

冠心病患者血清 LP(a)、Hcy 和 HO-1 水平 与 SYNTAX 评分关系研究

李毓龙, 杨晓悦, 黄倩倩, 朱紫衣, 周映祥, 余松川, 贺 腊, 付 霞

(简阳市人民医院实验医学科, 四川 简阳 641400)

摘要:目的 探讨血清脂蛋白(a)[LP(a)]、同型半胱氨酸(Hcy)、血红素加氧酶 1(HO-1)水平与冠状动脉 SYNTAX 评分的关系。方法 选取 2022 年 7 月-12 月于简阳市人民医院就诊,并经冠状动脉造影确诊为冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)患者 386 例作为研究对象,设为 CHD 组,根据 SYNTAX 评分分为低危组(≤ 22 分, $n=98$)、中危组(23-32分, $n=120$)、高危组(≥ 33 分, $n=168$),另选 100 例行冠状动脉造影结果提示未见明显狭窄的患者为对照组,采集空腹静脉血标本检测血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、LP(a)、Hcy 和 HO-1 水平,比较上述指标在各组的差异,并采用 Pearson 相关分析上述指标与 SYNTAX 评分、冠状动脉狭窄程度积分、病变特点积分的相关性。结果 CHD 组血清 LP(a)、Hcy 水平高于对照组,HO-1 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);CHD 组各亚组间血清 LP(a)和 Hcy 水平依次为低危组<中危组<高危组($P<0.05$),血清 HO-1 水平依次为低危组>中危组>高危组($P<0.05$)。Pearson 相关分析显示,CHD 患者冠脉病变狭窄程度积分、病变特点积分、SYNTAX 评分与血清 LP(a)和 Hcy 水平呈正相关($P<0.05$),与 HO-1 水平呈负相关($P<0.05$)。结论 CHD 患者血清 LP(a)和 Hcy 水平与 SYNTAX 评分呈正相关,HO-1 水平与 SYNTAX 评分呈负相关,三项指标均可用于评估冠脉病变程度,对于 CHD 的预防和诊疗具有重要意义。

关键词:脂蛋白(a);同型半胱氨酸;血红素加氧酶 1;SYNTAX 评分;冠状动脉粥样硬化性心脏病

中图分类号:R541.4

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.21.018

文章编号:1006-1959(2024)21-0082-05

Relationship Between Serum LP(a), Hcy and HO-1 levels and SYNTAX Score in Patients with Coronary Heart Disease

LI Yulong, YANG Xiaoyue, HUANG Qianqian, ZHU Ziyi, ZHOU Yingxiang, YU Songchuan, HE La, FU Xia

(Laboratory Medicine Department of the People's Hospital of Jianyang City, Jianyang 641400, Sichuan, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum lipoprotein (a) [LP(a)], homocysteine (Hcy), heme oxygenase-1 (HO-1) levels and coronary artery SYNTAX score. Methods A total of 386 patients with coronary atherosclerotic heart disease (CHD) diagnosed by coronary angiography in the People's Hospital of Jianyang City from July to December 2022 were selected as the CHD group. According to the SYNTAX score, they were divided into low-risk group (≤ 22 scores, $n=98$), medium-risk group (23-32 scores, $n=120$) and high-risk group (≥ 33 scores, $n=168$). Another 100 patients with no obvious stenosis in coronary angiography were selected as the control group. Fasting venous blood samples were collected to detect serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), LP(a), Hcy and HO-1 levels. The differences of the above indicators in each group were compared, and Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the above indicators and SYNTAX score, coronary artery stenosis score, and lesion characteristics score. Results The levels of serum LP(a) and Hcy in CHD group were higher than those in control group, and the level of HO-1 was lower than that in control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of serum LP(a) and Hcy in each subgroup of CHD group were in the order of low-risk group<middle-risk group<high-risk group ($P<0.05$), and the levels of serum HO-1 were in the order of low-risk group>middle-risk group>high-risk group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the scores of coronary artery stenosis, lesion characteristics and SYNTAX scores in CHD patients were positively correlated with serum LP(a) and Hcy levels ($P<0.05$), and negatively correlated with HO-1 levels ($P<0.05$). Conclusion Serum LP(a) and Hcy levels in CHD patients are positively correlated with SYNTAX score, and HO-1 level is negatively correlated with SYNTAX score. All three indicators can be used to evaluate the degree of coronary artery disease, which is of great significance for the prevention, diagnosis and treatment of CHD.

