

钦州市 1 005 名老年人高同型半胱氨酸血症危险因素分析

柳明波, 周成萍, 黄素兰, 李锡燕, 翟璐璐

钦州市第一人民医院, 广西 钦州 535000

摘要: **目的** 探讨钦州市常住居民老年人高同型半胱氨酸(hyperhomocysteine, HHcy)血症的检出情况并分析其危险因素。**方法** 选取 2017 年 1 月—2019 年 1 月来钦州市第一人民医院进行健康检查的老年体检者(≥ 60 岁)1 005 名, 根据同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平分为 HHcy 组和正常 Hcy 组。比较不同性别、不同年龄段 HHcy 检出情况, 比较 HHcy 组与正常 Hcy 组临床资料及血生化相关指标, 采用多因素 logistic 回归分析影响老年人 HHcy 的因素。**结果** 1 005 名老年体检者中 HHcy 共检出 428 例, 占比为 42.59%; 男性 HHcy 检出率高于女性($\chi^2 = 20.507, P < 0.05$); 在老年人不同年龄段中, ≥ 80 岁年龄 HHcy 检出率最高, 与其它各年龄段检出率比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 234.741, P < 0.05$); HHcy 组中有糖尿病、有吸烟、有高血压、有饮酒患者占比高于正常 Hcy 组($P < 0.05$), 年龄、体质指数、舒张压(diastolic pressure, DBP)、收缩压(systolic pressure, SBP)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、甘油三酯(triglyceride, TG)、尿酸(uric acid, UA)、尿素氮(urea nitrogen, BUN)、亚甲基四氢叶酸还原酶(methylene tetra hydro folate reductase, MTHFR)基因缺失例数均高于正常 Hcy 组($P < 0.05$), 而高密度脂蛋白(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、叶酸及维生素 B_{12} 水平低于正常 Hcy 组($P < 0.05$); 经多因素 logistic 回归分析结果显示, 男性、年龄增加、体质指数升高、有糖尿病、有吸烟、有高血压、有饮酒、DBP 升高、SBP 升高、LDL-C 升高、TG 升高、UA 升高、HDL-C 降低、MTHFR 基因缺失、叶酸及维生素 B_{12} 水平降低是 HHcy 发生的危险因素($P < 0.05$)。**结论** 钦州市常住居民老年人 HHcy 血症的检出率中男性较高, 且 ≥ 80 岁高于其他年龄段, HHcy 发生与体质指数、糖尿病、吸烟、高血压、LDL-C、TG、UA、HDL-C、MTHFR 基因、叶酸及维生素 B_{12} 因素有关。

关键词: 老年人; 高同型半胱氨酸血症; 危险因素; MTHFR 基因

中图分类号: R589 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2020)12-1492-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2020.12.022

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种含硫氨基酸, 是蛋氨酸的一种代谢产物^[1-2]。当机体生理处于正常情况下, 则合成、分解的 Hcy 水平维持在动态平衡, 而 Hcy 代谢出现障碍, 则体内蓄积过多的 Hcy, 导致高同型半胱氨酸(hyperhomocysteine, HHcy)血症的产生^[3-4]。研究发现高水平 Hcy 可直接损害血管内皮细胞, 增加沉积在血管壁上的脂蛋白、胆固醇等物质, 导致患者形成血栓或出现动脉粥样硬化, 从而导致心血管疾病的发生, 是诱发心血管疾病的独立危险因素^[5]。随着临床研究的不断深入, 发现 HHcy 与老年人高发疾病, 如帕金森疾病、肾损伤、认知功能障碍、糖尿病等具有紧密联系, 参与着疾病进展^[6]。因此, 对老年人群检测血浆 Hcy 水平变化, 及早筛查出 HHcy 人群, 并对患者及早干预治疗, 减轻老年人高发疾病的风险, 是临床研究的重点内容。本研究通过探讨钦州

