

胸痹心血瘀阻证、痰阻心脉证与亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性的相关性研究

陈建东¹ 陈晴晴²

(1.江苏省中医院,江苏南京 210029; 2.南京市胸科医院,江苏南京 210029)

摘要 目的:通过对心血瘀阻证、痰阻心脉证胸痹患者行基因测序,观察 MTHFR 基因多态性,分析 2 种证型与 MTHFR 基因型的相关性及其在不同基因型中的分布情况,并进一步探讨中医证型、MTHFR 基因型、血 Hcy 水平对冠状动脉狭窄程度及预后的评估作用。方法:采取前瞻性的调查研究方法,选取符合中、西医诊断标准的患者 209 例,收集相关资料,建立数据库,采用 SPSS 19.0 统计软件,分析心血瘀阻证、痰阻心脉证与 MTHFR 基因型之间的相关性。结果:胸痹心血瘀阻证、痰阻心脉证与血 Hcy 水平、MTHFR 基因型均具有相关性($P<0.05$),且 MTHFR 基因型与血 Hcy 水平显著相关($P<0.01$)。2 组中医证型在 CC 基因型中的分布具有显著性差异($P<0.05$),在 CT、TT 基因型中的分布无统计学差异($P>0.05$)。2 组中医证型、MTHFR 基因型、血 Hcy 水平不是 MACE 事件的独立相关因素($P>0.05$)。结论:胸痹心血瘀阻证、痰阻心脉证与 MTHFR 基因型具有相关性,且 CC 基因型更倾向于在心血瘀阻证中表达;中医证型、MTHFR 基因型、血 Hcy 水平尚不能够用于评估冠状动脉狭窄程度及短期内心血管不良事件的发生率。

关键词 冠心病 血同型半胱氨酸 MTHFR 基因 心血瘀阻 痰阻心脉
中图分类号 R541.4 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2017)08-0019-04

血同型半胱氨酸(Hcy)是目前被广泛接受的冠心病危险因素之一,亦是近年来冠心病中医辨证客观化研究的主要指标。临床上血浆同型半胱氨酸水平被广泛应用于评估冠心病的患病风险。高同型半胱氨酸血症(HHcy)可由参与 Hcy 代谢的 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)遗传基因缺陷引起^[1],它是叶酸和 Hcy 代谢途径中的关键酶^[2],该酶活性的不同可由 MTHFR 基因多态性所导致。临床资料显示,MTHFR 基因多态性可能与冠心病具有一定的相关性^[3]。本研究回顾了 209 例明确诊断为冠心病患者的临床资料,旨在分析 MTHFR 基因多态性与本病中医证型的相关性,并进一步探讨基因多态性对于不稳定型心绞痛患者冠脉病变狭窄程度及预后的评估作用。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入 2015 年 3 月至 10 月期间在江苏省中医院心血管内科住院行 MTHFR 基因测序的冠心病不稳定型心绞痛患者,共 209 例。其中男 131 例,女 78 例,平均年龄(68.80±11.03)岁。按照中医证候诊断标准分为心血瘀阻组 98 例、痰阻心脉组 111 例;心血瘀阻组男 57 例,女 41 例,平均年龄(68.92±11.45)岁;痰阻心脉组男 74 例,女 37 例,平均年龄

(68.70±10.70)岁。经统计学处理,2 组患者的性别、年龄、病史均无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。2 组病史资料比较见表 1。

项 目	中医证型		χ^2	P 值
	心血瘀阻	痰阻心脉		
吸烟	37(37.8)	42(37.8)	0.000	1.000
饮酒	19(19.4)	34(30.6)	3.476	0.079
高血压史	73(74.5)	81(73.0)	0.062	0.875
糖尿病史	38(38.8)	35(31.5)	1.202	0.310
血脂异常	16(16.3)	31(30.0)	2.52	0.176
脑梗死病史	35(35.7)	29(26.1)	2.252	0.176

