

综述

同型半胱氨酸与冠心病

张志世综述, 王凌燕审校

摘要 冠心病(CHD)是由多种危险因素作用于不同环节引起的疾病,其发病率及死亡率不断上升。传统危险因素(吸烟、高脂血症、糖尿病、肥胖等)在CHD的发生过程中具有重要作用,但是它们不能完全解释CHD的发病。近年来研究发现,血浆同型半胱氨酸(Hcy)可通过多种机制促进CHD的发生,甚至有人认为高同型半胱氨酸血症是CHD的新危险因素,并且Hcy水平还可能与CHD严重程度及预后相关。补充B族维生素可以有效降低血浆Hcy水平,然而当前人们对降低Hcy水平能否预防CHD及心血管事件存在不同看法。部分研究结果提示,降低Hcy水平可预防CHD及心血管事件,然而更多研究结果并不支持这一观点,本文就Hcy与CHD关系的研究进展作一综述。

关键词 综述;高半胱氨酸;冠状动脉疾病

1 同型半胱氨酸的代谢

同型半胱氨酸(Hcy)是一种非必须含硫氨基酸,为蛋氨酸及半胱氨酸代谢的中间产物。体内Hcy主要存在细胞内并通过以下三条途径代谢:(1)甲基化形成蛋氨酸,蛋氨酸合酶与5,10-次甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)参与其中,而叶酸和维生素B₁₂为重要辅助因子,MTHFR是此过程关键酶;(2)与丝氨酸缩合形成胱硫醚,这需要胱硫醚β合酶(CBS)的参与,且以维生素B₆为辅酶;(3)直接释放到细胞外液。

2 血浆同型半胱氨酸的影响因素

血浆Hcy浓度随年龄增长而升高,而同年龄段血浆Hcy浓度相比则男性大于女性,这与体内雌性激素水平有关。血浆Hcy浓度与从膳食中摄入的蛋氨酸正相关,而与血浆叶酸、维生素B₆及B₁₂水平负相关。吸烟、饮酒、饮用咖啡及体重超标均可使血浆Hcy浓度上升,并且它们的联合作用大于单独影响。MTHFR热敏感基因及CBS基因突变是高同型半胱氨酸血症(HHcy)的危险因素^[1]。当出现肾功能受损、急性淋巴细胞性白血病、糖尿病、甲状腺功能低下等疾病时,血浆Hcy浓度多高于正常;抗惊厥药、甲氨蝶呤、氢氯噻嗪、二甲双胍、罗格列酮等也能不同程度地使血浆Hcy浓度上升。

3 高同型半胱氨酸血症的流行病学

中国人群HHcy发生率较高。由于日常生活习惯和方式、饮食结构、遗传及环境等因素影响,从南方到北方、沿海到内陆、农村到城市,我国HHcy发生率呈增长趋势^[2]。Hao等^[3]研究显示:以血浆Hcy>10 μmol/L为判断标准,HHcy发生率在南方为32%,北方为58%,而以Hcy>16 μmol/L为判断标准,南方和北方人群中HHcy发生率分别为7%和28%。一项对中国东北农村成年人进行的调查显示,即使以15 μmol/L作为HHcy临界值,HHcy发生率仍高达41.2%^[4]。

分别采用高效液相色谱法和荧光检测法,健康男性血浆总Hcy平均水平分别为9.26 μmol/L和12.30 μmol/L,而这一值在健康女性中分别为7.85 μmol/L和10.34 μmol/L^[5]。中国高血压防治指南(2010年)将空腹血浆Hcy>10 μmol/L定义为HHcy。

4 同型半胱氨酸参与冠心病发生的机制

4.1 血管内皮细胞损伤及功能障碍

Hcy通过自身氧化生成超氧化物和H₂O₂,这些物质可直接引起血管内皮及脂质过氧化,导致血管内皮细胞损伤、一氧化氮(NO)氧化失活而致其舒血管功能丧失。Hcy代谢过程中生成的活性硫醇化合物可进入内皮细胞导致其DNA双链结构破坏、抑制DNA合成^[6]。

