

论著·临床研究

# 吸烟对男性健康人群血管内皮功能和血浆同型半胱氨酸水平的影响

侯宏伟<sup>1</sup> 颜敏<sup>2</sup> 徐广<sup>1</sup> 胡正清<sup>1</sup> 冯秀元<sup>1</sup> 吴钢<sup>3</sup>

(武汉大学人民医院鄂州医院暨鄂州市中心医院 1 心内科, 2 全科医学科, 湖北省鄂州市 436000, 电子邮箱: 170215669@qq.com; 3 武汉大学人民医院心内科, 湖北省武汉市 430060)

**【摘要】 目的** 探讨吸烟对男性健康人群血管内皮功能和血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平的影响。**方法** 选择146例男性健康体检者为研究对象,其中吸烟组72例和不吸烟组74例。检测所有研究对象的血浆HDL-C、LDL-C、高敏C反应蛋白(hs-CRP)、Hcy等水平,以及血流介导的血管舒张功能(FMD)和硝酸甘油介导的血管舒张功能(NMD),分析吸烟组Hcy与FMD、NMD、hs-CRP、收缩压、舒张压的相关性。**结果** 与不吸烟组比较,吸烟组Hcy、hs-CRP升高,而HDL-C、FMD降低(均 $P < 0.05$ );两组的LDL-C、NMD比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。吸烟组的Hcy水平与FMD呈负相关,与收缩压呈正相关(均 $P < 0.05$ ),与NMD、hs-CRP、舒张压均无线性相关(均 $P > 0.05$ )。**结论** 男性健康吸烟人群中血浆Hcy水平升高,血管内皮功能下降,这可能是早期动脉粥样硬化的前期表现之一,及早戒烟有助于预防早期动脉粥样硬化。

**【关键词】** 吸烟;血管内皮功能;同型半胱氨酸;动脉粥样硬化;高血压;健康人群;男性

**【中图分类号】** R 163 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2019)18-2317-04

**DOI:**10.11675/j.issn.0253-4304.2019.18.11

## Effects of smoking on vascular endothelial function and plasma homocysteine level in healthy male individuals

HOU Hong-wei<sup>1</sup>, YAN Min<sup>2</sup>, XU Guang<sup>1</sup>, HU Zheng-qing<sup>1</sup>, FENG Xiu-yuan<sup>1</sup>, WU Gang<sup>3</sup>

(1 Department of Cardiology, 2 Department of General Medicine, Ezhou Hospital of Renmin Hospital of Wuhan University &amp; Ezhou Central Hospital, Ezhou 436000, China; 3 Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects of smoking on vascular endothelial function and plasma homocysteine(Hcy) level in healthy male individuals. **Methods** A total of 146 healthy male check-up individuals were selected as subjects, including 72 cases in the smoking group and 74 cases in the non-smoking group. The indicators of all subjects were detected, including levels of HDL-C, LDL-C, high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) and Hcy, as well as blood flow-mediated dilation(FMD) and nitroglycerin-mediated dilation(NMD). The correlation of Hcy with FMD, NMD, hs-CRP, SBP or DBP was analyzed in the smoking group. **Results** Compared with the non-smoking group, the smoking group exhibited elevated Hcy and hs-CRP and decreased HDL-C and FMD(all  $P < 0.05$ ); there was no statistically significant difference in LDL-C or NMD between the two groups(all  $P > 0.05$ ). In the smoking group, Hcy level negatively correlated with FMD, and positively correlated with SBP(all  $P < 0.05$ ), but had no linear correlation with NMD, hs-CRP or DBP(all  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Healthy male smokers experience increased plasma Hcy level and decreased vascular endothelial function, which might be one of the early manifestations of early atherosclerosis. Quitting smoking as early as possible might attribute to preventing early atherosclerosis.

