

同型半胱氨酸与绝经后女性颈动脉粥样硬化的相关性研究

李婧, 林松柏

北京协和医院健康医学部, 北京 100730

摘要: **目的** 研究同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是否为绝经后女性颈动脉粥样硬化的独立风险因素。**方法** 对 2017 年 12 月—2018 年 12 月北京协和医院健康体检的 1 204 名 55 岁以上绝经后女性, 进行 Hcy 检测和颈动脉超声检查。使用多变量 logistic 回归方法分析 Hcy 及其他传统风险因素对颈动脉粥样硬化的影响。**结果** Hcy 平均值(12.4 ± 3.3) $\mu\text{mol/L}$, 高 Hcy 血症 176 人(14.62%)。Hcy 与年龄和 BMI 正相关(分别 $r=0.19, P<0.001$; $r=0.11, P<0.001$)。颈动脉粥样硬化患者的 Hcy 显著升高($Z=-2.56, P=0.011$)。logistic 回归显示, 对于颈动脉粥样硬化只有年龄($OR=1.11, 95\%CI: 1.09 \sim 1.14$)和收缩压($OR=1.02, 95\%CI: 1.01 \sim 1.02$)是独立风险因素; 对颈动脉斑块形成年龄($OR=1.10, 95\%CI: 1.08 \sim 1.12$)、收缩压($OR=1.02, 95\%CI: 1.01 \sim 1.03$)、糖化血红蛋白($OR=1.27, 95\%CI: 1.07 \sim 1.50$)和高血压病史($OR=1.40, 95\%CI: 1.06 \sim 1.87$)是独立危险因素。**结论** 在绝经后女性, Hcy 不是动脉粥样硬化发生的独立风险因素, 筛查高 Hcy 血症在预防该人群颈动脉粥样硬化的意义仍需进一步证明。

关键词: 绝经; 同型半胱氨酸; 动脉粥样硬化

中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2020)06-0696-03 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2020.06.016

Correlation between homocysteine and carotid atherosclerosis in postmenopausal women

LI Jing, LIN Song-bai

Health Science Department, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: LIN Song-bai, E-mail: lin_songbai@hotmail.com

Abstract: **Objective** To determine if homocysteine (Hcy) is an independent risk factor for carotid atherosclerosis in postmenopausal women. **Methods** Determination of serum Hcy and carotid artery ultrasound examination were performed in 1,204 postmenopausal women aged above 55 years and undergoing physical examination in Peking Union Medical College Hospital from December 2017 to December 2018. Multivariate logistic regression was used to analyze the impact of Hcy and other traditional risk factors on carotid atherosclerosis. **Results** The mean level of Hcy was (12.4 ± 3.3) $\mu\text{mol/L}$, and 176 (14.62%) women had hyperhomocysteinemia. Hcy was positively correlated with age ($r=0.19, P<0.001$) and body mass index ($r=0.11, P<0.001$). Serum Hcy levels of patients with carotid atherosclerosis significantly increased ($Z=-2.56, P=0.011$). Logistic regression analysis revealed that only age ($OR=1.11, 95\%CI: 1.09-1.14$) and systolic pressure ($OR=1.02, 95\%CI: 1.01-1.02$) were independent risk factor for carotid atherosclerosis, while age ($OR=1.10, 95\%CI: 1.08-1.12$), systolic pressure ($OR=1.02, 95\%CI: 1.01-1.02$), glycated hemoglobin ($OR=1.27, 95\%CI: 1.07-1.50$) and history of hypertension ($OR=1.40, 95\%CI: 1.06-1.87$) were independent risk factors for carotid plaque. **Conclusions** Hcy is not an independent risk factor for carotid atherosclerosis in postmenopausal women; and hence, the significance of screening of hyperhomocysteinemia in carotid atherosclerosis prevention among this population remains to be further demonstrated.

Key words: menopause; homocysteine; carotid atherosclerosis

在中国, 脑血管病是我国成年人群致死、致残的首位病因^[1]。绝经后女性由于失去雌激素的保护作用,

作者简介: 李婧(1979-), 女, 北京人, 博士, 主治医师, 研究方向: 全科医学。

通信作者: 林松柏, E-mail: lin_songbai@hotmail.com。

抗氧化能力下降和脂代谢异常, 心脑血管疾病风险会明显升高^[2]。对该人群进行风险因素筛查可针对性地开展脑血管病预防, 减少或延缓发病, 提高老年女性的生活质量, 减少社会负担。

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是甲硫氨酸向半胱氨酸转化过程中形成的一种中间氨基酸, 其血液

