

# 高同型半胱氨酸血症与冠心病的相关性

陈光耀, 谭华清

(南华大学附属娄底市中心医院心内科, 湖南 娄底 417000)

**摘要:** 血浆同型半胱氨酸是冠心病的一个新的独立危险因素, 血浆高同型半胱氨酸血症水平越高, 心血管事件发生可能性越大, 影响血浆同型半胱氨酸因素主要有遗传、营养、年龄、性别等, 血浆高同型半胱氨酸主要通过氧化应激作用于血管内皮细胞、平滑肌细胞导致冠状动脉粥样硬化的发生发展。

**关键词:** 高同型半胱氨酸; 冠心病; 氧化应激

中图分类号: R541.4 文献标识码: B

血浆同型半胱氨酸(hyperhomocysteine, Hcy)是导致心脑血管事件的一个危险因素<sup>[1]</sup>。研究发现血浆同型半胱氨酸每升高 5  $\mu\text{mol/L}$ , 冠心病的风险增加 32%; 而 Hcy 每下降 3  $\mu\text{mol/L}$ , 缺血性心脏病的风险下降 11%。而且高血压与高 Hcy 具有强烈的协同作用, 可导致血管疾病的风险比达到 11.3, 远远高于高 Hcy 和其它危险因素联合作用的风险<sup>[2-3]</sup>。高同型半胱氨酸血症与冠心病有何联系, 本文就此进行综述。

## 1 高同型半胱氨酸的影响因素

### 1.1 遗传因素

主要是参与 Hcy 代谢的酶的突变和缺陷。包括 3 种: (1) 亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR) 基因多态性, MTHFR 基因突变已发现有 10 多种, 最常见的为 C667T 点突变。文献<sup>[4]</sup>报道, C667TT 点突变可引起 Hcy 升高, 有促进血管损害的作用。最近发现 C677T MTHFR 变异的纯合子状态可能会导致血浆同型半胱氨酸水平升高和/或叶酸营养状况改变, 从而为急性心肌梗死的风险增加, 尤其是在男性人群中<sup>[5]</sup>。(2) 蛋氨酸合成酶基因多态性, A2756G 突变纯合子个体空腹的 Hcy 水平较低。(3) 胱硫醚  $\beta$ -合成酶(CBS) 基因多态性, CBS 基因先天性缺陷可导致严重的 Hcy 血症而且并发高 Hcy 尿症, 其发病

率大概 1/20 万<sup>[6]</sup>。最近研究新发现 6 个基因位点, 分别是 MMACHC、SLC17A3、GTPB10、CUBN、HNF1A 和 FUT2, 这些基因可影响白种人血浆同型半胱氨酸浓度, 但是不增加 CAD 风险, 同时也提出血浆同型半胱氨酸中度升高及同型半胱氨酸通路与冠心病无相关性<sup>[7]</sup>。

### 1.2 营养因素

代谢辅助因子如维生素 B6、维生素 B12 及叶酸摄入不足, 是高 Hcy 血症的主要原因。维生素 B6 是 CBS 及胱硫醚酶的辅酶, 如维生素 B6 缺乏可导致 Hcy 代谢发生障碍, 从而引起 Hcy 在体内蓄积。维生素 B12 作为蛋氨酸合成酶(MS)的辅酶, 如降低, 可使 Hcy 形成蛋氨酸受阻, 造成 Hcy 水平升高。叶酸缺乏时, 不仅导致 Hcy 再次甲基化生成蛋氨酸受阻, 而且还影响 MTHFR 的活性, 进一步影响甲基四氢叶酸的生成, 可使 Hcy 水平升高明显<sup>[8]</sup>。但最近研究显示单独补充维生素 B12、维生素 B6 或者联合补充维生素 B12、维生素 B6 都不可降低心血管事件风险<sup>[9]</sup>。

