

· 论著 ·

血清缺血修饰白蛋白和同型半胱氨酸水平与冠心病患者心肌缺血程度的关系研究

付建平, 张俊岭, 扈晓霞, 郑群, 张慧晶

【摘要】 背景 缺血修饰白蛋白(IMA)是近年研究较多的心肌缺血生化检测指标,而同型半胱氨酸(Hcy)是冠心病和动脉粥样硬化新的、重要的危险因素之一,但二者与冠心病患者心肌缺血程度的关系尚未明确。目的 分析血清 IMA、Hcy 水平与冠心病患者心肌缺血程度的关系。方法 选取 2014 年 4 月—2016 年 11 月衡水市哈励逊国际和平医院心内科收治的冠心病患者 357 例,根据心肌缺血程度分为稳定型心绞痛 48 例(A 组),不稳定型心绞痛 177 例(B 组),急性心肌梗死 132 例(C 组);另选取同期在衡水市哈励逊国际和平医院体检健康者 48 例作为对照组。比较 4 组受试者一般资料(包括性别、年龄)及实验室检查指标[包括血清 IMA、Hcy、C 反应蛋白(CRP)、白介素 6(IL-6)水平];冠心病患者心肌缺血程度影响因素分析采用多元有序 Logistic 回归分析,血清 IMA、Hcy 水平与冠心病患者血清 CRP、IL-6 水平的相关性分析采用 Pearson 相关分析。结果 (1)4 组受试者性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$);B、C 组患者血清 IMA、Hcy、CRP、IL-6 水平高于对照组、A 组,C 组患者血清 IMA、Hcy、CRP、IL-6 水平高于 B 组($P<0.05$)。(2)多元有序 Logistic 回归分析结果显示,血清 IMA [$OR=2.507$, $95\%CI(1.054, 5.961)$]、Hcy [$OR=2.136$, $95\%CI(1.067, 4.275)$]、CRP [$OR=4.150$, $95\%CI(1.006, 17.117)$]、IL-6 [$OR=2.573$, $95\%CI(1.103, 6.000)$]水平是冠心病患者心肌缺血程度的独立影响因素($P<0.05$)。(3) Pearson 相关分析结果显示,血清 IMA 水平与冠心病患者血清 CRP ($r=0.558$)、IL-6 ($r=0.609$) 水平呈正相关,血清 Hcy 水平与冠心病患者血清 CRP ($r=0.447$)、IL-6 ($r=0.518$) 水平呈正相关($P<0.05$)。结论 血清 IMA、Hcy 水平是冠心病患者心肌缺血程度的影响因素并与其炎症反应有关,二者均可能参与冠心病的发生发展过程。

【关键词】 冠心病;缺血修饰白蛋白;同型半胱氨酸;心肌缺血;炎症反应

【中图分类号】 R 541.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.04.002

付建平,张俊岭,扈晓霞,等.血清缺血修饰白蛋白和同型半胱氨酸水平与冠心病患者心肌缺血程度的关系研究[J].实用心脑血管病杂志,2019,27(4):13-16.[www.syxnf.net]

FU J P, ZHANG J L, HU X X, et al. Relationship between serum levels of IMA, homocysteine and severity of myocardial ischemia in patients with coronary heart disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (4) : 13-16.

Relationship between Serum Levels of IMA, Homocysteine and Severity of Myocardial Ischemia in Patients with Coronary Heart Disease

FU Jianping, ZHANG Junling, HU Xiaoxia, ZHENG Qun, ZHANG Huijing
Department of Cardiology, Harrison International Peace Hospital, Hengshui 053000, China

【Abstract】 **Background** IMA is a biochemical marker of myocardial ischemia, and homocysteine is one of new and important risk factors for coronary heart disease and atherosclerosis, however, relationship between serum levels of IMA, homocysteine and severity of myocardial ischemia in patients with coronary heart disease remains unclear. **Objective** To analyze the relationship between serum levels of IMA, homocysteine and severity of myocardial ischemia in patients with coronary heart disease. **Methods** From April 2014 to November 2016, a total of 357 patients with coronary heart disease were selected in the Department of Cardiology, Harrison International Peace Hospital of Hengshui, and they were divided into A group (with stable angina pectoris, $n=48$), B group (with unstable angina pectoris, $n=177$) and C group (with acute myocardial infarction, $n=132$) according to the severity of myocardial ischemia, meanwhile 48 healthy people admitted to this hospital for physical examination were selected as control group. General information (including gender and age) and laboratory examination results (including serum level of IMA, homocysteine, CRP and IL-6) were compared in the four groups; influencing factors of severity of myocardial ischemia in patients with coronary heart disease were analyzed by multivariate ordinal Logistic regression analysis, while correlations of serum levels of IMA and homocysteine with serum levels of CRP, IL-6 in patients with coronary

