

· 综述 ·

## 同型半胱氨酸与冠状动脉粥样硬化性心脏病关系的研究进展

李轶男, 王萍, 陈晖\*

(首都医科大学附属北京友谊医院心血管内科, 北京 100050)

**【摘要】** 同型半胱氨酸(Hcy)参与动脉粥样硬化的发生和发展,是心血管疾病的独立危险因素,主要作用机制与损伤血管内皮细胞、增加炎症及氧化应激反应等相关。本文综述了Hcy与冠状动脉粥样硬化性心脏病关系的研究进展,希望可以为冠心病的预防、早期诊断及预后评估提供参考。

**【关键词】** 同型半胱氨酸;动脉粥样硬化;冠心病

**【中图分类号】** R541.4

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.10.172

## Research progress of relationship between homocysteine and coronary heart disease

LI Yi-Nan, WANG Ping, CHEN Hui\*

(Department of Cardiology, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China)

**【Abstract】** Homocysteine, involved in the occurrence and development of atherosclerosis, is an independent risk factor of cardiovascular diseases. Evidence shows that it is related to injury of vascular endothelial cells, increase of inflammatory response and oxidative stress response. This article summarizes the research progress of relationship between homocysteine and atherosclerotic heart disease, and hopes to provide reference for its prevention, early diagnosis and prognosis evaluation.

**【Key words】** homocysteine; atherosclerosis; coronary heart disease

Corresponding author: CHEN Hui, E-mail: 13910710028@163.com

目前越来越多研究证实同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)的独立危险因素,且Hcy与糖尿病和外周血管疾病的发生发展也密切相关<sup>[1]</sup>。为此,本文综述了Hcy与冠心病关系的研究进展,以期为预防和早期诊断冠心病及预后评估提供参考。

### 1 Hcy 概述

Hcy是一种非必需氨基酸,人体内不能合成,只能通过代谢来产生,甲硫氨酸和三磷酸腺苷在甲硫氨酸腺苷基转移酶作用下可转化为S-腺苷Hcy, S-腺苷Hcy水解酶进一步将其水解为Hcy和腺苷。Hcy代谢过程受到阻碍时,其生成和代谢平衡状态被打破,可致体内Hcy聚集过多,形成高Hcy血症。McCully等<sup>[2]</sup>1969年提出高Hcy血症与血栓形成相关,可导致动脉粥样硬化性疾病。纳入4120例急性冠脉综合征患者的荟萃分析结果也表明,高Hcy血症与急性冠脉综合征患者心血管不良事件和全因死亡率增加相关<sup>[3]</sup>。

### 2 Hcy 与冠心病危险因素

多种危险因素可导致冠状动脉血管内皮细胞损伤,形成脂质斑块或使粥样斑块不稳定,从而引起冠心病,常见危险因素有年龄、吸烟、高血脂、高血压和糖尿病等。

#### 2.1 Hcy 与吸烟

文献报道吸烟是冠心病的独立危险因素,且吸烟者发生急性冠脉综合征的风险较高<sup>[4]</sup>。陈景连等<sup>[5]</sup>对299例冠心病患者(144例吸烟,155例不吸烟)和137例正常对照者(69例吸烟,68例不吸烟)血浆Hcy水平进行比较,结果表明冠心病吸烟组血浆Hcy水平明显高于其他3组,而正常吸烟组Hcy水平也显著高于正常不吸烟组者。同时吸烟可能会导致体内Hcy代谢相关酶活性下降,进而阻断Hcy代谢过程,引起血浆Hcy水平升高<sup>[6]</sup>。

#### 2.2 Hcy 与高血压

研究发现原发性高血压合并高Hcy血症患者患冠心病概率是非高Hcy血症患者的3~10倍,并且

已确诊冠心病的高 Hcy 血症患者发生心血管不良事件风险也明显增加<sup>[7]</sup>。高 Hcy 血症对大鼠血压的影响研究结果也表明, Hcy 可激活血管紧张素转换酶而发生氧化应激反应, 导致收缩压升高<sup>[8]</sup>。Qin 等<sup>[9]</sup>的研究表明高血压合并高 Hcy 血症是血管疾病发生的主要危险因素, 高血压患者 Hcy 水平升高会显著减弱短期及长期降压治疗效果, 降低 Hcy 水平可使患者获益。

