

## ·临床研究 Clinical research·

## H 型高血压患者斑块特征与同型半胱氨酸相关性研究

梅百强, 杨希立, 许兆廷, 梁 茜, 岑锦明, 周昭仑, 李健民,  
李 健, 蔡炜标

**【摘要】 目的** 对冠状动脉造影显示轻中度狭窄病变血管内超声(IVUS)检查,分析 H 型高血压患者冠状动脉粥样硬化斑块形态特征,探讨同型半胱氨酸(Hcy)水平与病变程度的关系及临床意义。**方法** 回顾性分析 H 型高血压患者 42 例和单纯高血压患者 38 例。所有患者均接受血浆 Hcy 水平检测,IVUS 分别检测冠状动脉病变段和正常参考段外弹力膜横截面积(EEMCSA)、最小管腔横截面积(MLA)、斑块面积(PA)、斑块负荷(PB)等,并作定性指标和定量指标分析。**结果** H 型高血压组患者冠状动脉病变处软斑块、偏心斑块和正性重构多见,钙化少;单纯高血压组患者斑块多表现为纤维斑块、钙化、无重构和负性重构( $P<0.05$ )。H 型高血压组患者病变段 MLA<单纯高血压组患者,EEMCSA、PA、PB>单纯高血压组患者( $P<0.05$ );H 型高血压组患者正常参考段 MLA<单纯高血压组患者,RPA、RPB>单纯高血压组患者( $P<0.05$ )。病变段 Hcy 水平与病变段 PA、PB 呈正相关( $P<0.05$ ),与病变段 MLA 呈负相关( $P<0.05$ )。**结论** IVUS 对评价轻中度病变有较高价值,H 型高血压患者冠状动脉病变程度较单纯高血压患者严重和弥漫。Hcy 水平对判断冠状动脉病变程度有一定价值,高 Hcy 水平可能是导致斑块不稳定的因素之一。

**【关键词】** H 型高血压; 同型半胱氨酸; 冠状动脉造影术; 血管内超声; 动脉粥样硬化

中图分类号:R544.1 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2016)-01-0070-04

Study on the relationship between plaque imaging characteristics and homocysteine in patients with H-type hypertension MEI Bai-qiang, YANG Xi-li, XU Zhao-yan, LIANG Qian, CEN Jin-ming, ZHOU Zhao-lun, LI Jian-min, LI Jian, CAI Wei-biao. Department of Cardiology, Affiliated Foshan Municipal First People's Hospital, Zhongshan University, Foshan, Guangdong Province 528000, China

Corresponding author: YANG Xi-li, E-mail: yxl@FSYYY163.com

**【Abstract】 Objective** By using intravascular ultrasound (IVUS) examination for patients with mild to moderate coronary artery stenosis confirmed by coronary angiography (CAG) to analyze the morphologic characteristics of coronary atherosclerotic plaques in patients with H-type hypertension, to investigate the relationship between homocysteine (Hcy) levels and the severity of the disease and to discuss its clinical significance. **Methods** A total of 42 patients with H-type hypertension and another 38 patients with simple hypertension were enrolled in this study. Serum Hcy levels were determined in all patients. The external elastic membrane cross-sectional area (EEMCSA), the minimal lumen cross-sectional area (MLA), the plaque area (PA), the plaque burden (PB), etc. of the coronary lesions and normal reference segments were measured by IVUS; the qualitative and quantitative index analysis was also conducted. **Results** In H-type hypertension group, soft plaque, eccentric plaque and positive remodeling with less calcification were more often seen at the diseased coronary site; while in the simple hypertension group, fibrous plaque, calcification, no reconstruction and negative remodeling were observed more frequently; the difference between the two groups was statistically significant ( $P<0.05$ ). The MLA of H-type hypertension group was smaller than that of the simple hypertension group, while EEMCSA, PA and PB of H-type hypertension group were larger than those of the simple hypertension group ( $P<0.05$ ). The MAL of the normal reference

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.01.017

基金项目: 佛山市卫生和计生局医学科研项目(2015376)

