

同型半胱氨酸与心脑血管疾病的相关性

何慧君

定西市人民医院神经内科,甘肃定西 743000

通信作者:何慧君,Email:1306100649@qq.com

【摘要】 同型半胱氨酸(Hcy)是一种含硫氨基酸,为蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中产生的重要中间产物。正常情况下,Hcy在体内通过再甲基化和转硫等途径被分解代谢,浓度维持在较低水平。但在疾病状态下,人体内蛋白质代谢异常则会使血中Hcy水平升高。而血液中Hcy水平可通过多种途径影响心脑血管疾病的发生发展,且与心脑血管事件发生风险呈正相关。因此,深入了解调控血Hcy水平的多种影响因素及影响途径,可有助于临床对心脑血管疾病的防治。

【关键词】 同型半胱氨酸; 心脑血管疾病; 防治

基金项目: 甘肃省省级医疗卫生重点学科(2019-227)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.03.029

Correlation between serum homocysteine and cardiovascular and cerebrovascular diseases

He Huijun

Department of Neurology, Dingxi People's Hospital, Dingxi 743000, Gansu, China

Corresponding author: He Huijun, Email: 1306100649@qq.com

【Abstract】 Homocysteine (Hcy) is an intermediate product produced in the process of protein metabolism in human body, Hcy level in blood can affect the occurrence and progression of cardiovascular and cerebrovascular diseases through various pathways, and is positively correlated with the risk of cardiovascular and cerebrovascular events. Therefore, in-depth understanding of the regulatory factors affecting blood Hcy level is of great significance for the prevention and treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases.

【Key words】 Homocysteine; Cardiovascular and cerebrovascular disease; Prevention and cure

Fund program: Gansu Provincial Key Disciplines of Medical Treatment and Health (2019-227)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2022.03.029

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是蛋氨酸代谢过程中产生的一种含硫非蛋白源性的非必需氨基酸,对细胞和组织的生长有重要作用,而血液中Hcy水平的稳定可通过不同代谢途径来维持,若其中任一代谢途径出现问题均可导致Hcy代谢紊乱,使血液Hcy水平升高,而高水平的血Hcy被认为是心脑血管疾病的独立危险因素。因此,控制血Hcy的水平对心脑血管疾病的防治至关重要。

1 Hcy的代谢及影响因素

Hcy是由饮食中摄入的蛋氨酸在腺苷转移酶作用下转化的一种非必需、含硫、非蛋白源性的氨基酸,是半胱氨酸的天然同系物,它主要以游离型Hcy、二硫化Hcy、二硫键结合的Hcy-半胱氨酸化合物的形式存在^[1]。正常情况下,血Hcy可通过再甲基化途径重新甲基化回蛋氨酸、通过转硫途径不可逆地降解以及通过环化作用形成同型半胱氨酸硫内酯(HTL)等代谢途径维持在较低水平。其中转硫作用主要发生在肝脏和肾脏,期间涉及磷酸吡哆醛(PLP)、维生素B6、胱硫醚β合成酶(CBS)、半胱氨酸γ裂解酶(CSE)等酶的参与^[2];再甲基化途径主要在肝脏完成,期间涉及维生素B12、甲硫氨酸合酶(MS)、丝氨酸羟甲基转移酶(SHMT)、5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)、黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)等的参与^[3]。若其中任意一个环节出现问题则可导致Hcy代谢紊乱并影响血液中Hcy的水平^[4-5]。其他不健

康的生活方式,如酗酒、摄入大量咖啡、吸烟等均可干扰维生素的利用^[6],进而影响Hcy的正常代谢;某些药物、疾病状态(甲状腺功能减退、肾衰竭、肿瘤等)、妊娠和哺乳期也会导致Hcy水平的变化;蛋氨酸摄入量的增加、细胞输出机制的改变均会导致血液Hcy处于高水平状态^[7]。Hcy是人体整体健康状况的一个重要生物标志物,其代谢异常使血液Hcy水平升高,进而导致氧化还原失衡、氧化应激增加以及活性氧(reactive oxygen species, ROS)和氮的形成,导致蛋白质、核酸和碳水化合物的氧化和脂质过氧化,促进血管及微血管疾病发生发展,进而增加疾病及其并发症的发生风险^[8-10]。