### 2.3 Hcy 与糖尿病

糖尿病在我国发病率极高, 胡斌对<sup>[10]</sup> 66 例 2 型糖尿病患者及 60 例健康体检者血清 Hcy 水平进行了检测, 并根据尿蛋白情况将糖尿病患者分为单纯糖尿病组、微量白蛋白尿组和大量蛋白尿组。结果表明单纯糖尿病组与健康体检组 Hcy 水平差异无统计学意义, 微量白蛋白尿组和大量蛋白尿组 Hcy 水平较健康体检组高, 提示 Hcy 参与糖尿病疾病进展, 随着疾病进展, 患者血清 Hcy 水平逐渐升高, 因此临床可通过检测 Hcy 水平进一步评估糖尿病患者肾脏损伤严重程度及疾病进展情况。

### 3 Hcy 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是临床常见血管病变, 以大中动脉内膜脂质沉积、粥样硬化斑块形成及纤维组织增生为特征。甲硫氨酸饮食诱导小鼠高 Hcy 血症的研究表明 Hcy 通过抑制 ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 和 ABCG1 表达而促进巨噬细胞脂质累积, 抑制胆固醇外排, 这可能是 Hcy 加速冠状动脉粥样硬化的一个新机制<sup>[11]</sup>。高 Hcy 血症可导致血管内皮功能受损<sup>[12]</sup>, 原因可能为 Hcy 在代谢过程中会发生强氧化反应, 降低机体清除自由基的能力, 自由基过度累积会严重损伤血管内皮细胞结构及功能, 从而导致内皮细胞凋亡<sup>[13]</sup>。

研究还表明高 Hcy 血症高血压患者外周血免疫相关 T 淋巴细胞百分比显著低于 Hcy 水平正常高血压患者<sup>[14]</sup>, 表明 Hcy 可通过影响免疫而促进动脉粥样硬化发生和发展<sup>[15]</sup>。另 Hcy 可促进炎症反应发生, 进而导致血管弹性胶原纤维溶解和破裂, 诱导平滑肌细胞增殖, 进一步加速动脉粥样硬化形成<sup>[16]</sup>。也有研究表明高 Hcy 血症可通过影响内源性甾醇应答途径而诱导内质网应激, 由此引起脂质代谢紊乱、炎症反应及细胞凋亡, 加速动脉粥样硬化发展<sup>[17]</sup>。

### 4 Hcy 与冠心病严重程度

任煜琦等<sup>[18]</sup>对 400 例原发性高血压患者的生

化指标进行检测, 结果发现冠状动脉多支病变组冠心病患者 Hcy 水平高于单支病变组患者。雷震山等<sup>[19]</sup>对不同病变血管支数和冠脉狭窄程度的 65 例冠心病患者 Hcy 水平进行了比较, 结果发现多支病变组患者 Hcy 水平显著高于单支病变组患者, 并且血管狭窄程度越重, Hcy 水平越高, 充分说明 Hcy 水平与冠心病病变程度密切相关。林丛等<sup>[20]</sup>将 236 例拟诊冠心病患者按临床表现分为慢性冠心病组 (61 例)、不稳定型心绞痛组 (50 例) 和急性心肌梗死组 (38 例), 并对 Hcy 水平进行了比较, 结果发现不稳定型心绞痛组与急性心肌梗死组 Hcy 水平差异无统计学意义, 但慢性冠心病组、不稳定型心绞痛组和急性心肌梗死组 3 组 Hcy 水平差异有统计学意义, 说明随着冠心病病情严重程度增加, Hcy 水平升高, 提示检测患者 Hcy 水平对早期辅助诊断冠心病有帮助。