**【Key words】** Smoking, Vascular endothelial function, Homocysteine, Atherosclerosis, Hypertension, Healthy population, Males

吸烟是动脉粥样硬化的主要危险因素之一<sup>[1]</sup>,可引起炎症反应、氧化应激和血管内皮功能失调<sup>[2-4]</sup>。血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一

种含巯基的氨基酸,是蛋氨酸和血管半胱氨酸代谢过程中的一个重要中间产物,其代谢过程所需的酶和辅助因子缺乏均可引起高Hcy血症。高Hcy血症是动

作者简介:侯宏伟(1982~),男,硕士,主治医师,研究方向:冠心病的基础研究及介入治疗。

通信作者:吴钢(1972~),男,博士,主任医师,研究方向:心律失常和心力衰竭的基础及介入治疗,电子邮箱:wugangmd@163.com。

脉粥样硬化的危险因素<sup>[5]</sup>,有研究表明高血压、冠心病、缺血性脑卒中患者中吸烟者的 Hcy 水平较不吸烟者明显升高,预期生存率较不吸烟者降低<sup>[6-8]</sup>。因此,对健康人群中吸烟者的血管内皮功能及 Hcy 水平进行研究具有重要意义。本研究探讨健康人群中吸烟者的血管内皮功能和 Hcy 水平,以提高对动脉粥样硬化危险因素的认识。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 收集 2017 年 11 月至 2018 年 12 月在鄂州市中心医院进行常规体检的 146 例男性健康人群的体检资料。根据是否吸烟分为吸烟组 72 例和

表 1 两组基本资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	年龄(岁)	体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	心率(次/min)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	总胆固醇(mmol/L)
不吸烟组	74	27.6 ± 3.2	23.0 ± 2.9	71.6 ± 6.0	110.6 ± 9.0	71.2 ± 9.4	3.5 ± 0.3
吸烟组	72	28.3 ± 3.7	22.2 ± 2.3	70.4 ± 7.2	108.0 ± 12.3	68.4 ± 7.8	3.4 ± 0.5
t 值		1.223	1.844	1.095	1.454	1.956	1.460
P 值		0.223	0.067	0.275	0.146	0.052	0.144

### 1.2 方法

1.2.1 血管内皮功能检测:所有研究对象均于清晨空腹状态下取平卧位,休息 5 min(室温控制在 26℃ 左右)后开始检测血管内皮功能。连接心电监护仪,选择右侧上臂肱动脉为检测血管,使用 10 MHz 线性排列探头为扫描探头(Aloka 公司),扫描位置为肘关节上 5~10 cm。首先记录肱动脉基础内径及肱动脉血流频谱值,然后按照标准测血压方式将袖带置于肘关节上 2 cm 处,将袖带充气至高于受检者收缩压 50 mmHg 以上持续阻断血流 5 min 后迅速放气,再次记录放气后 1 min 内肱动脉内径及肱动脉血流频谱值。受检者休息半小时后再次进行基础扫描,并于含服硝酸甘油后 5 min 进行第四次扫描。测定指标:(1) 血流介导的血管舒张(flow-mediated dilation, FMD)功能,FMD 是评价内皮依赖性血管舒张功能的指标,其原理是肱动脉在充气后血流被阻断,放气后肱动脉突然增加的血流对血管壁产生的应切力将激活内皮细胞生成并释放一氧化氮,从而引起血管平滑肌松弛,因此 FMD 越高代表内皮释放的一氧化氮越多,表明内皮功能越好。 $FMD = (\text{第 2 次扫描时动脉反应性充血后的内径} - \text{第 1 次扫描时的基础内径}) / \text{第 1 次扫描时的基础内径} \times 100\%$ 。(2) 硝酸甘油介导的血管舒张(nitroglycerin-mediated dilation, NMD)功能,受试者含服外源性硝酸甘油来释放一氧化氮,因此 NMD 功能常作为 FMD 的对照来评价非内皮依赖性的血管舒张功能。 $NMD = (\text{含服硝酸甘油后的内$

不吸烟组 74 例,所有研究对象均否认心血管疾病、高血压、糖尿病、慢性肝肾功能不全、肿瘤及其他疾病病史;体格检查及肝功能、肾功能、血糖、血脂均在正常范围内,且近三个月内未服用任何药物。本研究中,吸烟定义为吸烟时间 1 年以上,且每日吸烟量 >20 支,所有入选吸烟组研究对象的烟龄均大于 1 年,平均吸烟量为(26 ± 5)支/d,且测量肱动脉内皮功能时停止吸烟 1 d 以上。不吸烟者定义为从未主动及被动吸烟。吸烟组与不吸烟组的年龄、体质指数、心率、收缩压、舒张压、总胆固醇水平等基本资料比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。

