

Research Advances in the Correlation of Homocysteine and Stroke

Yuhui Liu¹, Xiaoyu Zhao¹, Mingrui Lv²

¹Department of Senile Disease, Dalian Friendship Hospital, Dalian Liaoning

²Department of Cardiology, The Fifth Hospital of Dalian, Dalian Liaoning

Email: yuhuil898@sohu.com

Received: Oct. 12th, 2016; accepted: Nov. 7th, 2016; published: Nov. 10th, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

The level of serum homocysteine is closely associated with the onset of cardio-cerebrovascular disease, and may be as an independent risk factor for increased risk of stroke incidence and recurrence. High levels of Hcy, called hyperhomocysteinemia, can make the function of coagulant abnormal, damage vascular endothelial cell and inhibit H₂S generation mechanism to promote the occurrence of cerebral apoplexy. A dose of vitamin B₆, B₁₂, folic acid mixture preparation treatment can effectively reduce the recurrence of stroke and severe vascular disease. In this paper, we briefly introduced the correlation of homocysteine and stroke from the following aspects: the metabolism of homocysteine in the body, blood concentration and the mechanism and treatment of stroke, etc.

Keywords

Homocysteine, Hyperhomocysteinemia, Apoplexy, Cardio-Cerebrovascular Diseases

同型半胱氨酸与脑卒中相关性研究进展

刘宇慧¹, 赵筱昱¹, 吕明睿²

¹大连市友谊医院老年病科, 辽宁 大连

²大连市第五人民医院心内科, 辽宁 大连

Email: yuhuil898@sohu.com

收稿日期：2016年10月12日；录用日期：2016年11月7日；发布日期：2016年11月10日

摘要

血中同型半胱氨酸浓度与心脑血管病发病密切相关，可能作为独立危险因素增加脑卒中发病率及复发风险。高浓度同型半胱氨酸可以通过使机体凝血功能异常、损伤血管内皮细胞及抑制H₂S生成等机制促使脑卒中的发生。一定剂量的维生素B₆、B₁₂、叶酸混合制剂治疗可以有效地降低脑卒中及严重血管疾病的复发率。本文从同型半胱氨酸在体内的代谢、血中浓度与脑卒中发生机制及治疗等方面对同型半胱氨酸与脑卒中的相关性做一阐述。

关键词

同型半胱氨酸，高同型半胱氨酸血症，脑卒中，心脑血管疾病

1. 引言

同型半胱氨酸(Homocysteine, 简称 Hcy), 为一种含硫氨基酸。1969 年美国哈佛大学的病理专家 McCully 首次揭示血中高 Hcy 与心脑血管疾病密切相关, 至此血中高同型半胱氨酸血症作为多种慢性病的独立危险因素, 与心血管病、脑卒中、高血压、糖尿病等相关性越来越引起人们的重视[1]。《中国高血压防治指南 2010》将外周血中 Hcy $\geq 10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 列入我国心脑血管事件危险因素。2011 年美国心脏协会和脑卒中协会共同发布的脑卒中一级预防指南指出, 血浆 Hcy 升高, 患动脉粥样硬化性血管疾病(包括中风)的风险增加 2~3 倍[2] [3]。据统计, 心血管病死亡率在我国居首位, 高于恶性肿瘤, 患病人数除高血压外, 脑卒中位于第二位, 而且致残率也较高[4]。本文就近几年来 Hcy 与脑卒中的相关性研究做一综述。

2. Hcy 代谢

2.1. Hcy 在体内代谢途径

同型半胱氨酸不能在体内合成, 主要来源于食物中的蛋氨酸, 是蛋氨酸循环的中间产物, 并参与蛋氨酸循环: 蛋氨酸在蛋氨酸腺苷转移酶的催化下与 ATP 作用, 生成 S-腺苷蛋氨酸(SAM); SAM 在甲基转移酶的催化下, 转甲基生成 S-腺苷同型半胱氨酸, S-腺苷同型半胱氨酸再脱去腺苷, 生成同型半胱氨酸。同型半胱氨酸通过两条代谢途径参与蛋氨酸的代谢①再甲基化: Hcy 在蛋氨酸合成酶及辅酶维生素 B₁₂ 的参与下, 5-甲基四氢叶酸作为甲基供体, 合成蛋氨酸和四氢叶酸; ②转硫作用: Hcy 在胱硫醚合酶的催化下生成半胱氨酸, 需要依赖维生素 B₆ 参与。叶酸和维生素 B₆ 是影响其水平的重要因素。有研究中发现小剂量的叶酸联合维生素 B₆、B₁₂ 治疗高同型半胱氨酸临床疗效显著, 能有效降低患者血浆同型半胱氨酸的浓度, 且安全性较高[5]。