作者单位: 528000 广东佛山 中山大学附属佛山市第一人民医院心内科

通信作者: 杨希立 E-mail: yxl@FSYYY163.com

segments in H-type hypertension group was smaller than that in the simple hypertension group, while PA and PB of the reference segments in H-type hypertension group were larger than those in the simple hypertension group ( $P<0.05$ ). A parallel relationship existed between the serum Hcy levels and PA, PB of diseased segments ( $P<0.05$ ), while a negative correlation existed between the serum Hcy levels and MLA of diseased segments ( $P<0.05$ ). Conclusion IVUS has higher value in evaluating mild to moderate coronary artery stenosis. The degree of disease is more severe and diffuse in patients with H-type hypertension than in patients with simple hypertension. Serum Hcy levels carry certain value in judging the extent of coronary artery lesions, and higher serum Hcy levels may be one of the factors leading to the instability of the plaque. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 70-73)

**[Key words]** H-type hypertension; homocysteine; coronary angiography; intravascular ultrasound; atherosclerosis

目前,临床上对冠状动脉疾病(CAD)高风险因素患者的治疗仍不理想。许多研究证实,含硫氨基酸同型半胱氨酸(Hcy)是 CAD 独立危险因素,与高血压并存时发生心血管不良事件的危险性显著增加<sup>[1]</sup>。伴有血浆 Hcy 升高的原发性高血压称为 H 型高血压,约占我国成年人高血压发病率的 75%<sup>[2]</sup>。近年研究表明 CAD 心血管不良事件是病变不稳定斑块破裂后继发血栓形成所致<sup>[3]</sup>,如何评价斑块不稳定性就成为目前研究热点。血管内超声(IVUS)能准确识别不稳定斑块,成为鉴别冠状动脉“高危病变”的良好手段<sup>[4]</sup>。本研究通过 IVUS 检测 H 型高血压患者 CAD 斑块形态特征,并用酶分析法检测血浆 Hcy 水平,探讨 Hcy 水平与 CAD 病变程度的关系及临床意义。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析 2013 年 1 月至 2014 年 12 月期间在中山大学附属佛山市第一人民医院心内科接受常规冠状动脉造影(CAG)和 IVUS 检查的 CAD 患者 80 例,其中稳定型心绞痛(SAP)31 例,急性冠状动脉综合征(ACS)49 例。纳入标准:①符合 2010 年中国高血压防治指南中原发性高血压诊断标准;②符合 2012 年美国心脏病学院、美国心脏协会、欧洲心脏病学会指南中缺血性心脏病诊断标准。排除标准:①继发性高血压,严重心、肺、肝、肾功能或凝血功能异常者;②各种炎症、恶性贫血、恶性肿瘤及长期服用避孕药者;③近 2 周服用叶酸、维生素 B<sub>6</sub>、维生素 B<sub>12</sub> 等药物者。

### 1.2 研究方法

所有患者均接受 CAG 检查,收集患者病史、家族史,检测身高、体重、血压、空腹血糖、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低

密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等。所有患者入院 24 h 内清晨空腹采集肘前静脉血标本,并于 1 h 内离心(3 000 r/min, 4℃, 10 min)分离血清备用。采用日本 Olympus 公司 AU 5400 型全自动生化分析仪酶分析法测定 Hcy, G 系列 Hcy 试剂盒由北京九强生物技术有限公司生产(YZB/京 0575-2008)。空腹血清 Hcy 水平校正标准值为 4.7~13.8  $\mu\text{mol/L}$ 。根据 Hcy 检测结果,将患者分为 H 型高血压组(42 例,  $\text{Hcy} \geq 10 \mu\text{mol/L}$ )和单纯高血压组(38 例,  $\text{Hcy} < 10 \mu\text{mol/L}$ )。