4.2 血脂代谢异常

Hcy自身氧化可以引起低密度脂蛋白氧化修饰和降低高密度脂蛋白水平。低密度脂蛋白(LDL)氧化修饰还可减少内生NO的合成,导致内皮舒张功能受损。HHcy可改变肝脏脂质代谢,增加巨噬细胞对氧化修饰LDL的摄取,引起血管壁内胆固醇和甘油三酯的聚集^[7]。Hcy可增强脂蛋白A与纤维蛋白的结合,从而抑制纤维蛋白与纤溶酶之间的结合,促进动脉粥样硬化。

4.3 刺激血管平滑肌细胞增殖

HHcy患者血浆S-腺苷蛋氨酸浓度升高可反馈性抑制甲基转移酶活性而引起DNA低甲基化,影响基因表达,导致平滑肌细胞增殖^[8];基础研究表明:Hcy可增加小鼠主动脉平滑肌细胞DNA合成,诱导细胞周期蛋白D1和A的信使核糖核酸(mRNA)表达,使静止期细胞再次进入生长周期而引起血管平滑肌细胞增殖^[9]。

4.4 增强凝血功能和诱导血栓形成

Hcy可增强V、Ⅻ凝血因子的活性,减弱抗凝血酶及内

作者单位:130033 吉林省长春市,吉林大学中日联谊医院 心血管内科

作者简介:张志世 硕士研究生 主要从事冠心病研究 Email:729365640@qq.com 通讯作者:王凌燕 Email:wanglingyan1213@hotmail.com

中图分类号:R54 文献标识码:A 文章编号:1000-3614(2016)04-0405-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.04.022

皮细胞抗凝作用;诱导组织因子表达,通过组织因子旁途径启动凝血;刺激纤溶酶原激活物抑制剂的基因表达,降低内皮细胞表面纤维蛋白溶解特性。Hcy 可以抑制蛋白 C 活性和血栓调节蛋白表达,增加血栓素 A_2 的合成,而 HHcy 能使血小板黏附性和聚集性增加。

4.5 促进炎症因子表达

Hcy 可通过激活单核细胞,引起促炎细胞因子的分泌。这些促炎因子包括单核细胞引诱蛋白-1、白细胞介素-8、核因子- κ B、细胞黏附分子等。HHcy 还可通过活化的脾脏 T 细胞,增加促炎因子分泌和减少抗炎细胞因子的生成,促进早期动脉粥样硬化形成。

5 同型半胱氨酸与冠心病的关系

吸烟、血脂代谢异常、高血压、糖尿病、肥胖等被视为冠心病(CHD)的传统危险因素,然而有大约有 20% 的 CHD 患者并没有这些危险因素。越来越多的临床和流行病学研究结果表明,CHD 患者血浆 Hcy 水平普遍高于正常,并认为 Hcy 水平升高是 CHD 的一个新危险因素^[10,11]。

动脉粥样硬化是 CHD 的主要病因,当传统危险因素较少时,HHcy 可解释早期动脉粥样硬化的形成^[11]。伴有高危因素的早期冠状动脉狭窄患者血浆 Hcy 水平即出现升高^[12]。同高脂血症一样,Hcy 升高也可以增加 CHD 风险,且 Hcy 水平每升高 5 $\mu\text{mol/L}$,CHD 发生风险增加 20%^[13]。Framingham 危险评分用于评估个体在未来 10 年内 CHD 的发生几率。Zarich 等^[14]的研究表明,对于 Hcy 水平高的个体,Framingham 危险评分会低估其 CHD 风险性;而将 Hcy 水平加入 Framingham 危险评分系统可显著提高对 CHD 发生风险和心血管事件风险的预测价值^[15]。一项纳入 830 例 2 型糖尿病患者、随访为期 7 年的研究发现,Hcy 水平高者 CHD 死亡风险更高,因此 Hcy 水平升高也是 2 型糖尿病患者发生 CHD 的危险因素^[16]。