Karadeniz 等<sup>[21]</sup>对入院的 503 例急性冠脉综合征患者进行血管造影检查, 并采用心脏外科与经皮冠状动脉介入治疗间协同作用 (synergy between percutaneous coronary intervention with Taxus and cardiac surgery, SYNTAX) 评分评估冠心病严重程度, 根据评分结果将患者分为低 SYNTAX 评分组 ( $\leq 22$  分)、适度 SYNTAX 评分组 (23~32 分) 和高 SSYNTAX 评分组 ( $\geq 33$  分), 结果表明后 2 组患者 Hcy 水平明显高于低 SYNTAX 评分组患者, 证实 Hcy 水平与 SYNTAX 评分相关, 提示急性冠脉综合征患者血清 Hcy 水平与疾病严重程度有关。Hcy 在年轻患者中的作用尚不明确。Shah 等<sup>[22]</sup>对巴基斯坦某医院 2016~2017 年 <40 岁单支或多支冠状动脉中重度狭窄患者 128 例研究发现, 所有中重度冠状动脉狭窄患者血浆 Hcy 水平较对照组患者明显升高, 提示高 Hcy 血症与冠状动脉疾病程度正相关。

冠状动脉血栓演变过程中起主要作用的是凝血与纤溶系统的平衡, 研究表明高 Hcy 血症与急性心肌梗死患者组织型纤溶酶原激活物活性降低和自发性纤溶功能受损有显著关系。Hcy 不仅会损害血管内皮细胞, 可能还会促进血管继发性血小板血栓形成, 影响血栓脱落等病理过程, 从而增加心肌梗死发生风险<sup>[23]</sup>。此外, 有研究发现经皮冠状动脉介入 (percutaneous coronary interventions, PCI) 术后患者高 Hcy 血症与冠状动脉慢血流有一定相关性, 分析原因为 Hcy 引起的内皮细胞微循环功能障碍和损伤起重要作用<sup>[24]</sup>。

### 5 Hcy 与冠心病预后

荟萃分析研究表明高 Hcy 血症增加冠脉成形

术后再狭窄风险,也增加 PCI 术后全因死亡、血管栓塞和心脏死亡风险<sup>[25]</sup>。张云红的研究也表明 PCI 术后支架内再狭窄冠心病患者术前 1 天及术后 1 周 Hcy 水平明显高于支架内无再狭窄患者,提示 Hcy 水平与 PCI 术后支架内再狭窄有关<sup>[26]</sup>。原因可能为 Hcy 高水平可抑制内皮祖细胞分化与迁移,抑制血管再生,进而增加 PCI 术后支架内血管再狭窄概率。这也提示临床医师应对冠心病合并高 Hcy 血症患者积极干预,以减少 PCI 术后心血管不良事件发生。

研究证实冠心病患者 PCI 术后 6 个月内,患者血清 Hcy 高水平会增加血管再狭窄发生<sup>[27]</sup>。王蕊等<sup>[28]</sup>通过对冠心病患者 PCI 术后半年内服用常规药物基础上加用维生素 B6、维生素 B12 和叶酸等降 Hcy 药物后发现,患者血清 Hcy 水平明显降低,同时服用降 Hcy 药物患者血清炎症因子如 C-反应蛋白、降钙素原和白细胞介素-6 等的结果也明显改善,提示降 Hcy 治疗可明显改善冠心病患者 PCI 术后的炎症反应。Washio 等<sup>[29]</sup>对 96 例因急性心肌梗死住院的无肾功能衰竭患者 Hcy 的水平进行检测,发现高 Hcy 血症是心力衰竭发展的一个危险因素,考虑急性心肌梗死患者血浆 Hcy 水平升高可能与心力衰竭发生有关。

综上所述,Hcy 作为心血管疾病的独立危险因素,通过损伤血管内皮细胞、增加炎症及氧化应激反应等参与动脉粥样硬化的发生和发展,且与冠心病严重程度和预后密切相关。监测 Hcy 水平变化可了解冠心病的发展进程及预后,有助于疾病的预防、早期诊断及预后评估。

#### 【参考文献】

[1] 黄惠娟,何燕.高同型半胱氨酸与高血压和心房颤动关系的研究进展[J].山东医药,2018,58(33):88-90. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.33.027.  
Huang HJ, He Y. Research progress on the relationship between homocysteine with hypertension and atrial fibrillation [J]. Shandong Med J, 2018, 58(33): 88-90. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266 X. 2018. 33. 027.