根据 CAG 图像分析确定正常参考段和病变血管段位置。正常参考段定义为目标病变近端或远端 5~10 mm 内显示无明显病变的血管段,病变血管段指冠状动脉定量造影(QCA)多个投照体位显示的最严重狭窄段。选择性 CAG 后,即刻在动脉鞘内注入肝素 5 000 U 抗凝;采用美国 Boston 科技公司 iLab 型血管内超声诊断仪(探头频率 40 MHz)分别对正常参考段及病变血管段作 IVUS 检查, X 线透视下将 IVUS 探头沿 0.35 mm 钢丝送至靶病变远端至少 10 mm, 以机械回撤装置 0.5 mm/s 速度回撤探头至靶病变近端至少 10 mm, 对长度 >10 mm 病变仅测量包括斑块负荷最重区域在内的 10 mm 长度;与超声图像分析仪连接,分别获得斑块远端、斑块处及斑块近端血管短轴二维图像,全部过程以录像记录,供脱机回放分析和存档,利用仪器内软件进行长度和面积测量,对长度 >10 mm 病变仅测量包括斑块负荷最重区域在内的 10 mm 长度;利用冠状动脉轴向标志(如冠状动脉分支和钙化部位)使 2 次 IVUS 分析部位相同。

IVUS 对冠状动脉粥样斑块测定至少包括最狭窄处、近端或远端参考段管腔。近端参考段指狭窄近端最大管腔部位,与狭窄位于同一节段(通常在狭窄部位 10 mm 以内无大的造成干扰的分支);远端参考段指狭窄远端最大管腔部位,与狭窄位于同

一节段(同前)。定性指标:IVUS 图像显示血管壁正常或仅见内膜增厚均记为正常段。根据超声回声强度分为 4 种斑块:①软斑块:斑块回声强度低于血管外膜回声的脂质斑块;②硬斑块:斑块回声强度高于血管外膜回声但无声影的纤维斑块;③钙化斑块:斑块回声强并伴声影;④混合性斑块:2 种或以上斑块混合形成的斑块。偏心性斑块为斑块占据血管周长的一部分或最厚处大于最薄处 2 倍。重构指数(RI)=病变处血管外弹力膜横截面积(EEMCSA)/参考段血管 EEMCSA;RI>1.05 为正性重构,<0.95 为负性重构,0.95~1.05 为无重构。定量指标:所有靶病变测量值,如 EEMCSA、最小管腔横截面积(MLA)、斑块面积(PA)、斑块负荷(PB)、血管钙化程度等均来自 IVUS 所示最狭窄部位。另一测量值为参考段血管相应 EEMCSA、MLA、PA、PB。血管钙化程度:无钙化为 0 级,钙化范围<90°为 I 级,91°~180°为 II 级,181°~270°为 III 级,>271°为 IV 级。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。计数资料比较用检验,计量资料比较用 t 检验,以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两因素间相关性比较用 Pearson 直线相关分析, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

CAG 检查共发现 80 例患者 91 处病变血管段,分析结果证实 50%~70%患者至少有 1 支心外膜下冠状动脉及其主要分支狭窄。H 型高血压组和单纯高血压组患者一般临床资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表 1)。H 型高血压组病变段 MLA<单

纯高血压组,病变段 EEMCSA、PA、PB>单纯高血压组( $P<0.05$ );H 型高血压组参考段 MAL<单纯高血压组,参考段 RPA、RPB>单纯高血压组( $P<0.05$ )(表 2)。H 型高血压组观察 48 处病变段,33 处为偏心斑块;单纯高血压组观察 43 处病变段,10 处为偏心斑块,差异有统计学意义( $P=0.019$ )。H 型高血压组冠状动脉病变处软斑块、偏心斑块、正性重构多见而钙化少,单纯高血压组多表现为纤维斑块、钙化、无重构和负性重构( $P<0.05$ )(表 3)。两变量直线相关分析显示,病变段 Hcy 水平与病变段 PA、PB 呈正相关( $P<0.05$ ),与病变段 MLA 呈负相关( $P<0.05$ )。

