

• 综述 •

同型半胱氨酸与心血管疾病关系的研究进展*

杨英¹ 杨俊¹

【摘要】 同型半胱氨酸(Hcy)是蛋氨酸代谢后形成的细胞毒性代谢产物,以各种形式存在于血液中。大量研究发现,Hcy与心血管疾病的发生、发展密切相关,本文就Hcy的生理功能、Hcy与心血管疾病之间的关系、Hcy致心血管疾病的机制进行综述。

【关键词】 同型半胱氨酸;心血管疾病;机制

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.02.002

【中图分类号】 R541 **【文献标志码】** A

Progress in the relationship between homocysteine and cardiovascular disease

YANG Ying YANG Jun

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Three Gorges University, Yichang, 443003, China)

Corresponding author: YANG Jun, E-mail: yangjun@ctgu.edu.cn

Summary Homocysteine (Hcy) is a cellular toxic metabolite formed after methionine metabolism, and it exists in the blood in various forms. A large number of studies have found that Hcy is closely related to the occurrence and development of cardiovascular disease. This article reviews the physiological role of Hcy, the relationship between Hcy and cardiovascular disease, and the mechanism of Hcy induced cardiovascular disease.

Key words homocysteine; cardiovascular disease; mechanism

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是半胱氨酸的同系物,为必需氨基酸——蛋氨酸去甲基后形成的一种含硫氨基酸。高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)是指由于各种遗传性或获得性因素导致的空腹血浆总Hcy水平持续高于正常值。由于血浆Hcy水平受性别、年龄、种族、检测方法等多种因素的影响,2010年我国高血压防治指南将空腹血浆总Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 定义为HHcy。早在1969年McCully首次提出血浆HHcy水平可能与动脉粥样硬化有关,随后大量基础与临床研究证实Hcy长期持续偏高与多种心血管疾病的发生、发展密切相关,成为心血管疾病的独立危险因素之一^[1]。

1 Hcy的生理功能

1.1 Hcy的来源及代谢

蛋氨酸又名甲硫氨酸,是人体的必需氨基酸。从食物中获得的蛋氨酸在腺苷转移酶的催化下,与三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)反应生成S-腺苷蛋氨酸(S-adenosyl methionine, SAM),此时SAM中的甲基非常活跃,成为体内重要的甲

基供体;随后SAM在甲基转移酶的作用下去甲基形成S-腺苷同型半胱氨酸(S-adenosyl homocysteine, SAH),同时使肾上腺素、肌酸、胆碱等物质甲基化;SAH在水解酶的作用下脱去腺苷变成Hcy。由上述途径生成的Hcy可以通过4条途径进行代谢:①Hcy在蛋氨酸合成酶(methionine synthetase, MS)的作用下,以VitB₁₂为辅酶,以N5-甲基四氢叶酸为甲基供体,再甲基化生成蛋氨酸。N5-甲基四氢叶酸变为四氢叶酸(FH₄),在亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)的作用下,以VitB₂为辅酶,重新形成N5-甲基四氢叶酸,再次参与Hcy的甲基化,此过程可以在所有体细胞中进行;②甜菜碱含有3个不稳定的甲基,在甜菜碱-高半胱氨酸甲基转移酶(betaine-homocysteine methyltransferase, BHMT)的作用下,将Hcy甲基化为蛋氨酸,自身变为二甲基甘氨酸(dimethylglycine, DMG),此过程主要在肝脏和肾脏中进行,无需特殊辅酶参与;以上2条途径构成蛋氨酸循环,约50%的Hcy通过蛋氨酸循环进行代谢;③Hcy在胱硫醚- β -合成酶(cystathionine β -Synthase, CBS)的作用下,以VitB₆为辅酶,与丝氨酸缩合形成胱硫醚,胱硫醚水解生成半胱氨酸和 α -酮丁酸,此过程不可逆,可以在所有体细胞中进行,约50%的Hcy通过此过程进行代谢;④少量Hcy在细胞内合成后释放入血浆参与循环。在正常情况下,血浆总Hcy浓度为5

