

同型半胱氨酸水平与代谢性心血管病相关性的 meta 分析*

孙静¹ 赵焱² 林怡¹ 雷蓝¹ 孙仙²

[摘要] 目的:通过 meta 分析评估同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平与代谢性心血管病发生及死亡风险的相关性。方法:计算机检索 Pubmed、中国知网(CNKI)、万方数据库和维普数据库,检索时限为建库至 2023 年 7 月 24 日。经过文献筛选、资料提取和质量评价,采用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。结果:共纳入 16 篇文献,其中 7 篇为队列研究,9 篇为随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。队列研究 meta 分析结果显示,与 Hcy 水平正常者相比,Hcy 水平较高者全因死亡率($RR = 2.38, 95\%CI: 1.71 \sim 3.32$)、代谢性心血管病($RR = 1.91, 95\%CI: 1.46 \sim 2.49$)、卒中($RR = 2.26, 95\%CI: 1.91 \sim 2.67$)和冠心病($RR = 2.32, 95\%CI: 1.40 \sim 3.83$)的发生/死亡风险增加;RCT 研究 meta 分析结果显示,叶酸联合 B 族维生素干预可降低人体内 Hcy 水平($RR = -2.85, 95\%CI: -3.86 \sim -1.83$),但试验组和对照组全因死亡率、代谢性心血管病、心肌梗死和卒中的发生/死亡风险均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。结论:队列研究结果显示,体内 Hcy 水平升高会增加代谢性心血管病的发生风险和全因死亡风险。RCT 结果显示,叶酸联合 B 族维生素干预虽然能降低体内 Hcy 水平,但短期内并不能观测到对代谢性心血管病的影响。

[关键词] 同型半胱氨酸;代谢性心血管病;meta 分析;队列研究;随机对照试验

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.02.006

[中图分类号] R54 **[文献标志码]** A

Meta-analysis of the relationship between homocysteine level and metabolic cardiovascular disease

SUN Jing¹ ZHAO Yi² LIN Yi¹ LEI Lan¹ SUN Xian²

(¹School of Clinical Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan, 750004, China; ²School of Public Health, Ningxia Medical University, NHC Key Laboratory of Metabolic Cardiovascular Diseases Research, Ningxia Medical University, Ningxia Key Laboratory of Environmental Factors and Chronic Diseases Control)

Corresponding author: SUN Xian, E-mail: sunxvic@126.com

Abstract Objective: The study was aimed to evaluate the correlation between homocysteine(Hcy) levels and the risk of metabolic cardiovascular diseases and death through meta-analysis. **Methods:** Pubmed, CNKI, Wanfang Database, and VIP Database were searched by computer to collect literature till July 24th, 2023. After literature screening, data extraction, and quality evaluation, meta-analysis was conducted using RevMan 5.3 software. **Results:** A total of 16 articles were included, of which 7 were cohort studies and 9 were RCTs. The meta-analysis results from cohort studies showed that comparing with those with normal Hcy levels, those with higher Hcy levels had a higher risk of all-cause mortality($RR = 2.38, 95\%CI 1.71 - 3.32$), metabolic cardiovascular diseases ($RR = 1.91, 95\%CI 1.46 - 2.49$), stroke($RR = 2.26, 95\%CI 1.91 - 2.67$), and coronary heart diseases($RR = 2.32, 95\%CI 1.40 - 3.83$). The meta-analysis results from RCTs showed that folic acid combined with B vitamins intervention could reduce Hcy levels in the human body($RR = -2.85, 95\%CI -3.86 - 1.83$), but there were no significant differences in the incidence of all-cause mortality, metabolic cardiovascular diseases, myocardial infarction and stroke in the experimental and control groups($P > 0.05$). **Conclusion:** The results of cohort studies indicate that an increase in Hcy levels in the body over a period of time increases the risk of metabolic cardiovascular diseases and all-cause mortality. The results of RCTs indicate that although exogenous folic acid combined with B vitamins intervention can reduce Hcy levels in the body for a certain period of time, while the long-

*基金项目:国家自然科学基金联合基金项目(No:U22A20360)

¹宁夏医科大学临床医学院(银川,750004)

²宁夏医科大学公共卫生学院 宁夏医科大学国家卫生健康委员会代谢性心血管病研究重点实验室 宁夏环境因素与慢性病控制重点实验室

通信作者:孙仙, E-mail: sunxvic@126.com

term impact on metabolic cardiovascular diseases cannot be observed.