Liu 等^[17]的研究显示,不伴有 CHD 组、稳定性心绞痛组、不稳定性心绞痛组、急性心肌梗死(AMI)组 HHcy 的发生率分别为 5%、66%、81.9% 和 93.1%,提示 HHcy 与 CHD 的严重程度密切相关。冠状动脉造影是目前诊断 CHD 的金标准,Shenoy 等^[18]发现,使用 Gensini 评分体系对冠状动脉疾病(CAD)严重程度进行评估时,Hcy 水平升高与 CAD 严重程度成正相关。然而也有研究指出,消除年龄、性别及糖尿病等因素的影响后,Gensini 评分结果与 Hcy 水平之间没有相关性^[19],HHcy 只增加 CHD 风险而无法预测其严重程度^[20]。

近期的一项研究提示,在已行经皮冠状动脉介入治疗的 AMI 患者中,HHcy 组 30 d 内心力衰竭、心脏破裂、死亡以及总心血管不良事件的发生率明显高于对照组,高 Hcy 水平可能是 AMI 患者 30 d 内发生心血管事件的独立预测因素^[21]。而 Gopinath 等^[22]对 3 010 例中老年人(>55 岁)进行研究后发现,HHcy 组中 15% 的患者死亡最终归因于 CHD,而在对照组仅为 5%,Hcy 浓度每增加 5 $\mu\text{mol/L}$,总死亡风险约增加 18%。因此,HHcy 可能还与 CHD 预后密切相关。

6 高同型半胱氨酸血症治疗

叶酸、维生素 B_6 、维生素 B_{12} 是 Hcy 代谢过程中的重要辅助因子,适当补充这些营养素可以有效降低血浆 Hcy 浓度。Keser 等^[23]进行的随机、双盲、安慰剂对照研究显示,进行干预之前基线平均 Hcy 浓度为 14.9 $\mu\text{mol/L}$,受试者(65~93 岁)被随机分为实验组和对照组,每天分别补充叶酸(800 μg)和

维生素 B_{12} (1 000 μg)或相匹配的安慰剂 4 个月以后,实验组血浆叶酸和维生素 B_{12} 浓度明显升高,实验组与对照组的平均 Hcy 浓度分别为 10.6 $\mu\text{mol/L}$ 和 18.5 $\mu\text{mol/L}$,差异具有统计学意义($P=0.007$)。

单独补充叶酸也可以得到同样的效果。Rydlewicz 等^[24]研究显示,补充叶酸 400 $\mu\text{g/d}$ 或 600 $\mu\text{g/d}$ 能够最有效地降低 Hcy 水平(P 分别为 0.038 和 0.001)。然而 Rydlewicz 等在试验中并没有进一步加大每天的增补叶酸剂量,而 Wald 等^[25]观察了 151 例缺血性心脏病患者服用更大范围不同剂量(200 $\mu\text{g/d}$ ~1 mg/d)的叶酸 3 个月后的 Hcy 浓度下降情况,结果发现,口服叶酸 800 $\mu\text{g/d}$ 可达到最大疗效,剂量增加到 1 mg/d 并没有使 Hcy 浓度进一步降低。我国研究人员发现,补充叶酸 400 $\mu\text{g/d}$ 和 800 $\mu\text{g/d}$ 可有效降低国人血浆 Hcy 水平^[26]。

7 降低同型半胱氨酸水平对冠心病的防治效果

补充 B 族维生素是目前最常用的治疗 HHcy 的方法,然而目前对于降低 Hcy 水平是否可起到预防 CHD 作用则说法不一。

有研究显示,每天补充 5 mg 叶酸超过 4 周便可以有效改善 CAD 患者的血管舒张功能^[27]。血浆 Hcy 水平每降低 3.0 $\mu\text{mol/L}$,缺血性心脏病风险可降低 16%^[28]。一项大型前瞻性研究显示,日常补充复合维生素(主要是叶酸和维生素 B_6)可以使不伴有心血管病或糖尿病病史的女性 CHD 风险降低 24%,摄入高于膳食推荐剂量的叶酸和维生素 B_6 可能对女性 CHD 一级预防具有重要作用^[29]。

