

文章编号:1003-2754(2024)04-0342-07

doi:10.19845/j.cnki.zfysjzbzz.2024.0067



论著与经验总结

血浆同型半胱氨酸与动脉粥样硬化 早期进展的相关分析

王 阳, 张 潇, 师 瑞, 李 扬

摘要: **目的** 探讨动脉粥样硬化早期进展的危险因素, 高同型半胱氨酸血症(HHcy)是否为动脉粥样硬化早期进展的独立危险因素, 降低同型半胱氨酸(Hcy)是否能延缓动脉粥样硬化的早期进展。**方法** 选取陕西省汉中市柳林镇年龄 ≥ 40 岁村民, 分别于2017年5月、2020年6月行结构化问诊、颈动脉超声检查和血液化验。通过超声检测颈动脉内膜中层厚度(CIMT)、颈动脉斑块和颈动脉狭窄率反应动脉硬化程度。**结果** 共有500例纳入最终分析, 其中基线无CIMT增厚451例, 基线无颈动脉斑块429例, 基线无颈动脉狭窄454例。经过3年的随访, 500例中有176例CIMT增厚, 占总数的35.2%, 经多因素分析, 高龄、吸烟和高低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)为CIMT增厚的独立危险因素; 252例新发斑块, 占比为50.4%, 经多因素分析, 高龄、高血压、高LDL-C为斑块形成的独立危险因素; 231例新发颈部动脉狭窄, 占比46.2%, 经多因素分析, 高龄、高LDL-C、甘油三酯升高是颈部动脉狭窄形成的独立危险因素。初查HHcy($\geq 15 \mu\text{mol/L}$)患者有364例, 3年后有119例Hcy较前下降, 245例Hcy较前未下降。经调整性别、既往卒中、吸烟、基线LDL-C、基线Hcy、3年后Hcy后行多因素分析, HHcy和降低Hcy均未显示出与颈动脉粥样硬化的相关性。**结论** 我国陕西汉中市农村地区40岁及以上村民动脉粥样硬化的危险因素主要有高龄、高LDL-C、吸烟、高血压等; 未发现HHcy与颈动脉粥样硬化有明显相关性, 未发现降低Hcy能延缓或逆转颈动脉粥样硬化进程。

关键词: 动脉粥样硬化; 颈动脉内膜中层厚度; 颈动脉斑块; 同型半胱氨酸

中图分类号: R743 文献标识码: A

Association of plasma homocysteine with the early progression of atherosclerosis WANG Yang, ZHANG Xiao, SHI Rui, et al. (Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

Abstract: Objective To investigate the risk factors for the early progression of atherosclerosis, whether hyperhomocysteinemia (HHcy) is an independent risk factor for the early progression of atherosclerosis, and whether the reduction in homocysteine (Hcy) can delay the early progression of atherosclerosis. **Methods** The villagers, aged ≥ 40 years, from Liulin Town of Hanzhong City, Shaanxi Province, China were selected for structured inquiry, carotid ultrasound examination, and blood test in May 2017 and June 2020. Ultrasound examination was performed to measure carotid intima-media thickness (CIMT), carotid plaque, and carotid stenosis rate to reflect the degree of arteriosclerosis. **Results** A total of 500 individuals were included in the final analysis, among whom 451 had no CIMT thickening at baseline, 429 had no carotid plaque at baseline, and 454 had no carotid stenosis at baseline. After 3 years of follow-up, among the 500 individuals, 176 (35.2%) had CIMT thickening, and the multivariate analysis showed that old age, smoking, and a high level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were independent risk factors for CIMT thickening; 252 (50.4%) had new-onset plaques, and the multivariate analysis showed that old age, hypertension, and high LDL-C were independent risk factors for plaque formation; 231 (46.2%) had new-onset carotid stenosis, and the multivariate analysis showed that old age, high LDL-C, and elevated triglyceride were independent risk factors for carotid stenosis. There were 364 patients with HHcy ($\geq 15 \mu\text{mol/L}$) in the initial examination, and after 3 years, 119 had a reduction in Hcy, while 245 had no reduction in Hcy. After adjustment for sex, previous stroke, smoking, baseline LDL-C, baseline Hcy, and Hcy after 3 years, the multivariate analysis showed that neither HHcy nor the reduction in Hcy was associated with carotid atherosclerosis. **Conclusion** Old age, high LDL-C, smoking, and hypertension are the main risk factors for atherosclerosis in villagers aged ≥ 40 years in rural areas of Hanzhong City in Shaanxi Province. There is no significant association between HHcy and carotid atherosclerosis, and the reduction in Hcy cannot delay or reverse the process of carotid atherosclerosis.