浓度受体内叶酸、维生素 B 族代谢的影响,饮食和药物治疗可改善高 Hcy 血症。早在 1969 年,McCully^[3]就提出高 Hcy 血症可导致动脉粥样硬化性血管疾病的假说。中国人群因发现 Hcy 升高与高血压有联合作用(H 型高血压),因而更加重视高 Hcy 血症的防治^[4]。尽管有研究提示绝经后女性 Hcy 增高^[5],然而针对该人群,目前国内尚缺少 Hcy 在其动脉粥样硬化进程中相关作用的研究。颈动脉超声是检测动脉粥样硬化灵敏无创的方法,通过研究绝经后女性 Hcy 水平与颈动脉彩超表现之间的关系,可以进一步探讨绝经后女性高 Hcy 血症在动脉粥样硬化进程中的作用,对绝经后女性的脑血管疾病预防和风险筛查有所帮助。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究为对 2017 年 12 月—2018 年 12 月期间在北京协和医院体检者进行的横断面研究。纳入标准:55 岁以上,无吸烟史,已绝经女性,签有完善知情同意书。绝经的诊断标准是自然绝经 1 年以上。

1.2 检测指标 所有研究对象在体检中心测量身高、体重、血压指标,体质指数(body mass index, BMI)=体重/身高²(kg/m²)。所有研究对象在早晨 7 点半至 10 点采集禁食 8 h 以上静脉血进行低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、甘油三酯、糖化血红蛋白等实验室指标的检测。采用循环酶法罗氏 MODULAR 全自动生化分析仪检测 Hcy。高 Hcy 血症的定义为 Hcy ≥ 15 μmol/L^[6]。颈动脉彩超检查使用 Philips iU 22 超声仪,由经过规范化操作培训的 3 名超声医师进行操作。颈动脉内中膜厚度(IMT)测量选取在颈总动脉分叉处及分叉处水平以下后壁 1~1.5 cm 范围内,将 IMT ≥ 1.0 mm 定义为 IMT 增厚,IMT ≥ 1.5 mm 或突出管腔定义为斑块,IMT 增厚或斑块定义为颈动脉粥样硬化。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Spearman 分析。回归分析使用多变量 logistic 回归,因变量分别为颈动脉粥样硬化(有=1,无=0)和颈动脉斑块形成(有=1,无=0),自变量为年龄、Hcy、收缩压、糖化血红蛋白、LDL、甘油三酯、BMI、高血压史(有=1,无=0)、糖尿病史(有=1,无=0)。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本特征 共有研究对象 1 204 人,年龄 55~89 岁,平均 62.5 岁。Hcy 平均值(12.4 ± 3.3) μmol/L,高 Hcy 血症 176 人(14.62%),H 型高血压 90 人(7.48%)。1 204 人中,颈动脉粥样硬化 749 例(62.21%);其中单纯内膜增厚 228 例(18.94%),颈动脉斑块 521 例(43.27%),颈动脉狭窄超过 50%的 5 例(0.42%)。

2.2 有/无颈动脉粥样硬化的两组间指标比较 颈动脉粥样硬化组年龄、Hcy、收缩压、糖化血红蛋白、BMI、高血压患病率、糖尿病患病率均显著升高,差异有统计学意义(均 *P*<0.05),见表 1。

表 1 有/无颈动脉粥样硬化的两组间指标比较

指标	颈动脉粥样硬化		<i>Z</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
	无(<i>n</i> =455)	有(<i>n</i> =749)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	59.6±4.9	64.3±7.4	-11.69	<0.001
Hcy(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	12.0±2.9	12.6±3.5	-2.56	0.011
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	123±18	133±19	-8.62	<0.001
糖化血红蛋白(% $\bar{x} \pm s$)	5.7±0.6	5.9±0.9	-4.98	<0.001
LDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.24±0.78	3.22±0.93	-0.70	0.483
甘油三酯(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.52±1.02	1.57±1.11	-1.35	0.178
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.77±3.41	24.34±3.37	-2.13	0.033
高血压(<i>n</i> ,%)	106(23.30)	286(38.18)	28.57	<0.001
糖尿病(<i>n</i> ,%)	34(7.47)	100(13.35)	9.89	0.002

2.3 Hcy 与年龄、BMI 的相关性 Hcy 和年龄(*r*=0.19,*P*<0.001)、BMI(*r*=0.11,*P*<0.001)正相关。使用偏相关分析控制年龄后,Hcy 仍然与 BMI 正相关(*r*=0.09,*P*=0.001)。