市进行健康检查的老年体检者 HHcy 的发病率并分析其危险因素, 为早期干预 HHcy 患者的治疗提供数据支持, 现研究如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 1 月—2019 年 1 月来钦州市第一人民医院进行健康检查的老年体检者(≥ 60 岁)1 005 名, 本研究已获医院伦理委员会审查批准。纳入标准: ①年龄 ≥ 60 岁; ②本地区常住居民(连续居住时间 ≥ 2 年); ③均进行血浆 Hcy 检测; ④临床资料完整者; ⑤短期内未服用影响血浆 Hcy、血脂、尿酸(uric acid, UA)水平的药物; ⑥所有参与本研究者均知情且签署同意书。排除标准: ①伴有严重肝肾功能不全者; ②伴有恶性肿瘤者; ③甲状腺功能减退者; ④认知功能差, 不能配合本研究者; ⑤精神异常者。1 005 名老年体检者中男 563 例, 女 442 例; 年龄 60~69 岁者 686 例, 70~79 岁者 267 例, ≥ 80 岁者 52 例, 平均年龄(68.15 ± 7.93)岁。参考美国心脏病协会标准^[7], 其中 HHcy: 空腹血浆 Hcy $> 15 \mu\text{mol/L}$; 正常 Hcy 水平: Hcy $\leq 15 \mu\text{mol/L}$ 。

基金项目: 钦州市科学研究与技术开发计划项目(项目编号: 201614501)

作者简介: 柳明波(1979-), 男, 硕士研究生, 副主任技师, 研究方向: 生物化学与分子生物学。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集所有研究对象的个人信息及临床资料,包括性别、年龄、体重、身高、糖尿病、高血压、吸烟、饮酒、血压[舒张压(diastolic pressure,DBP)、收缩压(systolic pressure,SBP)]、血脂[高密度脂蛋白(high density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、甘油三酯(triglyceride,TG)]、Hcy、UA、尿素氮(urea nitrogen,BUN)、亚甲基四氢叶酸还原酶(methylene tetra hydro folate reductase,MTHFR)基因、叶酸、维生素B₁₂。

1.2.2 观察指标 (1)比较不同年龄、不同性别HHcy检出情况,计算体质指数(body mass index,BMI),其值=体重(kg)/身高²(m²)。(2)吸烟指吸6个月以上,不要求连续吸,每日吸烟≥1支;不吸烟指过去吸烟现已戒烟或从不吸烟。饮酒指≥1次/周,且每次饮白酒≥25 ml;不饮酒指过去饮酒现已戒酒或从不饮酒。(3)采用鱼跃690F型电子血压计测量DBP、SBP值,取3次测量的平均值。(4)采集所有研究对象(隔夜禁食达8 h后)的清晨空腹静脉血5 ml,以转速3 200 r/min,半径10 cm,离心20 min,离心后取血清,置于冰箱(-80℃)中保存备用。采用西门子ADVIA XPT生化分析仪检测HDL-C、TC、LDL-C、TG、UA、BUN,西门子XP化学发光分析仪检测维生素B₁₂水平,试剂盒为仪器配套,操作严格按照试剂盒说明进行。(5)血浆Hcy检测,抽取所有研究对象晨起空腹静脉血约5 ml,置于含肝素的试管中,于1 h内以转速3 200 r/min,半径10 cm,离心20 min,离心后取血浆,置于冰箱(-80℃)中保存备用。采用酶循环法检测血浆Hcy水平,采用化学发光法测定血浆中叶酸浓度。操作严格按照试剂盒(美国西门子医学诊断股份有限公司)说明进行。(6)MTHFR基因检测,将采集的2 ml外周静脉血置于含乙二胺四乙酸的抗凝管中,采用酚、氯仿法提取基因组DNA,采用聚合酶链式反应扩增引物,循环条件为:预变性94℃,时间2 min;94℃ 30 s,62℃ 60 s,72℃ 60 s,循环共40个,72℃延伸10 min;采用PCR产物的单链构象多态性分析方法检测MTHFR基因,统计MTHFR基因缺失例数。