Key words: Atherosclerosis; Carotid intima-media thickness; Carotid plaque; Homocysteine

卒中是中国成人致死、致残的首位病因, 其中脑梗死约占全部脑卒中的65%^[1]。大动脉粥样硬化性脑梗死是脑梗死中最常见的类型, 而颈动脉粥样硬化是全身动脉硬化的代表部位。尽管有一些有效的预防颈动脉粥样硬化的方法, 但控制或逆转其早期

收稿日期: 2023-08-15; 修订日期: 2023-12-12

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82271317)

作者单位: (空军军医大学第一附属医院神经内科, 陕西 西安 710032)

通信作者: 李 扬, E-mail: 18391696287@163.com

进展为动脉粥样硬化的意义重大。颈动脉粥样硬化早期阶段的检测包括超声测定的颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)和颈动脉斑块^[2]。CIMT是动脉壁内2层厚度的总和,内膜-中膜厚度以中膜厚度为主,随着动脉粥样硬化的进展,中膜厚度所占比例逐渐减少,动脉粥样斑块形成,导致管腔狭窄。

动脉粥样硬化的危险因素主要有高龄、高血压、吸烟、高低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)^[3,4]。既往很多研究探讨动脉粥样硬化与同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)的关系,由于纳入的人群主要来自发达地区,且平均Hcy浓度正常或略高于正常浓度^[5-8],所以高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)是否是动脉粥样硬化的危险因素,降低Hcy是否延缓或逆转动脉粥样硬化仍存在争议。

本研究的目的是通过分析我国陕西省汉中市柳林镇500例≥40岁患者人口统计学资料、颈动脉超声结果及血液指标,以明确Hcy与动脉粥样硬化早期进展的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象

参与者为2017—2020年陕西省汉中市柳林镇范家营村、曹河坝村、周家滩村参加陕西省脑卒中高危人群筛查和干预项目的人群,年龄均≥40岁。排除标准为既往有甲状腺、肾脏、胃肠道疾病或癌症;外地迁入不足3年;年龄>80岁。

1.2 研究方法

1.2.1 研究流程 第1次调查前1周,通过宣传彩页、电话和微信告知村民项目方案及日程安排。对于同意参加项目的村民,由汉中市中心医院2名主治医师进行面对面的结构化问诊。签署知情同意后,参与者接受颈动脉超声检查和血液化验。3年后对上述参与者再问诊、检查1次。进行统计分析的研究对象包括完成问诊、颈动脉超声检查和血液化验的研究对象。

1.2.2 颈动脉超声检查 颈动脉超声由汉中市中心医院1位经验丰富的超声诊断医师操作。所参与者均行2次颈动脉彩色多普勒超声检查(飞利浦IE33超声诊断仪,线阵探头)。对于CIMT的测量,使用动脉测量系统的自动边缘检测程序确定左、右颈总动脉(common carotid artery, CCA)远端1cm的内侧管壁和外侧管壁^[9]。CIMT定义为无斑块的颈总动脉管腔-内膜界面与中膜-外膜界面之间的距离。根据Mannheim颈动脉内膜-中膜厚度共识,CIMT≥1.0 mm定义为CIMT增厚^[2]。双侧统计3个区域的斑块数量:CCA远端1 cm、颈动脉球和颈内动

脉(internal carotid artery, ICA)近端1 cm。斑块被定义为病灶突出,其厚度大于周围内膜-中膜厚度(intima-media thickness, IMT)的50%或IMT≥1.5 mm^[2]。根据2003年超声诊断专家共识,在二维及彩色多普勒超声下颈动脉狭窄程度分为正常(无狭窄)、<50%、50%~69%、70%~99%、接近闭塞和完全闭塞^[10]。超声采集颈总、颈内动脉可探及的最大狭窄。

1.2.3 生化检测 所有研究对象均空腹8 h后经肘静脉采血,采用超速离心机(KH80自动脱盖离心机)分离血清,采用罗氏Modular P800型全自动生化分析仪通过酶循环法检测血清Hcy水平。使用罗氏cobas c702全自动生化分析仪(型号cobas c702)测定血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triacylglycerol, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)。