1.2 诊断标准 冠心病-不稳定型心绞痛诊断标准参照文献[4]制定,中医证候诊断标准参考文献[5]中胸痹心血瘀阻、痰阻心脉诊断标准。

2 研究方法

2.1 资料收集 采取前瞻性的调查研究方法,收集临床资料,建立数据库,根据中医证型诊断标准分为心血瘀阻、痰阻心脉 2 组。

2.2 观察指标 (1)MTHFR 基因测序:采取静脉血,经全血 DNA 抽取、PCR 扩增、芯片杂交显色、生物芯片识读等步骤检测。检测结果可为:CC、CT、TT,其对应酶活性分别为高、中、低。(2)冠脉病变狭窄程度:

通过冠状动脉造影术(CAG)判断,依据美国心脏协会/美国心脏病学会(AHA/ACC)冠状动脉造影指南推荐^[6],采用HICOR ACOM大型X线机(SIEMENS, GERMANY);根据Judkins 6 F导管法多体位造影结果计算冠状动脉狭窄程度。根据美国心脏病协会所规定的冠状动脉血管图像分段评价标准,将病变血管分为左主干、左前降支、左回旋支和右冠状动脉,根据主要冠状动脉内径的狭窄程度对各支冠状动脉狭窄病变定量评定为:狭窄程度 $\leq 25\%$ 评为1分;狭窄程度在 $26\% \sim 50\%$ 之间,评为2分;狭窄程度在 $51\% \sim 75\%$ 为4分;狭窄程度在 $76\% \sim 90\%$ 为8分;狭窄程度在 $91\% \sim 99\%$ 为16分;100%闭塞为32分。冠脉病变积分(CSS)采用Gensini法^[7]。不同节段冠状动脉评分乘以相应系数:左主干病变 $\times 5$;左前降支近段 $\times 2.5$ 、中段 $\times 1.5$ 、远段 $\times 1$ 、第一对角支 $\times 1$ 、第二对角支 $\times 0.5$;左回旋支近段 $\times 2.5$ 、中段 $\times 1.5$ 、远段和钝圆支 $\times 1$;右冠状动脉近、中、远段及后降支均 $\times 1$,左室后侧支 $\times 0.5$ 。各支积分之和为冠状动脉病变程度最终积分。(3)随访:对所有纳入本次研究的患者出院后半年进行电话随访,随访内容为主要不良心血管事件,包括:复发心绞痛、心衰加重、血运重建、非致死性心肌梗死、卒中、死亡,并详细整理记录。

2.3 统计学方法 应用SPSS 19.0统计软件包进行数据处理,计量资料以Kolmogorov-Smirnov法检验是否符合正态分布,正态分布变量以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验,非正态分布变量行非参数检验,计数资料采用 χ^2 检验,采用Spearman双侧相关分析法评价两个变量之间的相关性,进一步利用二元Logistic、多元线性回归分析评估变量之间的独立相关性,以双侧 $P < 0.05$ 为具有显著性差异, $P < 0.01$ 为具有高度显著性差异。

3 研究结果

3.1 2组患者生化指标比较 心血瘀阻组BMI、LDL-C、TC及血Hcy低于痰阻心脉组($P < 0.01$),LVEF高于痰阻心脉组($P < 0.05$)。详见表2。

表2 心血瘀阻组与痰阻心脉组患者年龄、生化指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

项目	中医证型		Z	P值
	心血瘀阻	痰阻心脉		
BMI(kg/cm ²)	23.868 $\pm$ 2.809	25.495 $\pm$ 3.280		0.000
LDL-C(mmol/L)	1.838 $\pm$ 0.604	2.360 $\pm$ 0.739	-4.053	0.000
HDL-C(mmol/L)	1.120 $\pm$ 0.2671	1.197 $\pm$ 0.352	-1.405	0.160
TC(mmol/L)	3.364 $\pm$ 0.933	4.340 $\pm$ 1.121	-6.395	0.000
HbA1C(%)	6.016 $\pm$ 1.176	6.263 $\pm$ 1.474	-0.327	0.744
Ser(μ mol/L)	94.028 $\pm$ 45.297	100.804 $\pm$ 58.739	1.153	0.249
eGFR(ml/min/1.73m ²)	70.404 $\pm$ 27.451	73.745 $\pm$ 28.448		0.390
LVEF(%)	60.52 $\pm$ 8.495	56.85 $\pm$ 10.825	-2.548	0.011
Hcy(μ mol/L)	11.453 $\pm$ 6.166	15.045 $\pm$ 5.523	-5.071	0.000*