1.3 统计学方法 处理分析数据采用SPSS 25.0统计软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以(%)表示,行 χ^2 检验;采用多因素logistic回归分析影响老年人HHcy的因素,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 HHcy检出情况 1 005名老年体检者中HHcy共检出428例,占比为42.59%,正常Hcy577例,占比为57.41%。在不同性别中,男性HHcy检出275例,占比为48.85%,女性HHcy检出153例,占比为34.62%,男性HHcy检出率高于女性($P<0.05$);在老年人不同年龄段中,年龄≥80岁HHcy检出率最高,与其它各年龄段检出率比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 不同性别、不同年龄HHcy检出情况比较($n, \%$)

组别	例数	HHcy	正常Hcy	χ^2 值	P 值
性别				20.507	0.000
男性	563	275(48.85)	288(51.15)		
女性	442	153(34.62)	289(65.38)		
年龄(岁)				234.741	0.000
60~	686	183(26.68)	503(73.32)		
70~	267	199(74.53) ^a	68(25.47) ^a		
80~	52	46(88.46) ^{ab}	6(11.54) ^{ab}		

注:a与60~69岁年龄段比较, $P<0.05$;b与70~79岁年龄段比较, $P<0.05$ 。

2.2 HHcy组与正常Hcy组临床资料及生化等相关指标比较 HHcy组中有糖尿病、有吸烟、有高血压、有饮酒患者占比高于正常Hcy组($P<0.05$),年龄、体质指数、DBP、SBP、LDL-C、TG、UA、BUN水平、MTHFR基因缺失例数均高于正常Hcy组($P<0.05$),而HDL-C、叶酸及维生素B₁₂水平低于正常Hcy组($P<0.05$);两组之间TC比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 HHcy组与正常Hcy组临床资料及生化等相关指标比较

指标	HHcy组 ($n=428$)	正常Hcy组 ($n=577$)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	70.52±7.95	66.39±4.47	10.450	0.000
体质指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	26.91±4.05	23.12±3.26	16.423	0.000
糖尿病($n, \%$)	256(59.81)	297(51.47)	6.906	0.009
吸烟($n, \%$)	212(49.53)	237(41.07)	7.112	0.008
高血压($n, \%$)	269(62.85)	293(50.78)	14.525	0.000
饮酒($n, \%$)	303(70.79)	372(64.47)	4.455	0.035
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	97.76±11.43	83.95±10.18	20.175	0.000
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	146.48±12.31	124.06±11.57	29.577	0.000
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.01±0.32	1.25±0.28	12.638	0.010
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.96±0.88	4.99±0.85	0.545	0.586
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.82±1.13	3.01±0.90	12.642	0.000
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.35±1.06	1.23±0.86	18.475	0.000
Hcy(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	31.27±10.52	11.08±2.63	44.280	0.000
UA(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	442.63±89.15	363.71±78.40	14.879	0.000
BUN(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	8.50±1.31	4.82±1.19	46.428	0.000
MTHFR基因缺失($n, \%$)	265(61.92)	213(36.92)	89.636	0.000
叶酸(nmol/L, $\bar{x} \pm s$)	9.27±0.58	13.46±1.03	75.718	0.000
维生素B ₁₂ (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)	155.36±7.89	279.04±11.25	194.673	0.000

2.3 HHcy血症多因素logistic回归分析 以调查对象HHcy血症中Hcy水平正常与否作为因变量,以性别、年龄、体质指数、糖尿病、吸烟、高血压、饮酒、DBP、

SBP、LDL-C、TG、UA、BUN、MTHFR 基因、叶酸及维生素 B₁₂水平为自变量(其中连续型定量变量,按本研究总样本的均值转化为两分类变量)纳入多因素 logistic 回归分析模型中,各变量赋值情况见表 3。经多因素 logistic 回归分析结果显示,男性、年龄增加、体质指数升高、有糖尿病、有吸烟、有高血压、有饮酒、DBP 升高、SBP 升高、LDL-C 升高、TG 升高、UA 升高、HDL-C 降低、MTHFR 基因缺失、叶酸及维生素 B₁₂水平降低是 HHcy 发生的危险因素($P<0.05$),见表 4。