基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目(ZD20140474)

053000 河北省衡水市,哈励逊国际和平医院心内科

heart disease were analyzed by Pearson correlation analysis. **Results** (1) There were no statistically significant difference in gender or age in the four groups ($P>0.05$); serum levels of IMA, homocysteine, CRP and IL-6 in groups B and C were statistically significantly higher than those in control group and A group, meanwhile serum levels of IMA, homocysteine, CRP and IL-6 in C group were statistically significantly higher than those in B group ($P<0.05$). (2) Multivariate ordinal Logistic regression analysis results showed that, serum levels of IMA [$OR=2.507, 95\%CI(1.054, 5.961)$], Hcy [$OR=2.136, 95\%CI(1.067, 4.275)$], CRP [$OR=4.150, 95\%CI(1.006, 17.117)$] and IL-6 [$OR=2.573, 95\%CI(1.103, 6.000)$] were independent influencing factors of severity of myocardial ischemia in patients with coronary heart disease ($P<0.05$). (3) Pearson correlation analysis results showed that, serum IMA level was positively correlated with serum levels of CRP ($r=0.558$) and IL-6 ($r=0.609$) in patients with coronary heart disease, respectively, meanwhile serum homocysteine level was positively correlated with serum levels of CRP ($r=0.447$) and IL-6 ($r=0.518$) in patients with coronary heart disease, respectively ($P<0.05$). **Conclusion** Serum levels of IMA and homocysteine are influencing factors of the severity of myocardial ischemia and are significantly related with the inflammatory response in patients with coronary heart disease, both them may be involved in the occurrence and development of coronary heart disease.

【Key words】 Coronary heart disease; Ischemia modified albumin; Homocysteine; Myocardial ischemia; Inflammatory response

冠心病是临床常见的心脏病，指因冠状动脉狭窄、供血不足引起的心肌功能障碍和/或器质性病变，包括稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、急性心肌梗死等，早发现及早治疗可有效改善患者预后^[1-2]。心肌酶是反映心肌细胞损伤的主要临床指标，但其对冠心病的早期诊断价值有限^[3]。章祎等^[4]研究表明，缺血修饰白蛋白（IMA）及同型半胱氨酸（Hcy）水平与冠状动脉病变严重程度有关，且二者均为冠心病的独立影响因素。本研究旨在分析血清 IMA、Hcy 水平与冠心病患者心肌缺血程度的关系，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 4 月—2016 年 11 月衡水市哈励逊国际和平医院心内科收治的冠心病患者 357 例，均符合《冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准》中的冠心病诊断标准^[5]。根据心肌缺血程度将所有患者分为稳定型心绞痛 48 例（A 组），不稳定型心绞痛 177 例（B 组），急性心肌梗死 132 例（C 组）；另选取同期在衡水市哈励逊国际和平医院体检健康者 48 例作为对照组。排除标准：有心脏病病史者；有心脏手术史者；病情危重濒临死亡者。本研究经衡水市哈励逊国际和平医院医学伦理委员会审核批准，所有患者知情并签署知情同意书。

1.2 观察指标 记录两组患者一般资料（包括性别、年龄）和实验室检查指标，不稳定型心绞痛和急性心肌梗死患者于入院后 3 h 内抽取静脉血 4 ml，稳定型心绞痛患者于入院第 2 天清晨抽取空腹静脉血 4 ml，体检健康者于体检当天抽取静脉血 4 ml，均 3 500 r/min 低温离心 5 min（离心半径 10 cm），留取血清并于 2.5 h 内完成检测。采用日立 7600 全自动生化分析仪检测血清 IMA、Hcy 水平，采用酶联免疫吸附试验检测血清 C 反应蛋白（CRP）、白介素 6（IL-6）水平，均严格按照

试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据处理，计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 q 检验；计数资料分析采用 χ^2 检验；冠心病患者心肌缺血程度影响因素分析采用多元有序 Logistic 回归分析；血清 IMA、Hcy 水平与冠心病患者血清 CRP、IL-6 水平的相关性分析采用 Pearson 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料和实验室检查指标 4 组受试者性别、年龄比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；4 组受试者血清 IMA、Hcy、CRP、IL-6 水平比较，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。B、C 组患者血清 IMA、Hcy、CRP、IL-6 水平高于对照组、A 组，C 组患者血清 IMA、Hcy、CRP、IL-6 水平高于 B 组，差异有统计学意义 ($P<0.05$ ，见表 1)。