Key words: Lipoprotein (a); Homocysteine; Heme oxygenase 1; SYNTAX score; Coronary atherosclerotic heart disease

随着当今世界经济的发展和生活水平的提高,
冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic

heart disease, CHD)的发病率及死亡率不断上升^[1]。
一直以来冠状动脉造影是诊断冠状动脉病变程度的

基金项目:1.成都市医学科研课题(编号:2023367);2.简阳市人民医院科研课题(编号:JY202022、JY202135)

作者简介:李毓龙(1991.1-),男,四川资阳人,硕士,主管技师,主要从事临床生化检验指标与疾病关系研究

“金标准”，根据冠脉造影结果计算而来的 SYNTAX 评分用来评估冠脉病变程度已在临床得到广泛认可及运用^[2-3]。但是冠脉造影为有创检查且需要较高的费用，并在时间上不容易形成连续资料对冠状动脉病变程度进行评估。因此，若能找到血清标志物用来预测 CHD 患者冠状动脉病变程度具有重要意义。近年来的研究表明，脂蛋白(a)[lipoprotein a, LP(a)]、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、血红素加氧酶 1(heme oxygenase-1, HO-1)等血清标志物在冠心病的诊疗中具有一定价值^[4-6]，虽已有相关研究报道血清 LP(a)、Hcy 和 HO-1 可反映冠脉病变的严重程度^[7-9]，但关于三者水平与 SYNTAX 评分的相关性却未见报道。因此，本研究拟探讨 CHD 患者血清 LP(a)、Hcy 和 HO-1 水平与 SYNTAX 评分的关系，以期对 CHD 的预防和诊疗提供临床依据，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 7 月-12 月于简阳市人民医院检查并确诊的 386 例患者设为 CHD 组，其中男 220 例，女 166 例，年龄 45~84 岁。根据 SYNTAX 评分分为低危组(0~22 分， $n=98$)、中危组(23~32 分， $n=120$)、高危组(≥ 33 分， $n=168$)。另选同期 100 例行冠状动脉造影结果提示未见明显狭窄的患者为对照组，其中男 60 例，女 40 例，年龄 45~84 岁。本研究经我院伦理研究委员会(REB)批准，所有研究对象均知情且同意。

1.2 诊断标准 冠状动脉粥样硬化性心脏病：经冠状动脉造影证实至少 1 条主要冠状动脉血管(左冠状动脉、左前降支冠状动脉、右冠状动脉、回旋支冠状动脉)内形成斑块并导致管腔狭窄 $\geq 50\%$ 者即可诊断。由一名主治医师和高级职称医师共同确认。

1.3 纳入及排除标准 纳入标准：①年龄 >18 岁，因胸闷或胸痛症状就诊并接受冠状动脉造影检查的患者；②各项检查完善且基本资料完整。排除标准：①严重心力衰竭(左室射血分数 $<30\%$)或先天性心脏病、心脏瓣膜病、心肌病等心脏器质性疾病患者；②既往冠脉搭桥术史或置入支架史；③血液病患者，包括中度或重度贫血的患者；④严重肝肾功损害；⑤恶性肿瘤史(活动性或治愈)；⑥脑血管意外患者和(或)精神意识障碍。