表 3 变量赋值表

变量	赋值情况
Hcy(μmol/L)	>15=1,≤15=0
性别	男性=1,女性=0
年龄(岁)	60~=0,70~=1,80~=2
体质指数(kg/m ²)	>25=1,≤25=0
糖尿病	有=1,无=0
吸烟	有=1,无=0
高血压	有=1,无=0
饮酒	有=1,无=0
DBP(mmHg)	≥90=1,<90=0
SBP(mmHg)	≥134=1,<134=0
HDL-C(mmol/L)	<1.15=1,≥1.15=0
LDL-C(mmol/L)	≥3.35=1,<3.35=0
TG(mmol/L)	≥1.71=1,<1.71=0
UA(μmol/L)	≥397.32=1,<397.32=0
BUN(mmol/L)	≥6.39=1,<6.39=0
MTHFR 基因	缺失=1,正常=0
叶酸(nmol/L)	<11.68=1,≥11.68=0
维生素 B ₁₂ (pg/ml)	<226.37=1,≥226.37=0

表 4 HHcy 血症多因素 logistic 回归分析

自变量	β	SE	Wald χ^2 值	OR 值	P 值	95%CI
男性	1.348	0.082	270.242	3.850	0.000	3.227~4.101
年龄(岁)						
70~	0.821	0.105	61.138	2.273	0.000	1.672~2.791
80~	0.964	0.113	72.778	2.622	0.000	2.018~3.222
体质指数	1.261	0.071	315.438	3.529	0.000	3.049~3.806
有糖尿病	0.693	0.172	16.233	2.000	0.000	0.967~2.800
有吸烟	0.615	0.213	8.337	1.850	0.000	0.537~2.807
有高血压	2.910	0.176	273.376	8.357	0.000	6.972~8.848
有饮酒	0.713	0.354	4.057	2.040	0.004	0.052~3.824
DBP	1.624	0.278	34.126	5.073	0.000	2.933~5.896
SBP	1.571	0.309	25.849	4.811	0.000	2.624~5.917
LDL-C	0.196	0.095	4.257	1.217	0.003	0.027~1.479
TG	0.632	0.187	11.422	1.882	0.000	0.722~2.714
UA	2.735	0.164	278.117	15.410	0.000	6.561~18.308
BUN	0.008	0.053	0.228	1.008	0.437	-0.260~1.304
HDL-C	0.274	0.108	6.437	1.315	0.000	0.169~1.321
MTHFR 基因	2.386	0.845	7.973	10.870	0.000	1.983~10.987
叶酸	3.694	1.432	6.654	40.205	0.000	2.412~41.671
维生素 B ₁₂	3.015	1.273	5.609	20.389	0.000	1.413~22.978

3 讨 论

Hcy 是一种致炎因子,可损伤机体多器官,并对血管内皮细胞产生毒性作用、促进 LDL-C 的过氧化及刺激平滑肌细胞增殖,从而参与到中风、老年性痴呆等心脑血管系统疾病的发展过程中^[8]。有研究表明^[9],较高的 Hcy 水平与心血管病的发病率、老年人的总死亡率等密切相关,是心血管疾病的独立危险因素。王广娟等^[10]发现,Hcy 与冠心病严重程度和预后密切相关,其可通过增加炎症及氧化应激反应、损伤血管内皮细胞等参与动脉粥样硬化的发生和发展中,对老年人 Hcy 水平进行有效控制,对早期不良生活习惯进行积极干预,可减轻 HHcy 血症带来的影响。

