

DOI: 10.13376/j.cblls/2015126

文章编号: 1004-0374(2015)07-0914-08

## 同型半胱氨酸与心脑血管疾病的研究进展

张爱平<sup>1#</sup>, 汪 燕<sup>1#</sup>, 王长义<sup>2</sup>, 刘艳芬<sup>1</sup>, 范 瑞<sup>1</sup>, 路梦晴<sup>1</sup>,  
陆南佳<sup>1</sup>, 张 璐<sup>1</sup>, 汪凯悦<sup>1</sup>, 张莉娜<sup>1</sup>, 沈其君<sup>3</sup>, 韩丽媛<sup>1\*</sup>

(1 宁波大学医学院预防医学系, 宁波 315211; 2 深圳市南山区慢性病防治院,  
深圳 518054; 3 浙江医药高等专科学校基础部, 宁波 315100)

**摘要:** 系统介绍了同型半胱氨酸与脑卒中、冠心病、高血压、动脉粥样硬化、腹主动脉瘤及血管钙化等心脑血管疾病的研究进展, 并探索补充叶酸降低血浆 Hcy 对心脑血管疾病的预防作用。

**关键词:** 同型半胱氨酸; 心脑血管疾病; 叶酸

**中图分类号:** R54.1; R743 **文献标志码:** A

## The research progress of homocysteine with cardiovascular disease

ZHANG Ai-Ping<sup>1#</sup>, WANG Yan<sup>1#</sup>, WANG Chang-Yi<sup>2</sup>, LIU Yan-Fen<sup>1</sup>, FAN Rui<sup>1</sup>, LU Meng-Qing<sup>1</sup>, LU Nan-Jia<sup>1</sup>,  
ZHANG Lu<sup>1</sup>, WANG Kai-Yue<sup>1</sup>, ZHANG Li-Na<sup>1</sup>, SHEN Qi-Jun<sup>3</sup>, HAN Li-Yuan<sup>1\*</sup>

(1 School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

2 Nanshan District Center for Chronic Disease Control, Shenzhen 518054, China;

3 Department of Basic Education, Zhejiang Pharmaceutical College, Ningbo 315100, China)

**Abstract:** This review introduced the research progress between homocysteine and stroke, coronary heart disease, hypertension, atherosclerosis, aortic aneurysms and vascular calcification etc. comprehensively, besides, we also explored the role of folic acid supplementation on the reduction of the plasma Hcy, which can be used to prevent cardiovascular disease.

**Key words:** homocysteine; cardiovascular disease; folic acid

国内外大量流行病学研究表明, 同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 与高血压、冠心病、脑卒中、腹主动脉瘤、血管钙化等疾病密切相关, 是心脑血管疾病的独立危险因素<sup>[1]</sup>。调查显示, 心脑血管疾病严重威胁着中老年人的生命安全, 且给我们国家带来了沉重的医疗负担<sup>[2]</sup>。

### 1 Hcy的代谢

Hcy 是通过蛋氨酸去甲基后所形成的一种含硫氨基酸, 为蛋氨酸和半胱氨酸代谢的中间产物。Hcy 主要通过再甲基化和转硫基途径代谢。当体内蛋氨酸含量增多时, Hcy 通过转硫基途径, 以维生素 B6 作为辅助因子, 生成胱硫醚; 当体内蛋氨酸水平降低时, Hcy 主要通过蛋氨酸循环途径代谢, 这个过程需要甲基四氢叶酸 (来自叶酸) 和维生素

B12 作为辅助因子, 并由 S-腺苷甲硫氨酸 (s-adenosyl-methionine, SAM) 甲基化形成蛋氨酸 (图 1)。血浆 Hcy 主要以 3 种形式存在于人体内: (1) 70%~80% 与血浆蛋白结合; (2) 20%~30% 自身结合形成 Hcy 二聚体, 或与其他硫醇结合形成二硫化物; (3) 1% 以游离硫醇的形式存在于循环血液中<sup>[3]</sup>。目前国外将血浆 Hcy 水平超过 15  $\mu\text{mol/L}$  定义为高同型半胱氨酸血症 (hyperhomocysteinaemia, HHcy)<sup>[4]</sup>。

收稿日期: 2015-01-02; 修回日期: 2015-05-06

基金项目: 王宽城基金; 教育部人文社科项目(14YJC-630046)

