

血浆同型半胱氨酸和冠状动脉粥样硬化 严重程度与中医证型的关系

严 丹^{1△} 胡晓晨² 陈君柱² 朱建华² 陈 瑜²

内容提要 **目的:**探讨血浆同型半胱氨酸水平、冠状动脉粥样硬化严重程度与中医证型的关系。**方法:**71 例经冠状动脉造影(简称冠脉造影)确诊的冠心病患者及冠脉造影阴性者,28 例健康体检者,采用全自动荧光偏振免疫法测定血浆同型半胱氨酸水平;将其中 54 例冠脉造影阳性(血管狭窄 $\geq 50\%$)患者经中医辨证后分为心血瘀阻、痰浊壅塞和气阴两虚 3 型,分析同型半胱氨酸水平、冠状动脉粥样硬化严重程度与中医证型的关系。**结果:**冠脉造影阳性者血浆高同型半胱氨酸血症检出率显著高于健康人(31.5%与 2.2%, $\chi^2 = 14.1, P < 0.01$),冠脉造影阳性者血浆同型半胱氨酸水平显著高于冠脉造影阴性者($P < 0.01$),且随着冠状动脉病变支数的增加,血浆同型半胱氨酸水平逐渐增高。在非重度狭窄者、重度狭窄者中心血瘀阻型血浆同型半胱氨酸水平均显著高于痰浊壅塞、气阴两虚两型($P < 0.05$),而痰浊壅塞、气阴两虚两型之间差异无显著性。**结论:**血浆同型半胱氨酸水平与冠状动脉粥样硬化病变支数、病变的严重性呈正相关。血瘀是导致冠脉粥样硬化的病理基础,同型半胱氨酸值可为冠心病中医辨证分型提供一定的科学依据。

关键词 同型半胱氨酸 冠状动脉粥样硬化 中医辨证分型

Relationship of TCM Syndrome Type with Plasma Homocysteine and Severity of Coronary Atherosclerosis
YAN Hui, HU Xiao-sheng, CHEN Jun-zhu, et al Zhejiang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hangzhou (310003)

Objective: To study the relationship of TCM syndrome type with plasma homocysteine (Hcy) and severity of coronary atherosclerosis. **Methods:** Plasma Hcy was determined by the automatic fluorescence polarization immunoassay in 71 patients with and without angiographically documented coronary heart disease (CHD) and 28 healthy persons. The TCM syndrome type of 54 patients with arterial stenosis $\geq 50\%$ (showing by angiography) was classified into the Heart blood stasis type, phlegm stagnation type and Qi-Yin deficiency type. **Results:** The incidence of hyperhomocysteinemia was significantly higher in patients with CHD than that in healthy persons ($P < 0.01$). Level of plasma Hcy was higher in patients with positive angiographic image than that in those with negative image ($P < 0.01$), and the level was increasing along with the increase of branches of injured coronary artery. Analysis on TCM syndrome type and level of Hcy showed that Hcy in Heart blood stasis type was higher than that in the other two types, no matter the coronary artery stenosis being severe or not, the difference between the latter two types was insignificant. **Conclusion:** Plasma Hcy is positively correlated with the branches of injured artery and severity of coronary atherosclerosis. Heart blood stasis is the pathological base of coronary atherosclerosis, and the level of Hcy could provide certain scientific basis for TCM syndrome typing of CHD.

Key words homocysteine, coronary atherosclerosis, TCM syndrome typing

同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)是一种含硫的必需氨基酸,遗传性和获得性因素均可造成其在体内蓄积而形成高 Hcy 血症,进一步导致粥样硬化与血

栓形成的趋势。目前对 Hcy 与冠状动脉粥样硬化严重程度是否具有相关性有争议^[1,2],并是研究热点,而且对其与中医证型的关系尚缺乏深入研究。本研究通过对 71 例行冠状动脉造影(简称冠脉造影)检查患者与 28 例健康体检者进行分析,探讨血浆 Hcy 水平、冠状动脉粥样硬化严重程度与中医证型关系。