本研究显示,1 005 名老年体检者中 HHcy 共检出 428 例,占比为 42.59%,而在丛林海等^[11]对昆明市中老年人 HHcy 的流行研究中发现,3 446 名体检者中 HHcy 检出有 571 例,检出率为 16.57%,本研究检出率较高,这可能是不同地区饮食、生活习惯差异造成的;在本研究中男性 HHcy 检出率高于女性,≥80 岁年龄 HHcy 检出率最高。研究显示,HHcy 组中有糖尿病、吸烟、高血压、饮酒的人数占比,和年龄、体质指数、DBP、SBP、HDL-C、TG、UA、BUN 均较正常 Hcy 组高,而 LDL-C、MTHFR 基因、叶酸及维生素 B₁₂水平均较低,说明上述指标均是老年人 HHcy 血症的影响因素。分析其原因为 Hcy 是蛋氨酸代谢过程的中间产物,其在体内难以合成,而性激素影响蛋氨酸代谢,男性激素水平较高,加之吸烟会降低血液中叶酸、维生素 B₁₂水平,影响 Hcy 代谢过程中主要辅酶的活性,对 Hcy 代谢与分解产生影响;同时饮酒也会促进蛋氨酸分解,导致 Hcy 水平升高,HHcy 血症发生^[12]。老年人身体各方面机能、吸收功能下降,体内叶酸、维生素 B₁₂水平过少,影响 Hcy 在体内的甲基化,从而导致 Hcy 水平升高,引发 HHcy 血症^[13];随着老年人年龄的增长,其身体各方面机能衰退,营养更为缺乏,因此,年龄越大 HHcy 血症发生率越高。LDL-C 是血脂代谢紊乱评估的重要依据,其异常表达可出现细胞内蓄积增多,血管内形成大量的泡沫细胞;Hcy 可促进胆固醇酰基转移酶表达增加,泡沫细胞形成增多,二者相互影响。TG、HDL-C 亦是评估血脂代谢紊乱的常用指标,HDL-C 水平下降,TG 升高则可能影响 Hcy 代谢关键酶中的亚甲基四氢叶酸还原酶基因,导致 Hcy 代谢障碍,诱发 HHcy 血症^[14]。UA、BUN 是衡量肾功能的重要指标,本研究中 HHcy 组 UA、BUN 均较正常 Hcy 组高,说明 HHcy 血症患者存在一定的肾功能异常,Hcy 可影响肾功能与其氧化应激功能、代谢途径等;同时肾脏对 Hcy 的滤过和代谢有一定的影响,肾脏功能的损害会升高

Hcy 水平,故二者联系紧密。体质指数过高,易导致肥胖的发生,而肥胖患者体内往往出现 Hcy 代谢异常^[15]。研究发现^[16],Hcy 水平与血压有关,Hcy 可通过多种途径对血管内皮的结构和功能产生影响,从而升高体循环阻力,升高血压。此外,MTHFR 是叶酸代谢过程中的关键酶,其功能正常时可促进由叶酸代谢途径的正常运转得以有效维持,进而确保 DNA 正常甲基化、DNA 修复及核苷酸合成等^[17-18]。而 MTHFR 基因缺失时,改变氨基酸编码,酶的稳定性受到破坏,从而阻碍 Hcy 正常代谢,并蓄积于体内,引发 HHcy 血症^[19],但 MTHFR 基因对 HHcy 血症的具体机制研究,还有待深入探讨。

同时经多因素 logistic 回归分析显示,男性、年龄增加、体质指数升高、糖尿病、吸烟、高血压、饮酒、DBP 升高、SBP 升高、LDL-C 升高、TG 升高、UA 升高、HDL-C 降低、MTHFR 基因缺失、叶酸及维生素 B₁₂ 水平降低是 HHcy 发生的危险因素,也进一步说明临床上要针对上述因素进行有效控制,通过口服叶酸及维生素 B₁₂,增强自我保健意识,规律作息,加强锻炼等,以进一步减少老年人心血管疾病的发生。