径 - 第 3 次扫描时的基础内径) / 第 3 次扫描时的基础内径 × 100%。

1.2.2 相关指标检测:所有研究对象均空腹抽取右侧肘静脉血 5 mL,于 4℃ 下保存,当天即检测 HDL-C、LDL-C、超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)和 Hcy。采用高效液相荧光法检测血浆 Hcy,检测仪器为美国惠普公司 HP1100 高效液相色谱仪。HDL-C、LDL-C、hs-CRP 均采用德国罗氏全自动生化分析仪(型号:cobas c800)进行检测,其中 HDL-C、LDL-C 采用遮蔽法试剂盒检测(厦门金诺威生物科技有限公司,批号:SN127004),hs-CRP 采用乳胶增强免疫比浊法试剂盒检测(上海百蕊生物科技有限公司,批号:XFE024)。上述所有检测指标均由鄂州市中心医院检验科医师严格按照试剂盒说明书进行操作。检查前 1d 所有研究对象均禁饮酒、禁食高脂肪食物。

1.3 统计学分析 应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,比较采用  $t$  检验或秩和检验;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 两组研究对象的血浆 hs-CRP、Hcy、HDL-C 和

LDL-C 水平比较 两组的血浆 hs-CRP、Hcy、HDL-C 和 LDL-C 水平均在正常范围内。与不吸烟组比较,吸烟组的血浆 Hcy、hs-CRP 水平升高,而 HDL-C 水平降低(均  $P < 0.05$ )。两组 LDL-C 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组研究对象 hs-CRP、Hcy、HDL-C 和 LDL-C 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	hs-CRP (mg/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	Hcy ( $\mu$ mol/L)
不吸烟组	74	4.7 $\pm$ 1.6	2.1 $\pm$ 0.4	1.4 $\pm$ 0.3	5.5 $\pm$ 0.4
吸烟组	72	6.1 $\pm$ 2.4	2.2 $\pm$ 0.2	1.2 $\pm$ 0.3	7.9 $\pm$ 0.6
<i>t</i> ( <i>z</i> )值		4.136	1.918	4.027	28.359
<i>P</i> 值		<0.001	0.055	<0.001	<0.001

2.2 两组研究对象血管功能比较 吸烟组的基础动脉内径为(3.7  $\pm$  0.4) mm、充血时峰值血流为(327.0  $\pm$  46.0)%,与不吸烟组的(3.6  $\pm$  0.3) mm、(339.0  $\pm$  36.0)%比较,差异均无统计学意义( $t = 1.705$ ,  $P = 0.088$ ;  $t = 1.752$ ,  $P = 0.080$ )。吸烟组的 FMD 功能为(5.1  $\pm$  1.6)%,低于不吸烟组的(8.2  $\pm$  2.1)%( $t = 10.050$ ,  $P < 0.001$ )。吸烟组的 NMD 功能为(17.6  $\pm$  4.8)%,与不吸烟组的(18.1  $\pm$  5.1)%比较,差异无统计学意义( $t = 0.610$ ,  $P = 0.542$ )。

2.3 吸烟组 Hcy 水平与 FMD、NMD、hs-CRP、收缩压、舒张压的相关性 将吸烟组 Hcy 水平分别与其 FMD、NMD、hs-CRP、收缩压、舒张压做 Pearson 相关分析,结果显示,Hcy 与 FMD 呈负相关( $r = -0.622$ ,  $P < 0.001$ ),与收缩压呈正相关( $r = 0.582$ ,  $P = 0.002$ ),而与 NMD、hs-CRP、舒张压均无相关性( $r = -0.266$ ,  $P = 0.414$ ;  $r = 0.417$ ,  $P = 0.268$ ;  $r = 0.341$ ,  $P = 0.125$ )。