2.2. 高同型半胱氨酸血症

一般情况下, 外周血空腹血清中同型半胱氨酸水平女性比男性低, 但绝经后比同龄男性平均水平高, 口服雌激素可以降低绝经期同型半胱氨酸水平, 同型半胱氨酸在血液中的浓度水平与年龄呈正相关。

2006 年美国《缺血性脑卒中和短暂脑缺血发作预防指南》将高 Hcy 血症标准定义为外周血中 Hcy $> 10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。国内专家建议合并其他危险因素的人群 Hcy $\geq 10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 需要治疗。高同型半胱氨酸血症原

因并未明确,其影响因素是多方面的。一些遗传性酶的障碍,如胱硫醚- β -合成酶缺陷和亚甲基四氢叶酸还原酶的热不稳定性[6],其中亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)的耐热体变异已经证明是由于 677 基因 C 到 T 的点突变导致丙氨酸被缬氨酸替代所引起的。缺乏叶酸(维生素 B11),维生素 B6 和 B12 也与升高的同型半胱氨酸浓度有关,补充这些维生素对于同型半胱氨酸水平升高具有一定的疗效[7] [8]。

3. Hcy 与脑卒中

3.1. Hcy 与脑卒中流行病学

脑卒中(Stroke)俗称脑中风,又称为脑血管意外,是一种脑血液循环障碍性疾病。患者因各种诱发因素引起脑内动脉狭窄、闭塞或破裂,造成急性脑血液循环障碍,致死率和致残率都较高。人体血液中同型半胱氨酸超过一定水平就会损伤小血管内皮细胞,加重凝血过程,导致血栓形成,尤其累及脑部和心脏这样小血管密集的器官。研究表明,高同型半胱氨酸血症是脑卒中的独立危险因素,同型半胱氨酸在外周血中每增多 5 $\mu\text{mol/L}$,脑血管疾病的风险增加 50.21%左右,同型半胱氨酸浓度降低至 3 $\mu\text{mol/L}$,脑卒中风险降低大约 24% [9]。在中青年进展性脑卒中患者中,血清中高浓度的 Hcy 也有可能作为独立危险因素与其密切相关[10]。

国内有研究选取 1823 例脑卒中患者和 1832 例健康对照人群,测定外周血中 Hcy,结果显示高 Hcy 血症($\geq 16 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)可使卒中风险增加 87%;通过随访 4~5 年再次证实,在校正各传统危险因素以后,高 Hcy 明显增加初发脑卒中患者心脑血管事件再发风险,脑卒中复发风险及死亡率明显升高[11]。通过对 17,682 名高血压患者的调查发现,Hcy 是我国卒中发生的独立危险因素[12]。

3.2. Hcy 致脑卒中的机制

3.2.1. 高浓度 Hcy 导致凝血、脂质代谢功能异常

Hcy 抑制蛋白激酶 C 及其活化的辅助因子血栓调节蛋白的活性,减少对 Va、VIIIa 和凝血酶的灭活。Hcy 所产生的过氧化氢干扰内皮细胞表面硫酸乙酰肝素的合成,使抗凝血酶和内皮细胞表面硫酸乙酰肝素的结合能力下降,抗凝活性降低,破坏机体凝血和纤溶之间的平衡。高 Hcy 及其衍生物可增加血小板黏附,促进血小板衍生生长因子生成,激活 V、X、XII 因子,使机体处于血栓前状态。

氧化型低密度脂蛋白 OX-LDL 降低了细胞内脂肪转运能力,促使单核巨噬细胞吞噬脂质向泡沫细胞转变,从而导致脂质条纹病变和纤维斑块的形成。OX-LDL 的形成与 Hcy 有关,Hcy 导致氧化应激过程中产生的活性氧,能损伤生物膜,氧化低密度脂蛋白 LDL 形成 OX-LDL [13]。Hcy 可促进脂质沉积于细胞壁,改变动脉壁糖蛋白分子纤维化结构,促进纤维斑块钙化。

3.2.2. 抑制 H₂S 生成

H₂S 是一种强抗氧化剂,可抑制内皮细胞血管紧张素转换酶的活性,作为血管舒张因子可以舒张血管。血中的高 Hcy 可以抑制胱硫醚 γ 裂解酶的活性,干扰转硫化途径,减少内源性 H₂S 的生成,导致血管紧张素转

换酶的活性增强,血管紧张素 II 生成增多,血管收缩,血压上升,影响脑血管生理功能和脑血流动力学,加速脑血管疾病的进程[14]。

3.2.3. 维生素 B6、B12 及叶酸缺乏

体内维生素 B6、B12 缺乏影响 Hcy 代谢。维生素 B6、B12 是同型半胱氨酸代谢过程中代谢酶的辅因子,叶酸是其再甲基化过程中甲基供体的原料。饮食中这三种营养物质的缺乏会影响同型半胱氨酸代谢过程的正常进行,导致其水平改变。通过对健康人 14 年随访发现,增加叶酸摄入量可以降低男性缺血