综上所述,钦州市常住居民老年人 HHcy 血症的检出率中男性较高,且≥80 岁最高,HHcy 发生与体质指数、糖尿病、吸烟、高血压、LDL-C 等因素有关,临床上应针对其影响因素进行监测并控制。

参考文献

- [1] 贾冕,尚雪飞,张伟硕,等. 血浆同型半胱氨酸与原发性高血压中医证候及心脑血管事件的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(1):22-24.
- [2] Zhu M, Mao M, Lou X. Elevated homocysteine level and prognosis in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis [J]. Biomarkers, 2019, 24(4):309-316.
- [3] Gupta P, John D, Rebekah G, et al. Role of hyperhomocysteinemia in proliferative diabetic retinopathy: a case-control study [J]. Indian J Ophthalmol, 2018, 66(10):1435-1440.
- [4] 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.
- [5] 王新成,郭游行,惠会婷,等. 血浆 Lp-pLA2、cTnI、HCY 水平与冠

- 心病合并高脂血症患者冠脉病变程度的相关性研究[J]. 实用预防医学,2019,26(2):208-210.
- [6] 李红. 同型半胱氨酸与疾病关系的研究进展[J]. 医药卫生,2016,10(2):33-34.
- [7] Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, et al. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications [J]. Clin Chem, 1993, 39(9):1764-1779.
- [8] Chiang CP, Chang JY, Wang YP, et al. Hematinic deficiencies and hyperhomocysteinemia in gastric parietal cell antibody-positive or gastric and thyroid autoantibodies-negative atrophic glossitis patients [J]. J Formos Med Assoc, 2019, 118(7):1114-1121.
- [9] 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.
- [10] 王广娟,赵颖馨,张慧,等. 吸烟及高同型半胱氨酸血症对冠心病的交互作用[J]. 实用医学杂志,2018,34(3):468-471.
- [11] 丛林海,曹光琼,李昕,等. 昆明市中老年人高同型半胱氨酸血症流行状况及其影响因素[J]. 昆明医科大学学报,2019,40(10):113-116.
- [12] 韦世文,韦玉鲁,覃维含,等. 广西壮族自治区白裤瑶族居民高同型半胱氨酸血症患病情况及其影响因素调查研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2017,25(6):73-75.
- [13] 郭延丽. 叶酸和维生素 B₁₂ 水平对高同型半胱氨酸血症的影响[J]. 河南医学研究,2018,27(19):3509-3510.
- [14] 吴小苑,黄家文,樊春月,等. 高同型半胱氨酸血症与血脂异常及肾素-血管紧张素系统的关系[J]. 广东医学,2017,38(17):2624-2627.
- [15] 常广,陈永春,胡筱冉,等. 健康体检人群高同型半胱氨酸血症与血脂异常及肥胖关系[J]. 临床误诊误治,2017,30(11):74-77.
- [16] 刘燕,施胜铭,孙悦,等. 高同型半胱氨酸血症对老年高血压患者血压昼夜节律及心率变异性的影响[J]. 浙江临床医学,2017,19(11):2078-2080.
- [17] 张冰,热比亚·努力,焦谊,等. 870 例中青年人群中高同型半胱氨酸血症及其影响因素分析[J]. 新疆医科大学学报,2019,42(9):1118-1121.
- [18] 邓丽,李平静,张苏明,等. 老年高血压同型半胱氨酸、MTHFR 基因多态性与脑动脉狭窄程度及认知功能的相关性研究[J]. 徐州医科大学学报,2019,39(6):397-402.
- [19] 董智强,陈旭,曹立梅,等. MTHFR C677T 基因多态性与叶酸治疗急性脑梗死伴高同型半胱氨酸血症疗效的相关性研究[J]. 神经损伤与功能重建,2019,14(9):464-465,471.

收稿日期:2020-03-23