2.2 多元有序 Logistic 回归分析 将表 1 中有统计学差异的指标作为自变量，将心肌缺血程度作为因变量（变量赋值见表 2）进行多元有序 Logistic 回归分析，结果显示，血清 IMA、Hcy、CRP、IL-6 水平是冠心病患者心肌缺血程度的独立影响因素 ($P<0.05$ ，见表 3)。

表 2 变量赋值
Table 2 Variable assignment

| 变量 | 赋值 |
|--------|--|
| IMA | $>10 U/ml=0, \leq 10 U/ml=1$ |
| Hcy | $>80 \mu mol/L=0, \leq 80 \mu mol/L=1$ |
| CRP | $>8.20 mg/L=0, \leq 8.20 mg/L=1$ |
| IL-6 | $>20 \mu g/L=0, \leq 20 \mu g/L=1$ |
| 心肌缺血程度 | 稳定型心绞痛 =1, 不稳定型心绞痛 =2, 急性心肌梗死 =3 |

表1 两组患者一般资料和实验室检查指标比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of general information and laboratory examination results between the two groups

| 组别 | 例数 | 性别 (男/女) | 年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁) | IMA ($\bar{x} \pm s$, U/ml) | Hcy ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$) | CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L) | IL-6 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$) |
|---------------|-----|-------------------|---------------------------|---------------------------------|---|---------------------------------|--|
| 对照组 | 48 | 26/22 | 58.0 \pm 7.3 | 9.41 \pm 1.05 | 79.48 \pm 11.35 | 5.30 \pm 0.72 | 15.27 \pm 2.42 |
| A组 | 48 | 25/23 | 58.2 \pm 7.5 | 9.97 \pm 1.13 | 80.16 \pm 9.87 | 5.37 \pm 0.66 | 15.66 \pm 1.97 |
| B组 | 177 | 87/90 | 58.4 \pm 7.4 | 15.63 \pm 2.39 ^{ab} | 109.48 \pm 14.63 ^{ab} | 12.39 \pm 2.35 ^{ab} | 29.78 \pm 3.45 ^{ab} |
| C组 | 132 | 70/62 | 57.9 \pm 7.6 | 21.78 \pm 3.08 ^{abc} | 122.73 \pm 15.55 ^{abc} | 28.63 \pm 4.55 ^{abc} | 48.55 \pm 6.79 ^{abc} |
| $F(\chi^2)$ 值 | | 0.43 ^d | 0.12 | 56.45 | 121.45 | 83.23 | 143.21 |
| P 值 | | 0.70 | 0.95 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |

注: IMA= 缺血修饰白蛋白, Hcy= 同型半胱氨酸, CRP=C 反应蛋白, IL-6= 白介素 6; 与对照组比较, ^a $P<0.05$; 与 A 组比较, ^b $P<0.05$; 与 B 组比较, ^c $P<0.05$; ^d 为 χ^2 值

表3 冠心病患者心肌缺血程度影响因素的多元有序 Logistic 回归分析
Table 3 Multivariate ordinal Logistic regression analysis on influencing factors of severity of myocardial ischemia in patients with coronary heart disease

| 变量 | β | SE | Wald χ^2 值 | OR (95%CI) | P 值 |
|------|---------|-------|-----------------|-----------------------|-------|
| IMA | 0.919 | 0.442 | 4.323 | 2.507 (1.054, 5.961) | 0.017 |
| Hcy | 0.759 | 0.354 | 4.713 | 2.136 (1.067, 4.275) | 0.022 |
| CRP | 1.423 | 0.723 | 3.872 | 4.150 (1.006, 17.117) | 0.045 |
| IL-6 | 0.945 | 0.432 | 4.782 | 2.573 (1.103, 6.000) | 0.023 |

2.3 相关性分析 Pearson 相关分析结果显示, 血清 IMA 水平与冠心病患者血清 CRP ($r=0.558$)、IL-6 ($r=0.609$) 水平呈正相关, 血清 Hcy 水平与冠心病患者血清 CRP ($r=0.447$)、IL-6 ($r=0.518$) 水平呈正相关 ($P<0.05$)。

3 讨论

近年来随着人们生活习惯改变及人口老龄化社会进程加剧, 冠心病发病率及病死率逐年升高且呈年轻化趋势, 已成为危害我国居民的主要心脏病, 因此早期诊断并及时治疗冠心病具有重要现实意义^[6]。