1.2.4 统计学方法 本研究中定量资料以中位数(四分位间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]描述,采用Mann-Whitney *U*检验,定性资料以频数和百分比描述。两组间比较酌情采用 χ^2 检验或Fisher精确检验,采用Logistic回归进行多因素分析。在分析HHcy的参与者时,应用单变量分析来选择两组参与者特征中潜在的混杂因素,然后将单变量分析中的显著变量纳入多变量模型,结果以调整后的比值比(OR)和95%置信区间(95%CI)表示。采用SPSS 22.0进行统计分析。所有检验均为双尾检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组流程

3个村共有537例村民年龄≥40岁,因患有肾脏、甲状腺、胃肠道和癌症疾病排除12例,外地迁入未满3年排除7例,年龄>80岁8例,首次有510例参与研究。3年后再次研究时有2例期间死亡,2例失访,1例新发甲状腺癌、1例新发肺癌、1例新发胃癌排除,1例拒绝检查,最后501例参与研究。统计分析时1例超声结果不合格剔除,最终500例纳入分析(见图1)。

2.2 CIMT增厚与未增厚、新增斑块与未新增斑块、新发颈动脉狭窄与未新发组间人口学特征比较

经过3年的随访,卒中筛查500例中有176例CIMT增厚,占总数的35.2%。经多因素分析,高龄、吸烟和高LDL-C为CIMT增厚的独立危险因素。CIMT增厚组初查Hcy为19.35 $\mu\text{mol/L}$,未增厚组初查Hcy为17.45 $\mu\text{mol/L}$,单因素分析二

者差异有统计学意义($P=0.004$),经多因素分析二者差异无统计学意义($95\%CI 0.99\sim 1.03, P=0.291$)(见表1)。参加卒中筛查项目的500例中有252例新发斑块,占比为50.4%。经多因素分析,高龄、高血压、高LDL-C为斑块形成的独立危险因素。新增斑块组初查Hcy为 $18.95\ \mu\text{mol/L}$,无新增组初查Hcy为 $17.4\ \mu\text{mol/L}$,单因素分析二者有统计学差异($P=0.01$),经多因素分析二者差异无统计学意义($95\%CI 0.99\sim 1.03, P=0.191$)(见表2)。卒中筛查500例中231例新增颈部动脉狭窄,占比46.2%。经多因素分析,高龄、高LDL-C、TC升高是新发颈部动脉狭窄的独立危险因素(见表3)。新发颈部动脉狭窄组初查Hcy为 $19.8\ \mu\text{mol/L}$,未新发组初查Hcy为 $17.2\ \mu\text{mol/L}$,单因素分析二者差异有统计学意义($P<0.001$),经多因素分析二者差异无统计学意义($95\%CI 0.99\sim 1.04, P=0.056$)(见表4)。