性脑卒中的发病风险, 维生素 B12 的摄入与缺血性脑卒中发病风险呈负相关。通过对脑卒中和短暂性脑缺血发作病人进行维生素 B6、维生素 B12 和叶酸的补充摄入治疗, 经过平均 2 年的随访, 发现维生素 B6、B12、叶酸混合制剂可以有效地降低脑卒中及严重血管疾病的复发率[15]。

4. 小结

脑卒中在我国乃至世界发病率都较高, 其高致残率及高复发率、高死亡率不仅严重威胁人类健康及生命质量, 还给社会和家庭带来了沉重的精神和经济负担。血中高浓度 Hcy 与脑卒中的发生及预后密切相关, 通过测定血中 Hcy 浓度有助于预测脑血管病的危险性, 通过治疗高 Hcy 血症, 有利于及早防治或延缓脑卒中的发生发展过程。近年, 大量研究表明, 高 Hcy 除与脑卒中等心血管病密切相关外, 还与神经系统疾病、糖尿病及其并发症等密切相关。由于 Hcy 致病机制复杂, 如何有效阻断 Hcy, 消除对疾病进展的影响仍需进一步的研究。

参考文献 (References)

- [1] Petras, M., Tatarikova, Z., Kovalska, M., *et al.* (2014) Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor for the Neuronal System Disorders. *JPP*, **65**, 15-23.
- [2] Ashjzadeh, N., Fathi, M. and Shariat, A. (2013) Evaluation of Homocysteine Level as a Risk Factor among Patients with Ischemic Stroke and Its Subtypes. *Iranian Journal of Medical Sciences*, **38**, 233-239.
- [3] Goldstein, L.B., Bushnell, C.D., Adams, R.J., *et al.* (2011) Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, **42**, 517-584. <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e3181fcb238>
- [4] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 中国心血管病报告 2013 概要[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(7): 487-491.
- [5] Collin, S.M., Metcalfe, C., Refsum, H., *et al.* (2010) Circulating Folate, Vitamin B12, Homocysteine, Vitamin B12 Transport Proteins, and Risk of Prostate Cancer: A Case-Control Study, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **19**, 1632-1642. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0180>
- [6] Qin, X., Li, J., Cui, Y., *et al.* (2012) MTHFR C677T and MTR A2756 G polymorphisms and the Homocysteine Lowering Efficacy of Different Doses of Folic Acid in Hypertensives Chinese Adults. *Nutrition Journal*, **11**, 1-7. <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2891-11-2>
- [7] 王新, 董丹. 小剂量叶酸联合维生素治疗高同型半胱氨酸血症的临床疗效[J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22(11): 112-113.
- [8] Gopinath, B., Flood, V.M., Rochtchina, E., *et al.* (2013) Homocysteine, Folate, Vitamin B-12, and 10-y Incidence of Age-Related Macular Degeneration. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **98**, 129-135. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.112.057091>
- [9] 喻莉, 万安琪, 胡明. 同型半胱氨酸与脑梗死的相关性研究[J]. 现代预防医学, 2012, 39(24): 6466-6467.
- [10] 张平, 朱斌, 闫海清, 等. 中青年进展性脑卒中患者病因分型及危险因素分析[J]. 脑与神经疾病杂志, 2014, 22(3): 184-187.
- [11] Zhang, W., Sun, K., Chen, J., *et al.* (2009) High Plasma Homocysteine Levels Contribute to the Risk of Stroke Recurrence and All-Cause Mortality in a Large Prospective Stroke Population. *Clinical Science*, **118**, 187-194. <http://dx.doi.org/10.1042/CS20090142>
- [12] Cui, H.C., Wang, F., Fan, L., *et al.* (2011) Association Factors of Target Organ Damage: Analysis of 17682 Elderly Hypertensive Patients in China. *Chinese Medical Journal*, **124**, 3676-3681.
- [13] Julve, J., Errico, T.L., Chen, X., *et al.* (2013) Alterations in the Protein Content and Dysfunction of High-Density Lipoproteins from Hyperhomo-Cysteinemic Mice. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, **25**, 164-173. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2013.07.001>
- [14] Sen, U., Mishra, P.K., Tyagi, N., *et al.* (2010) Homocysteine to Hydrogensulfide or Hypertension. *Cell Biochemistry and Biophysics*, **57**, 49-58. <http://dx.doi.org/10.1007/s12013-010-9079-y>
- [15] He, K., Merchant, A., Rimm, E.B., *et al.* (2004) Folate, Vitamin B6, and B12 Intakes in Relation to Risk of Stroke among Men. *Stroke*, **35**, 169-174. <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000106762.55994.86>

期刊投稿者将享受如下服务：

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：acm@hanspub.org