IMA 是近年来研究较多的心肌缺血生化检测指标, 是心肌缺血时机体血液中的白蛋白氨基末端被氧化修饰产生的结构改变, 其是目前较理想的心肌缺血生物标志物^[7]。MAIR 等^[8]研究表明, 心肌缺血 6~10 min 内 IMA 即可在血液中检出, 心肌缺血恢复正常后 6~10 h 内 IMA 恢复正常, 提示 IMA 可用于诊断心肌梗死发生前心肌缺血。VAN BELLE 等^[7]研究表明, IMA 对心脏手术围术期患者心肌梗死具有一定预测价值。WANG 等^[9]研究表明, 心肌缺血 24 h 内 IMA>104 U/ml 是 1 年内发生心脏事件的独立预测指标。此外, IMA 的检测方法无创、快速且经济^[10]。本研究结果显示, B、C 组患者血清 IMA 水平高于对照组、A 组, C 组患者血清 IMA 水平高于 B 组, 提示随着冠心病患者心肌缺血程度加重

血清 IMA 水平升高; 进一步行多元有序 Logistic 回归分析结果显示, 血清 IMA 水平是冠心病患者心肌缺血程度的独立影响因素。

Hcy 是一种具有硫醇基团的氨基酸, 是蛋氨酸代谢中间产物, 与人体甲基化及抗氧化水平相关, 是冠心病和动脉粥样硬化新的、重要的危险因素之一, 其不仅对血管内皮功能具有毒性作用, 还能增加斑块易损性, 诱发血栓形成, 进而增加冠心病发生风险^[11-12]。CATIS 研究^[13]表明, 高 Hcy 水平可增加女性急性心肌梗死发病率和病死率; ZHE 等^[14]研究表明, 急性心肌梗死患者血清 Hcy 水平高于非急性心肌梗死患者; BONETTI 等^[15]研究表明, Hcy 水平升高是急性心肌梗死患者 30 d 内心血管事件的独立预测因子; HUDZIK 等^[16]研究表明, 血清 Hcy 水平 $\geq 10.8 \mu\text{mol/L}$ 可能增加急性心肌梗死患者心力衰竭发生风险。本研究结果显示, B、C 组患者血清 Hcy 水平高于对照组、A 组, C 组患者血清 Hcy 水平高于 B 组, 提示随着冠心病患者心肌缺血程度加重血清 Hcy 水平升高; 进一步行多元有序 Logistic 回归分析结果显示, 血清 Hcy 水平是冠心病患者心肌缺血程度的独立影响因素。

众所周知, 炎症反应贯穿冠心病的发生、发展过程。CRP、IL-6 是最常见的炎症因子, CRP 是机体组织损伤、炎症反应的敏感指标; IL-6 能激活单核细胞并促进其向血管平滑肌黏附、趋化, 促使血管平滑肌增殖、迁移, 另外 IL-6 还能诱导巨噬细胞向斑块迁移并参与斑块形成及加速斑块破裂^[17-18]。本研究结果显示, 血清 IMA、Hcy 水平与冠心病患者血清 CRP、IL-6 水平呈正相关, 与 PYTEL 等^[19]研究结果相一致, 提示血清 IMA、Hcy 水平与冠心病患者炎症反应有关^[20-21]。

综上所述, 血清 IMA、Hcy 水平是冠心病患者心肌缺血程度的影响因素并与其炎症反应有关, 二者均可能参与冠心病的发生发展过程。但本研究为单中心研究, 且未进行长期随访, 血清 IMA、Hcy 水平与冠心病心肌

缺血程度及预后的关系仍有待大样本量、多中心联合进一步研究。

作者贡献：付建平进行文章的构思与设计，研究的实施与可行性分析，负责撰写论文；付建平、张俊岭进行结果分析与解释；付建平、扈晓霞、张慧晶进行数据收集、整理、分析；郑群负责文章的质量控制及审核，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] WANG Y, WANG Y, YOU S, et al.Independent prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein in patients with coronary artery ectasia [J].Chin Med J, 2016, 129 (21): 2582-2588.DOI: 10.4103/0366-6999.192778.

[2] 张建明, 张小燕, 孙正松.血清超敏C-反应蛋白、D-二聚体检测在冠心病患者中的临床应用[J].医药论坛杂志, 2014, 35 (11): 168-169.

[3] HEJAZI M E, MODARRESI-GHAZANI F, HAMISHEHKAR H, et al.The effect of treatment of vitamin D deficiency on the level of P-selectin and hs-CRP in patients with thromboembolism: a pilot randomized clinical trial [J].J Clin Pharmacol, 2017, 57 (1): 40-47.DOI: 10.1002/jcph.774.

[4] 章祎, 王湛, 蔡梦娇.血清同型半胱氨酸和超敏C反应蛋白与冠心病、高血压疾病发展的相关性[J].广东医学, 2016, 37 (13): 1989-1990.DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2016.13.018.