表 1 两组患者临床资料比较

参数	H 型高血压组	单纯高血压组	P 值
男(女)/例	35(7)	30(8)	0.524
年龄/岁	62.01±2.52	62.35±2.49	0.652
吸烟/例	30	27	0.745
糖尿病/例	25	22	0.605
血脂异常/例	38	30	0.373
Hcy 值/(μmol/L)	13.63±3.68	8.73±0.93	<0.01

表 2 两组患者定量分析结果

参数	H 型高血压组	单纯高血压组	P 值
病变段血管			
EEMCSA/mm <sup>2</sup>	14.25±0.94	13.85±0.55	0.015
MLA/mm <sup>2</sup>	5.48±0.65	5.85±0.45	0.001
PA/mm <sup>2</sup>	8.75±1.07	7.9±0.66	0.001
PB/%	61.14±4.92	57.59±3.47	0.001
参考段血管			
EEMCSA/mm <sup>2</sup>	13.53±1.07	13.73±1.13	0.352
MLA/mm <sup>2</sup>	9.10±0.81	10.07±0.89	0.001
PA/mm <sup>2</sup>	4.33±1.17	3.65±1.32	0.006
RPB/%	31.89±7.20	26.10±8.18	0.001
RI	1.06±0.76	1.02±0.78	0.006

表 3 两组冠状动脉斑块定性比较

组别	斑块数	斑块类型				钙化程度				重构类型		
		软斑块	纤维斑块	钙化斑块	混合斑块	0 级	I 级	II 级	III 级	负性重构	正性重构	无重构
H 型高血压组	48	25	13	5	5	30	11	6	1	11	25	12
单纯高血压组	43	13	14	13	3	14	18	9	2	18	10	15

## 3 讨论

国外流行病学资料显示,血清 Hcy 水平与动脉粥样硬化发生和发展的关系非常密切。有研究证实 Hcy 水平升高促进冠状动脉粥样硬化斑块形成,独立于传统的 CAD 危险因素;Hcy 水平每升高 5 mol/L,发生 CAD 风险增加 20%<sup>[5]</sup>。陈湘桂等<sup>[6]</sup>发现,Hcy 水平与冠状动脉病变程度密切相关。Hcy 与动脉粥样硬化、血栓形成性疾病之间的相互关系,已成为研究热点。

IVUS 在判断冠状动脉粥样硬化斑块性质及斑

块稳定性方面具有 CAG 无法比拟的优势,可提供血管管腔、管壁横截面图像,分辨出斑块大小、组成成分、分布,观察到斑块血管重构情况。本研究观察到 91 处病变斑块,CAG、IVUS 显示面积狭窄率分别为(53.67±2.57)%、(59.65±4.65)%( $P<0.05$ ),提示 CAG 检查可能低估了冠状动脉病变程度。因此,当 CAG 检查怀疑存在狭窄,需要确认是否重建冠状动脉血运时,或 CAG 检查结果与临床表现不相符时,可借助 IVUS 作进一步诊断。Ko 等<sup>[7]</sup>采用 IVUS 观察 109 例 CAD 患者,发现其中 ACS 患者的斑块特点是负



荷大、以正性重构为主。本研究结果显示,H 型高血压患者病变处 MLA<单纯性高血压患者 MLA,而病变处 EEMCSA>单纯性高血压患者 EEMCSA,说明 H 型高血压患者冠状动脉病变程度较单纯高血压组患者明显加重;H 型高血压患者参考段 EEMCSA 与单纯高血压患者相比无明显差异,但参考段 MLA<单纯高血压患者参考段 NLA,说明 H 型高血压患者参考段 PA、PB>单纯高血压患者,参考段同样存在病变,H 型高血压患者动脉粥样硬化病变范围较单纯高血压患者广泛和弥漫。