2.3 Hcy指标的影响因素

初查HHcy($\geq 15\ \mu\text{mol/L}$)患者有364例,3年后

有119例Hcy较前下降,245例Hcy较前未下降。影响Hcy是否下降的因素可能有性别、既往卒中史、吸烟、初查LDL-C、初查Hcy、3年后Hcy(见表5)。

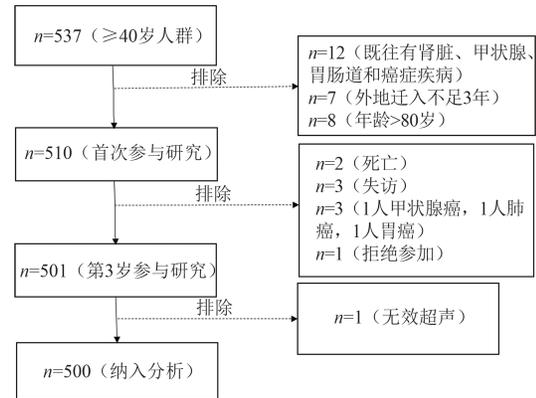


图1 调查研究流程图

表1 卒中筛查人群3年CIMT增厚与未增厚人群比较

因素	增厚176例(35.2%)	未增厚324例(64.8%)	统计值	P值
年龄[$M(P_{25}, P_{75})$,岁]	71(65.3,75)	67(56,73)	-5.636 ^a	<0.001*
性别男性[n(%)]	109(61.9)	140(43.2)	15.990 ^b	<0.001*
既往脑卒中[n(%)]	17(9.7)	30(9.3)	0.021 ^b	0.884
既往TIA[n(%)]	10(5.7)	23(7.1)	0.371 ^b	0.542
脑卒中家族史[n(%)]	11(6.3)	25(7.7)	0.367 ^b	0.545
房颤[n(%)]	3(1.7)	7(2.2)	-	1.000
高血压[n(%)]	108(61.4)	177(54.6)	2.110 ^b	0.146
糖尿病[n(%)]	47(26.7)	85(26.2)	0.013 ^b	0.909
吸烟[n(%)]	70(39.8)	70(21.6)	18.672 ^b	<0.001*
初查和复查期间发生脑梗死[n(%)]	13(7.4)	16(4.9)	1.251 ^b	0.263
初查和复查期间发生冠心病[n(%)]	10(5.7)	13(4.0)	0.724 ^b	0.395
初查LDL-C[$M(P_{25}, P_{75})$,mmol/L]	3.32(2.94,3.77)	3.17(2.71,3.73)	-2.131 ^a	0.033*
初查HDL-C[$M(P_{25}, P_{75})$,mmol/L]	1.34(1.13,1.51)	1.33(1.14,1.51)	-0.245 ^a	0.806
初查Hcy[$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	19.35(15.53,25.08)	17.45(14.13,23.10)	-2.844 ^a	0.004*
初查TG[$M(P_{25}, P_{75})$,mmol/L]	1.31(0.99,2.04)	1.53(1.07,2.17)	-6.121 ^a	0.105
3年LDL-C升高[n(%)]	67(38.1)	150(46.3)	3.143 ^b	0.076
3年HDL-C下降[n(%)]	70(39.8)	127(39.2)	0.016 ^b	0.900
3年Hcy升高[n(%)]	131(74.4)	235(72.5)	0.210 ^b	0.647
3年TG升高[n(%)]	111(63.1)	178(54.9)	3.090 ^b	0.079

注:a为Z值,b为 χ^2 值,“-”为Fisher精确检验、无统计值,* $P<0.05$ 。

表2 卒中筛查人群3年新增斑块与未新增斑块人群比较

因素	新增252例(50.4%)	未新增248例(49.6%)	统计值	P值
年龄[M(P ₂₅ , P ₇₅), 岁]	70.5(65, 75)	65(55, 72)	-6.579 ^a	<0.001 [*]
性别男性[n(%)]	141(56)	108(43.5)	7.693 ^b	0.006 [*]
既往卒中中[n(%)]	30(11.9)	17(6.9)	3.743 ^b	0.053
既往TIA[n(%)]	15(6.0)	18(7.3)	0.346 ^b	0.557
卒中家族史[n(%)]	16(6.3)	20(8.1)	0.550 ^b	0.458
房颤[n(%)]	5(2.0)	5(2.0)	-	1.000
高血压[n(%)]	160(63.5)	125(50.4)	8.737 ^b	0.003 [*]
糖尿病[n(%)]	71(28.2)	61(24.6)	0.823 ^b	0.364
吸烟[n(%)]	81(32.1)	59(23.8)	4.325 ^b	0.038 [*]
3年间发生脑梗死[n(%)]	22(8.7)	7(2.8)	7.984 ^b	0.005 [*]
3年间发生冠心病[n(%)]	16(6.3)	7(2.8)	3.542 ^b	0.060
初查 LDL-C[M(P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	3.25(2.85, 3.79)	3.18(2.70, 3.65)	-1.883 ^a	0.060
初查 HDL-C[M(P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	1.35(1.15, 1.56)	1.31(1.13, 1.47)	-1.041 ^a	0.298
初查 Hcy[M(P ₂₅ , P ₇₅), μmol/L]	18.95(15.00, 24.68)	17.40(13.85, 23.08)	-2.566 ^a	0.010 [*]
初查 TG[M(P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	1.40(0.99, 2.15)	1.50(1.07, 2.14)	-0.921 ^a	0.357
3年后 LDL-C 升高[n(%)]	105(41.7)	112(45.2)	0.621 ^b	0.431
3年后 HDL-C 下降[n(%)]	97(38.5)	100(40.3)	0.175 ^b	0.675
3年后 Hcy 升高[n(%)]	185(73.4)	181(73.0)	0.012 ^b	0.914
3年后 TG 升高[n(%)]	148(58.7)	141(56.9)	0.180 ^b	0.671