### 1.3 年龄、性别与种族对同型半胱氨酸的影响

Hcy 有随年龄增长而升高的趋势, 且男性大于女性, 女性 Hcy 含量在绝经前的水平较绝经后低, 可能与雌激素具有降低 Hcy 水平的作用有关。相同生活条件下黑种人与白种人空腹 Hcy 水平无明显差异, 但黑种人蛋氨酸负荷后的 Hcy 水平升高低于白种人, 补充复合维生素后白种人蛋氨酸负荷后的 Hcy 升高水平下降, 而黑种人无明显改变。

### 1.4 药物的影响

能引起 Hcy 增高的药物有一氧化氮、避孕药、

收稿日期: 2013-07-02

作者简介: 陈光耀, 硕士研究生, 研究方向: 心血管疾病的诊断与治疗, E-mail: 496876042@qq.com. 通讯作者谭华清, 本科, 教授, 研究方向: 心血管疾病的诊断与治疗, E-mail: ldrythd@yahoo.com.cn.

抗癫痫药、茶碱及烟酸等,其机制主要是通过干扰叶酸和含硫氨基酸代谢导致 Hcy 一过性增高。最新研究显示幽门螺杆菌感染可使心血管疾病患者血浆同型半胱氨酸水平升高<sup>[10]</sup>,青霉素可引起血浆 Hcy 浓度降低。

### 1.5 生活习惯

长期大量饮酒可引起肝细胞蛋氨酸合成酶活性下降,从而造成高 Hcy 血症,而且酒量与 Hcy 水平呈负相关。饮食中摄入过多的蛋氨酸、吸烟和饮用高糖咖啡饮品等,均可导致血浆 Hcy 浓度升高,而几种因素联合作用对血浆 Hcy 的影响明显大于各因素的单独作用。

## 2 高 Hcy 致冠心病相关机制

### 2.1 对血管平滑肌细胞和内皮细胞的影响

国内外研究显示,Hcy 可呈剂量和时间依赖性刺激血管平滑肌细胞的增殖,提高血管平滑肌细胞的趋化能力,使平滑肌细胞从血管中层迁移到血管内膜,促进动脉粥样硬化(As)的发生。Hcy 使平滑肌细胞增殖是通过增加平滑肌细胞内 cyclin mRNA 和 fos 癌基因表达,诱导静止期细胞进入分裂期实现的。血管平滑肌细胞迅速增殖使血管平滑肌细胞由收缩型转变为合成型,导致管壁增厚,血管舒张功能减弱。Hcy 促进 c-fos、c-myb 的表达,主要是通过质膜上特殊受体/转运体激活神经嵴源性血管平滑肌细胞的二酰甘油和蛋白激酶 C 实现的。高 Hcy 通过促进钙离子内流和细胞内线体对钙离子的释放,从而促进平滑肌细胞的增殖<sup>[11-12]</sup>。血管平滑肌细胞增殖一方面使血管内皮胶原积蓄增加,另一方面使正常血管的微纤维缺失或聚集紊乱,引起弹性蛋白/胶原比例下降,血管壁增厚,血管结构破坏,血管重构,从而引起体循环血管阻力增加,血压升高。

高 Hcy 是动脉粥样硬化的独立危险因素,可导致内皮功能障碍,激活血管平滑肌细胞。高 Hcy 时,内皮细胞与血管平滑肌间的信号对话还鲜有人研究,但最近有学者在人类和小鼠内皮细胞上研究了 Hcy 是否通过影响有丝分裂原血小板源性生长因子的释放激活血管平滑肌细胞。研究发现:单独培养血管平滑肌细胞时,在 Hcy 水平增高至 500  $\mu\text{mol/L}$  前不影响血管平滑肌细胞(培养 24 h)的激活。相反,如果同时培养血管平滑肌细胞和人类内皮细胞,100  $\mu\text{mol/L}$  同型半胱氨酸水平即可显著增