Hcy 导致 ACS 机制可能涉及多个环节<sup>[8]</sup>。Hcy 含有巯基,在自动氧化过程中产生活性氧,启动内皮和脂质过氧化,直接损伤内皮细胞,导致内皮功能障碍并使其修复延迟。Hcy 还可抑制内皮细胞 DNA 合成并改变多种基因表达,使蛋白质合成障碍,形成异常结构蛋白质,影响基因转录调控;高 Hcy 使血小板存活时间缩短,黏附性和聚集性增加,从而改变凝血与抗凝之间平衡,促进动脉粥样硬化发生发展,导致血栓形成。研究表明,ACS 发生与斑块稳定性直接相关,不稳定性斑块有以下特征:①脂核大;②纤维帽薄;③多为偏心斑块;④有较多巨噬细胞浸润等,但占整个管腔比例不一定高<sup>[9]</sup>。传统 CAG 检查提示病变冠状动脉大部分为轻中度狭窄,病理检查却发现病变较为严重,可能是因血管重构而低估了病情所致。Xu 等<sup>[10]</sup>研究发现,不稳定型心绞痛患者冠状动脉主要为正性重构,稳定型心绞痛主要为负性重构;正性重构病变含有更多脂质成分和巨噬细胞,斑块不稳定性增加,易于破裂,而负性重构时斑块稳定性增加。然而,本研究发现 H 型高血压患者冠状动脉斑块多为软斑块、偏心性斑块,冠状动脉多为正性重构而钙化少,这提示冠状动脉轻中度狭窄的 H 型高血压患者存在不少易损斑块,其更易破裂而导致 ACS。本研究还发现 Hcy 水平与病变段 PA、PB 呈正相关、与病变段 MLA 呈负相关,提示病变处斑块面积越大、狭窄率越高,斑块受血流剪切力越大、斑块越不稳定。因此,Hcy 水平越高,斑块越不稳定,对于可能发生心脏急性事件的预测性更大。

综上所述,IVUS 对评价轻中度病变有较高价值,IVUS 发现 H 型高血压患者冠状动脉病变程度

较单纯高血压患者严重和弥漫。Hcy 水平对判断冠状动脉病变程度有一定价值,同样具重要性的是高 Hcy 可能是导致斑块不稳定的因素之一,但对不稳定斑块的预测价值尚待大样本临床研究证实。因此,IVUS 检查对于 CAG 显示冠状动脉轻中度狭窄,尤其是 Hcy 水平升高的高血压患者似更有必要,以便为制定 CAD 治疗策略提供依据,降低心血管不良事件发生率。

#### [参考文献]

- [1] Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63: 2960-2984.
- [2] Yang B, Fan S, Zhi X, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in China: a systematic review and meta-analysis[J]. Nutrients, 2015, 7: 74-90.
- [3] Cardoso L, Weinbaum S. Changing views of the biomechanics of vulnerable plaque rupture: a review[J]. Ann Biomed Eng, 2014, 42: 415-431.
- [4] 银 艳. 冠状动脉血管内超声在冠状动脉介入治疗中的应用[J]. 中国实用医刊, 2014, 41: 117-118.
- [5] Humphrey LL, Fu R, Rogers K, et al. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis[J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83: 1203-1212.
- [6] 陈湘桂, 仇昌智, 刘醒存. 冠心病患者不同胱抑素 C 和同型半胱氨酸水平与冠状动脉病变的相关性[J]. 临床心血管病杂志, 2009, 25: 609-611.
- [7] Ko YG, Son JW, Park SM, et al. Effect of vessel size on lipid content of coronary plaques assessed by integrated backscatter intravascular ultrasound[J]. Circ J, 2010, 74: 754-759.
- [8] Oudi ME, Aouni Z, Mazigh C, et al. Homocysteine and markers of inflammation in acute coronary syndrome[J]. Exp Clin Cardiol, 2010, 15: e25-e28.
- [9] Crea F, Liuzzo G. Pathogenesis of acute coronary syndromes[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61: 1-11.
- [10] Xu H, Liu C, Wang Q. Plaque image characteristics, hyperhomocysteinemia, and gene polymorphism of homocysteine metabolism-related enzyme (MTHFR C677T) in acute coronary syndrome[J]. Cell Biochem Biophys, 2013, 66: 403-407.

(收稿日期:2015-05-05)

(本文编辑:边 皓)