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81170133,81200088,81470387);湖北省首届医学领军人才基金(鄂卫生计生发[2013]4号);湖北省科技支撑计划(No:2015BKA340)

¹ 三峡大学心血管病研究所 三峡大学第一临床医学院心内科(湖北宜昌,443003)

通信作者:杨俊, E-mail: yangjun@ctgu.edu.cn

~15 $\mu\text{mol/L}$,尿液中检测不到 Hcy 及其代谢产物,Hcy 的生成和代谢保持动态平衡,各种原因导致的 Hcy 生成增多或者代谢减少,均会导致血液及尿液中 Hcy 水平升高。

1.2 Hcy 代谢的相关酶系

MS、MTHFR、CBS 和 BHMT 是 Hcy 代谢过程中的关键酶,其活化需多种维生素作为辅酶。许多因素均可影响 Hcy 代谢酶系的活性,如性别、年龄、基因多态性、吸烟史、饮酒史、维生素缺乏、药物、疾病等,其中前 3 种属于不可控制因素,而基因多态性通常会导致重度 HHcy。目前关于 Hcy 代谢酶系基因多态性的研究较多,MS 基因位于染色体 1p43,靠近长臂端粒区,目前发现 MS 的基因突变有 10 余种,其中以 MS A2756G 突变最常见,且 MS A2756G 突变受种族和地理位置的影响^[1-2];MTHFR 基因位于染色体 1p36.3,常见突变有 MTHFR C677T、MTHFR A1298C、MTHFR T1317C 等,其中 MTHFR C677T 突变使 MTHFR 的热稳定性降低,为 MTHFR 最常见的突变^[3];CBS 基因位于 21q22.3,常见突变为 CBS G9191A、CBS T833C、CBS 844ins68,且分布存在种族和地域差异(PEY,1978);BHMT 基因位于染色体 5q13.1-q15.3 上,目前研究还没有发现 BHMT 基因多态性与 Hcy 的升高有关,BHMT 是一种含 Zn^{2+} 的金属酶,目前有学者正在尝试体外合成 BHMT,以期通过外源性补充 Hcy 代谢酶,达到治疗 HHcy 的目的^[4]。此外,还存在 BHMT2 以甲基蛋氨酸为甲基供体,将 Hcy 再甲基化为蛋氨酸,但其只存在于酵母和植物中^[5]。

1.3 Hcy 的结构

Hcy 的结构简式为 $\text{HS}-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$,包含 1 个高活性的巯基,同时,与半胱氨酸相比,它含有 1 个额外的亚甲基,这使得 Hcy 容易自身形成五元环结构,当与其他氨基酸反应成肽时,五元环结构就会干扰肽键的形成,因而含有 Hcy 的肽链不稳定,容易自行分解。因此,Hcy 一般不参与蛋白质的合成。

1.4 Hcy 的检测

血浆中 Hcy 大多以氧化型存在,其中 80%~90%与白蛋白结合,形成结合型 Hcy,其余 10%~20%以二硫键结合的 Hcy-Hcy、Hcy 以半胱氨酸化合物形式存在,为游离型,而仅 1%以还原型 Hcy 形式存在于血浆,通常检测的是血浆总 Hcy(Malinow,1995)。目前常用的是高效液相色谱法,同时也有应用荧光偏振免疫法、酶联免疫法测定 Hcy 的报道。由于单次测定空腹血浆总 Hcy 会使 55%的 HHcy 漏诊,因此,常采用蛋氨酸负荷试验以增加 HHcy 的检出率。根据 Hcy 升高的程度可将 HHcy 分为 3 度:轻度 HHcy:15~30 $\mu\text{mol/L}$,中度

HHcy:30~100 $\mu\text{mol/L}$,重度 HHcy:>100 $\mu\text{mol/L}$ 。然而,当 Hcy>400 $\mu\text{mol/L}$ 时,20%的患者会因为各种原因在 30 岁以前死亡。