然而 Cochrane 数据库近期的一项包含 12 项随机对照研究、共 47 429 例研究对象的分析^[30]显示,单独或联合补充维生素 B_6 、叶酸或维生素 B_{12} 并不能降低心肌梗死和全因死亡的风险,目前没有足够的循证医学证据表明降低 Hcy 水平可预防心血管事件的发生。荟萃分析表明,补充叶酸在降低 Hcy 浓度的同时,并不能降低 5 年内主要 CAD 的发生率^[31]。Qin 等^[32]的研究发现,单独补充叶酸与冠状动脉血运重建、冠状动脉旁路移植术、经皮冠状动脉介入治疗和冠状动脉再狭窄的发生率之间没有明显关系,而且也无法降低有血管疾病病史患者的心血管疾病死亡风险^[33],甚至高剂量叶酸治疗可能还会增加血运重建的风险。此外,对于慢性肾脏病患者,Peña 等^[34]的研究表明,补充叶酸不能减少其任何阶段的心血管疾病的发生率和死亡率,甚至积极运用维生素 B 治疗 HHcy 还可能会加快终末期肾脏病患者的心肌重构以及降低心室舒张功能^[35],这或许与叶酸具有促炎症反应和促进平滑肌细胞增殖功能有关。

8 小结

自从 McCully 在 1969 年报道了一例 HHcy 婴儿存在广泛的血管损害、提示 HHcy 与血管性疾病关系密切后,直至目前大量的研究结果表明,Hcy 水平升高与 CHD 密切相关。由于各研究中受到多因素的影响,关于 Hcy 水平是否可用于评估 CHD 的严重程度和预后,目前说法不一,还需要进一步研究。B 族维生素(尤其是叶酸)治疗 HHcy 安全、有效,虽然部分研究显示常规补充叶酸对 CHD 的预防能起到一定作用,然而大量的循证医学证据表明,此举并不能有效预防 CHD 及其心血管事件。因此,Hcy 升高很可能只是 CHD 的一个血液学表现。