Key words homocysteine; metabolic cardiovascular disease; meta analysis; cohort study; randomized controlled trial

代谢性心血管疾病始于胰岛素抵抗为核心的代谢性疾病,最终发展为动脉粥样硬化、缺血性心脏病、心力衰竭和卒中等心血管疾病或糖尿病^[1-2]。代谢性心血管疾病目前已成为我国居民死亡的重要原因^[3]。研究显示,卒中、冠心病等代谢性心血管疾病发生/死亡风险与体内同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平相关^[4-7],而 Hcy 水平高低受摄入叶酸或 B 族维生素含量的影响。补充叶酸和 B 族维生素可以降低体内 Hcy 水平,从而降低颈动脉内膜中层厚度,减缓早期动脉粥样硬化的进展^[8],也能降低卒中的风险^[9],但一些补充叶酸或 B 族维生素的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)未发现其对总死亡率或心血管事件的影响^[10-11]。因此,预防性降低 Hcy 水平是否可以有效降低代谢性心血管疾病发生或死亡的风险尚无定论。本研究全面检索相关文献,采用 meta 分析的方法,对 Hcy 水平和代谢性心血管疾病的关系进行综合评估,以期能为医生临床决策提供循证医学证据。

1 对象与方法

1.1 文献检索策略

通过计算机检索 Pubmed、中国知网(CNKI)、万方数据库和维普数据库,检索时间为建库起到 2023 年 7 月 24 日。其中英文检索词为 homocysteine/hyperhomocysteinemia、cardiometabolic diseases/cardiometabolic syndrome、hypertension、diabetes mellitus /diabetes、hyperlipemia/hyperlipidemia、atherosclerosis/atherosis、atherosclerotic cardiovascular disease、myocardial infarction、coronary heart disease、cohort study、randomized controlled trial/RCT。中文检索词为:同型半胱氨酸/高同型半胱氨酸血症、代谢性心血管疾病/心血管代谢综合征/心血管病代谢异常、高血压、糖尿病、高脂血症、动脉粥样硬化、动脉粥样硬化性心脏病、心肌梗死、冠心病/冠状动脉粥样硬化性心脏病、队列研究、随机对照试验。

1.2 纳入标准和排除标准

文献纳入标准:①研究类型:队列研究和 RCT;②研究对象:健康人群或代谢性心血管疾病高危人群或患者;③暴露/干预因素:队列研究暴露因素为 Hcy 水平的高低或是否摄入叶酸、B 族维生素等影响体内 Hcy 水平的营养物质;RCT 的干预措施为补充叶酸、B 族维生素,④结局指标为代谢性心血管病(高血压、糖尿病、高脂血症、动脉粥样硬化性心血管病、心肌梗死、冠心病等)的发生或死

亡,若暴露/干预因素为叶酸、B 族维生素等, Hcy 水平需为结局指标之一;⑤测评指标具有以下之一:优势比、相对危险度(relative risk, RR)、风险比或足够的原始数据。

文献排除标准:①无法获取全文或无法提取 meta 分析所需数据的文献;②重复发表的文献;③非英文或者中文文献。

1.3 文献筛选和数据提取

由 2 名研究人员根据上述纳入和排除标准各自独立进行文献的检索和筛选工作,若有分歧,由第 3 名研究人员判断。首先阅读文章标题和摘要筛除明显不合格的文献,然后阅读全文进一步进行判断。对符合纳入与排除标准的文献提取相应信息,包括:①纳入文献的基本信息:文献第 1 作者和发表年份;②研究对象的基线特征:样本量、年龄、性别和疾病状态;③队列研究和 RCT 的基本信息:随访时间、干预措施、对照措施、代谢性心血管病发生或死亡事件例数。

1.4 质量评价

由 2 名研究人员独立进行纳入文献的质量评价,若有分歧,由第 3 名研究人员判断。对于 RCT,采用 Cochrane 偏倚风险评估工具进行质量评价。对于队列研究,采用 NOS 评分系统进行质量评价。

1.5 统计学处理

使用 NoteExpress 3.8.0 管理文献, Review Manager 5.3 软件进行 meta 分析。计量资料采用均数差(mean difference, MD)表示效应量,计数资料采用 RR 表示效应量,各效应量均给出其 95% 可信区间(confidence interval, CI)。若 $I^2 \leq 50\%$, 则说明各独立研究不存在异质性或异质性较小,采用固定效应模型;反之,则说明各独立研究异质性较大,进一步分析异质性来源,若仅有统计学异质性时,采用随机效应模型合并效应量,否则仅行描述性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

检索最初获得相关文献 659 篇,经过 NoteExpress 3.8.0 软件和人工去重后,进一步阅读文献逐层筛选,最终纳入 7 篇队列研究和 9 篇 RCT。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入文献的基本特征和质量评价

共纳入 16 篇文献,其中 7 篇为队列研究,9 篇为 RCT,均为英文文献。RCT 中,干预措施为叶酸+维生素 B12+维生素 B6 的研究有 7 篇,干预措

施为叶酸+维生素 B12 的研究有 4 篇。对文献质量进行评价的结果显示,所纳入的队列研究文献质量均较高(NOS 评价得分 ≥ 7 分),RCT 的整体质量较好,除其他偏倚情况均不确定外,其他条目均未显示高风险。纳入研究的基本特征见表 1~3。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 Hcy 水平影响代谢性心血管疾病的队列研究 meta 分析