2 Hcy 与心血管疾病的关系

2.1 Hcy 与高血压

伴 HHcy 的原发性高血压称为 H 型高血压。2006 年美国心脏病协会指出:当 Hcy 超过 18 $\mu\text{mol/L}$ 时,患高血压病的风险增加 3 倍,同时,Hcy 每升高 5 $\mu\text{mol/L}$,收缩压升高 0.5 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),舒张压升高 0.7 mmHg。Nabipour 等^[6]通过对伊朗的 1 754 例样本进行队列研究也发现,Hcy 水平越高,血压值也越高。康健等^[7]的研究显示,与 Hcy 正常的高血压患者相比,H 型高血压患者血压变异性增加,脉压差增大,且夜间血压升高明显。同时,H 型高血压的治疗也存在一定的特殊性,在降压的同时还应降低 Hcy,2011 年徐中林等^[8]的研究发现,给予 H 型高血压患者正规降压+叶酸强化治疗,可以降低主要心血管事件的发生率。然而,目前关于伴 HHcy 者的高血压发病年龄、血压进展及后期转归的报道较少。

2.2 Hcy 与冠心病

自 McCully 提出 HHcy 可能与动脉粥样硬化有关后,HHcy 与冠心病的相关性相继得到了证实。2007 年的一项 meta 分析结果显示:Hcy 每升高 5 $\mu\text{mol/L}$,患冠心病的风险增加 32%,Hcy 每下降 3 $\mu\text{mol/L}$,患冠心病的风险降低 16%^[9]。国内学者通过对比冠脉造影结果发现,Hcy 水平越高,冠脉病变支数越多、狭窄越重^[10]。Kim 等^[11]通过对 21 235 例韩国男性样本研究发现,冠脉的钙化程度与 Hcy 水平呈正相关。郝应禄等^[12]通过对冠脉造影结果行 Genesine 积分分析发现,随着 Hcy 水平的增加,斑块的不稳定性也随之增加。张云^[13]通过对门诊患者心绞痛程度行 CCS 分级分析发现,Hcy 水平越高,心绞痛程度也越重。同时,由遗传因素引起的 HHcy 所致的动脉粥样硬化多为早发型,病变弥漫且严重,多较早死亡。

2.3 Hcy 与心肌梗死

大量研究表明,Hcy 水平与冠脉病变支数、狭窄程度、斑块的不稳定性等呈正相关^[10-12],同时 Akyürek 等^[14]也证实了 Hcy 水平与心肌梗死密切相关。然而,Verdoia 等^[15]的研究发现 HHcy 并不会增加围手术期心肌梗死和心肌坏死的发病率。目前认为 Hcy 主要通过抑制心肌梗死后心肌细胞修复及血管再生等机制影响心肌梗死的预后,Washio 等^[16]发现 Hcy 水平越高,心肌梗死后充血性心力衰竭的发病率越高。Agoston-coldea 等^[17]也证实了 Hcy 与心肌梗死后心力衰竭严重程度的相关性。然而,Brigo 等^[18]的 meta 分析发现,维生素干预治疗可降低 Hcy,但无法降低心肌梗死的发

病率。目前关于 HHcy 与心肌梗死面积、心血管不良事件、心肌梗死并发症之间关系的报道较少,尚需进一步大样本研究。

2.4 Hcy 与心力衰竭

研究表明,Hcy 水平与各种原因引起的心力衰竭发病率和严重程度呈正相关^[16-17];同时 Fournier 等^[19]通过对 134 例慢性心力衰竭患者随访 5 年也发现 HHcy 会加速心力衰竭的进展,降低 5 年生存率。余月明等^[20]对 133 例尿毒症血液透析患者心脏超声检查发现,左心室肥厚者 Hcy 水平较高,且 Hcy 水平与左心室心肌重量指数、室间隔厚度和左心室后壁厚度呈正相关。Walker 等^[21]通过对 SD 雄性 HHcy 模型大鼠心脏彩超发现左心室收缩末期和舒张末期容积增大,但射血分数和最大主动脉瓣血流速度改变不明显,提示 Hcy 主要降低心脏的舒张功能,收缩功能改变不明显。目前治疗上强调综合治疗的同时降低 Hcy,然而降低 Hcy 能否恢复心肌损害、延缓心力衰竭进展、改善预后尚需进一步研究。