3.2 3组基因型的Hcy水平比较 对MTHFR 3个亚组基因型的Hcy浓度行Kruskal-Wallis H检验,具有显著性差异($P < 0.05$),表明Hcy浓度随基因突变程度的增高而增高,MTHFR基因多态性可影响人体Hcy水平。详见表3。

表3 MTHFR 3组基因型的Hcy水平比较

项目	基因型			P值
	CC	CT	TT	
血Hcy(μ mol/L)	11.02(5,19)	13.63(6,50)	17.04(8,40)	0.000

3.3 中医证型与MTHFR及血Hcy的相关性分析 心血瘀阻证、痰阻心脉证与MTHFR基因型、血浆Hcy水平具有相关性,且MTHFR基因型与血Hcy水平具有显著相关性($r = 0.356, P < 0.01$)。详见表4。

表4 中医证型与MTHFR及血Hcy间的相关性

变量	Spearman 相关	
	系数(r)	P值
MTHFR	0.187	0.007
Hcy	0.457	0.000

3.4 2组中医证型在MTHFR基因型中的分布 2组中医证型在3组基因型中的总体分布经卡方检验,具有显著性差异($P < 0.05$)。进一步将2组中医证型分别与每一种基因型比较得出:2组中医证型在CC基因型中的分布具有统计学差异($P < 0.05$),在CT、TT基因型中的分布无统计学差异($P > 0.05$)。说明CC基因型更倾向于在心血瘀阻证中表达。详见表5。

表5 心血瘀阻、痰阻心脉2组中医证型在MTHFR基因型中的分布 例(%)

中医证型	MTHFR 基因型			χ^2	P值
	CC	CT	TT		
心血瘀阻	40(59.7)*	46(41.8)	12(37.5)	6.685	0.035
痰阻心脉	27(40.3)	64(58.2)	20(62.5)		

注:*与痰阻心脉组比较, $P < 0.05$ 。

3.5 中医证型、MTHFR基因型与MACE事件分析 将MACE事件作为因变量,将2组中医证型、MTHFR基因型、血清Hcy等分别作为协变量纳入二元Logistic回归分析模型,结果未得出2组中医证型、MTHFR基因型、血浆Hcy水平等是MACE事件的独立相关因素($P > 0.05$)。将Gensini评分作为因变量,将血浆Hcy等变量作为自变量纳入多元线性回归分析模型显示,血清Hcy不是Gensini评分的独立线性相关因素($P > 0.05$),而LVEF、eGFR是Gensini评分的独立线性相关因素($P < 0.05$)。详见表6、表7。

4 讨论

冠心病危险因素与中医证型相关性研究是近年来冠心病中医辨证客观化研究的主要研究方法。识别冠心病危险因素及影响危险因子的相关因素,识别影响疾病预后的相关因素,使冠心病的预防和防治更具有针对性。

因具有致动脉粥样硬化作用,Hcy 在近年来心血管领域成为研究热点。已发表的文献表明,Hcy 是一个独立的心血管危险因素,人体中 Hcy 水平受年龄、饮食、疾病、基因等多种因素影响^[8]。而 MTHFR 作为叶酸和 Hcy 代谢途径中的一种关键酶^[2],其遗传基因缺陷导致酶活性的改变,一定程度上可

影响体内 Hcy 水平。基于这一原理,我们在本次研究中发现血浆 Hcy 水平随 MTHFR 基因突变程度的增高而显著增加,支持 MTHFR 基因突变导致酶活性降低,进一步影响体内 Hcy 水平这一理论依据。