[2] McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis [J]. Am J Pathol, 1969, 56(1): 111-128.

[3] Zhu M, Mao M, Lou X. Elevated homocysteine level and prognosis in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis [J]. Biomarkers, 2019, 24(4): 309-316. DOI: 10.1080/1354750X.2019.1589577.

[4] Shahoumian TA, Phillips BR, Backus LI. Cigarette smoking, reduction and quit attempts: prevalence among veterans with

coronary heart disease [J]. Prev Chronic Dis, 2016, 13: e41. DOI: 10.5888/pcd13.150282.

[5] 陈景连,吴燕仁,苏瑞文,等.吸烟与冠心病患者血浆同型半胱氨酸水平的关系[J].广东医科大学学报,2018,36(2):166-168.  
Chen JL, Wu YR, Su RW, et al. The relationship between smoking and plasma homocysteine levels in patients with coronary heart disease [J]. J Guangdong Med Coll, 2018, 36(2): 166-168.

[6] 王嘉慧,韩秀.吸烟与冠心病合并高血压患者血同型半胱氨酸及白细胞水平之间的关系[J].医学与哲学,2017,38(8):37-40. DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2017.04b.11.  
Wang JH, Han X. The correlation analysis between smoking with serum homocysteine level and white blood cell in patients with coronary artery disease and hypertension [J]. Med Philos, 2017, 38(8): 37-40. DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2017.04b.11.

[7] Han L, Wu Q, Wang C, et al. Homocysteine, ischemic stroke, and coronary heart disease in hypertensive patients: a population-based, prospective cohort study [J]. Stroke, 2015, 46(7): 1777-1786. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009111.

[8] Zhou Y, Zhao L, Zhang Z, et al. Protective effect of enalapril against methionine-enriched diet-induced hypertension: role of endoplasmic reticulum and oxidative stress [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 724876. DOI: 10.1155/2015/724876.

[9] Qin X, Li Y, Sun N, et al. Elevated homocysteine concentrations decrease the anti-hypertensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertensive patients [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(1): 166-172. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308515.

[10] 胡斌.同型半胱氨酸与冠心病、2型糖尿病的临床意义[J].当代医学,2018,24(7):132-134. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2018.07.060.  
Hu B. Clinical significance of homocysteine in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes [J]. Contemp Med, 2018, 24(7): 132-134. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2018.07.060.

[11] Jin P, Bian Y, Wang K, et al. Homocysteine accelerates atherosclerosis via inhibiting LXRalpha-mediated ABCA1/ABCG1-dependent cholesterol efflux from macrophages [J]. Life Sci, 2018, 214: 41-50. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.10.060.

[12] 朱飞飞,何庆荣.同型半胱氨酸与高血压患者冠心病发生的相关性分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2015,36(12):1756-1757.  
Zhu FF, He QR. Analysis of the correlation between homocysteine and coronary heart disease in patients with hypertension [J]. J Qiqihar Univ Med, 2015, 36(12): 1756-1757.

[13] Yang F, Qi X, Gao Z, et al. Homocysteine injures vascular endothelial cells by inhibiting mitochondrial activity [J]. Exp Ther Med, 2016, 12(4): 2247-2252. DOI: 10.3892/etm.2016.3564.

[14] Xu H, Zheng H, Huang J, et al. T-cell subsets are associated with serum homocysteine concentration in patients with essential hypertension [J]. Clin Exp Hypertens, 2017, 39(4): 377-381.