3 Hcy 致心血管疾病的致病机制

Hcy 是一种具有细胞毒性的含硫氨基酸,可直接在细胞外或者进入细胞内发挥毒性作用,其具体机制如下。

3.1 致内皮细胞损伤

给予有周围血管病变患者阈浓度的蛋氨酸负荷后,检测到循环内皮细胞增多,表明蛋氨酸负荷后内皮细胞损伤加重(Hladovec,1997)。Hcy 致内皮损伤的机制包括:①膜脂质过氧化,Hcy 氧化过程中形成的活性氧使内皮细胞膜脂质过氧化,致内皮受损;②一氧化氮(NO)失活,Hcy 与内皮细胞合成的 NO 结合,形成亚硝基酰物,使 NO 失活,致内皮功能受损;③抑制 NO 生成,Kim 等^[22]发现 Hcy 可通过调控内皮细胞 P66shc 蛋白的启动子序列,抑制 NO 的生成,促进活性氧的产生;④损伤线粒体,Dong 等^[23]研究发现 Hcy 可直接进入内皮细胞,干扰细胞内铜的分布和利用,引起细胞色素 C 活性降低、线粒体膜电位紊乱;⑤损伤内质网,Hcy 可通过调控基因的表达引起内质网应激,从而引起内质网功能紊乱^[24]。此外,Hcy 还可通过影响内皮细胞的抗凝和纤溶功能间接发挥促凝作用。

3.2 促进动脉管壁重构

卢凡等^[25]在高血压大鼠模型中发现,H 型高血压组出现明显的细胞肥大和动脉管壁增厚。Hcy 促进动脉管壁重构的机制包括:①促进平滑肌细胞增殖,Hcy 可通过调控多种细胞代谢相关蛋白(如糖代谢相关酶、细胞骨架蛋白、钙网蛋白)的表达,发挥促进细胞增殖作用等^[26];②基质金属蛋白酶/组织抑制因子表达失衡,Hcy 可通过调控基质金属蛋白酶/组织抑制因子的表达,抑制弹性纤维

的合成,促进其降解,同时促进胶原纤维的合成,增加胶原纤维的相对含量,致动脉弹性下降。研究发现,Hcy 可引起真皮血管的玻璃样变性,其能否引起冠状动脉玻璃样变鲜见报道。

3.3 促进动脉粥样硬化

Hcy 可通过多条途径促进动脉粥样硬化的发生发展,主要机制包括:①抑制内皮细胞增殖,促进凋亡,Hcy 可通过 G 蛋白偶联受体信号通路抑制成纤维细胞生长因子 2 的表达,从而抑制内皮细胞增殖、促进凋亡^[27],还可通过激活 TRB3-AKT 信号通路发挥促增殖作用;②促进炎症反应,Alkhoury 等^[28]通过用 Hcy 慢性刺激成人和胎儿静脉内皮细胞发现,内皮细胞的黏附分子表达增加,与炎性细胞间的相互作用增强;③促进脂质代谢紊乱,Hcy 可通过抑制载脂蛋白 AI(ApoAI)的表达,降低 HDL 浓度^[29],同时,Hcy 自氧化过程中形成的活性氧也可引起脂质过氧化,促进粥样硬化的发生发展;④促进平滑肌细胞迁移,Hcy 可通过调控脂肪细胞的内分泌和旁分泌功能,促进平滑肌细胞迁移^[30]。

3.4 促进心脏重构

Hcy 可降低心脏的抗损伤能力,在面临损伤时修复慢,易发生重构,具体机制为:①抑制心肌细胞修复,Hcy 可通过抑制干细胞因子诱导的心脏干细胞归巢而影响心肌梗死后心肌细胞修复^[31];②抑制血管再生,Nagai 等^[32]在体内和体外血管形成的实验中均证实,Hcy 可抑制血管再生,且呈剂量依耐性;③促进心肌细胞肥大和间质纤维化,Hcy 可通过调节心肌细胞和成纤维细胞的转化生长因子 β 的表达、金属基质蛋白酶/组织抑制因子间的平衡发挥促心肌重构作用^[33]。