#共同第一作者

\*通信作者: E-mail: hanliyuan@nbu.edu.cn

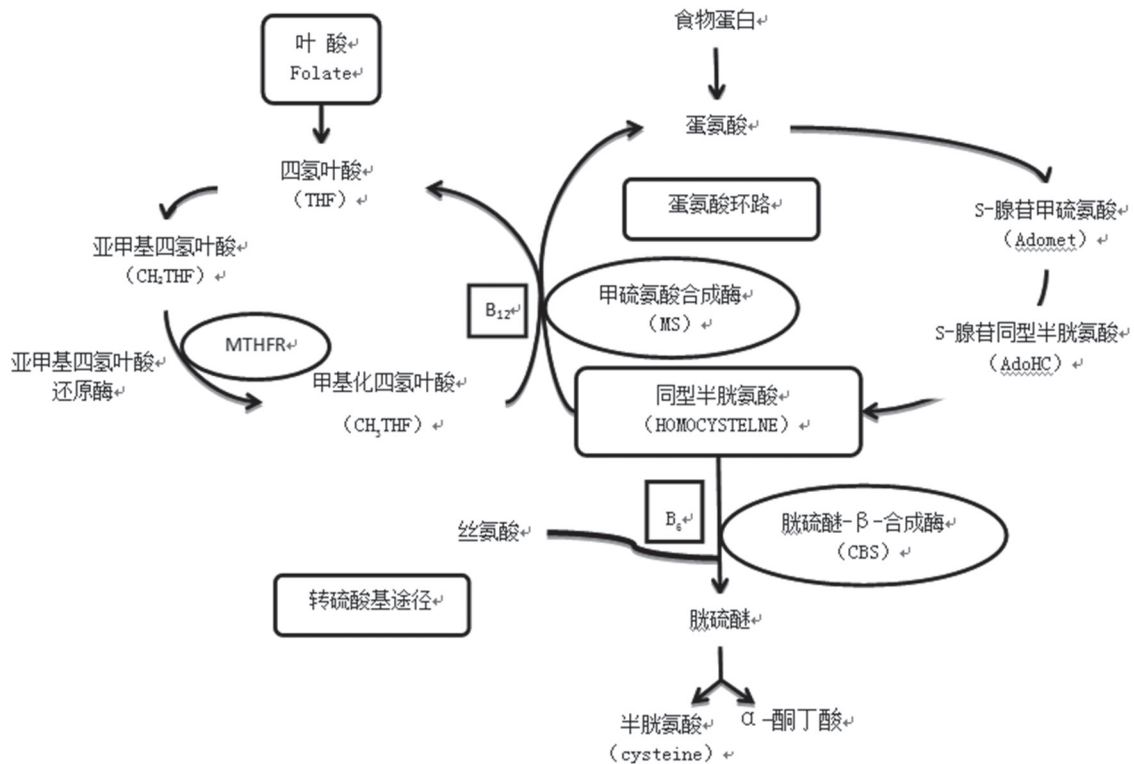


图1 Hcy代谢通路

## 2 Hcy与心脑血管疾病的关系

### 2.1 Hcy与心脑血管疾病的研究进展

#### 2.1.1 Hcy与脑卒中

大量流行病学研究表明, 血浆 Hcy 水平升高与脑卒中有密切关系。2011 年, 美国脑卒中一级预防指南将 HHcy 作为预防脑卒中潜在的可逆危险因素<sup>[5]</sup>。Jeon 等<sup>[6]</sup>进行了一项包含 825 名非心源性缺血性脑卒中患者的回顾性研究, 结果发现, HHcy 与大脑小血管病变和脑动脉大血管病变相关, 而亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR) C677T 的 TT 基因型是 HHcy 的重要影响因素。Ashjazadeh 等<sup>[7]</sup>进行了一项包括 171 名缺血性脑卒中与 86 名年龄与性别匹配的健康正常人的病例对照研究, 结果发现, 升高的 Hcy 水平是缺血性脑卒中的独立危险因素, 尤其是与心源性脑卒中中具有很强的关联。一项纳入了 9 个队列研究, 总样本量达 13 284 的荟萃分析 (meta analysis) 发现, Hcy 与缺血性脑卒中及复发性脑卒中相关, 而与出血性脑卒中无关<sup>[8]</sup>。Tu 等<sup>[9]</sup>发现, 超敏 C 反应蛋白与 Hcy 是急性缺血性脑卒中短期结局和死亡率的独立预测因子。Naess 等<sup>[10]</sup>纳入了 198 名年轻缺血性脑卒中患者, 平均随访了 47.8 年, 结果发

