group ( $P<0.05$  and  $P<0.01$ ), and ABI was significantly lower ( $P<0.01$ ). In PAD group, the plasma levels of Hcy and CRP in multi-vessel disease sub-group were significantly higher than in single-vessel disease sub-group ( $P<0.01$  and  $P<0.05$ ), and ABI was significantly lower ( $P<0.01$ ). **Conclusions** The plasma levels of Hcy and CRP combined with ABI are related to the severity of peripheral artery lesions, which has the important guiding value to evaluate the clinical condition.

下肢外周动脉疾病(peripheral arterial disease, PAD)是系统动脉粥样硬化的一种表现。研究证实,在 PAD 的发病机制中炎症反应起着非常重要的作用,是血管内皮损伤的主要原因<sup>[1]</sup>。近年来,众多的研究发现血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)的水平与动脉粥样硬化密切相关<sup>[2]</sup>,Hcy 和炎症反应的标志物 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)在

临床诊断中越来越被重视。踝臂指数(ankle brachial index, ABI)是诊断下肢 PAD、筛查动脉闭塞疾病的一种有效、无创手段<sup>[3]</sup>,测量 ABI 的目的是评估下肢动脉血管的开放情况。本研究旨在通过检测 PAD 患者血浆 Hcy 及 CRP 水平,并结合 ABI 及选择性下肢动脉造影结果进行分析,旨在探讨 Hcy、CRP 联合 ABI,在评估 PAD 患者病变程度方面的作用。

[收稿日期] 2011-11-15

[作者简介] 赵季红,主任医师,教授,研究方向为心血管病发病机制与临床,E-mail 为 zjhjw@126.com。通讯作者姜铁民,主任医师,教授,研究方向为心血管病发病机制与介入治疗,E-mail 为 jtm@126.com。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

2010年1月~2011年9月在我院住院患者166例,年龄45~78岁,平均 $52.28 \pm 1.62$ 岁,其中男96例,女70例。根据选择性下肢动脉造影结果,分为正常对照组和PAD组。所有患者均排除严重肝、肾、甲状腺疾病和肿瘤、血液疾病、消化系统及营养不良性疾病。两组一般情况差异无显著性(表1)。

表1. 两组患者的一般情况( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1. Basic situation

一般资料	正常对照组 ( $n=80$ )	PAD组 ( $n=86$ )
男/女(例)	46/34	50/36
年龄(岁)	$52.13 \pm 1.39$	$52.19 \pm 1.46$
高血压	57.23%	56.25%
糖尿病	30.11%	31.25%
总胆固醇(mmol/L)	$5.34 \pm 1.07$	$5.35 \pm 1.16$
甘油三酯(mmol/L)	$1.52 \pm 0.46$	$1.61 \pm 0.65$
低密度脂蛋白(mmol/L)	$3.25 \pm 0.86$	$3.26 \pm 1.02$
高密度脂蛋白(mmol/L)	$0.93 \pm 0.18$	$0.91 \pm 0.21$
收缩压(mmHg)	$142 \pm 8$	$145 \pm 6$
舒张压(mmHg)	$92 \pm 6$	$95 \pm 5$
服用阿司匹林	100%	100%
服用他汀类药物	90.0%	93.0%

### 1.2 血浆同型半胱氨酸水平的测定

患者入院后取清晨空腹静脉血2 mL,采用日立7180全自动生化分析仪定量测定Hcy浓度,其标准正常值为 $<15 \mu\text{mol/L}$ 。

### 1.3 高敏C反应蛋白浓度测定

取患者清晨空腹静脉血2 mL,采用Behring Nephelometer 100生化分析仪(德林公司),胶乳增强免疫比浊法测定高敏C反应蛋白(high sensitivity C-reaction protein, hs-CRP),hs-CRP正常值 $<3 \text{ mg/L}$ 。

### 1.4 踝臂指数测量

采用VP-1000全自动动脉硬化测定仪测定双侧ABI。受检者取去枕仰卧位,双手手心向上置于身体两侧,静息15 min,将四肢血压袖带缚于上臂及下肢踝部,上臂袖带气囊标志对准肱动脉,袖带下缘距肘窝横纹2~3 cm,下肢袖带气囊标志位于下肢内侧,袖带下缘距内踝1~2 cm;心音采集装置放于受检者胸骨左缘第4肋间,左右腕部夹好心电采集装置。对每位受检者均重复测量2次,取第2次数据为最后结果。且取左右两侧ABI的低值作为该患者ABI进行统计学分析。ABI的标准根据美国心

