

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.32.044

同型半胱氨酸致动脉粥样硬化的作用机制及最新进展*

初蕾 周珊珊 吴珊珊 刘婷姣 张黎明[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:1969年,在研究患有同型半胱氨酸遗传代谢疾病的儿童血管生理时,首次提出了动脉粥样硬化的同型半胱氨酸理论。事实上,自从1969年发现动脉粥样硬化的同型半胱氨酸理论后,许多回顾与展望人类的观察性研究已经将高同型半胱氨酸血症作为动脉粥样硬化的一个独立危险因素。本文主要从以下几个方面探讨同型半胱氨酸致动脉粥样硬化的作用机制:氧化应激,内皮功能障碍和炎症;微生物,脂蛋白和脆性斑块的形成;基质金属蛋白酶和基质金属蛋白酶2。

关键词:同型半胱氨酸;高同型半胱氨酸血症;动脉粥样硬化;基质金属蛋白酶2

中图分类号:R543.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)32-6398-03

Mechanism of Homocysteine-induced Atherosclerosis and the Latest Development*

CHU Lei, ZHOU Shan-shan, WU Shan-shan, LIU Ting-jiao, ZHANG Li-ming[△]

(Department of Neurology, the First Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: The homocysteine theory of arteriosclerosis was discovered in 1969 by the study of vascular pathology of children with inherited disorders of homocysteine metabolism. Indeed, in the years since the discovery of the homocysteine theory of arteriosclerosis in 1969, many retrospective and prospective human observational studies have established hyperhomocysteinemia as a potent independent risk factor for atherosclerosis. This paper focuses on the mechanisms of homocysteine-induced atherosclerosis from the following aspects: oxidative stress, endothelial dysfunction and inflammation; microbes, lipoproteins and the formation of vulnerable plaques; matrix metalloproteinases and matrix metalloproteinase-2.

Key words: Homocysteine; Hyperhomocysteinemia; Atherosclerosis; Matrix metalloproteinases 2

Chinese Library Classification(CLC): R543.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)32-6398-03

前言

心脑血管疾病是心脏血管和脑血管疾病的统称,是指由于高血压、高血脂、血液黏稠、动脉粥样硬化等所导致的心脏、脑及全身组织发生缺血或出血性改变的疾病。它严重威胁了人类健康,特别是50岁以上的中老年人,且发病年龄有逐渐年轻化的趋势。即使应用当下最先进、最及时的治疗手段,仍有50%以上的脑血管疾病患者生活不能完全自理,每年全世界死于心脑血管疾病的人数可达1500万,居各种死亡原因之首^[1]。目前,对心脑血管疾病危险因素的干预已被纳入心脑血管疾病预防和治疗的重要议题^[2]。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是造成动脉粥样硬化和心脑血管疾病发生的独立危险因素,现在我们就针对同型半胱氨酸致动脉粥样硬化的作用机制及最新进展予以综述。

1 同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)

1.1 同型半胱氨酸的来源

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)又称高半胱氨酸,学名:

2-氨基-4-巯基丁酸,但其并非天然存在的,日常饮食摄取的蛋氨酸是它的主要来源,其本身并不能参与蛋白质的合成,是一种人体非必需氨基酸。Hcy含有巯基,是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中产生的一种重要中间产物^[3]。血浆中的Hcy主要以三种形式存在:(1)通过二硫键与蛋白质结合,约占总数的70%~80%;(2)通过氧化反应与自身结合成二聚体,约占20%~30%;(3)剩下的则以自由巯醇的形式存在于循环中^[4]。Hcy能够通过各种途径直接或间接的造成血管内皮细胞损伤,增强血小板功能活性,促使血栓形成,影响低密度脂蛋白的氧化过程,诱导和促进血管平滑肌细胞增殖,进而影响人体内多项生理或病理过程^[5]。