现, 即使调整了传统危险因素, C 反应蛋白及 Hcy 与罹患缺血性脑卒中之后的死亡率独立相关, 且这种关系至少能持续 12 年。Wu 等<sup>[11]</sup>根据 Hcy 水平 ( $\leq 15 \mu\text{mol/L}$  与  $>15 \mu\text{mol/L}$ ) 将 125 名脑卒中患者分为两组, 随访了 18 个月, 结果发现急性期 Hcy 与动脉粥样硬化性脑卒中的严重性及预后相关。Zhong 等<sup>[12]</sup>调查了 3 695 名急性缺血性脑卒中患者, 结果发现, 高 Hcy 水平与血压是急性缺血性脑卒中预后的独立危险因素, 且 HHcy 能够增加高血压患者的不良预后风险, 同时 H 型高血压在中国北方人群中增加了急性缺血性脑卒中的不良预后风险。Kwon 等<sup>[13]</sup>开展了一项双盲、随机、多中心临床实验, 结果发现, 高 Hcy 水平是急性缺血性脑卒中早期神经功能恶化的一个预测因子。Hao 等<sup>[14]</sup>采用配对多元回归的方法对 2 089 例脑卒中与 2 089 例对照进行了回顾性分析, 研究结果显示, 高 Hcy 水平与血脂异常对脑卒中的发病具有协同作用。

Banecka-Majkutewicz 等<sup>[15]</sup>认为 Hcy 是脑卒中的可改变的危险因素, 其致病机制可能涉及动脉粥样硬化及血栓形成。Kalani 等<sup>[16]</sup>认为高 Hcy 水平会使转移酶活性发生改变, 进而导致基因的高甲基化与基因沉默, 这个过程也影响了基因的组蛋白修

饰与长链非编码 RNA, 提示 Hcy 诱导的表观遗传学变化及其可能机制在脑卒中的发病机制中发挥了重要作用, 针对这方面的研究相对比较少, 但却非常具有应用前景。

## 2.2 Hcy与冠心病

关于 Hcy 与冠心病的关系的研究, 得出的结论不尽相同。Akhbarue 等<sup>[17]</sup>认为 Hcy 是冠心病新的危险因素。一项纳入了 12 项队列研究(样本量达 23 623)的荟萃分析发现, Hcy 水平每升高 5  $\mu\text{mol/L}$ , 冠心病死亡率的合并 RR 值为 1.52 (1.26~1.84), 心血管疾病死亡率的合并 RR 值为 1.32 (1.08~1.61), 全死因死亡率的 RR 值为 1.27 (1.03~1.55)。上述数据说明, 升高的 Hcy 水平是心血管疾病死亡率及全死因死亡率的独立危险因素, 其作用在老年人中更明显<sup>[18]</sup>。Waškiewicz 等<sup>[19]</sup>调查了 7 165 名波兰人(20~74 岁), 平均随访了 5.4 年, 在调整性别、年龄、吸烟、高血压、BMI、总胆固醇、葡萄糖及超敏 C 反应蛋白后, 发现 Hcy 的浓度与全死因死亡率及心血管疾病死亡率独立相关。Gopinath 等<sup>[20]</sup>在 3 010 名年龄大于 55 岁的老年人中发现, 血清 Hcy 水平与叶酸水平是冠心病和全死因死亡率的独立预测因子, 提示老年人应该采取健康的生活方式, 以避免因为升高的 Hcy 水平而引起不良心血管事件。一项平均随访了 3.2 年, 包含 3 522 名老年人的双盲、随机、安慰剂对照实验发现, 高 Hcy 水平是致死性和非致死性冠心病的高危险因素<sup>[21]</sup>。Esteghamati 等<sup>[22]</sup>调查了 5 893 名社区居民, 平均随访了 8.5 年, 探讨 Hcy 水平是否能够作为冠心病的预测因子, 结果发现, Hcy 与收缩压相关, 且 Hcy 与代谢综合征的相互作用是冠心病的危险因素。Catena 等<sup>[23]</sup>在 512 例原发性高血压患者中发现, 升高的 Hcy 与代谢综合征相关, Logistic 回归显示 Hcy 与心脑血管疾病独立相关。Gariglio 等<sup>[24]</sup>在 Framingham 冠心病风险评分中发现 Hcy 水平与冠心病的严重程度相关, 而其相关性与 MTHFR 的基因型无关。Mehlig 等<sup>[25]</sup>发现, HHcy 是冠心病的危险因素, 但是仅限于那些携带 MTHFR C677T C 等位基因的人。Naureen 等<sup>[26]</sup>发现血浆 Hcy 水平对冠心病具有很高的预测价值, 对那些患动脉粥样硬化的患者来说(无其他传统危险因素), 日常监测 Hcy 水平是非常必要的。一项包含了 23 项病例对照研究的荟萃分析发现蛋氨酸合成酶 A2756G 基因多态与欧洲人群冠心病的发病风险相关<sup>[27]</sup>。Ma 等<sup>[28]</sup>报道升高的血浆 Hcy 水平是急性心肌梗死患者 30 天