加血管平滑肌细胞的增值和迁移。用血小板源性生长因子受体抑制剂预处理可部分逆转这种现象。在内皮细胞,Hcy 可呈浓度依赖上调血小板源性生长因子 A、C、D mRNA 的表达水平,对血小板源性生长因子 B 无影响。Hcy 可下调 DNA 甲基转移酶 1 的表达和活性,后者可使血小板源性生长因子 A、C、D 去甲基化,同时可增强转录因子 SP-1 对启动子的连接活性。高 Hcy 可上调小鼠主动脉内皮血小板源性生长因子的表达。多元回归分析揭示 Hcy 可预测患者血清内血小板源性生长因子增高。

Hcy 通过内皮细胞内 DNA 去甲基上调血小板源性生长因子,影响内皮细胞及血管平滑肌细胞对话,最终导致血管内皮细胞活化<sup>[13]</sup>。

### 2.2 对凝血功能影响

Hcy 降低其抗凝机制除了通过损伤内皮细胞,也可直接激活凝血因子 X、XII 和 V 因子,抑制蛋白 C 的激活,从而减少对 V a、VIII a 和凝血酶的灭活<sup>[14]</sup>。另外,活化因子 V、X 的蛋白酶可被 Hcy 激活,导致巨噬细胞源性组织因子的产生和活性增加,提高血浆 D-二聚体、纤维蛋白肽段 A、组织型纤溶酶原激活物抑制剂-I 水平,降低 tPA 水平也在其中有一定作用。同时 Hcy 在血浆中的自身氧化导致的氧化应激产物如 ox-LDL 亦可触发血小板激活及其他凝血物质的异常<sup>[15]</sup>。

Hcy 可阻碍血小板 L-精氨酸/NO 途径,减少血小板 NO 合成,使得 NO 浓度下降,NO 浓度的下降促进纤溶酶原激活物抑制物的表达和血小板的聚集,最终促使血栓形成<sup>[16]</sup>。Hcy 可破坏血小板 NO/一氧化氮合酶系统,使 NO 生成减少;导致花生四烯酸代谢改变,增加合成血栓烷 A<sub>2</sub>,使得前列环素生成减少;诱导粘附分子、P-选择素等表达,抑制组织纤溶酶原激活物的形成,抑制二磷酸腺苷酶的活性,增强 ADP 对血小板的粘附和聚集作用,从而促进血小板黏附、聚集以及血栓形成。这个过程与 Hcy 加强凝血因子 VII 和 V 的活性,阻止组织纤维蛋白溶酶原激活剂(tPA)结合到内皮细胞有关。

研究发现同型半胱氨酸及其高半胱氨酸硫代内酯通过刺激胶原蛋白和纤维蛋白原的凝血酶或激活凝血酶受体激活肽(thrombin receptor-activating peptide)从而影响血小板的粘附性<sup>[17]</sup>。Hcy 自发形成的巯基内酯可降低前列环素合成,促使血栓素 A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)的合成增加,增强血小板的聚集功能,促使血栓形成。最近研究表明用同型半胱氨酸处理过的

纤维蛋白酶与天然分子相比有独特的介导血小板聚集作用<sup>[18]</sup>。目前有研究发现同型半胱氨酸影响血纤维蛋白溶酶原和血浆中的纤维蛋白溶解性质,导致血纤维蛋白溶酶的活性减少<sup>[19]</sup>。同型半胱氨酸可增加脐静脉内皮细胞促凝活性,主要是通过磷脂酰丝氨酸和内皮微粒的释放实现的<sup>[20]</sup>。

Hcy 通过多种机制打破机体凝血和纤溶之间的平衡,使机体处于血栓前状态。As 形成是个慢性过程,而血栓在 As 的基础上可瞬间形成,从而导致严重甚至致死性的血管事件。