### 3 讨论

吸烟是动脉粥样硬化及全身炎症反应的主要危险因素之一。已有研究证实吸烟可激活白细胞附壁,增强渗透作用,还可提高血液循环中炎症因子如 C 反应蛋白、白细胞介素 6、细胞黏附分子 1 等的活性,从而参与动脉粥样硬化的病理生理过程<sup>[3,9]</sup>。吸烟还可引起脂质代谢紊乱,导致 HDL-C 降低、LDL-C 升高,其机制可能是通过干扰脂质代谢过程中的转运酶以及改变脂蛋白状态而发挥作用<sup>[10]</sup>。此外,炎症反应在动脉粥样硬化过程中也发挥着重要作用。hs-CRP 被认为是与动脉粥样硬化关系最密切的炎症因子之一,其参与动脉粥样硬化的机制可能与血管内皮的炎症反应有关<sup>[11]</sup>。本研究中,吸烟者与不吸烟者 hs-CRP 水平均在正常范围内,但吸烟者 hs-CRP 水平

较不吸烟者高( $P < 0.05$ ),且吸烟者 HDL-C 水平较不吸烟者低( $P < 0.05$ ),提示吸烟可导致早期炎症反应,戒烟或可改善炎症反应,减缓动脉粥样硬化的进程<sup>[12]</sup>。

研究显示,高 Hcy 血症可通过氧化作用抑制血管内皮细胞合成,导致血管内皮修复功能障碍,还可增强血小板聚集、诱导平滑肌细胞增殖、促进泡沫细胞形成,是动脉粥样硬化的危险因素之一<sup>[13-14]</sup>。本研究结果显示,吸烟者血浆 Hcy 水平较不吸烟者升高( $P < 0.05$ ),其发生机制可能为吸烟影响胃肠道消化吸收功能,导致维生素 B<sub>6</sub>、维生素 B<sub>12</sub>、叶酸吸收障碍,同时烟雾中的氰化物可使维生素 B<sub>6</sub>、维生素 B<sub>12</sub> 活性降低,上述因素共同作用导致叶酸、B 族维生素缺乏,而前者是 Hcy 代谢过程中的关键酶及辅助因子<sup>[15]</sup>,因此认为吸烟可影响 Hcy 的代谢过程。本研究结果还显示,吸烟者血浆 Hcy 水平与收缩压呈正相关( $P < 0.05$ ),提示高 Hcy 血症可能参与高血压的形成,其机制可能与叶酸缺乏有关<sup>[16]</sup>,进一步证明了吸烟可通过高 Hcy 血症参与高血压及动脉粥样硬化的发生发展。血管内皮功能障碍是动脉粥样硬化的一个早期表现,临床上采用 FMD 来衡量血管内皮功能受损的程度。本研究中,吸烟组基础动脉内径和充血时峰值血流与不吸烟组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但吸烟组 FMD 低于不吸烟组( $P < 0.05$ ),提示吸烟者血管内皮功能受损较不吸烟者严重,与国外相关研究结果一致<sup>[17]</sup>。此外,本研究中吸烟组的血 Hcy 水平与 FMD 呈负相关( $P < 0.05$ ),提示血管内皮功能受损与高 Hcy 血症相关。高 Hcy 血症引起血管内皮功能障碍机制的学说较多,如氧化应激、内质网应激、Hcy 毒性作用及一氧化氮合成障碍等。目前有关一氧化氮合成障碍方面的研究最多,证据也最为充分,最新研究表明,高 Hcy 血症通过下调二甲基精氨酸水解酶 1、组织蛋白酶 D、泛素等蛋白酶体导致血浆中不对称二甲基精氨酸降解减少,而后者是一氧化氮合酶的抑制剂,从而导致一氧化氮合成减少,进而导致血管内皮功能调节受损<sup>[18]</sup>。然而,有研究显示女性健康吸烟人群通过 Hcy、不对称二甲基精氨酸途径对血管内皮功能的影响大于男性<sup>[19]</sup>,但本研究样本只选择男性人群,不能对不同性别吸烟者对血 Hcy 及血管内皮功能的影响进行比较。