针对叶酸代谢障碍,人们通过行 MTHFR 基因测序以期能够用于评估患高血压、动脉粥样硬化(AS)等疾病的风险。Lin X 等^[9]发现 MTHFR 基因 C667T 位点多态性可能是通过调节基因组甲基化水平而影响动脉粥样硬化,即 MTHFR C667T 基因位点多态性可与 AS 的发生相关。目前新兴的研究正致力于新的营养策略以降低 Hcy 水平,以期能够预防心血管疾病的发生发展。虽然多数研究表明 Hcy 与冠心病相关,但似乎仍有其他证据阻碍 Hcy 成为生物标记物。本研究结果显示,未得出中医证型、MTHFR 基因型、血清 Hcy 水平等是 MACE 事件的独立相关因素,血清 Hcy 水平与冠状动脉狭窄程度无关,而 LVEF、eGFR 与冠状动脉狭窄程度呈正相关。那么 Hcy 是否能成为一种生物标记物呢?目前的指南尚未把它用于心血管疾病的危险分层。虽然降低成人冠心病患者的 Hcy 水平并未表现出任何益处,药物作为一级预防的策略需要进一步确认评估。但是,如果仅仅因为采用干预方法未能在降低心血管疾病发病率方面得到满意的效果,而低估 Hcy 对于 CHD 风险的预测作用似乎是不公平的^[10]。但不管怎样,对抗 HHcy 不良作用是必要的,毕竟 Hcy 在疾病病理损害过程中发挥着举足轻重的作用^[11]。而总有更多的研究来证实 Hcy 可作为心血管疾病的

表 6 MACE 事件相关二元 Logistic 回归

变量	数项系数值(B)	标准误(SE)	Wal 卡方值(Wald)	自由度(df)	P 值(Sig)	0 值[Exp(B)]
常量	-0.735	0.235	9.809	1	0.002	0.479
MTHFR	0.159	0.217	0.539	1	0.463	1.172
中医证型	0.100	0.294	0.115	1	0.734	1.105
Hcy	0.021	0.031	0.453	1	0.501	1.021

表 7 Gensini 评分多元线性回归分析

变量	未标准化系数		标准化系数 β	t 值	P 值
	回归系数	标准误			
常量	97.128	18.636		5.212	0.000
LVEF	-0.842	0.246	-0.263	-3.420	0.001 [#]
Hcy	0.341	0.394	0.078	0.864	0.389 [*]
Scr	-0.025	0.059	-0.041	-0.420	0.675
eGFR	-0.243	0.108	-0.222	-2.254	0.026 [#]
LDL	3.009	3.071	0.073	0.980	0.329
HDL	12.265	7.388	0.124	1.660	0.099
TC	-1.030	1.982	-0.039	-0.520	0.604
HbA1C	2.061	1.667	0.093	1.236	0.218
BMI	0.612	0.707	0.065	0.865	0.388

注: *P>0.05, #P<0.05。

危险因素,当然确凿的证据是必要的^[10]。

本研究仅以其中两种为初步研究对象,存在一定局限性,日后将进一步探讨胸痹总体证型与之的相关性,并将扩大样本量。且本研究结论的机制目前尚不明确,需进一步证实。

参考文献

[1] GUO H,CHI J,XING Y,et al. Influence of folic acid on plasma homocysteine levels & arterial endothelial function in patients with unstable angina [J]. Indian J Med Res, 2009,129(3):279.

[2] ANSARI R,MAHTA A,MALLACK E,et al. Erratum: hyperhomocysteinemia and neuro logic disorders: a review[J]. J Clin Neurol,2015,11(1):106.

[3] HOU X,CHEN X,SHI J. Genetic polymorphism of MTHFR C677T and premature coronary artery disease susceptibility:A meta-analysis[J]. Gene,2015,565(1):39.

[4] 柯元南,陈纪林.不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(4):295.

[5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:68.

