

# 高同型半胱氨酸血症的叶酸干预

丁跃有综述 顾水明 朱建民审校

**【摘要】** 高同型半胱氨酸(Hcy)血症作为独立心血管危险因素已被广泛认可。高 Hcy 与促血栓形成状态、氧化应激、炎症反应及血管内皮损伤等密切相关,从而导致动脉粥样硬化形成。北美一些国家采用叶酸强化饮食后心血管疾病发病风险明显下降,但近期发表的多个大规模临床研究没能证实心血管疾病患者从 Hcy 降低中获益。血浆 Hcy 是否可以作为心血管危险因素进行临床干预尚存在争议。该文对高 Hcy 血症叶酸干预与心血管疾病的研究进展作一综述。

**【关键词】** 高同型半胱氨酸血症;心血管疾病级预防;叶酸

## 1 高同型半胱氨酸血症的病理生理机制

许多荟萃分析均得出一致结论:高同型半胱氨酸(Hcy)血症是心血管疾病的独立危险因素。动物模型研究提示:Hcy 可通过各种机制致病,其中包括造成内皮损伤和功能异常、氧化应激升高、影响脂质代谢、使机体处于血栓前状态等,增加心脑血管疾病发病危险性。高 Hcy 血症促进血液高凝状态、胆固醇合成增加、载脂蛋白 A1 合成减少导致高密度脂蛋白生成减少、上调黏附分子表达及诱导钙离子作为第二信使在平滑肌细胞中作用<sup>[1-3]</sup>。高 Hcy 血症导致内皮功能损伤机制包括:内皮细胞凋亡、一氧化氮(NO)合成减少、非对称性二甲基精氨酸(ADMA)生成增加及内皮素释放增多。在动物模型中高 Hcy 血症可以诱发动脉粥样硬化形成。最近有研究显示高 Hcy 血症和高胆固醇血症对加速动脉斑块进展、内皮功能紊乱和血栓形成有协同作用<sup>[4]</sup>。

除血循环中高 Hcy 血症致病机制外,细胞内致动脉粥样硬化机制也被逐渐阐明,包括内质网的氧化应激<sup>[5]</sup>;L-高半胱氨酸作用于细胞内金属硫蛋白形成混合二硫共轭化合物,金属硫蛋白同型半胱氨酸化后失去活性功能,导致氧化还原稳态失衡,加速血管疾病发生<sup>[6]</sup>。也有人分析认为高 Hcy 细胞致病作用可能是血管内皮细胞功能

紊乱的主要原因<sup>[7]</sup>。总之,高 Hcy 血症可能通过细胞内外多种机制对心血管疾病产生不利影响。

## 2 降低高 Hcy 治疗:心血管疾病一级和二级预防

自从 1998 年北美面粉叶酸强化计划(每 100 g 面粉加 150  $\mu$ g 叶酸)实行以来,美国和加拿大普通人群血液叶酸浓度升高,Hcy 水平下降,中风死亡率渐趋减少。而没有实行其此计划的威尔士和英格兰没有类似变化<sup>[8]</sup>,提示叶酸强化饮食可以作为中风的一级预防。但近期有几个补充叶酸和 B 族维生素对预防心肌梗死和脑卒中的临床研究未能获得明显有益结果。

维生素干预预防卒中研究(VISP)<sup>[9]</sup>是第一个大规模临床研究观察大剂量维生素降低 Hcy 对脑卒中复发、冠心病事件和病死率的影响。研究共入选 3 680 例非致残性卒中患者。随访 2 年后,大剂量维生素治疗组(叶酸、维生素 B<sub>6</sub> 和维生素 B<sub>12</sub>)血 Hcy 降低比小剂量组多 2  $\mu$ mol/L,但两组预后并无差异,脑卒中患者血浆 Hcy 水平下降但并没有降低卒中复发、冠心病事件和死亡的风险。对于 VISP 的阴性结果,可能的影响因素:(1) 该研究入选患者基线 Hcy 水平低,以至于不能显出较大的效应;(2) 研究力度不够或者随访期短,从而不能发现不良事件的降低;(3) 该研究始于 1996 年,同期在美国正开展在谷物中补充叶酸的强化计划,所有谷物面粉都必须添加叶酸,因此使入选人群的血 Hcy 比较低,而高 Hcy 者才是