2.3.1.1 Hcy 水平对全因死亡率的影响 3 项研究^[5,6,13]报道了全因死亡的例数,各项研究间异质性具有统计学意义($P < 0.001, I^2 = 88\%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果显示,Hcy 较高组全因死亡率高于 Hcy 正常组($RR = 2.38, 95\%CI 1.71 \sim 3.32, P < 0.001$)。见图 2。

2.3.1.2 Hcy 水平对代谢性心血管疾病的影响 7 项研究^[5,6,12-16]报道了代谢性心血管疾病(卒中、心肌梗死、血管重建、冠心病等)发生或其死亡的例数,各项研究间异质性具有统计学意义($P < 0.001, I^2 = 84\%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果显示,Hcy 较高组代谢性心血管疾病发生率高于 Hcy 正常组($RR = 1.91, 95\%CI 1.46 \sim 2.49, P < 0.001$)。见图 3。

2.3.1.3 Hcy 水平对卒中的影响 5 项研究^[5,12-14,16]报道了卒中发生的例数,各项研究间异质性无统计学意义($P = 0.520, I^2 = 0\%$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果显示,Hcy

较高组卒中发生率高于 Hcy 正常组($RR = 2.26, 95\%CI 1.91 \sim 2.67, P < 0.001$)。见图 4。

2.3.1.4 Hcy 水平对冠心病的影响 3 项研究^[5,12,13]报道了冠心病发生的例数,各项研究间异质性具有统计学意义($P = 0.001, I^2 = 86\%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果显示,Hcy 较高组冠心病发生率高于 Hcy 正常组($RR = 2.32, 95\%CI 1.40 \sim 3.83, P = 0.001$)。见图 5。

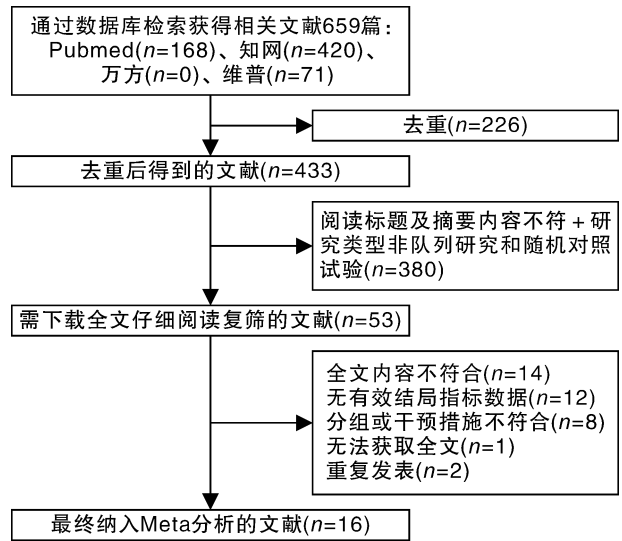


图 1 文献筛选流程及结果

Figure 1 Literature screening process and results

表 1 纳入队列研究文献的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included cohort studies

| 纳入研究 | 国家 | 研究对象特征 | 随访时间/年 | 年龄/岁 | 例数 | | 结局指标 |
|------------------------------|----|-------------------|--------|---|--|---|-----------|
| | | | | | Hcy 水平较高 ($> 15 \mu\text{mol/L}$) | Hcy 水平正常 ($\leq 15 \mu\text{mol/L}$) | |
| Han 2015 ^[12] | 中国 | 原发性高血压患者 | 2.7 | 58.52 \pm 12.19 | 1505 | 3656 | ③④⑤ |
| Mo 2023 ^[13] | 中国 | 无冠心病、卒中、癌症者 | 5.69 | 62.93 \pm 8.25 | 6542 | 13284 | ①②③ ④⑤ |
| Ndrepepa 2006 ^[6] | 德国 | 2 型糖尿病和冠状动脉疾病患者 | 4 | 59.9~77.0 | 255 | 252 | ①②③ |
| Sacco 2004 ^[14] | 美国 | 未患过卒中者 | 4 | 68.9 \pm 10.2 | 305 | 2634 | ③④ |
| Sun 2009 ^[5] | 中国 | 未患过卒中、心血管疾病和癌症者 | 11.95 | Q1:51.1 \pm 9.1 Q2:55.8 \pm 10.3 Q3:60.0 \pm 10.7 Q4:64.2 \pm 11.4 | 500 | 1509 | ①③ ④⑤ |
| Xiao 2013 ^[15] | 中国 | 接受冠状动脉造影的患者 | 3 | 21~87 | 249 | 754 | ③ |
| Zhang 2023 ^[16] | 中国 | 急性缺血性卒中和 H 型高血压患者 | 1 | 65.5 \pm 11.7 | 634 | 317 | ③④ |