### 2.3 Hcy 增加氧化应激

Hcy 对血管内皮细胞影响主要机制是氧化应激。研究发现 Hcy 在血浆中可迅速发生自身氧化产生的 ROS,如 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 和超氧阴离子等,也可以抑制 NO 的合成及降低其生物利用度<sup>[21]</sup>,促使细胞膜上的脂蛋白发生过氧化的作用,干扰低密度脂蛋白(LDL)的正常代谢,导致 LDL 的氧化。研究表明,Hcy 可修饰 LDL 形成 Hcy-LDL,Hcy-LDL 与巨噬细胞的清道夫受体的结合能力比与 LDL 受体的结合能力强,这使 Hcy-LDL 更易被巨噬细胞吞噬,从而加速细胞内胆固醇的聚集和泡沫细胞的形成。

此外,Hcy 被证实还可抑制细胞内的抗氧化物酶,例如谷胱甘肽过氧化物酶,降低细胞对氧自由基的解毒能力从而对机体造成危害。

氧化应激可能是高 Hcy 致病的关键,研究发现,Hcy 在自身氧化过程中,可产生超氧化物阴离子、过氧化氢及羟基等活性氧物质,加速 NO 的氧化,降低 NO 的生物利用度。Hcy 本身可与 NO 反应直接导致 NO 浓度降低,Hcy 可修饰 LDL 形成 Hcy-LDL,而 Hcy-LDL 与巨噬细胞的清道夫受体的结合能力比与 LDL 受体的结合能力强,这使 Hcy-LDL 更易被巨噬细胞吞噬,从而加速细胞内胆固醇的聚集和泡沫细胞的形成<sup>[22]</sup>。

细胞培养显示:Hcy 不但可降低血管内皮细胞内谷胱甘肽过氧化物酶的 mRNA 水平,还可抑制谷胱甘肽过氧化物酶的活性,从而导致内皮细胞对氧自由基的解毒能力下降从而对机体造成危害。Hcy 的氧化应激反应很大程度上解释了 Hcy 诱导的内皮功能损害,但同样是含硫氨基酸、半胱氨酸在体内的浓度远高于 Hcy 水平,但并不引起内皮细胞损伤,提示还可能存在另外的机制介导 Hcy 诱导的内皮细胞损伤。

既往研究发现同型半胱氨酸的氨基硫醇被普遍

认为是心血管的危险因素,而谷胱甘肽可能作为一种抗氧化剂,防止动脉粥样硬化和血栓形成。最近研究发现仅半胱氨酸和谷胱甘肽与复发性动脉粥样硬化疾病独立相关<sup>[23]</sup>。

Hcy 的巯基和高铁或铜离子发生反应产生 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、氧自由基和 Hcy 自由基,提示活性氧参与了 Hcy 诱导血管损伤的机制,然而,也有人提出相反意见,认为低浓度 Hcy 在 Ca<sup>2+</sup> 存在时可增加脂质过氧化而高浓度 Hcy 可保护 LDL 免受过氧化修饰<sup>[24]</sup>。同型半胱氨酸调节细胞的甲基化反应。p66shc 是促进氧化应激,其表达受启动子甲基化的蛋白质。同型半胱氨酸是否诱导内皮 p66shc 表达通过 p66shc 启动子甲基化 CpG 二核苷酸,以及是否 p66shc 介导同型半胱氨酸刺激血管内皮细胞功能障碍。研究发现同型半胱氨酸调节人类 p66shc 表达通过特定的 CpG 二核苷酸 p66shc 子低甲基化,这是同型半胱氨酸诱导血管内皮细胞功能障碍的重要作用机制<sup>[25]</sup>。

## 3 同型半胱氨酸与冠心病的关系

### 3.1 血浆 Hcy 水平与冠心病患者的病变程度及病变支数有关

Mayer 等研究通过血管内超声观察冠状动脉内粥样硬化斑块情况观察到当血浆 Hcy 浓度小于 8 μmol/L 时,冠状动脉内粥样硬化斑块较小,血浆 Hcy 浓度大于 8 μmol/L 时,冠状动脉内粥样硬化斑块明显增大,研究结果表明血浆 Hcy 浓度与冠状动脉病变程度呈正相关<sup>[26]</sup>。