1.2 同型半胱氨酸的代谢去路

体内的Hcy有三种代谢途径:约1/2的Hcy和甲基四氢叶酸在蛋氨酸合成酶的作用下,生成蛋氨酸和四氢叶酸,后者在N5,N10-亚甲基四氢叶酸还原酶的作用下生成甲基四氢叶酸,即为甲基化途径;另外约1/2的Hcy在胱硫醚β合成酶作用下与丝氨酸形成胱硫醚,胱硫醚进一步断裂成胱氨酸和α-酮丁酸,即为转硫途径,此过程不可逆;很少量的Hcy在细胞内合成

* 基金项目:黑龙江省教育厅科学技术研究项目(12531303);国家自然科学基金项目(81271288)

作者简介:初蕾(1988-),女,硕士研究生,主要从事脑血管病的临床和研究工作,电话:13684602925, E-mail: 262909413@qq.com

△ 通讯作者:张黎明, E-mail: zfx001@yahoo.com

(收稿日期:2016-12-06 接受日期:2016-12-30)

后直接分泌至细胞外参与血液循环^[6]。当某种原因引起前两条代谢途径发生异常时,聚积的 Hcy 生成同型半胱氨酸硫内酯(homocysteine thiolactone, HTL),这一过程需要氨基酰-tRNA 合成酶的参与。HTL 是一种环硫酯,它在 Hcy 致动脉粥样硬化形成的过程中起重要作用^[7]。

1.3 高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHCY)

正常成人空腹时血浆 Hcy 浓度为 5~15 $\mu\text{mol/L}$,当体内 Hcy 代谢发生异常时,若血浆 Hcy 浓度持续高于 15 $\mu\text{mol/L}$,即为 HHCY。HHCY 分为轻、中、重度:血浆中 Hcy 浓度为 15~30 $\mu\text{mol/L}$ 为轻度;30~100 $\mu\text{mol/L}$ 为中度;大于 100 $\mu\text{mol/L}$ 则为重度。多种因素可以导致体内 Hcy 水平升高,如 Hcy 代谢通路中关键酶的缺乏、B 族维生素的缺乏、雌激素水平的降低、药物、吸烟;其中前两个因素最为主要。血液中增高的 Hcy 刺激血管壁引起动脉血管损伤、炎症和管壁斑块的形成,最终导致动脉粥样硬化,因此 HHCY 是动脉粥样硬化一个重要的、独立的危险因素^[8]。血浆 Hcy 每升高 3 $\mu\text{mol/L}$,脑卒中的发生率增加 19%,缺血性心脏病的发生率增加 11%^[9]。

2 同型半胱氨酸与动脉粥样硬化的关系

2.1 动脉粥样硬化的同型半胱氨酸理论的发现和发展

1969 年,在研究患有同型半胱氨酸遗传代谢疾病的儿童血管生理时,首次提出了动脉粥样硬化的同型半胱氨酸理论^[10]。动脉粥样硬化的同型半胱氨酸理论是基于观察 Hcy 致动脉粥样硬化的实验动物;患有高胱氨酸尿症的受试者细胞内硫酸化导致细胞外基质的异常聚积;升高的 Hcy 对正常和去垂体实验动物的作用以及 HTL 的硫原子转化为硫酸盐的生化途径被发现^[11]。根据动脉粥样硬化的高半胱氨酸理论,代谢和营养因素致血液高 Hcy 水平会使无相关罕见遗传性酶异常的受试者患动脉粥样硬化的风险增加,其临床表现包括冠心病、脑血管疾病和外周血管疾病等^[11]。事实上,自从 1969 年发现动脉粥样硬化的同型半胱氨酸理论后,许多回顾与展望人类的观察性研究已经将 HHCY 作为动脉粥样硬化的有力的独立危险因素^[12]。