注:结局指标:①全因死亡;②代谢性心血管疾病死亡;③代谢性心血管疾病发生;④卒中;⑤冠心病。

表 2 干预措施为叶酸+维生素 B12+维生素 B6 的 RCT 研究文献的基本特征

Table 2 Basic characteristics of included RCTs(The intervention measure includes folic acid, vitamin B12 and vitamin B6)

| 纳入研究 | 国家 | 研究对象特征 | 随访时间/年 | 平均年龄/岁 | | 例数 | | 干预措施/mg | | 结局指标 |
|--------------------------------------|-----------|-----------------------------|--------|-------------|-------------|------|------|------------------------------|----------------------------------|----------|
| | | | | 试验组 | 对照组 | 试验组 | 对照组 | 试验组 | 对照组 | |
| Ebbing 2008 ^[10] | 挪威 | 疑似冠脉瓣狭窄而接受冠状动脉造影和(或)主动脉瓣造影者 | 3.2 | 61.7±10.3 | 62.0±9.9 | 771 | 779 | 0.8 叶酸+0.4 维生素 B12+40 维生素 B6 | 安慰剂 | ①③ ④⑤ |
| Ebbing 2010 ^[17] | 挪威 | 缺血性心脏病患者 | 6.5 | 62.7±11.2 | 62.3±10.7 | 1708 | 1721 | 0.8 叶酸+0.4 维生素 B12+40 维生素 B6 | 安慰剂 | ②③ ④⑤ |
| Hodis 2009 ^[8] | 美国 | 无 CVD 临床体征/症状者 | 3.1 | 61.7±10.1 | 61.1±9.6 | 248 | 242 | 5 叶酸+0.4 维生素 B12+50 维生素 B6 | 安慰剂 | ①③ |
| Schnyder 2002 ^[18] | 瑞士 | 冠状动脉狭窄患者 | 1 | 63.4±10.6 | 61.8±11.0 | 272 | 281 | 1 叶酸+0.4 维生素 B12+10 维生素 B6 | 安慰剂 | ①② ③④ |
| Song 2009 ^[11] | 美国 | 有 CVD 病史或危险因素大于等于 3 个者 | 7.3 | 63.1±8.9 | 62.9±8.9 | 2132 | 2120 | 2.5 叶酸+1 维生素 B12+50 维生素 B6 | 安慰剂 | ③ |
| Toole 2004 ^[19] | 美国、加拿大、英国 | 急性缺血性卒中患者 | 2 | 66.4±10.8 | 66.2±10.8 | 1827 | 1853 | 2.5 叶酸+0.4 维生素 B12+25 维生素 B6 | 0.02 叶酸+0.006 维生素 B12+0.2 维生素 B6 | ①③⑤ |
| Tungkaser-eerak 2006 ^[20] | 泰国 | 同型半胱氨酸 >10 mmol/L 者 | 0.5 | 55.86±13.44 | 55.17±13.86 | 27 | 27 | 15 叶酸+1 维生素 B12+50 维生素 B6 | 5 叶酸 | ⑥ |

注:结局指标:①全因死亡;②代谢性心血管疾病死亡;③代谢性心血管疾病发生;④心肌梗死;⑤卒中;⑥颈动脉 IMT 变化。

表 3 干预措施为叶酸+维生素 B12 的 RCT 研究文献的基本特征

Table 3 Basic characteristics of included RCTs(The intervention measure includes folic acid and vitamin B12)

| 纳入研究 | 国家 | 研究对象特征 | 随访时间/年 | 平均年龄/岁 | | 例数 | | 干预措施/mg | | 结局指标 |
|-------------------------------|----|-----------------------------|--------|--------------------------------|-----|------|------|--------------------|-----|-----------|
| | | | | 试验组 | 对照组 | 试验组 | 对照组 | 试验组 | 对照组 | |
| Armitage 2010 ^[21] | 英国 | 有心肌梗死病史者 | 6.7 | 64.2±8.9 | | 6033 | 6031 | 2 叶酸+1 维生素 B12 | 安慰剂 | ①②③ ④⑤ |
| Dijk 2015 ^[22] | 荷兰 | 同型半胱氨酸 12~50 μmol/L 者 | 2 | 试验组 72.5±5.8 对照组 72.5±5.3 | | 295 | 274 | 0.4 叶酸+0.5 维生素 B12 | 安慰剂 | ③④⑥ |
| Ebbing 2008 ^[10] | 挪威 | 疑似冠脉瓣狭窄而接受冠状动脉造影和(或)主动脉瓣造影者 | 3.2 | 试验组 61.3±10.0 对照组 62.0±9.9 | | 769 | 779 | 0.8 叶酸+0.4 维生素 B12 | 安慰剂 | ①③ ④⑤ |
| Ebbing 2010 ^[17] | 挪威 | 缺血性心脏病患者 | 6.5 | 试验组 62.3±10.9 对照组 62.3±10.7 | | 1703 | 1721 | 0.8 叶酸+0.4 维生素 B12 | 安慰剂 | ②③ ④⑤ |