- DOI: 10.1080/10641963.2016.1267189.
- [15] 刘杰, 吴东峰. 同型半胱氨酸、免疫失衡与动脉粥样硬化关系的研究现状[J]. 内科, 2018, 13(3): 359-362. DOI: 10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2018.03.24.
- Liu J, Wu DF. Research status of the relationship between homocysteine, immune imbalance and atherosclerosis[J]. Int Med, 2018, 13(3): 359-362. DOI: 10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2018.03.24.
- [16] Liu T, Lin J, Ju T, *et al.* Vascular smooth muscle cell differentiation to an osteogenic phenotype involves matrix metalloproteinase-2 modulation by homocysteine[J]. Mol Cell Biochem, 2015, 406(1-2): 139-149. DOI: 10.1007/s11010-015-2432-0.
- [17] Zhao J, Chen H, 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.
- [18] 任煜琦. 血浆同型半胱氨酸对原发性高血压冠心病的预测分析[J]. 中国医药指南, 2018, 16(26): 78-79.
- Ren YQ. Prediction analysis of plasma homocysteine in patients with essential hypertension and coronary heart disease[J]. Guide Chin Med, 2018, 16(26): 78-79.
- [19] 雷震山, 杜剑强, 尹云华. 检测同型半胱氨酸对冠心病的早期诊断价值分析[J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(12): 1856-1858.
- Lei ZS, Du JQ, Yin YH. Analysis of the value of detecting homocysteine in the early diagnosis of coronary heart disease[J]. Mod Diagn Treat, 2018, 29(12): 1856-1858.
- [20] 林丛. 高同型半胱氨酸血症对冠状动脉微循环能的影响[D]. 山东大学, 2017, 1-95.
- Lin C. Effect of hyperhomocysteinemia on coronary microcirculation energy[D]. Shandong University, 2017, 1-95.
- [21] Karadeniz M, Sarak T, Duran M, *et al.* Hyperhomocysteinemia predicts the severity of coronary artery disease as determined by the SYNTAX score in patients with acute coronary syndrome[J]. Acta Cardiol Sin, 2018, 34(6): 458-463. DOI: 10.6515/ACS.20181134(6).201805.28B.
- [22] Shah H, Jan MU, Altaf A, *et al.* Correlation of hyper-homocysteinemia with coronary artery disease in absence of conventional risk factors among young adults[J]. J Saudi Heart Assoc, 2018, 30(4): 305-310. DOI: 10.1016/j.jsha.2018.04.002.
- [23] Christopoulos C, Farag M, Sullivan K, *et al.* Impaired thrombolytic status predicts adverse cardiac events in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. Thromb Haemost, 2017, 117(3): 457-470. DOI: 10.1160/TH16-09-0712.
- [24] Li J, Zhou Y, Zhang Y, *et al.* Admission homocysteine is an independent predictor of spontaneous reperfusion and early infarct-related artery patency before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2018, 18(1): 125. DOI: 10.1186/s12872-018-0868-3.
- [25] Zhang Z, Xiao S, Yang C, *et al.* Association of elevated plasma homocysteine level with restenosis and clinical outcomes after percutaneous coronary interventions: a systemic review and meta-analysis[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2019, 33(3): 353-361. DOI: 10.1007/s10557-019-06866-0.
- [26] 张云红. 同型半胱氨酸水平与高血压患者颈动脉粥样硬化的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(11): 30-33. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.11.008.
- Zhang YH. A study on the relationship between homocysteine levels and carotid atherosclerosis in patients with hypertension[J]. Pract J Card Cereb Pneum Vasc Dis, 2017, 25(11): 30-33. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.11.008.
- [27] Yang SS, Tang L, Li RG, *et al.* The effects of subclinical hypothyroidism on serum lipid level and TLR4 expression of monocyte in peripheral blood of rats[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2014, 35(1): 80-86.
- [28] 王蕊, 叶莎, 邵玉玲, 等. 介入治疗联合降血清同型半胱氨酸治疗对冠心病患者血清微炎症介质水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 12(18): 2351-2354. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.12.032.
- Wang R, Ye S, Shao YL, *et al.* Effect of interventional therapy combined with serum homocysteine lowering on the serum levels of microinflammatory mediators of patients with coronary heart disease[J]. Prog Mod Biomed, 2018, 12(18): 2351-2354. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.12.032.
- [29] Washio T, Nomoto K, Watanabe I, *et al.* Relationship between plasma homocysteine levels and congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction[J]. Int Heart J, 2011, 52(4): 224-228.

(编辑: 王彩霞)