参考文献

- [1] 宗永华, 李小鹰, 陈光亮, 等. 同型半胱氨酸水平与 N5, 10- 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性的关系. 临床心血管病杂志, 2011, 27: 203-207.
- [2] Yang B, Fan S, Zhi X, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in China: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 2014, 7: 74-90.
- [3] Hao L, Ma J, Zhu J, et al. High prevalence of hyperhomocysteinemia in Chinese adults is associated with low folate, vitamin B₁₂, and vitamin B6 status. *J Nutr*, 2007, 137: 407-413.
- [4] Li Z, Guo X, Chen S, et al. Hyperhomocysteinemia independently associated with the risk of hypertension: a cross-sectional study from rural China. *J Hum Hypertens*, 2015 Jul 9. PMID: 26155996.
- [5] Jacobsen DW, Gatautis VJ, Green R, et al. Rapid HPLC determination of total homocysteine and other thiols in serum and plasma: sex differences and correlation with cobalamin and folate concentrations in healthy subjects. *Clin Chem*, 1994, 40: 873-881.
- [6] Cook JW, Taylor LM, Orloff SL, et al. Homocysteine and arterial disease. Experimental mechanisms. *Vascul Pharmacol*, 2002, 38: 293-300.
- [7] Yang F, Tan HM, Wang H. Hyperhomocysteinemia and atherosclerosis. *Sheng Li Xue Bao*, 2005, 57: 103-114.
- [8] Han XB, Zhang HP, Cao CJ, et al. Aberrant DNA methylation of the PDGF gene in homocysteine mediated VSMC proliferation and its underlying mechanism. *Mol Med Rep*, 2014, 10: 947-954.
- [9] Chiang JK, Sung ML, Yu HR, et al. Homocysteine induces smooth muscle cell proliferation through differential regulation of cyclins A and D1 expression. *J Cell Physiol*, 2011, 226: 1017-1026.
- [10] 许海燕, 陈在嘉, 杨跃进, 等. 冠心病患者血浆同型半胱氨酸水平变化的临床特点. 中国循环杂志, 2001, 16: 188-189.
- [11] Wu Y, Huang Y, Hu Y, et al. Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor in young patients with coronary artery disease in southern China. *Herz*, 2013, 38: 779-784.
- [12] Guo H, Lee JD, Ueda T, et al. Plasma homocysteine levels in patients with early coronary artery stenosis and high risk factors. *Jpn Heart J*, 2003, 44: 865-871.
- [13] Humphrey LL, Fu R, Rogers K, et al. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*, 2008, 83: 1203-1212.
- [14] Zarich S, Luciano C, Hulford J, et al. Prevalence of metabolic syndrome in young patients with acute MI: does the Framingham Risk Score underestimate cardiovascular risk in this population? *Diab Vasc Dis Res*, 2006, 3: 103-107.
- [15] Veeranna V, Zalawadiya SK, Niraj A, et al. Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58: 1025-1033.
- [16] Soinio M, Marniemi J, Laakso M, et al. Elevated plasma homocysteine level is an independent predictor of coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 2004, 140: 94-100.
- [17] Liu C, Yang Y, Peng D, et al. Hyperhomocysteinemia as a metabolic disorder parameter is independently associated with the severity of coronary heart disease. *Saudi Med J*, 2015, 36: 839-846.
- [18] Shenoy V, Mehendale V, Prabhu K, et al. Correlation of serum homocysteine levels with the severity of coronary artery disease. *Indian J Clin Biochem*, 2014, 29: 339-344.
- [19] Bozkurt A, Toyakci H, Acartürk E, et al. The effects of hyperhomocysteinemia on the presence, extent, and severity of coronary artery disease. *Jpn Heart J*, 2003, 44: 357-368.
- [20] Naghshtabrizi B, Shakerian F, Hajilooi M, et al. Plasma homocysteine level and its genotypes as a risk factor for coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *J Cardiovasc Dis Res*, 2012, 3: 276-279.
- [21] Ma Y, Li L, Geng XB, et al. Correlation between hyperhomocysteinemia and outcomes of patients with acute myocardial infarction. *Am J Ther*, 2014 Nov 17. PMID: 25405897.
- [22] Gopinath B, Flood VM, Rochtchina E, et al. Serum homocysteine and folate but not vitamin B₁₂ are predictors of CHD mortality in older adults. *Eur J Prev Cardiol*, 2012, 19: 1420-1429.
- [23] Keser I, Ilich JZ, Vrkić N, et al. Folic acid and vitamin B₁₂ supplementation lowers plasma homocysteine but has no effect on serum bone turnover markers in elderly women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr Res*, 2013, 33: 211-219.
- [24] Rydlewicz A, Simpson JA, Taylor RJ, et al. The effect of folic acid supplementation on plasma homocysteine in an elderly population. *QJM*, 2002, 95: 27-35.
- [25] Wald DS, Bishop L, Wald NJ, et al. Randomized trial of folic acid supplementation and serum homocysteine levels. *Arch Intern Med*, 2001, 161: 695-700.
- [26] 李建平, 霍勇, 刘平, 等. 马来酸依那普利叶酸片降压、降同型半胱氨酸的疗效和安全性. 北京大学学报(医学版), 2007, 39: 614-618.
- [27] Yi X, Zhou Y, Jiang D, et al. Efficacy of folic acid supplementation on endothelial function and plasma homocysteine concentration in coronary artery disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med*, 2014, 7: 1100-1110.
- [28] Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ*, 2002, 325: 1202.
- [29] Rimm EB, Willett WC, Hu FB, et al. Folate and vitamin B₆ from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA*, 1998, 279: 359-364.
- [30] Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 1: CD006612.
- [31] Clarke R, Halsey J, Lewington S, et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med*, 2010, 170: 1622-1631.
- [32] Qin X, Fan F, Cui Y, et al. Folic acid supplementation with and without vitamin B₆ and revascularization risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*, 2014, 33: 603-612.
- [33] Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, et al. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 2006, 296: 2720-2726.
- [34] Peña J, Claro JC. Is folic acid effective for the prevention of cardiovascular events in patients with advanced or terminal chronic kidney disease? *Rev Med Chil*, 2014, 142: 636-645.
- [35] Rafeq Z, Roh JD, Guarino P, et al. Adverse myocardial effects of B-vitamin therapy in subjects with chronic kidney disease and hyperhomocysteinemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013, 23: 836-842.

(收稿日期:2015-10-29)

(编辑: 朱柳媛)