注:结局指标:①全因死亡;②代谢性心血管疾病死亡;③代谢性心血管疾病发生;④心肌梗死;⑤卒中;⑥颈动脉内膜中层厚度变化。

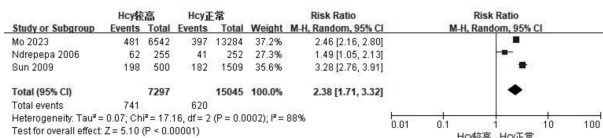


图 2 Hcy 较高组与 Hcy 正常组全因死亡率比较的 meta 分析
 Figure 2 Meta-analysis of the incidence of all-cause mortality between the high Hcy group and the normal Hcy group

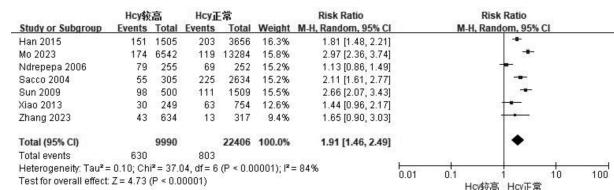


图 3 Hcy 较高组与 Hcy 正常组代谢性心血管疾病发生率比较的 meta 分析
 Figure 3 Meta-analysis of the incidence of metabolic cardiovascular diseases between the high Hcy group and the normal Hcy group



图 4 Hcy 较高组与 Hcy 正常组卒中发生率比较的 meta 分析

Figure 4 Meta-analysis of the incidence of stroke between the high Hcy group and the normal Hcy group

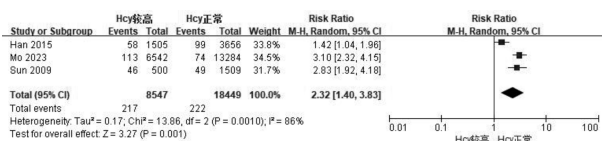


图 5 Hcy 较高组与 Hcy 正常组冠心病发生率比较的 meta 分析

Figure 5 Meta-analysis of the incidence of coronary heart diseases between the high Hcy group and the normal Hcy group

2.3.2 降低体内 Hcy 水平的外源性物质摄入影响代谢性心血管疾病的 RCT 研究 meta 分析

2.3.2.1 外源性物质摄入对 Hcy 水平的影响 3 项研究^[8,18,20]报道了 Hcy 浓度的变化,各项研究间异质性具有统计学意义($P=0.010, I^2=76\%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果显示,叶酸+维生素 B12+维生素 B6 干预可以降低人体内 Hcy 浓度($MD=-2.85, 95\%CI -3.86 \sim -1.83, P<0.001$)。见图 6。

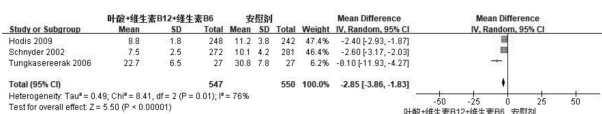


图 6 叶酸+维生素 B12+维生素 B6 干预组与对照组 Hcy 浓度比较的 meta 分析

Figure 6 Meta-analysis of Hcy concentration comparison between intervention group (folic acid, vitamin B12 and vitamin B6) and control group

2.3.2.2 Hcy 水平对全因死亡率的影响 4 项研究^[8,10,18,19]报道了全因死亡率,各项研究间异质性无统计学意义($P=0.370, I^2=5\%$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果显示,试验组和对照组患者全因死亡风险的差异没有统计学意义($RR=0.89, 95\%CI 0.71 \sim 1.11, P=0.310$)。见图 7。



图 7 叶酸+维生素 B12+维生素 B6 干预组与对照组全因死亡率比较的 meta 分析

Figure 7 Meta-analysis of the incidence of all-cause mortality between intervention group (folic acid, vitamin B12 and vitamin B6) and control group

2.3.2.3 Hcy 水平对代谢性心血管疾病的影响 在采用叶酸+维生素 B12+维生素 B6 干预的研究中,有 6 篇^[8,10,11,17-19]报道了代谢性心血管疾病发生率,各项研究间异质性无统计学意义($P=0.300, I^2=17\%$),采用固定效应模型合并效应量进行分析。在采用叶酸+维生素 B12 干预的研究中,有 4 篇^[10,17,21-22]报道了代谢性心血管疾病发生率,各项研究间存在异质性($P=0.070, I^2=58\%$),采用随机效应模型合并效应量进行分析。结果显示,两类研究试验组和对照组患者代谢性心血管疾病发生风险的差异均没有统计学意义[($RR=0.98, 95\%CI 0.93 \sim 1.03, P=0.330$)、($RR=1.00, 95\%CI 0.95 \sim 1.06, P=0.910$)]。见图 8、9。