2 Hcy与心脑血管发病危险度的关系

心脑血管疾病是所有与全身性血管病变或系统性血管病变相关的心脑疾病总称,主要包括心肌梗死、动脉粥样硬化、脑卒中、心力衰竭、心律失常及高血压等^[11-12],具有致病率、致残率和病死率高以及并发症多等特点,目前已成为全球最常见的死亡原因,且病死率高于肿瘤及其他感染性疾病,严重威胁人类健康,尤其是中老年人。据报道,我国每年约有300万人死于心脑血管疾病,约占居民全部死亡原因的40%,为我国居民的“头号杀手”。1969年,McCully^[13]发表了一项关于Hcy血症患者血管病变的研究,首次提出血液中Hcy水平的升高与血管性疾病密切相关。后期大量基础与临床研究^[14]证实了这一说法,并将高水平Hcy作为心脑

血管疾病的危险因素。目前,普遍认为 Hcy 水平升高即超过 15 $\mu\text{mol/L}$ 可作为心脑血管疾病的独立危险因素^[15]。

2.1 Hcy 与冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的相关性:冠心病由多种致病因素作用于不同环节所引起的一种慢性炎症性疾病,疾病的进展可导致冠心病患者血管功能及心功能的迅速改变,即脂质沉积于冠状动脉管壁引起动脉粥样硬化,进而导致血管腔狭窄或阻塞,最终引起心肌缺血、缺氧,甚至坏死^[16]。据统计,目前我国心血管患者约有 2.9 亿人,其中冠心病患者有 1 100 万人。2015 年我国城乡居民的主要死因是心血管疾病,每 5 例死亡病例中就有 2 例与冠心病有关^[17]。目前,冠心病的发病机制尚不明确,普遍认为动脉粥样硬化可作为冠心病的主要病理基础和血管性死亡的主要原因,其致病因素除与性别、年龄、血脂有关外,还与血糖、血压、肥胖、吸烟、饮酒及血 Hcy 水平有关。研究表明,血浆 Hcy 水平可作为冠心病的独立危险因素,其重要性等同于其他致病因素,且血浆 Hcy 水平与冠心病病情严重程度呈正相关,即血浆 Hcy 水平升高,冠心病的危险性增加^[18]。

ROS 增加和一氧化氮(NO)减少是内皮功能障碍和动脉粥样硬化形成的触发因素。Hcy 可通过介导关键内皮抗氧化系统,进而控制细胞内产生的氧化应激 ROS 浓度,同时,ROS 也可能是 Hcy 效应的介导者,当 ROS 浓度增加时可干扰脂质代谢,进而促进动脉粥样硬化^[19]。NO 是内皮细胞内稳态的主要调节因子,Hcy 可通过干扰 NO 的产生,使 NO 通路功能紊乱,进而导致动脉和小动脉扩张反应减弱,同时使血管和血小板中血栓素 A₂(thromboxane A₂, TXA₂)活性增加,促进血小板的黏附,进而加速动脉粥样硬化的发展。高水平 Hcy 还可刺激单核细胞趋化蛋白-1(plasma monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和 E-选择素的表达,使单核细胞与动脉内皮细胞的黏附增加,促进动脉粥样硬化的发展^[20]。在金属催化剂作用下,Hcy 也可通过自动氧化生成超氧自由基($\cdot\text{O}_2^-$)和过氧化氢(H_2O_2),进而导致内皮细胞损伤,促进动脉粥样硬化性血管疾病的发展。同时,Hcy 还可通过激活核转录因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB)信号通路诱导产生细胞因子、趋化因子和黏附分子,如白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)和 MCP-1^[21],导致内皮细胞活化,促进白细胞募集和巨噬细胞吞噬,致使血管内皮损伤及组织缺氧,加速动脉粥样硬化^[22]。高水平的 Hcy 可通过活化脾脏 T 细胞,增加促炎因子的分泌,减少抗炎细胞因子生成,促进早期动脉粥样硬化形成^[23]。Hcy 曾一度被看作是 21 世纪的“胆固醇”。