2.2 氧化应激,内皮功能障碍和炎症机制

Hcy 是一种强有力的兴奋性神经递质,它可以与 N-甲基-D-天冬氨酸受体结合导致氧化应激、细胞质钙内流、细胞凋亡和血管内皮功能障碍。许多研究者认为血管内皮功能障碍是动脉粥样硬化的早期表现^[13]。Hcy 能够促进氧化,导致内皮功能受损,HHCY 时 NO 介导的血管内皮舒张功能出现障碍^[14]。通常,动脉粥样硬化的发生、发展被认为是一种慢性炎症。Hcy 能够增强促炎性因子的表达,如:单核细胞趋化蛋白-1,细胞白介素-8,T 淋巴细胞和中性粒细胞趋化因子。Hcy 通过激活 NF- κ B 来诱导单核细胞和内皮细胞中单核细胞趋化蛋白-1 和细胞白介素-8 表达。动脉粥样硬化区域中激活的 NF- κ B 能够刺激细胞因子、趋化因子、干扰素、白细胞粘附分子、造血生长因子和组织相容性抗原的产生。所有的这些都影响了血管炎症^[14]。综上,氧化应激和炎症会导致血管内皮功能障碍,而血管内皮功能障碍又会加重氧化应激和炎症,它们之间相互作用,最终导致动脉粥样硬化。

2.3 微生物,脂蛋白和脆性斑块的形成

HHCY 时 HTL 与低密度脂蛋白载脂蛋白 B 蛋白的游离氨

基发生反应,该结合物引起低密度脂蛋白聚积,巨噬细胞吞噬这些聚积的低密度脂蛋白形成泡沫细胞,血管内皮被损伤^[15]。泡沫细胞是动脉粥样硬化斑块内出现的特征性病理细胞^[16]。很久之前,就确认了脂蛋白是通过形成复合物来结合和灭活细菌、病毒及其毒素而参与自身免疫系统的^[17]。微生物和动脉粥样硬化的产生有关,用 FISH 检测已经证明了斑块内有各种各样的细菌、病毒和原生动物的核糖体 DNA 残留^[18]。通过细胞培养,免疫组化和电子显微镜观察也确认了动脉粥样硬化的斑块中有肺炎支原体、幽门螺旋杆菌、巨细胞病毒、疱疹病毒和其他微生物的存在^[19]。根据这些观察结果,我们猜测,脂蛋白和微生物形成的复合物堵塞滋养血管,导致动脉缺血、壁内细胞死亡、毛细血管破裂和动脉内膜释放微生物,这些释放的微生物又引起了缺血、炎症、内膜微脓肿和脆性斑块的形成^[20]。HHCY 时 HTL 引起的低密度脂蛋白聚积又加剧了这种堵塞;而滋养动脉堵塞后引起的内皮功能障碍导致血管内皮细胞肿胀,这更阻碍了聚积的低密度脂蛋白通过狭窄的滋养血管。这两种因素相互作用、互为因果,导致血管内皮损伤、脆性斑块形成^[21]。

2.4 基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMPs)和基质金属蛋白酶 2(Matrix metalloproteinases 2, MMP-2)

以下事件在动脉粥样硬化形成的过程中起重要作用:血管平滑肌细胞由中膜迁移至内膜;血管平滑肌细胞增殖;细胞外基质重塑;最终导致动脉硬化。有研究表明血管平滑肌细胞的迁移和增殖需要由 MMPs 介导的细胞外基质重塑^[22]。MMPs 是一类能够分解细胞外基质组分的锌蛋白酶,其催化活性主要依赖钙离子和锌离子;它以酶原的形式分泌到组织后,可被其它蛋白酶类或非蛋白酶类化学物质所激活或抑制;它可以裂解至少一种细胞外基质蛋白成分,其中的一些是目前发现的机体内唯一能够分解纤维类胶原的酶^[23,24]。HHCY 能够增强 MMPs 的活性来诱导弹性蛋白变质,导致血管弹性下降^[25]。在血管生理中 MMP-2 是尤为重要的,因为它在动脉血管中大量表达,并且随着疾病的进展其作用也会随之变化^[26]。除了能够降解细胞外基质,MMP-2 还可以分解弹性蛋白,增强 MMP-2 的活性与动物和人体内动脉弹力层的破坏和动脉瘤的形成有关^[27]。动脉外膜的炎性细胞和血管中膜的平滑肌细胞能够分泌 MMP-2,使动脉中的弹力纤维被破坏分解,导致体内高水平的钙沉积^[28]。所以,MMP-2 是通过降解细胞外基质,分解弹性蛋白,引起血管壁钙沉积而导致动脉粥样硬化的发生。已有实验证实,低浓度的 Hcy 能够激活 MMP-2;相反,很高浓度的 Hcy 则能够抑制 MMP-2 的活性,这就是 HCY 对 MMP-2 的双重影响,但其具体作用机制还有待学者们进一步研究^[29]。综上,Hcy 可通过介导 MMP-2 的改变来参与动脉粥样硬化。