图 8 叶酸+维生素 B12+维生素 B6 干预组与对照组代谢性心血管疾病发生率比较的 meta 分析

Figure 8 Meta-analysis of the incidence of metabolic cardiovascular diseases between intervention group (folic acid, vitamin B12 and vitamin B6) and control group

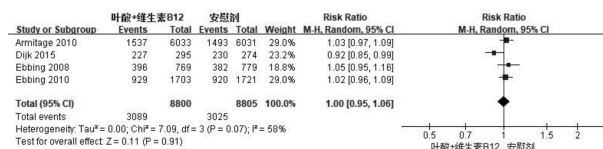


图 9 叶酸+维生素 B12 干预组与对照组代谢性心血管疾病发生率比较的 meta 分析

Figure 9 Meta-analysis of the incidence of metabolic cardiovascular diseases between intervention group (folic acid and vitamin B12) and control group

2.3.2.4 Hcy 水平对心肌梗死的影响 在采用叶酸+维生素 B12+维生素 B6 干预的研究中,有 3 篇^[10,17-18]报道了心肌梗死发生率,在采用叶酸+维生素 B12 干预的研究中,有 4 篇^[10,17,21,22]报道了心肌梗死发生率,两类研究各项研究间异质性无统计学意义 $[P = 0.380, I^2 = 0\%]$ 、 $(P = 0.470, I^2 = 0\%)$,均采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果显示,两种研究试验组和对照组患者心肌梗死发生风险的差异均没有统计学意义 $[(RR = 1.09, 95\%CI 0.94 \sim 1.27, P = 0.230)$ 、 $(RR = 1.04, 95\%CI 0.95 \sim 1.14, P = 0.410)]$ 。见图 10、11。

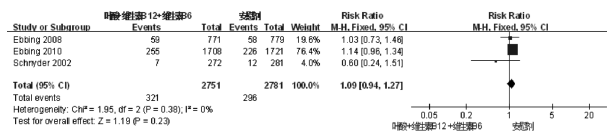


图 10 叶酸+维生素 B12+维生素 B6 干预组与对照组心肌梗死发生率比较的 meta 分析
 Figure 10 Meta-analysis of the incidence of myocardial infarction between intervention group (folic acid, vitamin B12 and vitamin B6) and control group



图 11 叶酸+维生素 B12 干预组与对照组心肌梗死发生率比较的 meta 分析
 Figure 11 Meta-analysis of the incidence of myocardial infarction between intervention group (folic acid and vitamin B12) and control group

2.3.2.5 Hcy 水平对卒中的影响 在采用叶酸+维生素 B12+维生素 B6 干预的研究中,有 3 篇^[10,17,19]报道了卒中发生率,各项研究间存在异质性 $(P = 0.120, I^2 = 52\%)$,采用随机效应模型合并效应量进行分析。在采用叶酸+维生素 B12 干预的研究中,有 3 篇^[10,17,21]报道了卒中发生率,各项研究间异质性无统计学意义 $(P = 0.910, I^2 = 0\%)$,采用固定效应模型合并效应量进行分析。结果显示,两种研究试验组和对照组患者卒中发生风险的差异均没有统计学意义 $[(RR = 0.83, 95\%CI 0.59 \sim 1.18, P = 0.310)$ 、 $(RR = 1.02, 95\%CI 0.88 \sim 1.18, P = 0.820)]$ 。见图 12、13。

2.4 发表偏倚

选用涉及文献数量较多的“代谢性心血管疾病发生率”指标绘制漏斗图并评估其发表偏倚情况,结果显示,在队列研究中,纳入文献向中心线集中

分布,且两边大致对称,存在一定的发表偏倚,见图 14;在 RCT 中,纳入文献多数集中在漏斗图顶部,呈不对称分布,发表偏倚性较大,见图 15。其余指标因纳入研究较少,无法用漏斗图进行发表性偏倚分析。



图 12 叶酸+维生素 B12+维生素 B6 干预组与对照组卒中发生率比较的 meta 分析

Figure 12 Meta-analysis of the incidence of stroke between intervention group (folic acid, vitamin B12 and vitamin B6) and control group



图 13 叶酸+维生素 B12 干预组与对照组卒中发生率比较的 meta 分析

Figure 13 Meta-analysis of the incidence of stroke between intervention group (folic acid and vitamin B12) and control group

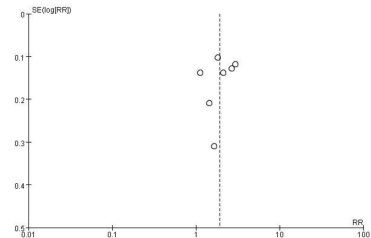


图 14 队列研究中代谢性心血管疾病发生率漏斗图
 Figure 14 Funnel plot of the incidence of metabolic cardiovascular diseases in cohort studies