相关研究表明,Hcy 水平是经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后支架后再狭窄的独立危险因素^[24]。早期干预高 Hcy 血症,降低术前和术后 Hcy 水平,有助于预防支架后再狭窄^[17]。大蒜素通过降低 Hcy 水平,PCI、总胆固醇、甘油三酯和颈动脉内中膜厚度预防冠心病患者动脉粥样硬化的发生发展^[25]。有研究通过比较不同 Hcy 水平患者的心血管不良事件发生情况,探究血清

Hcy 水平对 PCI 术后急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevated myocardial infarction, STEMI)患者预后的影响,发现血清 Hcy 水平升高诱导的内皮功能障碍可能是 STEMI 患者血流变异的主要原因,同时血清 Hcy 水平升高的急性 STEMI 患者左主干病变和三支病变检出率更高,PCI 术后心源性死亡发生风险更高^[26-27]。因此,控制血 Hcy 水平可有效预防冠心病不良事件的发生。

2.2 Hcy 与脑卒中的相关性:脑卒中又称“脑血管意外”,是由于脑部血管突然破裂或血管阻塞导致血液不能流入大脑而致脑组织损伤的疾病,为世界范围内主要致死性疾病之一。据统计,全球每年有 1 100 万人发生脑卒中,其中 50% 以上发生在中低收入国家^[28]。我国 40 岁以上人群脑卒中患者达 1 242 万人,每年新发患者超过 270 万人,存活人群中超过 70% 存在不同程度的功能障碍,包括运动、感觉、认知-心理、言语和吞咽障碍等^[29]。目前,血液高水平 Hcy 已被认为是脑卒中的一个重要且可改变的危险因素^[30]。

Hcy 对脑组织的毒性作用主要是由于 Hcy 向蛋氨酸和半胱氨酸的转化减少,促使血 Hcy 水平升高,进而导致脑实质细胞外基质重塑、内皮功能紊乱以及血脑屏障破坏^[8]。其次,Hcy 可抑制血栓调节蛋白表达下调、激活 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA)和 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)以及上调血管内皮素表达,对血管内皮损伤产生毒性作用,并影响内皮细胞功能,进而促进血栓的形成。高水平 Hcy 还可通过内质网氧化还原酶 1 α /谷胱甘肽过氧化物酶(ERO1 α /GPX7)途径破坏内质网中氧化还原系统稳态,最终导致氧化应激和内皮炎症。研究表明,炎症过程在缺血性脑卒中患者的病理生理学改变中起着基础性的作用^[31]。血液高水平 Hcy 可通过 Janus 激酶 2/信号转导及转录激活因子 3(JAK2/STAT3)信号通路触发大脑皮质及海马齿状回的脑损伤和神经细胞毒性,同时激活小胶质细胞,诱导肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6 等炎症因子的表达,进而诱发脑损伤。而 JAK2-STAT3 抑制剂能有效抑制 Hcy 诱导的 STAT3 磷酸化、小胶质细胞活化及炎症因子的分泌,进而减轻 Hcy 相关缺血性脑疾病的进展^[32-33]。Hcy 可能通过下调磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/AKT)和细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)依赖的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号而引起过度自噬,导致神经干细胞活性、增殖和分化能力下降,同时乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)释放增加,诱导非凋亡性细胞死亡,从而促进 Hcy 对缺血神经干细胞的毒性作用,加重缺血性脑疾病的病情进展^[34]。故血液高水平 Hcy 不仅是诱发脑卒中的危险因素,同时也与脑卒中患者的预后紧密相关,因此,降低血液 Hcy 水平能够有效控制脑卒中的发生风险并有利于脑缺血后的系统治疗。

3 中医对高 Hcy 血症的认识

中医学中,高 Hcy 血症根据症候可归于“心痛”“胸痹”“真心痛”“厥证”“眩晕”“中风”等范畴。有研究对高 Hcy

血症患者进行了体质分类,结果表明,多数患者属于痰湿质、瘀血质和气虚质^[35],因此总结该症发病之本为天禀赋不足、后天精微物质缺乏以及饮食偏嗜,发病之标为痰浊、瘀血阻滞血脉。病机关键乃是痰瘀交阻,痰浊、血瘀均为有形之邪,乃机体气血功能失调所致的病理产物,痰瘀交阻,必然会阻滞气血正常运行,影响津液输布和排泄,亦可因气虚直接影响血和津液的生成、运行,从而加重痰浊和血瘀。此症由虚而发,虚实夹杂,故而引发心痛、脑卒中、眩晕等诸病^[36],并与现代医学高 Hcy 血症导致的高凝倾向及血栓形成、微循环障碍等病理本质具有一致性^[37]。故中医应当从整体观念出发,经辨证论治对早期患者体质进行分证调整,进而最大程度减少未发病人群众的心脑血管疾病危险因素,阻断患者病情进展,预防疾病发生,减轻患者痛苦,改善患者预后。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参考文献