1.4 方法

1.4.1 一般临床资料 收集所有入选患者资料，包括年龄、性别、血压(收缩压+舒张压)、体重指数

(BMI)、吸烟史、饮酒史、是否有糖尿病、CHD 家族史、两周以前用药史等。 $BMI=体重(kg)/[身高(m)]^2$ 。

1.4.2 血清学指标 所有入选对象均于肘正中静脉血采集空腹(8~12 h)血 5 ml/管，静置 30 min 后，3000 r/min 离心 10 min，留取上层血清待测。采用酶法检测血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C、Hcy 水平；采用比浊法检测 LP(a) 水平；采用酶联免疫吸附法检测血清中 HO-1 水平。仪器：西门子 ADVIA2400Siemens 全自动生化分析仪+瑞士哈美顿 FAME 24/30 全自动酶标仪。试剂：TC、TG、LDL-C、HDL-C 试剂盒由美康生物科技股份有限公司提供，LP(a)检测试剂盒由北京九强生物技术有限公司提供，HO-1 检测试剂盒由上海臻科生物科技有限公司提供。

1.4.3 SYNTAX 评分 根据患者冠脉造影结果，登录网站(<http://www.syntaxscore.com>)^[10]计算 SYNTAX 评分。SYNTAX 评分采用冠状动脉树 16 分段法，综合考虑冠状动脉的优势分型、病变部位、狭窄程度以及病变特征，对直径 ≥ 1.5 mm 的血管进行评分。该评分系统共包括 12 个问题，内容包括优势分型、病变数、累及节段和病变特征(完全闭塞、三分叉、分叉、主动脉冠状动脉开口病变、严重扭曲、病变长度 >20 mm、严重钙化、血栓、弥漫/小血管病变)，对每一病变进行评分后的总分值即为 SYNTAX 积分^[11]。根据 SYNTAX 评分计算准则本次研究将其拆分两部分，一是狭窄程度积分，相当于各病变节段权重因数与相应狭窄程度的乘积之和；二是病变特点积分，相当于各病变特征积分之和。

1.5 统计学方法 数据分析采用 SPSS 26.0 统计学软件分析，采用 Shapiro-Wilk 检验数据是否为正态分布，近似正态分布的资料采用($\bar{x}\pm s$)表示，采用 t 检验，计数资料采用[n(%)]表示，采用 χ^2 检验，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 两组一般资料比较 两组年龄、性别、BMI、饮酒史、CHD 家族史及吸烟比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；CHD 组舒张压、收缩压高于对照组，且 CHD 组患者中糖尿病、用药史的比例高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)，见表 1。

2.2 两组血清学指标比较 CHD 组 LDL-C、LP(a)、Hcy 水平高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)；CHD 组 HDL-C、HO-1 水平低于对照组，差异有统

计学意义($P<0.05$);两组 TC 和 TG 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 CHD 组各亚组间血清学指标比较 随着 SYNTAX 评分的不断增加,血清 LDL-C、LP(a)、Hcy 水平不断升高,依次为低危组<中危组<高危组($P<0.05$),而 HO-1 水平不断降低,依次为低危组>中危组>高危组($P<0.05$),见表 3。

2.4 血清学指标与冠脉病变狭窄程度积分、病变特点积分、SYNTAX 评分的相关性分析 CHD 患者冠脉病变狭窄程度积分、病变特点积分、SYNTAX 评分均与血清 HO-1 水平呈负相关($P<0.05$),与血清 TC、TG、LDL-C、LP(a)、Hcy 水平呈正相关($P<0.05$),见表 4。

表 1 两组一般资料比较[$\bar{x}\pm s, n(\%)$]

因素	CHD 组($n=386$)	对照组($n=100$)	统计值	P
年龄(岁)	64.14 \pm 8.82	63.2 \pm 10.51	$t=0.822$	0.412
男性	220(57.00)	60(60.00)	$\chi^2=0.292$	0.588
收缩压(mmHg)	148.09 \pm 22.14	131.12 \pm 28.33	$t=5.566$	0.000
舒张压(mmHg)	83.32 \pm 13.16	80.25 \pm 10.17	$t=2.521$	0.013
BMI(kg/m ²)	24.81 \pm 3.71	24.55 \pm 3.48	$t=0.648$	0.514
糖尿病	167(43.26)	22(22.00)	$\chi^2=15.109$	0.000
吸烟	136(35.23)	35(35.00)	$\chi^2=0.001$	0.965
饮酒	96(24.87)	20(20.00)	$\chi^2=1.037$	0.309
CHD 家族史	118(30.57)	33(33.00)	$\chi^2=0.220$	0.640
用药史(降血脂、胆固醇)	364(94.30)	60(60.00)	$\chi^2=83.963$	0.000