[5] 周玉杰, 贾德安.批阅三载增删十次—《冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准》诞生记[J].中国卫生标准管理, 2010, 1(4): 20-21.

[6] 段厚全.NT-proBNP、D-二聚体与Hcy联合检测在冠心病诊治中的意义[J].实验与检验医学, 2015, 33 (1): 68-70. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2015.01.024.

[7] VAN BELLE E, DALLONGEVILLE J, VICAUT E, et al. Ischemia-modified albumin levels predict long-term outcome in patients with acute myocardial infarction.The French Nationwide OPERA study [J].Am Heart J, 2010, 159 (4): 570-576. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.12.026.

[8] MAIR J, HAMMERER-LERCHER A.Markers for perioperative myocardial ischemia: what both interventional cardiologists and cardiac surgeons need to know[J].Heart Surg Forum, 2005, 8(5): E319-325.DOI: 10.1532/HSF98.20051123.

[9] WANG P, ZHU Z L, ZHU N, et al.Application of ischemia modified albumin for acute ischemic heart disease in forensic science [J].Fa Yi Xue Za Zhi, 2017, 33 (5): 493-496.DOI: 10.3969/j.issn.1004-5619.2017.05.009.

[10] 陈莉.冠心病患者HCY、Hs-CRP、LP(a)和DD的表达及其在病程监测中的临床应用[J].现代诊断与治疗, 2014, 25(22): 5045-5047.

[11] 梁海峰, 杨明, 刘瑜, 等.血浆同型半胱氨酸水平对非ST段

抬高急性冠脉综合征患者围术期心肌梗死及预后的影响研究 [J].中国全科医学, 2017, 20 (7): 823-827.DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.07.013.

[12] 程欣.2型糖尿病并发冠心病患者血清同型半胱氨酸、氧化低密度脂蛋白和血小板参数的变化及意义研究[J].临床和实验医学杂志, 2016, 15 (7): 648-650.DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2016.07.010.

[13] ZHONG C, XU T, XU T, et al.Plasma homocysteine and prognosis of acute ischemic stroke: a gender-specific analysis from CATIS randomized clinical trial [J].Mol Neurobiol, 2017, 54 (3): 2022-2030.DOI: 10.1007/s12035-016-9799-0.

[14] ZHE H P, JIN L, JU H K, et al.Benefits of Statin Therapy in Patients With Acute Myocardial Infarction With Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol \leq 50 mg/dl [J].Am J Cardiol, 2017, 120 (2): 174-180.DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.04.003.

[15] BONETTI F, BROMBO G, ZULIANI G.The relationship between hyperhomocysteinemia and neurodegeneration [J].Neurodegener Dis Manag, 2016, 6 (2): 133-145.DOI: 10.2217/nmt-2015-0008.

[16] HUDZIK B, KORZONEK-SZLACHETA I, SZKODZINSKI J, et al.Association between multimorbidity and mean platelet volume in diabetic patients with acute myocardial infarction [J].Acta Diabetol, 2018, 55 (2): 175-183.DOI: 10.1007/s00592-017-1079-6.

[17] GIBLER W B.Advances in the treatment of stable coronary artery disease and peripheral artery disease [J].Crit Pathw Cardiol, 2018, 17 (2): 53-68.DOI: 10.1097/HPC.000000000000149.

[18] 石秀芳, 孙峰, 雷婷, 等.冠心病患者检测血浆氨基末端脑钠肽前体及同型半胱氨酸的临床意义[J].临床输血与检验, 2016, 18 (4): 362-364.DOI: 10.3969/j.issn.1671-2587.2016.04.019.

[19] PYTEL E, JACKOWSKA P, CHWATKO G, et al.Intensive statin therapy, used alone or in combination with ezetimibe, improves homocysteine level and lipid peroxidation to a similar degree in patients with coronary artery diseases [J].Pharmacol Rep, 2016, 68 (2): 344-348.DOI: 10.1016/j.pharep.2015.08.019.

[20] WANG H, XU B P, XU R B, et al.Joint effect of maternal plasma homocysteine and prepregnancy obesity on child blood pressure: a prospective birth cohort study [J].Int J Obes (Lond), 2017, 41(9): 1447-1453.DOI: 10.1038/ijo.2017.109.

[21] 李芳, 郝玉明, 祖秀光, 等.伴高同型半胱氨酸的老年女性高血压急症患者叶酸治疗的5年预后[J].中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17 (1): 49-52.DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2015.01.013.

(收稿日期: 2018-11-02; 修回日期: 2019-02-10)
(本文编辑: 谢武英)