有报道了 166 例经冠状动脉造影证实的冠心病患者,结果发现稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛及急性心肌梗死 3 组 Hcy 比较水平依次升高,Hcy 水平随着冠状动脉病变支数的增加依次升高,表明 Hcy 对冠脉病变及病变支数具有重要的预测价值。李尚斌等<sup>[27]</sup>研究了 100 例经冠状动脉造影证实的冠心病患者,冠心病患者 Hcy 升高的水平与冠状动脉阻塞支数呈线性关系,即随着支数的增多,Hcy 的浓度越高。

### 3.2 血浆 Hcy 水平与冠心病患者远期预后、生存率、病死率有关

高 Hcy 可加倍冠心病患者发生心力衰竭与猝死的危险。Hcy 轻度升高者心肌梗死的发病率增加 3 倍,显著的 Hcy 升高 (>100 μmol/L) 将引起严重

的冠心病,有超过20%的患者在30岁以前死亡,有50%患者在30岁左右即发生血栓性疾病。另有报道称在通过对587例患者随访,以Hcy < 9  $\mu\text{mol/L}$ 为正常值,发现随访患者血浆中同型半胱氨酸水平为9~15  $\mu\text{mol/L}$ 组的死亡率比正常组高1.9倍,15~20  $\mu\text{mol/L}$ 组高2.8倍,而小于20  $\mu\text{mol/L}$ 可高达4.5倍。

最近有研究中心对1305例心绞痛并接受CAG患者进行了研究,发现Hcy水平与冠状动脉多支病变(大于等于2支)正相关,Hcy不可预测心血管疾病的长期死亡率<sup>[28]</sup>。

高Hcy近年来为医学领域的研究热点,高Hcy与冠心病相关性研究相对较多,但高Hcy同时伴有高血压病即H型高血压与冠脉狭窄及急性心肌梗死到底有何关系研究甚少,有待广大研究人员进一步研究,这将为急性心血管事件的诊断、预防、治疗提供新的依据。