脏协会(AHA)1993年制定的外周血管疾病诊疗指南, $0.9 < \text{ABI} < 1.3$ 为正常; $\text{ABI} \leq 0.9$ ,有动脉阻塞的可能性; $\text{ABI} \leq 0.8$ ,动脉阻塞的可能性极高; $0.5 \leq \text{ABI} < 0.8$ ,至少有一处动脉阻塞; $\text{ABI} < 0.5$ ,有多处动脉阻塞存在; $\text{ABI} \geq 1.3$ ,血管有疑似钙化。

### 1.5 下肢动脉造影检查及介入治疗

使用Phillips公司CV数字血管减影机及西门子公司AXIOM AR TISDFC数字血管减影机,按Judkins技术行股动脉穿刺,送入6F导管分别行下肢外周动脉不同体位造影。造影结果由心内科心导管专业医师操作,固定由2名心内科及1名放射科医生共同评价治疗结果。根据累及下肢动脉支数分为单支病变和多支病变。

### 1.6 统计学处理

所有数据经SPSS13.0统计软件处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 $t$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PAD组与正常对照组Hcy和CRP水平及ABI

PAD组血浆Hcy和CRP的水平均高于正常对照组,但CRP水平升高更显著( $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ );ABI在PAD组明显低于正常对照组( $P < 0.01$ ;表2)。

表2. 两组患者血浆Hcy和CRP水平及ABI( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2. The plasma levels of Hcy and CRP combined with ABI in two groups

分组	$n$	Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )	CRP(mg/L)	ABI
正常对照组	80	$13.02 \pm 1.03$	$2.06 \pm 0.11$	$1.02 \pm 0.03$
PAD组	86	$18.06 \pm 1.68^a$	$6.49 \pm 0.36^b$	$0.66 \pm 0.05^b$

a为 $P < 0.05$ ,b为 $P < 0.01$ ,与正常对照组比较。

### 2.2 不同病变程度组Hcy和CRP水平及ABI

根据选择性下肢血管造影结果,将PAD患者分为单支病变组和多支病变组,结果表明多支病变组血浆Hcy和CRP水平均增高( $P < 0.01$ 和 $P < 0.05$ ),但ABI降低( $P < 0.01$ ;表3)。

表3. 不同病变程度组Hcy、CRP及ABI结果( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3. The plasma levels of Hcy and CRP combined with ABI in different lesion group

分组	$n$	Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )	CRP(mg/L)	ABI
单支病变组	41	$16.65 \pm 0.12$	$6.12 \pm 0.11$	$0.78 \pm 0.01$
多支病变组	45	$23.73 \pm 1.08^b$	$7.58 \pm 0.79^a$	$0.39 \pm 0.16^b$

a为 $P < 0.05$ ,b为 $P < 0.01$ ,与单支病变组比较。

### 3 讨论

近年来,我国 PAD 的发病率逐年上升,已成为严重威胁人类健康的主要疾病,其发病机制主要为动脉粥样硬化,而传统的危险因素如高血压、高脂血症、糖尿病等,不能完全解释全部动脉硬化的发生。随后的许多研究表明,动脉硬化是一种慢性炎症性疾病,炎症在动脉硬化的发生发展过程中起着重要的作用。在众多的炎性指标中,CRP 敏感性高,简便易测,已在临床广泛应用。90 年代以来,在动脉硬化机制的研究中,大量的循证医学提出血浆 Hcy 的水平升高与动脉硬化具有相关性,可将 Hcy 水平升高视为动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、脑卒中和深静脉血栓症发生发展的独立危险因素<sup>[4,5]</sup>。

血浆 Hcy 是体内蛋氨酸的代谢产物。1969 年,McCully 以 Hcy 的病例研究为基础,发现高 Hcy 和胱硫醚尿症患者早期即可发生全身动脉硬化和血栓形成<sup>[6]</sup>,随后,他又通过动物模型证实高 Hcy 可导致血管内皮毒性和血管损害。自 1980 年至今,国内外学者围绕这一问题开展了大量的研究,有学者认为 Hcy 与传统的危险因素无明显相关性,如年龄、是否吸烟、血脂(TG、TC、HDL、LDL、脂蛋白 a)及血糖水平等<sup>[7]</sup>,结果显示高 Hcy 是动脉粥样硬化新的独立危险因素,并成为研究动脉硬化病因及预防的新热点。研究发现高 Hcy 通过氧化应激反应,导致内皮细胞和内质网损伤,破坏机体凝血和纤溶之间的平衡,使机体处于血栓前状态,引起血管平滑肌细胞的增殖和胶原合成,产生细胞毒性和基因毒性作用,从而加速动脉粥样硬化的进程<sup>[8-10]</sup>。众多国内外研究表明,高 Hcy 与血管狭窄程度及数目呈正相关,Hcy 越高,血管病变程度越重,血管病变 2 处以上患者 Hcy 水平显著高于 1 处或没有狭窄者<sup>[11]</sup>。本研究中,PAD 患者多支病变组 Hcy 水平显著高于单支病变组。