1. 浙江省中西医结合医院心内科(杭州 310003);2. 浙江大学医学院附属第一医院心内科

△现在浙江大学医学院攻读心血管专业博士学位

临床资料

1 病例选择 选自 1999 年 9 月~2000 年 3 月为明确诊断在行冠脉造影检查者 125 例。排除伴有严重肝、肾、肺部疾患,其他器质性心脏病,经心电图(包括动态心电图等)证实的自发或变异型心绞痛以及有明显心肌梗死史证据而冠脉造影“正常”的患者,甲状腺功能亢进或减退者,贫血、肿瘤等影响 Hcy 水平的疾病。

2 一般资料 共 71 例进入本研究,男性 59 例,病程(4.5±1.3)年;女性 12 例,病程(3.8±1.0)年。根据冠脉造影结果分为:(1)冠脉造影阴性者 17 例;(2)冠脉造影阳性者 54 例;造影显示 1 支以上血管狭窄≥50%,根据国际通用的直径法分为非重度狭窄组(单支血管狭窄<90%,20 例)、重度狭窄组(至少一支血管狭窄>90%,34 例)。按血管积分法(Vessel score)^[3]分为:单支病变组(23 例)、2 支病变组(18 例)与 3 支病变组(13 例)。对冠脉造影阳性而明确诊断为冠心病的患者 54 例,根据卫生部 1993 年颁布的《中药新药治疗胸痹(冠心病心绞痛)的临床研究指导原则》^[4]进行中医辨证分型,其中心血瘀阻型 17 例,男 16 例,女 1 例;年龄 41~75 岁,平均(63.63±9.62)岁;痰浊壅塞型 19 例,男 15 例,女 4 例;年龄 51~76 岁,平均(66.79±7.60)岁;气阴两虚型 18 例,男 16 例,女 2 例;年龄 50~80 岁,平均(64.22±7.58)岁。

另选 28 名健康体检者作为测定指标的正常参考值,其中男性 23 名,年龄(60.43±5.36)岁,女性 5 名,年龄(61.43±6.03)岁。

方 法

1 冠脉造影 应用 Philips H5000F 心血管造影机,采用 Judkins 法进行选择性冠脉造影,以国际通用的直径法和血管积分法对造影结果进行评估。

2 血浆 Hcy 的测定 受检对象于 3 天的低脂饮食后,空腹采血 3ml,置于含 100μl 2% EDTA-Na₂ 的试管,立即 2000r/min 离心 10min,在 30min 内分离得血浆标本,置-70℃冷藏;待血浆标本收集全后取 50μl,参照 Shipchandler 等建立的全自动荧光偏振免疫分析法^[5],应用 IMx 自动荧光免疫分析仪,Hcy 试剂盒(美国 Abbott 公司产品,批号 54057HP00),Hcy 荧光偏振免疫法分析软件(美国 Abbott),测定血浆 Hcy。

3 质控指标 根据质控血清连续检测结果进行稳定性评价,批间变异为 3.52%。对购于美国 Sigma 公司的 Hcy 标准品进行稀释测定,测定检验灵敏度为 0.4μmol/L。

4 统计学方法 所有数据均经正态性检验,资料由计算机运用 SPSS 9.0 软件处理,两组间数值变量的比较用 *t* 检验,多组间数值变量比较用方差分析多重比较(ANOVA-Student-Newman-Keuls test),分类资料的比较采用 χ^2 检验。

结 果

1 高 Hcy 血症的检出率 健康人和冠脉造影阴性者血浆高 Hcy 血症(≥16μmol/L)的检出率为 2.2%,冠脉造影阳性者检出率为 31.5%,阳性者血浆 Hcy 显著高于健康人和阴性者($\chi^2=14.1, P<0.01$)。