注: a为Z值, b为χ²值, “-”为Fisher精确检验、无统计值, *P<0.05。

表3 卒中筛查人群3年颈部血管狭窄率增加与未增加人群比较

因素	增加231例(46.2%)	未增加269例(53.8%)	统计值	P值
年龄[M(P ₂₅ , P ₇₅), 岁]	71(65, 75)	65(55, 72)	-6.616 ^a	<0.001 [*]
性别男性[n(%)]	131(56.7)	118(43.9)	8.201 ^b	0.004 [*]
既往卒中中[n(%)]	24(10.4)	23(8.6)	0.494 ^b	0.482
既往TIA[n(%)]	13(5.6)	20(7.4)	0.658 ^b	0.417
卒中家族史[n(%)]	16(6.9)	20(7.4)	0.048 ^b	0.826
房颤[n(%)]	5(2.2)	5(1.9)	-	0.808
高血压[n(%)]	146(63.2)	139(51.7)	6.741 ^b	0.009 [*]
糖尿病[n(%)]	63(27.3)	69(25.7)	0.168 ^b	0.682
吸烟史[n(%)]	78(33.8)	62(23.0)	7.081 ^b	0.008 [*]
初查和复查期间发生脑梗死[n(%)]	14(6.1)	15(5.6)	0.053 ^b	0.817
初查和复查期间发生冠心病[n(%)]	8(3.5)	15(5.6)	1.264 ^b	0.261
初查 LDL-C[M(P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	3.34(2.96, 3.86)	3.10(2.63, 3.65)	-3.588 ^a	<0.001 [*]
初查 HDL-C[M(P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	1.35(1.14, 1.55)	1.32(1.13, 1.47)	-0.906 ^a	0.365
初查 Hcy[M(P ₂₅ , P ₇₅), μmol/L]	19.80(15.50, 25.10)	17.20(13.80, 22.75)	-3.904 ^a	<0.001 [*]
初查 TG[M(P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	1.40(1.02, 2.18)	1.49(1.07, 2.12)	-0.376 ^a	0.707
3年 LDL-C 升高[n(%)]	90(39.0)	127(47.2)	3.444 ^b	0.063
3年 HDL-C 下降[n(%)]	94(40.7)	103(38.3)	0.300 ^b	0.584
3年 Hcy 升高[n(%)]	172(74.5)	194(72.1)	0.347 ^b	0.556
3年 TG 升高[n(%)]	145(62.8)	144(53.5)	4.349 ^b	0.037 [*]

注: a为Z值, b为χ²值, “-”为Fisher精确检验、无统计值, *P<0.05。

表4 CIMT增厚与未增厚、新增斑块与未新增斑块、新发颈动脉狭窄与未新发组间ORs

项目	CIMT增厚与未增厚		斑块新增与未新增		颈部血管狭窄率增加与未增加	
	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值	OR(95%CI)	P值
年龄	1.06(1.04~1.09)	<0.001*	1.06(1.04~1.09)	<0.001*	1.07(1.05~1.09)	<0.001*
男性	1.38(0.86~2.19)	0.180	1.25(0.80~1.95)	0.325	1.15(0.73~1.81)	0.553
既往脑卒中	-	-	1.03(0.46~2.34)	0.940	-	-
高血压	-	-	1.55(1.04~2.29)	0.030*	1.42(0.95~2.12)	0.085
吸烟	2.00(1.22~3.29)	0.006*	1.43(0.87~2.36)	0.156	1.56(0.94~2.60)	0.084
3年间发生脑梗死	-	-	2.61(0.88~7.70)	0.083	-	-
3年间发生冠心病	-	-	1.66(0.62~4.42)	0.309	-	-
初查LDL-C	1.47(1.11~1.96)	0.007*	1.35(1.04~1.74)	0.023*	1.67(1.26~2.21)	<0.001*
初查Hcy	1.01(0.99~1.03)	0.291	1.01(0.99~1.03)	0.191	1.02(0.99~1.04)	0.056
3年后LDL-C升高	0.93(0.61~1.44)	0.760	-	-	0.95(0.63~1.46)	0.828
3年后TG升高	0.71(0.47~1.08)	0.110	-	-	1.55(1.03~2.31)	0.034*