- Naureen A, Munazza B, Shaheen R, et al. Serum homocysteine as a risk factor for coronary heart disease [J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2012, 24 (1): 59–62.
- Taysi S, Keles MS, Gumustekin K, et al. Plasma homocysteine and liver tissue S-adenosylmethionine, S-adenosylhomocysteine status in vitamin B6-deficient rats [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19 (1): 154–160.
- 唐恩跃,李学银,左成竹,等.109例高同型半胱氨酸血症与叶酸和维生素 B12 水平的关系分析[J].实用检验医师杂志,2017,9(3):177–179. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2017.03.015.
- 代桂宁,杜红珍,王洪敏,等.B族维生素预防再发性脑卒中效果的 Meta 分析[J].中华危重病急救医学,2017,29(5):419–424. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.05.007.
- Hiraoka M, Kagawa Y. Genetic polymorphisms and folate status [J]. Congenit Anom (Kyoto), 2017, 57 (5): 142–149. DOI: 10.1111/cga.12232.
- Chen SF, Cui CL, Wu P, et al. Relationship of serum homocysteine level with nutritional status and HbA1c level in elderly inpatients [J]. Int J Clin Exp Med, 2013, 6 (9): 779–784.
- Kumar A, Palfrey HA, Pathak R, et al. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health [J]. Nutr Metab (Lond), 2017, 14: 78. DOI: 10.1186/s12986-017-0233-z.
- Škovierová H, Vidomanová E, Mahmood S, et al. The molecular and cellular effect of homocysteine metabolism imbalance on human health [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17 (10): 1733. DOI: 10.3390/ijms17101733.
- Azzini E, Ruggeri S, Polito A. Homocysteine: its possible emerging role in at-risk population groups [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (4): 1421. DOI: 10.3390/ijms21041421.
- Kamat PK, Mallonee CJ, George AK, et al. Homocysteine, alcoholism, and its potential epigenetic mechanism [J]. Alcohol Clin Exp Res, 2016, 40 (12): 2474–2481. DOI: 10.1111/acer.13234.
- 孔祥琳,吕琴,李运伦,等.黄芪甲苷对心脑血管疾病的现代药理作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(2):218–223. DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.20210144.
- Li N, Zhou H, Tang QZ. Red blood cell distribution width: a novel predictive indicator for cardiovascular and cerebrovascular diseases [J]. Dis Markers, 2017, 2017: 7089493. DOI: 10.1155/2017/7089493.
- McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis [J]. Am J Pathol, 1969, 56 (1): 111–128.
- 韩景辉,张迪,辛珂,等.消积方对老年 2 型糖尿病并 H 型高血压病患者颈动脉粥样斑块稳定性的影响[J].中国中药杂志,2020,45(17):4246–4253. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20200302.506.
- Perna AF, Ingresso D. Atherosclerosis determinants in renal disease: how much is homocysteine involved? [J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31 (6): 860–863. DOI: 10.1093/ndt/gfv409.
- 胡芳,沈金峰,刘中勇.六君子汤合二陈汤加减对冠心病患者 Hcy, NO, hs-CRP 的影响[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(18):24–29. DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.20201723.
- Cheng G, Chang FJ, Wang Y, et al. Factors influencing stent restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease: a clinical trial based on 1-year follow-up [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 240–247. DOI: 10.12659/MSM.908692.
- Liu WJ, Wang T, Sun PF, et al. Expression of Hcy and blood lipid levels in serum of CHD patients and analysis of risk factors for CHD [J]. Exp Ther Med, 2019, 17 (3): 1756–1760. DOI: 10.3892/etm.2018.7111.
- 郭志霞,赵兴胜.同型半胱氨酸与冠心病发病机制及相关性研究进展[J].医学综述,2019,25(22):4477–4482. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2019.22.022.