3 结语

心脑血管疾病已成为目前威胁人类生命健康的最大因素,动脉粥样硬化与心脑血管疾病息息相关,而 Hcy 是动脉粥样硬化发生的一个有力的独立危险因素,因此研究 Hcy 致动脉粥样硬化的作用机制就显得尤为重要。随着相关机制的清晰,抗 HHCY 的药物也相继面世,相信这些药物在一定程度上可以降低血液中的 Hcy 浓度,降低动脉粥样硬化的风险,从而降低心脑血管疾病的发病率,最终改善患者生活质量^[29,30]。本文综述了

目前一些较新的 Hcy 致动脉粥样硬化的作用机制,而很多机制则尚不明确或尚未发现,希望本文能够抛砖引玉,使更多学者有兴趣研究 Hcy 致动脉粥样硬化的作用机制。

参考文献(References)

- [1] Azizova TV, Haylock RGE, Moseeva MB, et al. Cerebrovascular Diseases Incidence and Mortality in an Extended Mayak Worker Cohort 1948-1982[J]. Radiation research, 2014, 182(5): 529-544
- [2] Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Homocysteine as a cause of ischemic heart disease: the door remains open [J]. Clinical chemistry, 2012, 58 (10): 1488-1490
- [3] McCully KS. Chemical pathology of homocysteine V Thioretinamide, thioretinaco, and cystathionine synthase function in degenerative diseases [J]. Annals of Clinical & Laboratory Science, 2011, 41(4): 301-314
- [4] Debreceeni B, Debreceeni L. The Role of Homocysteine-Lowering B-Vitamins in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease[J]. Cardiovascular therapeutics, 2014, 32(3): 130-138
- [5] Sharma S, Singh M, Sharma PL. Beneficial effect of insulin in hyperhomocysteinemia and diabetes mellitus-induced vascular endothelium dysfunction: role of phosphoinositide dependent kinase and protein kinase B [J]. Molecular and cellular biochemistry, 2011, 348(1-2): 21-32
- [6] Ingenbleek Y, McCully KS. Vegetarianism produces subclinical malnutrition, hyperhomocysteinemia and atherogenesis[J]. Nutrition, 2012, 28(2): 148-153
- [7] Ghanizadeh A. Increased glutamate and homocysteine and decreased glutamine levels in autism: a review and strategies for future studies of amino acids in autism[J]. Disease markers, 2013, 35(5): 281-286
- [8] Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis[J]. Jama, 2012, 288 (16): 2015-2022
- [9] Ravnskov U, McCully KS. Infections may be causal in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. The American journal of the medical sciences, 2012, 344(5): 391-394
- [10] McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis [J]. The American journal of pathology, 1969, 56(1): 111
- [11] Ansari R, Mahta A, Mallack E, et al. Hyperhomocysteinemia and neurologic disorders: a review [J]. Journal of Clinical Neurology, 2014, 10(4): 281-288
- [12] Fang P, Zhang D, Cheng Z, et al. Hyperhomocysteinemia Potentiates Hyperglycemia-induced Inflammatory Monocyte Differentiation and Atherosclerosis[J]. Diabetes, 2014, 63(12): 4275-4290
- [13] McCully KS. Chemical pathology of homocysteine IV Excitotoxicity, oxidative stress, endothelial dysfunction, and inflammation[J]. Annals of Clinical & Laboratory Science, 2009, 39(3): 219-232
- [14] de Koning ABL, Werstuck GH, Zhou J, et al. Hyperhomocysteinemia and its role in the development of atherosclerosis [J]. Clinical biochemistry, 2003, 36(6): 431-441
- [15] Kamat PK, Kalani A, Givvimani S, et al. Hydrogen sulfide attenuates neurodegeneration and neurovascular dysfunction induced by intracerebral-administered homocysteine in mice [J]. Neuroscience, 2013, 252(1): 302-319