4 展望

研究表明,HHcy 与多种心血管疾病的发生发展密切相关,目前研究主要集中在其对内皮细胞的损伤和促动脉粥样硬化作用,然而,其在心肌缺血再灌注损伤中的作用机制研究较少,尚需进一步研究。HHcy 的升高程度与疾病的发病年龄、进展速度及后期转归之间的关系尚需大量的临床研究。目前血浆中 Hcy 以多种形式,目前检测的是血浆总 Hcy,那么究竟是何种存在形式的 Hcy 细胞毒性作用较强。目前对伴 HHcy 的心血管疾病强调正规治疗的同时降 Hcy 治疗,那么 Hcy 应该降到什么水平合适,过度降低 Hcy 是否安全可靠,仍有待进一步研究。

参考文献

- [1] LECLERC D, CAMPEAU E, GOYETTE P, et al. Human methionine synthase: cDNA cloning and identification of mutations in patients of the cblG complementation group of folate/cobalamin disorders [J]. Hum Mol Genet, 1996, 5:1867-1874.
- [2] TSAI M Y, BIGNELL M, YANG F, et al. Polygenic

- influence on plasma homocysteine; association of two prevalent mutations, the 844ins68 of cystathionine beta-synthase and A(2756)G of methionine synthase, with lowered plasma homocysteine levels[J]. *Atherosclerosis*, 2000, 149:131-137.
- [3] KIMURA H, GEJYO F, SUZUKI S, et al. The C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation in hemodialysis patients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11:885-893.
- [4] 商艳芬, 杨仲璠, 赵云, 等. 重组人甜菜碱高半胱氨酸甲基转移酶的表达纯化和鉴定[J]. *军事医学*, 2010, 34(6):532-535.
- [5] GANU R S, ISHIDA Y, KOUTMOS M, et al. Evolutionary Analyses and Natural Selection of Betaine-Homocysteine S-Methyltransferase (BHMT) and BHMT2 Genes[J]. *PLoS One*, 2015, 10:136-141.
- [6] NABIPOUR I, EBRAHIMI A, JAFARI S M, et al. The metabolic syndrome is not associated with homocysteinemia; the Persian Gulf Healthy Heart Study[J]. *J Endocrinol Invest*, 2009, 32:406-410.
- [7] 康健, 赵兴山, 丁幼楠. 高同型半胱氨酸血症对高血压患者血压变异性的影响[J]. *广东医学*, 2014, 35(17):2738-2740.
- [8] 徐中林, 赵义发, 吴兰兰. 叶酸对H型高血压同型半胱氨酸水平和主要心血管事件的影响[J]. *重庆医科大学学报*, 2011, 36(6):731-733.
- [9] WANG X, QIN X, DEMIRTAS H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention; a meta-analysis[J]. *Lancet*, 2007, 369:1876-1882.
- [10] 严卉, 陈君柱, 朱建华, 等. 同型半胱氨酸血症与冠状动脉粥样硬化严重程度相关性研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2001, 29(9):571-571.
- [11] Kim B J, Kim B S, Kang J H. Plasma homocysteine and coronary artery calcification in Koreanmen[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2015, 22(4):478-485.
- [12] 郝应禄, 李燕萍, 杨娟, 等. 血清同型半胱氨酸与冠脉病变的相关性研究[J]. *昆明医科大学学报*, 2011, 32(11):74-78.
- [13] 张云. 高同型半胱氨酸血症与冠心病心绞痛严重程度的关系[D]. 吉林大学, 2009.
- [14] AKYÜREK Ö, AKBAL E, GÜNEŞ F. Increase in the risk of ST elevation myocardial infarction is associated with homocysteine level[J]. *Arch Med Res*, 2014, 45:501-506.
- [15] VERDOIA M, SCHAFFER A, BARBIERI L, et al. Homocysteine and risk of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary stenting[J]. *J Cardiovasc Med*, 2015, 16:100-105.
- [16] WASHIO T, NOMOTO K, WATANABE I, et al. Relationship between plasma homocysteine levels and congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction. Homocysteine and congestive heart failure[J]. *Int Heart J*, 2011, 52:224-228.
- [17] AGOSTON-COLDEA L, MOCAN T, GATFOSSE M, et al. Plasma homocysteine and the severity of heart failure in patients with previous myocardial infarction[J]. *Cardiol J*, 2011, 18:55-62.