2 血浆 Hcy 与冠脉狭窄程度的关系 健康人、冠脉造影阴性者血浆 Hcy 水平为[(8.48±2.93)μmol/L、(9.66±1.92)μmol/L],冠脉造影阳性者[(14.38±6.75)μmol/L]显著高于冠脉造影阴性者($P<0.01$)。血浆 Hcy 冠脉造影阳性者中非重度狭窄者[(13.85±6.5)μmol/L]、重度狭窄者[(14.69±6.97)μmol/L]均显著高于冠脉造影阴性者($P<0.01$)。非重度狭窄与重度狭窄两者之间差异无显著性($P>0.05$)。

3 血浆 Hcy 与冠状动脉病变支数的关系 见图 1。对冠脉造影阴性组、健康人组与单支病变组、2 支病变组、3 支病变组 5 组之间血浆 Hcy 均数作方差分析(Student-Newman-Keuls 检验),结果显示 5 组之间的差异有显著性($P<0.01$)。3 支病变组 Hcy 水平最高($P<0.01$),单支病变组、2 支病变组均显著高于冠脉造影阴性组与健康人组($P<0.05$)。单支病变组与 2 支病变组之间差异无显著性,冠脉造影阴性组与健康人组之间差异无显著性。

4 冠脉狭窄与中医证型关系 见表 1。在 3 支病变组,心血瘀阻型明显多于痰浊壅塞型和气阴两虚型($P<0.05$)。在单支病变组,心血瘀阻型明显少于

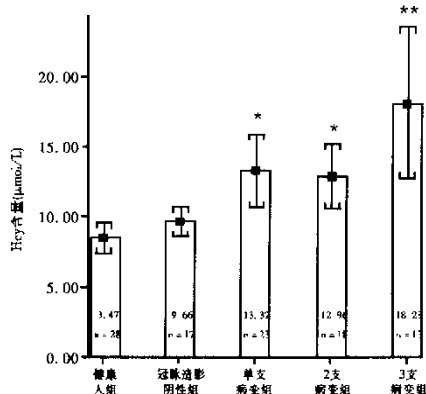


图 1 血浆 Hcy 与冠状动脉病变支数的关系

注:与冠脉造影阴性组、健康人组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

痰浊壅塞型和气阴两虚型($P<0.05$)。而在 2 支病变组、重度狭窄与非重度狭窄者各型之间的差异无显著性。

表 1 冠脉狭窄与中医证型关系 [例, (%)]

中医证型	例数	冠脉狭窄程度		病变支数		
		非重度狭窄	重度狭窄	单支病变	2 支病变	3 支病变
心血瘀阻	17	7(35.0)	10(29.4)	2(8.7) ^{*△}	7(38.9)	8(61.5) ^{*△}
痰浊壅塞	19	8(40.0)	11(32.4)	11(47.8)	5(27.8)	3(23.1)
气阴两虚	18	5(25.0)	13(38.2)	10(43.5)	6(33.3)	2(15.4)

注:与痰浊壅塞型比较, * $P<0.05$;与气阴两虚型比较, $^{\Delta} P<0.05$

5 冠脉狭窄与中医分型及血浆 Hcy 的关系 非重度狭窄者心血瘀阻(7 例)、痰浊壅塞(8 例)、气阴两虚(5 例)各型血浆 Hcy 水平分别为 $(18.68 \pm 6.91, 9.77 \pm 3.82, 11.81 \pm 5.29) \mu\text{mol/L}$; 重度狭窄者心血瘀阻(10 例)、痰浊壅塞(11 例)、气阴两虚(13 例)各型血浆 Hcy 水平分别为 $(19.60 \pm 10.23, 13.22 \pm 3.54, 12.47 \pm 3.56) \mu\text{mol/L}$, 各组心血瘀阻型血浆 Hcy 水平均显著高于痰浊壅塞、气阴两虚两型($P<0.05$), 而痰浊壅塞、气阴两虚两型之间差异无显著性。