目前对于 PAD 的治疗主要采用一级预防(降低危险因素、改变生活方式)和二级预防(药物治疗、控制病程进展)相结合的策略<sup>[12]</sup>。ABI 测量是筛查 PAD 的一种准确、无创的手段。ABI $\leq$ 0.9 已被确定为 PAD 的诊断标准,对于经选择性下肢动脉造影显示的中度至闭塞性外周动脉血管疾病,这一标准的敏感性为 97%,特异性为 100%<sup>[13]</sup>。

本研究中经造影证实 PAD 组患者血浆 Hcy、CRP 均高于正常对照组,而 ABI 低于正常对照组,而 CRP 水平差异更为显著,可能与其对炎症的反应更敏感相关,表明炎症损伤下肢血管内皮,导致血

管狭窄,远端血流灌注减少。在 PAD 组中,多支病变组与单支病变组相比,Hcy 及 ABI 差异有显著性,两指标在动脉硬化加重的进程中更加突出,显示严重的、多处的外周动脉病变,导致狭窄远端灌注明显降低,缺血缺氧加重,下肢动脉硬化加重。由此可见,血浆 Hcy、CRP 水平及 ABI 与下肢动脉病变程度相关,对临床病情的评估具有重要指导价值。

近年来,血浆 Hcy 的临床研究取得了一定的经验,但其与 PAD 斑块更深刻机制尚需进一步研究;本研究结果表明 Hcy 联合 ABI 及 CRP 对于 PAD 患者来说是可靠、无创、简便的检测指标,对下肢外周动脉疾病的临床诊治具有指导作用。

#### [参考文献]

- [1] Victor A, Michael H, Julie O, et al. Risk factors for progression of peripheral arterial disease in large and small vessels[J]. *Circulation*, 2006, 113(4): 2 623-629.
- [2] McCully KS. Hyperhomocysteinemia and arteriosclerosis: historical perspectives[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2005, 43(10): 980-986.
- [3] 胡大一. 重视踝臂指数,关注下肢外周动脉病[J]. *中国医药导刊*, 2005, 7(1): 29.
- [4] Sen U, Mishra PK, Tyagi N, et al. Homocysteine to hydrogen sulfide or hypertension[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2010, 57(2-3): 49-58.
- [5] Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guideline for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2011, 42(2): 517-584.
- [6] McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia; implications for the pathogenesis of arteriosclerosis[J]. *Am J Pathol*, 1969, 56(1): 111-128.
- [7] 钟白云,李腊秀,廖经忠,等. 同型半胱氨酸与冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关性研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2010, 20(12): 1 802-805.
- [8] Jakubowski H. The pathophysiological hypothesis of homocysteine thiolactone-mediated vascular disease[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2008, 59(Suppl 9): 155-167.
- [9] Jacob T, Hingorani A, Ascher E Hingorani, et al. Evidence for telomerase activation in VSMCs exposed to hyperglycemic and hyperhomocysteinemic conditions[J]. *Angiology*, 2009, 60(5): 562-568.
- [10] Jiang C, Zhang H, Zhang W, et al. Homocysteine promotes vascular smooth muscle cell migration by induction of the adipokine resistin[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009, 297(6): C1 466-C476.
- [11] 林小慧. 脑动脉狭窄患者血浆 Hcy、LP(a)、CRP 和 FIB 水平变化及意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2010, 20(24): 3 741-743.
- [12] Heather L, Gornik J, Joshua A. Peripheral Arterial Disease (PAD)[J]. *Circulation*, 2005, 111(5): e169-e172.
- [13] Guo X, Li J, Pang W, et al. Sensitivity and specificity of ankle-brachial index for detecting angiographic stenosis of peripheral arteries[J]. *Circ J*, 2008, 72(4): 605-610.

(此文编辑 许雪梅)