综上所述,男性健康吸烟人群中血管内皮功能下降,血 Hcy 水平升高,这可能是动脉粥样硬化的一个前期表现,早期戒烟或可有效地预防动脉粥样硬化。

## 参 考 文 献

- [1] Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study [J]. JAMA, 1998, 279(2):119-124.
- [2] Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ, et al. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation [J]. Circulation, 2001, 104(16):1905-1910.
- [3] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis [J]. Circulation, 2002, 105(9):1135-1143.
- [4] Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults [J]. N Engl J Med, 1996, 334(3):150-154.
- [5] McCully KS. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2015, 8(2):211-219.
- [6] Wang Y, Chen S, Yao T, et al. Homocysteine as a risk factor for hypertension: a 2-year follow-up study [J]. PLoS One, 2014, 9(10):e108223.
- [7] Peng HY, Man CF, Xu J, et al. Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2015, 16(1):78-86.
- [8] Naess H, Nyland H, Idicula T, et al. C-reactive protein and homocysteine predict long-term mortality in young ischemic stroke patients [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(8):e435-e440.
- [9] Tracy RP, Psaty BM, Macy E, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997, 17(10):2167-2176.
- [10] Ueyama K, Yokode M, Arai H, et al. Cholesterol efflux effect of high density lipoprotein is impaired by whole cigarette smoke extracts through lipid peroxidation [J]. Free Radic Biol Med, 1998, 24(1):182-190.
- [11] Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina [J]. N Engl J Med, 1994, 331(7):417-424.
- [12] El Safoury OS, Ezzat M, Abdelhamid MF, et al. The evaluation of the impact of age, skin tags, metabolic syndrome, body mass index, and smoking on homocysteine, endothelin-1, high-sensitive C-reactive protein, and on the heart [J]. Indian J Dermatol, 2013, 58(4):326.
- [13] Skibińska E, Sawicki R, Lewczuk A, et al. Homocysteine and progression of coronary artery disease [J]. Kardiologia Pol, 2004, 60(3):197-205.
- [14] Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis [J]. N Engl J Med, 1998, 338(15):1042-1050.
- [15] O'Callaghan P, Meleady R, Fitzgerald T, et al. Smoking and plasma homocysteine [J]. Eur Heart J, 2002, 23(20):1580-1586.
- [16] Xun P, Liu K, Loria CM, et al. Folate intake and incidence of hypertension among American young adults: a 20-y follow-up study [J]. Am J Clin Nutr, 2012, 95(5):1023-1030.
- [17] Hidaka T, Hata T, Soga J, et al. Increased leukocyte Rho kinase (ROCK) activity and endothelial dysfunction in cigarette smokers [J]. Hypertens Res, 2010, 33(4):354-359.
- [18] Magné J, Huneau JF, Borderie D, et al. Plasma asymmetric and symmetric dimethylarginine in a rat model of endothelial dysfunction induced by acute hyperhomocysteinemia [J]. Amino Acids, 2015, 47(9):1975-1982.
- [19] Campesi I, Carru C, Zinellu A, et al. Regular cigarette smoking influences the transsulfuration pathway, endothelial function, and inflammation biomarkers in a sex-gender specific manner in healthy young humans [J]. Am J Transl Res, 2013, 5(5):497-509.

(收稿日期:2019-06-10 修回日期:2019-08-13)

## ● 本刊关于参考文献的要求

参考文献必须以作者亲自阅读过的近年(5年内为宜)主要文献为宜。尽量避免引用摘要或综述作为参考文献,参考文献必须由作者与其原文核对无误。按 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号以角码标出。外文期刊名称用缩写,以《Index Medicus》中的格式为准;中文期刊用全名。将文献类型标识置于书名或论文题之后(专著-M,期刊-J,论文集-C,报纸-N,学位论文-D,报告-R,标准-S,专利-P,数据库-DB,计算机程序-CP,电子公告-EB,文献类型未明者用Z)。日文汉字请按日文规定书写,勿与我国汉字及简化字混淆。将参考文献按引用先后顺序(用阿拉伯数字标出)排列于文末。