- Koller A, Szenasi A, Dornyei G, et al. Coronary microvascular and cardiac dysfunction due to homocysteine pathometabolism: a complex therapeutic design [J]. Curr Pharm Des, 2018, 24 (25): 2911–2920. DOI: 10.2174/1381612824666180625125450.
- Zhao JJ, Chen HL, Liu N, et al. Role of hyperhomocysteinemia and hyperuricemia in pathogenesis of atherosclerosis [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26 (12): 2695–2699. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.012.
- 戴宏斌,尹春琼,李晓东,等.血清同型半胱氨酸、胱抑素 C、D-二聚体联合检测对 2 型糖尿病微血管早期病变的诊断价值[J].实用检验医师杂志,2020,12(3):150–152. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.03.006.
- 张志世,王凌燕.同型半胱氨酸与冠心病[J].中国循环杂志,2016,31(4):405–407. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.04.022.
- Peng YP, Huang MY, Xue YJ, et al. Association of hyperhomocysteinemia with increased coronary microcirculatory resistance and poor short-term prognosis of patients with acute myocardial infarction after elective percutaneous coronary intervention [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 1710452. DOI: 10.1155/2020/1710452.
- Liu DS, Wang SL, Li JM, et al. Allicin improves carotid artery intima-media thickness in coronary artery disease patients with hyperhomocysteinemia [J]. Exp Ther Med, 2017, 14 (2): 1722–1726. DOI: 10.3892/etm.2017.4698.
- 段玮丽,宋佳,何东旭,等.血清同型半胱氨酸水平对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者预后的影响[J].中国医科大学学报,2019,48(10):905–909. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2019.10.010.
- Si J, Li XW, Wang Y, et al. Relationship between serum homocysteine levels and long-term outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132 (9): 1028–1036. DOI: 10.1097/CM9.000000000000159.
- Boot E, Ekker MS, Putaala J, et al. Ischaemic stroke in young adults: a global perspective [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91 (4): 411–417. DOI: 10.1136/jnnp-2019-322424.
- 潘海英,张楠,赵晶,等.经口间歇管饲联合自拟宣窍利咽汤治疗脑卒中后吞咽障碍的临床疗效[J].中华危重病急救医学,2021,33(5):552–556. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200628-00487.
- 康熙雄.心脑血管疾病诊断与治疗领域的检测指标和特色[J].实用检验医师杂志,2015,7(2):65–69. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.02.001.
- Guo DX, Zhu ZB, Zhong CK, et al. Prognostic metrics associated with inflammation and atherosclerosis signaling evaluate the burden of adverse clinical outcomes in ischemic stroke patients [J]. Clin Chem, 2020, 66 (11): 1434–1443. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa201.
- Chen S, Dong ZP, Cheng M, et al. Homocysteine exaggerates microglia activation and neuroinflammation through microglia localized STAT3 overactivation following ischemic stroke [J]. J Neuroinflammation, 2017, 14 (1): 187. DOI: 10.1186/s12974-017-0963-x.
- 邵华.不同生化指标在脑梗死患者中的表达及对神经功能损伤程度和预后的评估价值[J].实用检验医师杂志,2020,12(2):65–68. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2020.02.001.
- Wang MY, Liang XS, Cheng M, et al. Homocysteine enhances neural stem cell autophagy in *in vivo* and *in vitro* model of ischemic stroke [J]. Cell Death Dis, 2019, 10 (8): 561. DOI: 10.1038/s41419-019-1798-4.
- 许希迎,郭同葵,李娜.高同型半胱氨酸血症的中西医研究进展[J].湖南中医杂志,2018,34(11):163–165. DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.11.074.
- 位庚,刘红利,郭勇英,等.从络病学探讨高同型半胱氨酸血症的病机特点及通心络的干预作用[J].中国老年学杂志,2017,37(19):4918–4920. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.19.103.
- 徐业,侯宝华,魏玮,等.高同型半胱氨酸血症患者中医体质与证素的相关性研究[J].中国中医药信息杂志,2014,21(11):10–12. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2014.11.004.

(收稿日期:2020-12-08)