讨 论

哈佛大学病理学教授 McCully⁽⁶⁾60 年代首次报道 1 例高胱氨酸尿症伴高 Hcy 血症的儿童因严重的动脉粥样硬化而死亡, 提出高 Hcy 血症与动脉粥样硬化有关的理论。近 20 余年来国外大量的流行病学及实验研究认为高 Hcy 血症是冠心病等动脉粥样硬化性疾病的高危因素。美国心脏病协会(AHA)1999 年公布在美国冠心病人群中轻、中度高 Hcy 血症的发生率为 12%~47%⁽⁷⁾, 本研究的结果与其一致。冠脉造影阳性者高 Hcy 血症的发生率为 31.5%, 显著高于健康人组与冠脉造影阴性者。本结果显示 3 支病变组血浆 Hcy 显著高于 2 支病变和单支病变组; 2 支病变组与单支病变组显著高于健康人与冠脉造影阴性者。提示 Hcy 水平与冠脉轻、重度的粥样硬化病变、与病变支数都具有相关性。

本研究观察到心血瘀阻型冠状动脉粥样硬化病变以 3 支病变为主, 且严重程度显著大于痰浊壅塞型和气阴两虚型, 与以往的研究结果一致⁽⁸⁾。血瘀证血浆 Hcy 水平显著高于痰浊壅塞型与气阴两虚型, 提示 Hcy 水平在冠心病血瘀证的发生、发展中的重要作用。

冠心病属于中医学的“胸痹”、“心痹”范畴, 血瘀证是在多种内外致病因素的作用下而产生的一种高聚、高粘、高凝的病理状态, 从而使“血行失度”, “血脉瘀阻”, 与血管内皮细胞损伤有密切关系⁽⁹⁾, 而产生此病

理状态的确切病理生理机制尚未阐明。目前研究认为 Hcy 可损伤内皮细胞形态与结构⁽¹⁰⁾、损害内皮依赖舒张功能(EDVR)与内皮抗凝及纤溶功能, 改变多种基因的表达, 例如应激蛋白 GRP78/Bip mRNA, 使亚甲基四氢叶酸脱氢酶 mRNA 表达增加, 促进活化转移因子(activating transcription factor-4)的表达; 最终导致内皮细胞结构功能的改变, 诱发动脉粥样硬化的形成。

本研究结果表明血瘀证血浆 Hcy 水平显著增高, 为内皮细胞损伤致冠心病血瘀证提供了理论与实验依据, Hcy 水平的高低可作为临床冠心病中医辨证分型的一个参考依据。

参 考 文 献

1. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 1996; 27(3): 517—527.
2. Evans RW, Shaten BJ, Hempel JD, et al. Homocysteine and risk of cardiovascular disease in the multiple risk factor intervention trial. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17(10): 1947—1953.
3. Sullivan DR, Marwick TH, Freedman SB. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. Am Heart J 1990; 119(6): 1262—1267.
4. 中华人民共和国卫生部制定发布. 中药新药临床研究指导原则. 第 1 辑. 1993: 28.
5. Shipchandler MT, Moore EG. Rapid fully automated measurement of plasma homocysteine with the Abbott IMx analyzer. Clin Chem 1995; 41(7): 991—994.
6. McCully KS. Vascular pathology of homocyst(e)inemia; implications for the development of arteriosclerosis. Am J Pathol 1969; 56(1): 111—128.
7. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM, et al. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases. A statement for health-care professionals from the nutrition committee, American Heart Association. Circulation 1999; 99(1): 178—182.
8. 鲍延熙, 郑 义, 陆惠华, 等. 冠心病中医辨证分型与冠状动脉及左室造影所见的联系. 中西医结合杂志 1989; 9(2): 74.
9. 李 晓, 姜 萍. 血管内皮损伤与血瘀证. 中国中西医结合杂志 2000; 20(2): 154—156.
10. Jones BG, Frederick AR, Tudball N. Lipid peroxidation and homocysteine induced toxicity. Atherosclerosis 1994; 105(2): 165—170.

(收稿: 2002-04-19 修回: 2002-07-15)