注:*P<0.05。

表5 初查Hcy≥15 μmol/L人群3年后Hcy下降组与Hcy未下降组人口学特征比较

因素	Hcy下降		统计值	P值
	n=119(32.7%)	Hcy未下降 n=245(67.3%)		
年龄[M(P ₂₅ ,P ₇₅),岁]	70(60,74)	69(61,75)	-0.366 ^a	0.715
性别男[n(%)]	52(43.7)	152(62.0)	10.940 ^b	0.001*
既往脑卒中[n(%)]	17(14.3)	19(7.8)	3.833 ^b	0.050
既往TIA[n(%)]	13(10.9)	15(6.1)	2.601 ^b	0.107
卒中中家族史[n(%)]	12(10.1)	14(5.7)	2.306 ^b	0.129
房颤[n(%)]	3(2.5)	5(2.0)	-	0.720
糖尿病[n(%)]	32(26.9)	61(24.9)	0.167 ^b	0.683
吸烟[n(%)]	26(21.8)	96(39.2)	10.801 ^b	0.001*
高血压[n(%)]	67(56.3)	139(56.7)	0.006 ^b	0.938
随访期间患冠心病[n(%)]	7(5.9)	13(5.3)	0.051 ^b	0.821
随访期间患脑梗死[n(%)]	9(7.6)	13(5.3)	0.718 ^b	0.397
初查LDL-C[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	3.36(2.94,3.89)	3.22(2.74,3.68)	-2.804 ^a	0.005*
初查HDL-C[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	1.31(1.12,1.56)	1.35(1.14,1.53)	-0.855 ^a	0.393
初查Hcy[M(P ₂₅ ,P ₇₅),μmol/L]	25.70(20.00,32.70)	19.20(16.80,23.60)	-6.815 ^a	<0.001*
初查TG[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	1.50(1.11,2.15)	1.41(1.00,2.03)	-1.530 ^a	0.126
3年LDL-C下降[n(%)]	73(61.3)	137(55.9)	0.966 ^b	0.326
3年HDL-C升高[n(%)]	72(60.5)	132(53.9)	1.428 ^b	0.232
3年TG下降[n(%)]	51(42.9)	90(36.7)	1.265 ^b	0.261
3年后LDL-C[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	3.28(2.70,3.69)	3.20(2.71,3.72)	-1.013 ^a	0.381
3年后HDL-C[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	1.37(1.19,1.60)	1.36(1.14,1.57)	-0.955 ^a	0.339
3年后Hcy[M(P ₂₅ ,P ₇₅),μmol/L]	19.10(16.20,23.10)	25.10(20.90,31.90)	-8.128 ^a	<0.001*
3年后TG[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	1.74(1.09,2.44)	1.68(1.09,2.77)	-0.605 ^a	0.545

注:a为Z值,b为χ²值,“-”为Fisher精确检验、无统计值,*P<0.05。

2.4 Hcy下降与颈动脉粥样硬化改善或维持正常的相关性

在364例HHcy参与者中,有150例参与者3年后颈动脉斑块减少或维持无;有212例参与者3年后CIMT降低或维持正常;有179例参与者3年后颈

动脉狭窄程度减轻或维持无狭窄。经调整性别、既往卒中、吸烟、基线LDL-C、基线Hcy、3年后Hcy后行多因素分析,在HHcy人群中,Hcy下降与颈动脉粥样硬化改善或维持正常未显示相关性(见表6)。

表6 经多因素调整3年后Hcy下降与未下降与颈动脉粥样硬化改善或维持正常的关系

分组	Hcy未下降	Hcy下降	P值
颈动脉无斑块或斑块减少(<i>n</i> =150)	<i>n</i> =101	<i>n</i> =79	
OR(95%CI)	1	1.00(0.64~1.56)	0.993
aOR(95%CI)	1	1.54(0.82~2.88)	0.177
CIMT无增厚或降低(<i>n</i> =212)	<i>n</i> =139	<i>n</i> =73	
OR(95%CI)	1	1.21(0.78~1.89)	0.403
aOR(95%CI)	1	1.01(0.54~1.88)	0.974
颈动脉无狭窄或狭窄率降低(<i>n</i> =179)	<i>n</i> =118	<i>n</i> =61	
OR(95%CI)	1	1.13(0.73~1.76)	0.579
aOR(95%CI)	1	1.53(0.82~2.86)	0.178