- [18] BRIGO F, STORTI M, TEZZON F, et al. Homocysteine-lowering interventions are ineffective in preventing myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168:5055-5056.
- [19] FOURNIER P, FOURCADE J, RONCALLI J, et al. Homocysteine in Chronic Heart Failure[J]. *Clin Lab*, 2015, 61:1137-1145.
- [20] 余月明, 侯凡凡, 张训. 尿毒症患者高同型半胱氨酸血症与左心室结构改变[J]. *中国医师杂志*, 2006, 8(1):47-49.
- [21] WALKER E, BLACK J, PARRIS C, et al. Effect of experimental hyperhomocysteinemia on cardiac structure and function in the rat[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2004, 34:175-180.
- [22] KIM C S, KIM Y R, NAQVI A, et al. Homocysteine promotes human endothelial cell dysfunction via site-specific epigenetic regulation of p66shc[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 92:466-475.
- [23] DONG D, WANG B, YIN W, et al. Disturbance of copper homeostasis is a mechanism for homocysteine-induced vascular endothelial cell injury[J]. *Plos One*, 2013, 8: e76209.
- [24] OUTINEN P A, SOOD S K, PFEIFER S I, et al. Homocysteine-Induced Endoplasmic Reticulum Stress and Growth Arrest Leads to Specific Changes in Gene Expression in Human Vascular Endothelial Cells[J]. *Blood*, 1999, 94:959-967.
- [25] 卢凡, 赵连友, 张志敏, 等. 高同型半胱氨酸对高血压大鼠血管平滑肌细胞 GRP78 和 CHOP 的表达的影响与血管重构的关系[J]. *心脏杂志*, 2014, 26(5):502-507.
- [26] LIU X H, SHEN J, ZHAN R, et al. Proteomic analysis of homocysteine induced proliferation of cultured neonatal rat vascular smooth muscle cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1794:177-184.
- [27] CHANG P Y, LU S C, LEE C M, et al. Homocysteine inhibits arterial endothelial cell growth through transcriptional downregulation of fibroblast growth factor-2 involving G protein and DNA methylation[J]. *Circ Res*, 2008, 102:933-941.
- [28] ALKHOURY K, PARKIN S M, HOMER-VANNIA-SINKAM S, et al. Chronic homocysteine exposure up-regulates endothelial adhesion molecules and mediates leukocyte; endothelial cell interactions under flow conditions[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surq*, 2011, 41:429-435.
- [29] DEVLIN A M, LENTZ S R. ApoA- I : a missing link between homocysteine and lipid metabolism? [J]. *Circ Res*, 2006, 98:431-433.
- [30] JIANG C, ZHANG H, ZHANG W, et al. Homocysteine promotes vascular smooth muscle cell migration by induction of the adipokine resistin[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009, 297:C1466-1476.
- [31] WAN J, DENG Y, GUO J, et al. Hyperhomocysteinemia inhibited cardiac stem cell homing into the peri-infarcted area post myocardial infarction in rats[J]. *Exp Mol Pathol*, 2011, 91:411-418.
- [32] NAGAI Y, TASAKI H, TAKATSU H, et al. Homocysteine inhibits angiogenesis in vitro and in vivo[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 281:726-731.
- [33] RAAF L, NOLL C, CHERIFI MEL H, et al. Myocardial fibrosis and TGFB expression in hyperhomocysteinemic rats[J]. *Molr Cell Biochem*, 2011, 347:63-70.