- [16] Bekkering S, Quintin J, Joosten LAB, et al. Oxidized low-density lipoprotein induces long-term proinflammatory cytokine production and foam cell formation via epigenetic reprogramming of monocytes [J]. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2014, 34(8): 1731-1738
- [17] Skarnes RC. In vivo interaction of endotoxin with a plasma lipoprotein having esterase activity [J]. Journal of bacteriology, 1968, 95(6): 2031-2034
- [18] Ott SJ, El Mokhtari NE, Musfeldt M, et al. Detection of diverse bacterial signatures in atherosclerotic lesions of patients with coronary heart disease[J]. Circulation, 2006, 113(7): 929-937
- [19] Ravnskov U, McCully KS. Infections may be causal in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. The American journal of the medical sciences, 2012, 344(5): 391-394
- [20] McCully KS. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis [J]. Expert review of clinical pharmacology, 2015, 8(2): 211-219
- [21] Vandenbroucke RE, Libert C. Is there new hope for therapeutic matrix metalloproteinase inhibition? [J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2014, 13(12): 904-927
- [22] Coven I, Ozer O, Ozen O, et al. Presence of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor matrix metalloproteinase-2 gene polymorphisms and immunohistochemical expressions in intracranial meningiomas: Laboratory investigation [J]. Journal of neurosurgery, 2014, 121(6): 1478-1482
- [23] Paiva KBS, Granjeiro JM. Bone tissue remodeling and development: Focus on matrix metalloproteinase functions [J]. Archives of biochemistry and biophysics, 2014, 56(1): 74-87
- [24] Ravnskov U, McCully KS. Vulnerable plaque formation from obstruction of vasa vasorum by homocysteinylated and oxidized lipoprotein aggregates complexed with microbial remnants and LDL autoantibodies[J]. Annals of Clinical & Laboratory Science, 2009, 39 (1): 3-16
- [25] Bescond A, Augier T, Chareyre C, et al. Influence of homocysteine on matrix metalloproteinase-2: activation and activity[J]. Biochemical and biophysical research communications, 1999, 263(2): 498-503
- [26] Herazo-Maya JD, Nukui T, Romkes M, et al. Matrix Metalloproteinase-19 Promotes Metastatic Behavior In Vitro And Is Associated With Increased Mortality In Non-Small Cell Lung Cancer [J]. Medicine, 2014, 1(2): 3
- [27] de Pinho RT, da Silva WS, de Castro C^{rtes} LM, et al. Production of MMP-9 and inflammatory cytokines by Trypanosoma cruzi-infected macrophages[J]. Experimental parasitology, 2014, 147(1): 72-80
- [28] Wallace S, McEniery CM, Dakham Z, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness [J]. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2005, 25 (2): 372-378
- [29] Spence JD. B vitamin therapy for homocysteine: renal function and vitamin B12 determine cardiovascular outcomes [J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2013, 51(3): 633-637
- [30] Spence JD, Stampfer MJ. Understanding the complexity of homocysteine lowering with vitamins: the potential role of subgroup analyses[J]. JAMA, 2011, 306(23): 2610-2611