3 讨论

本研究表明,颈动脉粥样硬化的危险因素主要有高龄、吸烟、高LDL-C、高血压病、高TC,这和既往研究结果一致^[3]。结果未显示糖尿病是动脉粥样硬化的危险因素,这可能和当地村民糖尿病知晓率低有关。经多因素分析,未发现初查Hcy浓度是CIMT、颈动脉斑块、颈动脉狭窄率的独立危险因素,降低Hcy并未延缓或逆转CIMT增厚、颈动脉斑块增加、颈动脉狭窄增长。

本研究人群中初查HHcy($\geq 15 \mu\text{mol/L}$)为364例,占比达72.8%,平均Hcy浓度为 $21.33 \mu\text{mol/L}$ 。Hcy降低组Hcy平均值由 $25.7 \mu\text{mol/L}$ 降低为 $19.1 \mu\text{mol/L}$,降低 $6.6 \mu\text{mol/L}$;Hcy升高组Hcy平均值由 $19.2 \mu\text{mol/L}$ 升高为 $25.1 \mu\text{mol/L}$,升高 $5.9 \mu\text{mol/L}$ 。不同文献中Hcy浓度的差异可能是不同的纳入标准、地域、种族等所致,但Hcy浓度越高越能客观反应其与疾病结局的相关性。既往研究显示 ≥ 20 岁陕西人均Hcy浓度为 $19.0 \mu\text{mol/L}$,男性平均Hcy浓度为 $23.4 \mu\text{mol/L}$,女性平均Hcy浓度为 $16.6 \mu\text{mol/L}$ ^[11]。这些结果远高于西方世界普通人群^[12](平均Hcy浓度: $11.6 \mu\text{mol/L}$,男性为 $13.0 \mu\text{mol/L}$,女性为 $10.0 \mu\text{mol/L}$),也高于中国沿海农村人口^[13](平均Hcy浓度: $10.5 \mu\text{mol/L}$,男性为 $12.0 \mu\text{mol/L}$,女性为 $9.6 \mu\text{mol/L}$)和日本农村普通人群^[7](平均Hcy浓度: $10.5 \mu\text{mol/L}$,男性为 $12.6 \mu\text{mol/L}$,女性为 $9.8 \mu\text{mol/L}$),理论上更能代表HHcy对动脉粥样硬化的影响。根据我们的数据和Liu^[14]等显示Hcy升高并不是CIMT增长的危险因素。即使经详细的分层分析,亦没有显示Hcy水平在所有人、患者、伴

侣和儿童CIMT增长中有显著差异。长期补充B族维生素可显著降低Hcy浓度,但却未能降低CIMT变化^[8,15]。有研究显示伴HHcy的高血压患者与伴正常Hcy的高血压患者的CIMT无显著差异。然而,在其结果中,高血压合并HHcy患者的颈动脉斑块厚度和颈动脉狭窄程度均较Hcy正常的高血压患者严重,作者认为这可能和纳入的样本量和测量的准确性有关^[16]。同为西北落后农村地区,新生儿神经管畸形发病率全球最高地区,Li等^[17]以山西吕梁农村地区村民为研究对象显示HHcy与CIMT和颈动脉斑块无显著关系,HHcy不是形成动脉粥样硬化的独立危险因素,这和我们的研究结果一致。

HHcy已被确定为心脑血管疾病的强预测因子,独立于经典的动脉粥样硬化危险因素^[18]。然而,并非所有的疾病预测因子都是严格定义的危险因素。生物标志物通常代表疾病的早期阶段。优化生物标志物的干预措施可能与降低疾病发病率相关,也可能与疾病发病率无关,这取决于治疗是否对生物标志物的出现和疾病发生的因果机制产生影响^[17]。Hcy诱导动脉粥样硬化的机制目前尚不明确。可能的机制包括:(1)损伤血管内皮细胞;(2)诱导血管平滑肌增殖;(3)促进免疫炎症反应;(4)诱发内质网应激;(5)影响机体甲基化;(6)导致血液凝固性增高;(7)引起脂质代谢紊乱^[19]。降低了生物标志物水平,而并未降低疾病发病率是没有现实意义的。

目前的研究对Hcy水平升高是否只是脑卒中等血管事件的次要现象存在争议^[15,20,21]。在预防卒中的维生素干预(the Vitamin Intervention for Stroke Pre-

vention, VISP) 研究中,首次卒中时基线 Hcy 水平升高导致卒中复发的风险显著增加。然而,多种维生素治疗降低 Hcy 并不能预防卒中复发^[15]。结合我们的数据,HHcy 和降低 Hcy 对早期动脉粥样硬化也没有显著的因果效应,这支持了 Hcy 水平与其他卒中危险因素混杂的观点,尽管这些因素是什么仍不确定。且脑血管病事件往往是动脉粥样硬化的累积效应和可能导致血栓形成的炎症或止血失衡触发所致。