2.4 颈动脉彩超结果的多变量 logistic 回归分析 颈动脉粥样硬化发生率在 Hcy 正常组 61.19%(629/1 028),高 Hcy 血症组 68.18%(120/176),差异无统计学意义($\chi^2=3.13$,*P*=0.077)。多变量 logistic 回归显示,对颈动脉粥样硬化,只有年龄和收缩压是独立危险因素,Hcy 不是独立危险因素(表 2);对颈动脉斑块形成,年龄、收缩压、糖化血红蛋白和高血压史是独立危险因素,Hcy 不是独立危险因素,见表 3。

表 2 颈动脉粥样硬化的单变量和多变量 logistic 回归结果

危险因素	单变量分析		多变量分析	
	OR(95%CI)	<i>P</i> 值	OR(95%CI)	<i>P</i> 值
年龄	1.14(1.11~1.16)	0.000	1.11(1.09~1.14)	<0.001
Hcy	1.06(1.02~1.11)	0.002	—	—
收缩压	1.03(1.02~1.04)	0.000	1.02(1.01~1.02)	<0.001
糖化血红蛋白	1.50(1.25~1.81)	0.000	—	—
LDL	0.97(0.85~1.10)	0.608	—	—
甘油三酯	1.05(0.94~1.18)	0.404	—	—
BMI	1.05(1.02~1.09)	0.005	—	—
高血压	2.03(1.56~2.65)	0.000	—	—
糖尿病	1.91(1.27~2.87)	0.002	—	—

表 3 颈动脉斑块的单变量和多变量 logistic 回归结果

因素	单变量分析		多变量分析	
	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值
年龄	1.12(1.10~1.15)	0.000	1.10(1.08~1.12)	<0.001
Hcy	1.09(1.05~1.13)	0.000	—	—
收缩压	1.03(1.03~1.04)	0.000	1.02(1.01~1.03)	<0.001
糖化血红蛋白	1.59(1.34~1.87)	0.000	1.27(1.07~1.50)	0.006
LDL	0.91(0.80~1.03)	0.135	—	—
甘油三酯	1.06(0.95~1.18)	0.297	—	—
BMI	1.07(1.03~1.10)	0.000	—	—
高血压	2.31(1.81~2.96)	0.000	1.40(1.06~1.87)	0.019
糖尿病	2.43(1.68~3.53)	0.000	—	—

3 讨 论

绝经后状态是女性心脑血管疾病的一个重要危险因素,其权重相当于男性性别^[7]。本研究人群为 55 岁以上绝经后无吸烟史女性,其动脉粥样硬化发生率 62.21%,颈动脉斑块 43.27%,与 Li 等^[8]的研究结果相近(55 岁以上女性人群中的发生率分别是 70%,36.7%)。Hcy 平均值 12.4 μmol/L,高于之前国内报导的女性平均值 9.6 μmol/L(45~75 岁)^[9],原因考虑与本研究人群年龄较大有关。关于绝经后女性 Hcy 增高,有学者认为只与年龄有关,与是否绝经、绝经时间无关^[10]。本研究均为绝经后女性,没有收集绝经时间,结果显示 Hcy 随年龄增加而升高,与之前的研究相符^[5,11]。之前关于 BMI 与 Hcy 的相关性结论存在不一致^[12-13],本研究结果中 Hcy 随 BMI 增加而升高,在矫正年龄因素后,Hcy 仍然与 BMI 显著正相关。

Hcy 可能通过多种机制诱导血管损伤,造成内膜增厚、弹性膜破坏、血小板聚集等^[14]。之前有研究提示 Hcy 升高与颈动脉狭窄、斑块和内膜增厚有相关性^[15-16],是缺血性脑卒中独立危险因素^[17],是高血压患者脑卒中的独立风险因素^[18-19]。基于以上理论和研究,高 Hcy 血症的筛查在国内大部分医院和体检中心开展。

然而对于 Hcy 在心脑血管疾病预防中的地位也一直存有争议。胡大一等^[20]在 2018 年提出目前还没有充分的证据支持高 Hcy 血症是卒中的独立危险因素。例如,对近期发生缺血性脑卒中或 TIA 的患者,补充叶酸、B6、B12 可以降低 Hcy,但并没有减慢动脉粥样硬化进展^[21]。同样,补充叶酸可以降低绝经后女性血浆 Hcy 水平,也不能改变颈动脉内膜增厚的进程^[22]。2016 年一项以 2 291 名中国 55 岁以上老年人为对象的研究中,Hcy 和颈动脉粥样硬化之间没有显著相关性^[8]。本研究证实在绝经后女性,高 Hcy 血症患者的颈动脉粥样硬化发生率无明显改变。无论是对动脉硬化还是斑块形成,矫正了高血压、年龄、糖化血

红蛋白这些传统风险因子后,Hcy 都不足以是独立的风险因素。本研究提示,针对绝经后女性这一人群的脑血管疾病预防,仍以控制血压、血糖为主要手段,目前还没有足够的证据来证明开展 Hcy 筛查的预防意义。

参考文献

[1] 王陇德,刘建民,杨弋,等.我国脑卒中防治仍面临巨大挑战——《中国脑卒中防治报告 2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(2):105-119.