表 2 两组血清学指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	CHD 组($n=386$)	对照组($n=100$)	t	P
TC(mmol/L)	4.33 \pm 0.85	4.15 \pm 0.81	1.960	0.052
TG(mmol/L)	1.81 \pm 0.78	1.78 \pm 0.75	0.354	0.724
LDL-C(mmol/L)	3.11 \pm 0.97	2.35 \pm 0.91	7.341	0.000
HDL-C(mmol/L)	1.10 \pm 0.38	1.23 \pm 0.44	2.705	0.008
LP(a)(mg/L)	228 \pm 87	135 \pm 25	18.289	0.000
Hcy(μ mol/L)	16.80 \pm 4.90	14.60 \pm 4.10	4.584	0.000
HO-1(μ g/L)	40.10 \pm 12.80	109.50 \pm 24.90	26.964	0.000

表 3 CHD 组各亚组间血清学指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	低危组($n=98$)	中危组($n=120$)	高危组($n=168$)	F	P
TC(mmol/L)	4.22 \pm 0.88	4.28 \pm 0.79	4.41 \pm 0.82	1.851	0.158
TG(mmol/L)	1.78 \pm 0.83	1.79 \pm 0.80	1.84 \pm 0.85	0.209	0.811
LDL-C(mmol/L)	2.71 \pm 0.77	3.01 \pm 0.92	3.41 \pm 0.97	19.431	0.000
HDL-C(mmol/L)	1.11 \pm 0.35	1.10 \pm 0.40	1.09 \pm 0.42	0.080	0.922
LP(a)(mg/L)	198 \pm 76	222 \pm 92	250 \pm 83	12.247	0.000
Hcy(μ mol/L)	15.60 \pm 4.40	16.50 \pm 5.20	17.70 \pm 4.80	6.166	0.002
HO-1(μ g/L)	73.80 \pm 20.80	41.20 \pm 17.30	19.70 \pm 8.20	391.056	0.000

表 4 血清学指标与狭窄程度积分、病变特点积分、SYNTAX 评分的相关性

指标	狭窄程度积分		病变特点积分		SYNTAX 评分		指标	狭窄程度积分		病变特点积分		SYNTAX 评分	
	r	P	r	P	r	P		r	P	r	P	r	P
TC	0.324	0.000	0.185	0.006	0.269	0.000	LP(a)	0.611	0.000	0.387	0.000	0.522	0.000
TG	0.311	0.000	0.183	0.006	0.238	0.000	Hcy	0.532	0.000	0.333	0.000	0.498	0.000
LDL-C	0.524	0.000	0.267	0.000	0.408	0.000	HO-1	-0.653	0.000	-0.405	0.000	-0.604	0.000
HDL-C	-0.188	0.006	-0.055	0.126	-0.114	0.026							

3 讨论

CHD 是当前主要的心血管疾病之一,其病情进展可引发心律不齐、心肌梗塞、心力衰竭等严重不良事件,是导致人口死亡的一个重要原因,给患者及其家属带来了巨大的经济和精神负担。冠状动脉病变程度是影响 CHD 患者预后的重要指标,现有的医学条件下,尽管冠状动脉造影可直观评价患者血管病变程度,但由于检测需要大型设备,因此寻找血清中相关指标用来评价患者冠脉病变程度成为研究的热点。