本研究仍存在一些局限性。首先,纳入的样本量偏低,可能导致偏倚;其次,糖尿病和高血压等疾病知晓率低,提供的病史可能影响结果。

综上所述,我国陕西汉中市农村地区 40 岁及以上村民动脉粥样硬化的危险因素主要有高龄、高 LDL-C、吸烟、高血压等。该地区 Hcy 平均水平高于国外、国内其他地区报道;HHcy 与颈动脉粥样硬化未发现明显相关性,未发现降低 Hcy 能延缓或逆转颈动脉粥样硬化进程。

伦理学声明: 本研究方案经由空军军医大学第一附属医院伦理委员会审批(批号:KY20232227-F-1),患者均签署知情同意书。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 王阳负责数据收集、文献收集、撰写论文;张潇负责统计学分析、绘制图表;师瑞负责协调项目实施、原始资料的汇总收集;李扬负责论文设计、拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Jakovljevic M. Global, regional, and national burden of colorectal cancer and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Gastroent Hepatol*, 2022, 7(8): 704.
- [2] Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 34(4): 290-296.
- [3] Libby P. The changing landscape of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2021, 592(7855): 524-533.
- [4] Libby P, Buring JE, Badimon L, et al. Atherosclerosis [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 56.
- [5] Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis[J]. *N Engl J Med*, 1995, 332(5): 286-291.
- [6] Linnebank M, Moskau S, Farmand S, et al. Homocysteine and carotid intima-media thickness in a German population: lack of clinical relevance[J]. *Stroke*, 2006, 37(11): 2840-2842.
- [7] Adachi H, Hirai Y, Fujiura Y, et al. Plasma homocysteine levels and atherosclerosis in Japan: epidemiological study by use of carotid ultrasonography[J]. *Stroke*, 2002, 33(9): 2177-2181.
- [8] Potter K, Hankey GJ, Green DJ, et al. The effect of long-term homocysteine-lowering on carotid intima-media thickness and flow-mediated vasodilation in stroke patients: a randomized controlled trial and meta-analysis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2008, 8: 24.
- [9] Liang Q, Wendelhag I, Wikstrand J, et al. A multiscale dynamic programming procedure for boundary detection in ultrasonic artery images[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2000, 19(2): 127-142.
- [10] Grant EG, Benson CB, Moneta GL, et al. Carotid artery stenosis: gray-scale and Doppler US diagnosis: society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference[J]. *Radiology*, 2003, 229(2): 340-346.
- [11] Liu XD, Gao B, Sun D, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia and some of its major determinants in Shaanxi Province, China: a cross-sectional study[J]. *Br J Nutr*, 2015, 113(4): 691-698.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Liu C, Sun X, Lin H, et al. Association between hyperhomocysteinemia and metabolic syndrome with early carotid artery atherosclerosis: a cross-sectional study in middle-aged Chinese population [J]. *Nutrition*, 2018, 53: 115-119.
- [15] Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2004, 291(5): 565-575.
- [16] Ben Z, Wang J, Zhan J, et al. Characteristics of the carotid plaque in hypertensive patients with hyperhomocysteinemia using multimode ultrasound[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(8): 104925.
- [17] 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.
- [18] de Ruijter W, Westendorp RGJ, Assendelft WJJ, et al. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study [J]. *BMJ*, 2009, 338(7688): a3083.
- [19] Esse R, Barroso M, Tavares de Almeida I, et al. The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: state-of-the-art [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4): 867.
- [20] Zhang T, Jiang Y, Zhang S, et al. The association between homocysteine and ischemic stroke subtypes in Chinese: a meta-analysis [J]. *Medicine*, 2020, 99(12): e19467.
- [21] Durga J, Bots ML, Schouten EG, et al. Low concentrations of folate, not hyperhomocysteinemia, are associated with carotid intima-media thickness [J]. *Atherosclerosis*, 2005, 179(2): 285-292.

引证本文:王 阳,张 潇,师 瑞,等. 血浆同型半胱氨酸与动脉粥样硬化早期进展的相关分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(4): 342-348.