[2] 简政威,吴赛珠,阮云军.绝经前后妇女雌激素水平与颈动脉内膜中层厚度的关系[J].实用医学杂志,2008,24(7):1128-1129.

[3] McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia; implications for the pathogenesis of arteriosclerosis[J]. Am J Pathol, 1969,56(1):111-128.

[4] Liu B, Chen Z, Dong X, et al. Association of prehypertension and hyperhomocysteinemia with subclinical atherosclerosis in asymptomatic Chinese; a cross-sectional study[J]. BMJ Open, 2018,8(3):1-5.

[5] 陈芳.女性绝经后雌激素水平与血脂、血糖和血同型半胱氨酸的关系研究[J].中国实验诊断学,2016,20(5):758-760.

[6] Maron BA, Loscalzo J. Should hyperhomocysteinemia be treated in patients with atherosclerotic disease? [J] Curr Atheroscler Rep, 2007,9(5):375-383.

[7] Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update; a guideline from the American Heart Association[J]. Circulation, 2011,123(11):1243-1262.

[8] Li Y, Wang L, Zhang W, et al. No association between elevated homocysteine levels and carotid atherosclerosis in a rural population in China [J]. Stroke Vasc Neurol, 2016,1(4):154-160.

[9] Wang Y, Li X, Qin X, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia and its major determinants in rural Chinese hypertensive patients aged 45 - 75 years[J]. Br J Nutr 2013,109(7):1284-1293.

[10] Bruschi F, Daguati R, Parazzini F, et al. Age, menopausal status and homocysteine levels in women around menopause[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2005,120(2):195-197.

[11] Liu W, Huang Z, Tang S, et al. An evaluation of homocysteine, C-reactive protein, lipid levels, neutrophils to lymphocyte ratio in postmenopausal osteopenic women[J]. Gynecol Endocrinol, 2016,32(6):446-448.

[12] Almassinokiani F, Kashanian M, Akbari P, et al. Folic acid supplementation reduces plasma homocysteine in postmenopausal women[J]. J Obstet Gynaecol (Lahore), 2016,36(4):492-495.

[13] 张倩,王扬天,唐卉,等.围绝经期女性血清同型半胱氨酸与体质指数的相关性分析[J].中国妇幼保健,2018,33(14):3244-3245.

[14] Steed MM, Tyagi SC. Mechanisms of cardiovascular remodeling in hyperhomocysteinemia[J]. Antioxid Redox Signal, 2010,15(7):1927-1943.

[15] 王文娜,陈胜备,钟碧峰.海岛居民高同型半胱氨酸血症与冠状动脉粥样硬化相关性分析[J].实用预防医学,2019,26(7):863-864.

[16] Jia J, Wang A, Wang J, et al. Homocysteine and its relationship to asymptomatic carotid stenosis in a Chinese community population[J]. Sci Rep, 2016,6:37361.

[17] 潘国庆,王伟国.缺血性脑卒中不同亚型与血浆同型半胱氨酸的相关性调查研究[J].实用预防医学,2015,22(7):847-848.

[18] 黄少芬,肖军,胡峥,等.高血压患者同型半胱氨酸与脑卒中的关系分析[J].实用预防医学,2015,22(10):1184-1188.

[19] Pang H, Han B, Fu Q, et al. Association between homocysteine and conventional predisposing factors on risk of stroke in patients with hypertension[J]. Sci Rep, 2018,8(1):4-10.

[20] 胡大一,张啸飞.高同型半胱氨酸血症是心脑血管病的独立危险因素吗[J].中华心血管病杂志,2018,46(9):675-679.

[21] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack; a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2014,45(7):2160-2236.

[22] Durga J, Bots ML, Schouten EG, et al. Effect of 3 y of folic acid supplementation on the progression of carotid intima-media thickness and carotid arterial stiffness in older adults[J]. Am J Clin Nutr, 2011,93(5):941-949.