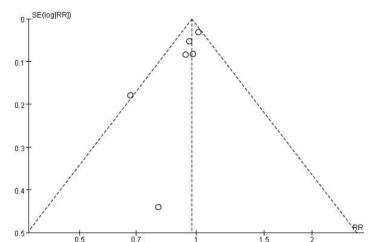


图 15 RCT 中代谢性心血管疾病发生率的漏斗图(干预措施为叶酸+维生素 B12+维生素 B6)
 Figure 15 Funnel plot of the incidence of metabolic cardiovascular diseases in RCTs (folic acid, vitamin B12 and vitamin B6)

3 讨论

代谢性心血管疾病已成为全球健康问题。Hcy 是蛋氨酸代谢过程中产生的一种含硫氨基酸,生理 Hcy 水平主要由饮食摄入和维生素状况决定^[23]。Hcy 存在于血浆中,正常水平在 5~15 $\mu\text{mol/L}$ ^[24]。有研究发现,较高的血清 Hcy 和较低的血清叶酸浓度与韩国成人心血管疾病死亡风险增加有关^[25]。也有研究显示,Hcy 与血管功能和血压升高的标志物呈正相关且独立相关,Hcy 升高会增加心血管疾病的风险^[26]。此外,用叶酸和 B 族维生素治疗高同型半胱氨酸血症可以预防动脉粥样硬化、心血管疾病和卒中的发展^[27]。目前,人们对 Hcy 作为心血管疾病的危险因素有着极大的兴趣,然而在其预防领域的研究更倾向于证实维生素 B12 降低 Hcy 的益处^[28]。本研究是对 Hcy 水平的高低与代谢性心血管疾病发生及死亡的相关性所做的研究,共纳入 7 篇队列研究和 9 篇 RCT。

在队列研究的结果中,发现其结果均具有统计学意义,Hcy 水平的升高对于多种代谢性心血管疾病而言是一个较为明确的危险因素,尤其是缺血性卒中,Sacco 的研究^[14]明确表示总 Hcy 水平升高超过 15 $\mu\text{mol/L}$ 是缺血性卒中的独立危险因素,但在浓度较低时预测性较低。然而其研究人群中的亚洲人群较少,结论推广需进一步进行研究。Han 等^[12]研究弥补了这一点,但其研究人群为中国原发性高血压患者,因此仍需要进行更加深入的研究,或许能够在未来将 Hcy 水平的高低用于对代谢性心血管疾病发生的预测。

在 RCT 中,将干预措施分为两类进行研究,一类为叶酸+维生素 B12+维生素 B6,另一类为叶酸+维生素 B12,结果显示,对于代谢性心血管疾病的发生或死亡而言,尽管干预措施能够降低 Hcy 的水平,但是不论哪种干预措施对于安慰剂而言均无统计学上的差异,仅有 1 篇^[18]提及 Hcy 水平的降低能够显著降低经皮冠状动脉介入治疗后主要不良事件的发生率,但是在文献中提及这种显著效果仅仅是在 6 个月的疗程中得以彰显,并不能在更长的疗程中判断其对于代谢性心血管疾病是否有同样显著的效果。因此,我们可以粗浅地判断对于使用叶酸或 B 族维生素降低 Hcy 水平或许对于预防代谢性心血管疾病的发生或死亡在长期内并无效果。

本研究的局限性在于:①尽管进行了全面的检索,但发表偏倚仍可能存在;②不同文献中的结局指标各不相同,对于 Hcy 的测定方法不同可能对结果造成影响;③尽管队列研究的结果均具有统计学意义,但其异质性较大,这或许是由于每篇文献对于纳入人群、结果指标的不同所造成的。