越来越多的研究证明^[4,5,12,13],LP(a)与血管粥样硬化密切相关,其可促进胆固醇在细胞中堆积,并促进生长因子的激活和平滑肌细胞增生,从而促进动脉粥样硬化和血栓形成,引起冠心病。李东演等^[7]研究显示,CHD 患者 Lp(a)水平与病情严重程度呈正相关,多因素 Logistic 回归分析显示 Lp(a)是 CHD 的独立危险因素。本研究显示,CHD 组患者 LP(a)水平高于对照组($P<0.05$),并随着 SYNTAX 评分的不断升高,血清 Hcy 水平不断升高,Pearson 相关分析显示,血清 Hcy 水平与冠脉病变狭窄程度积分、病变特点积分、SYNTAX 评分呈正相关($r=0.611$ 、 0.387 、 0.522 , $P<0.05$)。Hcy 是一种含硫的氨基酸类化合物,与机体氧化应激水平密切相关,大量的 Hcy 会促进机体的炎症反应,进而损伤血管内皮细胞,破坏内皮的完整性,促进血管粥样硬化的形成,导致心血管类疾病的发生^[14,15]。多项研究表明^[5,8,16],Hcy 水平增高与 CHD 风险增加相关。本研究中 CHD 组患者 Hcy 水平高于对照组,在 CHD 患者中,高危组患者 Hcy 水平最高,其次是中危组患者,低危组最低,且 Hcy 水平与 SYNTAX 评分呈正相关($r=0.498$, $P<0.05$)。进一步研究发现,血清 Hcy 水平与冠脉病变狭窄程度积分和病变特点积分亦呈正相关($r=0.532$ 、 0.333 , $P<0.05$)。

血红素加氧酶(heme oxygenase, HO)是血红素分解代谢过程中的限速酶^[7],HO-1 是主要的亚型,在氧化应激和缺氧状态下均会升高^[19]。HO-1 由氧化应激增加诱导免疫细胞和内皮细胞释放^[19],是机体氧化状态的重要标志。HO-1 及其下游代谢产物具有抗氧化、抗炎、抑制平滑肌细胞增殖和抗凋亡等多种作用^[20],与冠状动脉病变程度密切相关。近年来 HO-1 作为一个较新的指标越来越受到临床医师和研究者的关注,国外学者研究证明^[9],与其他因素相比(性别、年龄、血脂水平),血清 HO-1 是 SYNTAX 评分

相关变量中的最重要的单一变量。本研究也显示,在 CHD 患者中血清 HO-1 水平依次为低危组>中危组>高危组($P<0.05$),Pearson 相关分析显示血清 HO-1 水平与冠脉病变狭窄程度积分、病变特点积分、SYNTAX 评分呈负相关($r=-0.653$ 、 -0.405 、 -0.604 , $P<0.05$),证实了 HO-1 在冠状动脉病变中的重要作用。

当然本研究也有一些局限性。首先,本研究是单中心的研究对照,受地域的限制;其次,本结果受到研究的横断面性质的限制,目前只能证明相关指标的关联性,其中的因果关系需要通过大数据、多中心的前瞻性随机临床试验来确定。

综上所述,血清 LP(a)和 Hcy 水平与 SYNTAX 评分呈正相关,而 HO-1 水平与 SYNTAX 评分呈负相关。检测血清 LP(a)、Hcy 和 HO-1 具有一定的临床价值,在临床诊疗过程中可将血清 LP(a)、Hcy 和 HO-1 水平用于评估冠脉病变情况,对于 CHD 的预防和诊疗具有重要意义。

参考文献:

- [1]徐晨婕,侯亚冰,曹新西,等.冠心病及脑卒中的发病率和死亡率与互联网搜索引擎数据的关联分析[J].中国慢性病预防与控制,2020,28(4):270-273,279,322.
- [2]Xu M,Chen H,Li HW.The association between SYNTAX score and long-term outcomes in patients with unstable angina pectoris: a single-centre retrospective study [J].BMC Cardiovasc Disord,2022,22(1):155.
- [3]Karadeniz F,Altuntas E.Correlation between frontal QRS-T angle, Tp-e interval, and Tp-e/QT ratio to coronary artery severity assessed with SYNTAX score in stable coronary artery disease patients[J].J Arrhythm,2022,38(5):783-789.
- [4]葛丽,阿卜杜萨拉木·阿迪力,关纯净,等.新疆维吾尔族高血压合并冠心病患者冠脉狭窄程度与糖尿病和 Lp(a)的关系[J].心血管康复医学杂志,2023,32(1):9-13.
- [5]王宇鹏,王宏波,石婷,等.血清 HCY 及 LP(a)的水平与冠心病的严重程度的相关性研究[J].湖南师范大学学报(医学版),2021,18(2):1-3.
- [6]Caselli C,De Caterina R,Ragusa R,et al.Association of Circulating Heme Oxygenase-1, Lipid Profile and Coronary Disease Phenotype in Patients with Chronic Coronary Syndrome[J].Antioxidants (Basel),2021,10(12):2002.
- [7]李东演,杨贤慧,阳建,等.冠心病患者 LP-PLA2、sCD36、HDL-C、Lp (a)、SOD 及 SF 水平与病情严重程度的相关性研究[J].中国医学创新,2021,18(28):1-5.
- [8]王兴,吴梁安,吴茂林,等.冠心病患者血清中血红素加氧酶和同型半胱氨酸水平与患者冠脉病变程度及心血管事件的

关系[J].中国卫生检验杂志,2019,29(19):2377-2379.

[9]Simsek MA,Korkmaz B,Ezici A,et al.The Association between Serum Heme Oxygenase-1 Levels and Coronary SYNTAX Score[J].Cardiology,2021,146(3):288-294.

[10]Neumann FJ,Sousa-Uva M,Ahlsson A,et al.2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization[J].Eur Heart J, 2019,40(2):87-165.

[11]Mo Y,Xing B.Correlation between coronary CTA-SYNTAX score and invasive coronary angiography-SYNTAX score [J].Journal of Central South University(Medical Science),2021,46 (8):884-888.

[12]Guo C,Cao H,Shan G,et al.Elevated lipoprotein (a) and risk of coronary heart disease according to different lipid profiles in the general Chinese community population: the CHCN-BTH study[J].Ann Transl Med,2021,9(1):26.

[13]Colantonio LD,Bittner V,Safford MM,et al.Lipoprotein (a) and the Risk for Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke Events Among Black and White Adults With Cardiovascular Disease[J].J Am Heart Assoc,2022,11(11):e025397.

[14]李毓龙,朱紫衣,付霞,等.血浆 S-腺苷同型半胱氨酸水平检测与冠状动脉狭窄程度的关系研究[J].现代检验医学杂志,

2021,36(3):92-96.

[15]郝佳佳,陈汉青,丘惠娣.老年冠心病患者血清 Lp-a、Hcy、和肽素水平变化及临床意义[J].川北医学院学报,2022,37(10): 1253-1256.

[16]李小成,周芳芳,刘学武.冠心病患者血清 Cys-C、Hcy、 γ GT 与冠状动脉狭窄程度的相关性分析[J].浙江医学,2022,44 (5):510-513,518.

[17]Otterbein LE,Foresti R,Motterlini R.Heme Oxygenase-1 and Carbon Monoxide in the Heart: The Balancing Act Between Danger Signaling and Pro-Survival[J].Circ Res,2016,118 (12):1940-1959.

[18]Waza AA,Hamid Z,Ali S,et al.A review on heme oxygenase-1 induction: is it a necessary evil [J].Inflamm Res,2018,67 (7):579-588.

[19]Abraham NG,Kappas A.Pharmacological and clinical aspects of heme oxygenase[J].Pharmacol Rev,2008,60(1):79-127.

[20]Kishimoto Y,Kondo K,Momiyama Y.The Protective Role of Heme Oxygenase-1 in Atherosclerotic Diseases [J].Int J Mol Sci,2019,20(15):3628.

收稿日期:2023-09-24;修回日期:2023-11-08

编辑/成森