[6] ANTMAN E M, HAND M, ARMSTRONG P W, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST -Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004

健脾益气、祛瘀生肌法对消化性溃疡再生黏膜功能学成熟度影响的临床研究

刘越洋 黄雅慧 孙洁 乔会侠 黎婉荣

(西安市中医医院,陕西西安 710021)

摘要 目的:观察健脾益气、祛瘀生肌法对消化性溃疡再生黏膜功能学成熟度的影响并探索其作用机制。方法:90例消化性溃疡患者随机分为西药组、中药1组、中药2组。所有患者均先使用四联疗法根除幽门螺杆菌,西药组予奥美拉唑胶囊和果胶铋胶囊口服5周,中药1组和中药2组分别予相同的中药汤剂“愈疡汤”口服2个月和3个月。3组均于治疗后评估临床疗效、内镜下再生黏膜成熟度和再生黏膜功能学成熟度,以判定溃疡愈合质量。结果:3组患者治疗后症状及体征均得到改善,组间比较临床痊愈率无统计学差异($P>0.05$)。内镜下再生黏膜成熟度比较,中药2组Sc期明显多于其他2组($P<0.05$)。3组患者血清表皮生长因子(EGF)、前列腺素 E_2 (PGE $_2$)含量治疗后均增高($P<0.05$),以中药2组增高最为显著($P<0.05$)。结论:以健脾益气、祛瘀生肌为法的中药汤剂治疗消化性溃疡可能通过增加血清EGF、PGE $_2$ 含量以提高消化性溃疡愈合质量,且疗效与用药时间呈正相关。

关键词 健脾益气 祛瘀生肌 消化性溃疡 奥美拉唑胶囊 果胶铋胶囊 中药复方 病理学

中图分类号 R573.105 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2017)08-0022-03

消化性溃疡临床治愈率逐年提高,但仍存在反复发作,甚至反复出血的问题。已有研究发现,消化性溃疡复发率与溃疡愈合质量呈负相关。评价溃疡愈合质量的一项重要指标就是消化性溃疡再生黏膜功能学成熟度。我们在长期临床观察中发现,以健脾益气、祛瘀生肌法立方的中药汤剂“愈疡汤”能降低溃疡复发率,其作用机制可能与提高溃疡愈合质量相关,现将相关临床研究结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 90例消化性溃疡患者均为西安市中医医院脾胃病科2012年3月至2015年11月门

诊患者,随机分为3组,每组30例。中药1组:男17例,女13例;平均年龄(38 ± 2.17)岁;平均病程(5 ± 1.89)个月。中药2组:男16例,女14例;平均年龄(39 ± 4.63)岁;平均病程(6 ± 3.01)个月。西药组:男16例,女14例;平均年龄(42 ± 3.21)岁;平均病程(6 ± 1.22)个月。3组患者一般资料比较无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 按照中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会《消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见(2011年天津)》^[1]中的诊断标准。

1.3 纳入标准 符合消化性溃疡诊断标准;1周内电子胃镜检查诊断为消化性溃疡(A1或A2期),溃

- Guidelines for the Management of Patients With ST - Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee[J]. Circulation, 2008, 117: 296.
- [7] GENSINI G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. Am J Cardiol, 1983, 51(3): 606.
- [8] FAEH D, CHIOLERO A, PACCAUD F. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about [J]. Swiss Med Wkly, 2006, 136(47-48): 745.
- [9] LIN X, ZHANG W, LU Q, et al. Effect of MTHFR Gene Polymorphism Impact on Atherosclerosis via Genome - Wide Methylation [J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 341.
- [10] VEERANNA V, ZALAWADIYA S K, NIRAJ A, et al. Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(10): 1025.
- [11] GANGULY P, ALAM S F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease [J]. Nutr J, 2015, 14: 6.
- 第一作者:** 陈建东(1979—),男,医学博士,副主任医师,研究方向为冠心病发病机制及临床治疗。
- 通讯作者:** 陈晴晴,医学硕士,住院医师。CQQ89223@163.com

收稿日期:2017-03-24

编辑:王沁凯 岐 轩