作者单位:200031 上海市徐汇区中心医院心内科

通信作者:丁跃有,Email: dingyueyou@gmail.com

更可能获益的人群。此外,该研究没设安慰剂对照,不能排除小剂量叶酸和 B 族维生素即达到预期益处,再增加剂量不能获得更多益处。

挪威维生素研究(NORVIT)<sup>[10]</sup>纳入 3 749 例在过去一周发生心肌梗死的患者。随访 3.5 年,发现叶酸合并 B 族维生素治疗尽管 Hcy 水平降低了 27%,但并没有降低患者发生心血管疾病危险,叶酸治疗组、维生素 B<sub>6</sub> 或安慰剂组的致死性、非致死性心肌梗死和卒中主要复合终点结果相似,甚至在叶酸合并 B 族维生素治疗组心血管事件危险升高 20%。由此可见,叶酸和 B 族维生素不能用于心肌梗死患者的二级预防。但也有人质疑,研究所记录事件主要发生在心肌梗死后第一年,这一时期即使是他汀类药物也难以提供足够的保护,而且合并使用他汀类和血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类药物,这些药物作用可能使降低 Hcy 而产生的相对较弱益处表现不明显。

心脏预后预防评价研究(HOPE-2)<sup>[11]</sup>共入选 5 522 例年龄 ≥ 55 岁心脑血管疾病或糖尿病患者,平均治疗 5 年,叶酸组 Hcy 水平较安慰剂组降低 3.3 μmol/L。两组心血管事件复合终点发生率无显著差异,但叶酸组卒中风险较安慰剂组显著降低 25%。由于受试者入选时基线血浆叶酸水平不低,弱化了统计分析效果。该研究仍未明确低剂量叶酸治疗和叶酸强化饮食是否对心血管危险预防有效。

### 3 大规模临床研究阴性结果的分析

临床研究没能取得阳性结果部分可以从 5-甲基四氢叶酸(5-MTHF)在血管壁中的生物学作用来解释。Shirodaria 等<sup>[12]</sup>在研究中观察到,冠心病患者每日服用 400 μg 叶酸就可以通过改善血管内皮功能、降低氧化应激、改善大动脉弹性功能而对血管产生显著有益作用。而进一步增加服用剂量如每日 5 mg 不能获得更多益处。这一现象可以解释,尽管高叶酸组血浆 5-MTHF 水平高,但它不能进一步升高血管内皮 5-MTHF 水平。叶酸推荐膳食供给量 400 μg/d 就可以获得最大的血管益处,再增加叶酸摄入不能取得额外的血管益处。因此,在叶酸强化饮食地区人群如北美(HOPE-2 研究中包含约 70%受试者),对这

些人通过增加叶酸摄入只能够增加血循环中 5-MTHF 水平,不能增加血管内皮 5-MTHF 水平,不能改善血管功能。大剂量叶酸治疗不能带来更多血管有益作用,但动物研究发现<sup>[13]</sup>,大剂量叶酸对心肌细胞的缺血再灌注有益。

另外,叶酸通过 Hcy 和甲基化循环可能给心血管疾病预后带来不利影响。叶酸诱导 Hcy 再甲基化生成甲硫氨酸,降低 S 腺苷甲硫氨酸而增加 S 腺苷 Hcy 水平,从而调节细胞内的甲基化反应。精氨酸残基甲基化可提高内源性内皮型一氧化氮合成酶(eNOS)抑制剂 ADMA 的水平,抑制或解偶联 eNOS 影响血管内皮功能。通过致动脉粥样硬化基因启动子超甲基化,一些致动脉粥样硬化的分子表达上调。此外,通过其在脱氧胸腺嘧啶核苷合成中的作用,叶酸促进细胞增殖从而导致动脉粥样硬化恶化<sup>[14]</sup>。

以上的机制部分解释了为什么降低了 Hcy 水平而临床研究没能获得预期益处。也许通过如促进 Hcy 肾脏排泄或减少 ADMA 生成、升高细胞内 5-MTHF 水平等方法可能比补充叶酸有更为有效。

### 4 降低高 Hcy 血症治疗的选择

在普通人群,叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 可以加快 Hcy 代谢,降低血 Hcy 水平。叶酸推荐的最佳膳食供给量 400 μg/d 可以使血浆 Hcy 下降 25%~30%,若同时给予维生素 B<sub>12</sub> 0.02~1 mg/d,可以使血浆 Hcy 再进一步下降 7%。目前的资料不支持对普通人群进行叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 补充。降低 Hcy 治疗仅限于伴有高 Hcy 血症者。轻度高 Hcy 血症(15~30 μmol/L)通常是由于营养不良(如素食)、叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 或维生素 B<sub>6</sub> 缺乏、甲状腺功能减退、肾功能不全及使用了影响叶酸和 B 族维生素药物所致。当引起高 Hcy 血症的病因存在,最佳治疗为去除病因。当高 Hcy 血症病因是由于患者携带亚甲基四氢叶酸还原酶 677TT 基因型时,后者活性的下降导致 Hcy 水平升高,口服 5-MTHF 是比较好的选择,因为该药物不需要亚甲基四氢叶酸还原酶来激活发挥作用。尽管没有足够的证据说明治疗轻度高 Hcy 血症可以降低心血管发病风险,目前一致认可的