综上所述,基于现有证据,在队列研究中 Hcy 水平的高低在短期内,对代谢性心血管疾病的发生风险和死亡风险有一定影响。在 RCT 中,外源性叶酸联合 B 族维生素在一定时间内虽然能够改变体内 Hcy 的水平,但是远期内并不能观测到 Hcy 对于疾病本身的影响。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hu Y, Wang X, Huan J, et al. Effect of dietary inflammatory potential on the aging acceleration for cardiometabolic disease: A population-based study[J]. *Front Nutr*, 2022, 9:1048448.
- [2] Chakaroun RM, Olsson LM, Bäckhed F. The potential of tailoring the gut microbiome to prevent and treat cardiometabolic disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(4):217-235.
- [3] Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome[J]. *Current hypertension reports*, 2018, 20(2):12.
- [4] Lu J, Chen K, Chen W, et al. Association of serum homocysteine with cardiovascular and all-cause mortality in adults with diabetes: a prospective cohort study[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:2156483.
- [5] Sun Y, Chien KL, Hsu HC, et al. Use of serum homocysteine to predict stroke, coronary heart disease and death in ethnic Chinese. 12-year prospective cohort study[J]. *Circ J*, 2009, 73(8):1423-1430.
- [6] Ndrepepa G, Kastrati A, Braun S, et al. A prospective cohort study of predictive value of homocysteine in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 373(1-2):70-76.
- [7] 马娟, 严宁, 马学平, 等. Hcy 联合 CRP/Alb 比值对 STEMI 合并代谢综合征患者急诊 PCI 术后无复流的预测价值[J]. *临床心血管病杂志*, 2022, 38(4):308-314.
- [8] Hodis HN, Mack WJ, Dustin L, et al. High-dose B vitamin supplementation and progression of subclinical atherosclerosis: a randomized controlled trial [J]. *Stroke*, 2009, 40(3):730-736.
- [9] Huang T, Chen Y, Yang B, et al. Meta-analysis of B vitamin supplementation on plasma homocysteine, cardiovascular and all-cause mortality[J]. *Clinical nutrition(Edinburgh, Scotland)*, 2012, 31(4):448-454.
- [10] Ebbing M, Bleie Ø, Ueland PM, et al. Mortality and cardiovascular events in patients treated with homocysteine-lowering B vitamins after coronary angiography: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2008, 300(7):795-804.
- [11] Song Y, Cook NR, Albert CM, et al. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic Acid and B vitamins on risk of type 2 diabetes in women: a randomized, controlled trial[J]. *Diabetes*, 2009, 58(8):1921-

- 1928.
- [12] Han L, Wu Q, Wang C, et al. Homocysteine, ischemic stroke, and coronary heart disease in hypertensive patients; a population-based, prospective cohort study [J]. *Stroke*, 2015, 46(7):1777-1786.
- [13] Mo T, Long P, Wang Y, et al. Genetic susceptibility, homocysteine levels, and risk of all-cause and cause-specific mortality: A prospective cohort study [J]. *Clin Chim Acta*, 2023, 538:1-8.
- [14] Sacco RL, Anand K, Lee H, et al. Homocysteine and the risk of ischemic stroke in a triethnic cohort; the Northern Manhattan Study [J]. *Stroke*, 2004, 35(10):110.
- [15] Xiao Y, Zhang Y, Wang M, et al. Plasma S-adenosyl-homocysteine is associated with the risk of cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography: a cohort study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98(5):1162-1169.
- [16] Zhang D, Liu Z, Guo W, et al. Serum homocysteine level is an independent risk factor for 1-year stroke recurrence in patients with acute ischemic stroke and H-type hypertension; results from the Xian stroke registry study of China [J]. *Front Neurol*, 2023, 14:1161318.
- [17] Ebbing M, Bønaa KH, Arnesen E, et al. Combined analyses and extended follow-up of two randomized controlled homocysteine-lowering B-vitamin trials [J]. *J Int Med*, 2010, 268(4):110.
- [18] Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, et al. Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention; the Swiss Heart study: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2002, 288(8):973-979.
- [19] 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):110.
- [20] Tungkasereerak P, Ong-ajyooth L, Chaiyasoot W, et al. Effect of short-term folate and vitamin B supplementation on blood homocysteine level and carotid artery wall thickness in chronic hemodialysis patients [J]. *J Med Assoc Thai*, 2006, 89(8):1187-1193.
- [21] Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ, et al. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial [J]. *JAMA*, 2010, 303(24):2486-2494.
- [22] van Dijk SC, Enneman AW, Swart KM, et al. Effects of 2-year vitamin B12 and folic acid supplementation in hyperhomocysteinemic elderly on arterial stiffness and cardiovascular outcomes within the B-PROOF trial [J]. *J Hypertens*, 2015, 33(9):1897-1906.
- [23] Moretti R, Caruso P. The controversial role of homocysteine in neurology: from labs to clinical practice [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(1):231.
- [24] Guieu R, Ruf J, Mottola G. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular diseases [J]. *Ann Bio Clin*, 2022, 80(1):7-14.
- [25] Song S, Song BM, Park H. Associations of serum folate and homocysteine concentrations with all-cause, cardiovascular disease, and cancer mortality in men and women in Korea; the cardiovascular disease association study [J]. *J Nut*, 2023, 153(3):760-770.
- [26] du Plessis JP, Lammertyn L, Schutte AE, et al. H-type hypertension among black South Africans and the relationship between homocysteine, its genetic determinants and estimates of vascular function [J]. *J Cardiovasc Develop Dis*, 2022, 9(12):447.
- [27] Chrysant SG, Chrysant GS. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini review [J]. *Exp Rev Cardiovasc Ther*, 2018, 16(8):559-565.
- [28] Mohan A, Kumar R, Kumar V, et al. Homocysteine, Vitamin B12 and folate level: possible risk factors in the progression of chronic heart and kidney disorders [J]. *Curr Cardiol Revs*, 2023, 19(4):e028900323.

(收稿日期:2023-10-08)