#### 参考文献:

- [1] Refsum H, Ueland PM, Nygard O, et al. Homocysteine and cardiovascular disease [J]. *Annu Rev Med*, 1998, 49: 31-62.
- [2] 王红梅, 胡耀华, 谢小武. 同型半胱氨酸和超敏C反应蛋白在冠状动脉硬化患者中的临床意义[J]. *中南医学科学杂志*, 2011, 39(6): 666-668.
- [3] Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B, et al. Pronounced Association of elevated serum homocysteine with stroke in subgroups of individuals: a nationwide study [J]. *J Neurol Sci*, 2010, 298(1-2): 153-157.
- [4] 荆炳霞, 马云宝. Hcy的基础及临床研究进展[J]. *放射免疫学杂志*, 2008, 21(2): 163-166.
- [5] Tomaiuolo R, Bellia C, Caruso A, et al. Prothrombotic gene variants as risk factors of acute myocardial infarction in young women [J]. *J Transl Med*, 2012, 10: 235.
- [6] 郭玲, 王丽华. 同型半胱氨酸与原发性高血压相关性研究[J]. *社区医学杂志*, 2008, 6(9): 32-34.
- [7] van Meurs JB, Pare G. Common genetic loci influencing plasma homocysteine concentrations and their effect on risk of coronary artery disease [J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98(3): 668-676.
- [8] 于立妍, 王华亭, 王红艺, 等. 同型半胱氨酸血症的治疗概况及进展[J]. *国际老年医学杂志*, 2010, 31(5): 207-210.
- [9] Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events [J]. *Cochrane Datab Ase Syst Rev*, 2013, (1): CD006612.
- [10] RAsmi Y, Mehraban K, Sadreddini M, et al. Lack of significant association between helicobacter pylori infection and homocysteine levels in patients with cardiac syndrome X [J]. *Cardiol J*, 2012, 19(5): 466-469.
- [11] Clarke MC, Littlewood TD, Figg N, et al. Chronic apoptosis of vascular smooth muscle cells accelerates atherosclerosis and promotes calcification and medial degeneration [J]. *Circ Res*, 2008, 102(12): 1529-1538.
- [12] Dalton ML, Gadson PF Jr, Wrenn RW, et al. Homocysteine signal cascade: production of phospholipids, activation of protein kinase C, and the induction of c-fos and c-myc in smooth muscle cells [J]. *FASEB J*, 1997, 11(8): 703-711.
- [13] Zhang D, Chen Y, Xie X, et al. Homocysteine activates vascular smooth muscle cells by DNA demethylation of platelet-derived growth factor in endothelial cells [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 53(4): 487-496.
- [14] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2002, 105: 1135-1143.
- [15] Hansrani M, Stansby G. The use of an in vivo model to study the effects of hyperhomocysteinaemia on vascular function [J]. *J Surg Res*, 2008, 145: 13-18.
- [16] Faraci FM, Lentz SR. Hyperhomocysteinemia, oxidative stress, and cerebral vascular dysfunction [J]. *Stroke*, 2004, 35: 345-347.
- [17] Malinowska J, Tomczynska M, Olas B. Changes of blood platelet adhesion to collagen and fibrinogen induced by homocysteine and its thiolactone [J]. *Clin Biochem*, 2012, 45(15): 1225-1228.
- [18] Malinowska J, Olas B. Homocysteine and its thiolactone-mediated modification of fibrinogen affect blood platelet adhesion [J]. *Platelets*, 2012, 23(5): 409-412.
- [19] Kolodziejczyk-Czepas J, Talar B, Nowak P, et al. Homocysteine and its thiolactone impair plasmin activity induced by urokinase or streptokinase in vitro [J]. *Int J Biol Macromol*, 2012, 50(3): 754-758.
- [20] Zhu J, Xie R, Piao X, et al. Homocysteine enhances clot-promoting activity of endothelial cells via phosphatidylserine externalization and microparticles formation [J]. *Amino Acids*, 2012, 43(3): 1243-1250.
- [21] 李尚斌, 尚士芹. 同型半胱氨酸水平与冠心病患者冠状动脉病变程度相关性研究[J]. *中国实验诊断杂志*, 2009, 13(9): 802-804.
- [22] Wu CJ, Wang L, Li X, et al. Impact of adding folic acid, vitamin B(12) and probucol to standard antihypertens-

- ive medication on plasma homocysteine and Asymmetric dimethylarginine levels of essential hypertension patients [J]. Zhonghua Xinxueguanbing Zazhi, 2012, 40 ( 12 ) : 1003-1008.
- [23] Focks JJ, van Schaik A, Clappers N, et al. Assessment of plasma aminothiols levels and the Association with recurrent atherothrombotic events in patients hospitalized for an acute coronary syndrome; a prospective study [J]. Clin Chem Lab Med, 2013, 6: 1-7.
- [24] Mayer EL, Robinson K, Jacobson DW, et al. Low Plasma homocysteine levels predict reduced atheroma burden in patient under going coronary interventions: Evidence from intravascular ultrasound [J]. Am Coll Cardiol, 1995, 25(1) : 81.
- [25] Kim CS, Kim YR, Naqvi A, et al. Homocysteine promotes human endothelial cell dysfunction via site-specific epigenetic regulation of p66shc [J]. Cardiovasc Res, 2011, 92(3) : 466-475.
- [26] 李尚斌, 尚士芹. 同型半胱氨酸水平与冠心病患者冠状动脉病变程度相关性研究 [J]. 中国实验诊断杂志, 2009, 13(9) : 802-804.
- [27] Robinson K, Mayer EL, Miller DP, et al. Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate [J]. Circulation, 1995, 92: 2825-2830.
- [28] Chai HT, Chen YL, Chung SY, et al. Value and level of plasma homocysteine in patients with angina pectoris undergoing coronary angiographic study [J]. Int Heart J, 2011, 52(5) : 280-285.

(此文编辑:朱雯霞)