观点是针对不同病因降低 Hcy 至少是无害的。中度高 Hcy 血症( $30\sim 100\ \mu\text{mol/L}$ )通常是由于叶酸和维生素  $B_{12}$  中、重度缺乏或肾功能不全所致。准确找出病因并针对性治疗至关重要。大多数患者对单独补充叶酸或加用维生素  $B_{12}$  及  $B_6$  效果良好。重度维生素  $B_{12}$  缺乏或高胱氨酸尿症是导致重度高 Hcy 血症( $>100\ \mu\text{mol/L}$ )的主要原因。由于其合并有明确促血栓形成作用,应该给予积极治疗。

## 5 结语

流行病学资料证实血浆 Hcy 是心血管疾病的独立危险因素。目前共识是中、重度高 Hcy 血症与动脉粥样硬化血栓形成及血栓事件密切相关,应该给予叶酸和维生素  $B_{12}$  积极治疗。对血浆 Hcy 浓度正常和轻度升高补充叶酸降低 Hcy 是否有益尚未明确。目前倾向于小剂量叶酸补充如食物强化可能有助于减少心血管风险,药理学上大剂量叶酸治疗并不能获得额外益处。因此,有必要进行大规模临床研究,评价小剂量叶酸补充对那些没有执行叶酸强化地区人群的心血管发病风险影响,从而明确小剂量叶酸补充是否具有心血管病一级和二级预防作用。

## 参 考 文 献

- [1] Undas A, Brozek J, Szczeklik A. Homocysteine and thrombosis; from basic science to clinical evidence[J]. Thromb Haemost, 2005, 94(5):907-915.
- [2] Hirche F, Schröder A, Knoth B, et al. Effect of dietary methionine on plasma and liver cholesterol concentrations in rats and expression of hepatic genes involved in cholesterol metabolism[J]. Br J Nutr, 2006, 95(5):879-888.
- [3] Liao D, Tan H, Hui R, et al. Hyperhomocysteinemia decreases circulating high-density lipoprotein by inhibiting apolipoprotein A-I Protein synthesis and enhancing HDL cholesterol clearance[J]. Circ Res, 2006, 99(6):598-606.
- [4] Wilson KM, McCaw RB, Leo L, et al. Prothrombotic effects of hyperhomocysteinemia and hypercholesterolemia in ApoE-deficient mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(1):233-240.
- [5] Wilson KM, Lentz SR. Mechanisms of the atherogenic effects of elevated homocysteine in experimental models[J]. Semin Vasc Med, 2005, 5(2):163-171.
- [6] Barbato JC, Catanescu O, Murray K, et al. Targeting of metallothionein by L-homocysteine; a novel mechanism for disruption of zinc and redox homeostasis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(1):49-54.
- [7] Colgan SM, Austin RC. Homocysteinylolation of metallothionein impairs intracellular redox homeostasis; the enemy within! [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(1):8-11.
- [8] Yang Q, Botto LD, Erickson JD, et al. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002[J]. Circulation, 2006, 113(10):1335-1343.
- [9] Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial [J]. JAMA, 2004, 291(5):565-575.
- [10] Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2006, 354(15):1578-1588.
- [11] Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease[J]. N Engl J Med, 2006, 354(15):1567-1577.
- [12] Shirodaria C, Antoniadou C, Lee J, et al. Global improvement of vascular function and redox state with low-dose folic acid; implications for folate therapy in patients with coronary artery disease[J]. Circulation, 2007, 115(17):2262-2270.
- [13] Moens AL, Champion HC, Claeys MJ, et al. High-dose folic acid pretreatment blunts cardiac dysfunction during ischemia coupled to maintenance of high-energy phosphates and reduces postreperfusion injury[J]. Circulation, 2008, 117(14):1810-1819.
- [14] Loscalzo J. Homocysteine trials—clear outcomes for complex reasons [J]. N Engl J Med, 2006, 354(15):1629-1632.

(收稿:2009-04-21 修回:2009-08-17)

(本文编辑:金谷英)