心血管事件的独立预测因子。Li 等<sup>[29]</sup>发现, Hcy 在内皮祖细胞中能够诱导内质网应激介导的蛋白酶 -3 的活化, 这种作用在冠心病患者中更加明显, 提示内皮祖细胞中增强的内质网应激介导蛋白酶 -3 的活化可能参与 HHcy 相关的血管病理学。

Wang 等<sup>[30]</sup>在中国原发性高血压人群中开展了一项以社区为基础的横断面研究, 纳入了 5 935 例原发性高血压患者, 结果发现血浆 Hcy 水平与缺血性脑卒中的发病相关, 而与冠心病的发病无关。Clarke 等<sup>[31]</sup>收集了 19 个未发表的数据集(包括 48 175 例冠心病患者和 67 961 例正常人), 结果发现, 终身适度的 Hcy 水平对冠心病没有影响或影响很小。Lin 等<sup>[32]</sup>进行的一项包括 1 248 例中年人的横断面研究发现, 超敏 C 反应蛋白与 Hcy 都不是动脉粥样硬化与冠状动脉狭窄的强有力的预测因子。Igländ 等<sup>[33]</sup>在挪威西部进行了一项以人群为基础的队列研究, 纳入了 15 515 例成年人, 平均随访了 14 年, 结果发现 Hcy 只在老年人中与冠心病的死亡相关。

## 2.3 Hcy与高血压

2010 年, 中国高血压防治指南第一次明确将 Hcy 作为高血压的危险因素<sup>[34]</sup>。目前将高血压伴  $\text{Hcy} \geq 10 \mu\text{mol/L}$  定义为 H 型高血压<sup>[35]</sup>。

Lu 等<sup>[36]</sup>研究发现, 血浆 Hcy 水平与血压, 尤其是收缩压的水平间存在显著的正相关关系。Yücel 等<sup>[37]</sup>动态监测 37 例血压正常、30 例隐匿性高血压及 27 例高血压患者的血压, 并分析其与 Hcy 水平之间的关系, 相比于隐匿性高血压患者, 高血压患者具有更高的 Hcy 水平( $P=0.02$ ), 且 Hcy 水平与平均收缩压之间存在弱相关( $r=0.335$ ,  $P=0.043$ ), 但 Hcy 水平不会影响隐匿性高血压患者的血压水平。Sabio 等<sup>[38]</sup>在女性系统性红斑狼疮患者中发现, Hcy 与收缩压及高血压独立相关, 升高的 Hcy 水平能够增加高血压患病风险。Heifetz 和 Birk<sup>[39]</sup>发现, 控制血脂之后, MTHFR C677T 能够显著影响收缩压, 每一个 C 与 T 的置换与平均 3.4 mmHg 的收缩压相关。

Wen 等<sup>[40]</sup>发现 MTHFR C677T 基因多态能够使 Hcy 水平升高, 进而与高血压的患病风险呈正相关。Catena 等<sup>[41]</sup>检测了 486 例原发性高血压患者的 Hcy 水平, 结果发现, 升高的血浆 Hcy 水平在高血压患者中与颈动脉粥样硬化的发展相关。Scazzone 等<sup>[42]</sup>检测了 116 例高血压患者和 81 名健康正常人的 Hcy、维生素 B12 及叶酸水平, 发现升

高的 Hcy 水平及低叶酸水平与高血压显著相关。Kaur 等<sup>[43]</sup>发现在老年心急梗死患者中, 吸烟、饮酒及升高的 Hcy 水平是高血压的危险因素, 而在年轻人中, 上述危险因素是急性心肌梗死的危险因素。Keskek 等<sup>[44]</sup>在高血压患者中发现 Hcy 与肾阻力指数相关。Baszczuk 等<sup>[45]</sup>调查了 42 例原发性高血压患者与 20 例健康正常对照, 发现 H 型高血压患者更容易发生动脉粥样硬化。Zhang 等<sup>[46]</sup>在包括 545 例高血压患者和 500 例血压正常者的病例对照研究中发现, 血浆 Hcy 水平是高血压的危险因素。

Liu 等<sup>[47]</sup>发现 H 型高血压会使冠状动脉内皮功能受损, 而 HHcy 诱导的胰岛素抵抗也可能参与其中。一项系统性的荟萃分析发现, 相比于妊娠期无并发症的妇女, 妊娠期有高血压病史的妇女具有更高的 Hcy 水平, 提示妊娠期患高血压能够导致持久的内皮功能改变<sup>[48]</sup>。Talikota 等<sup>[49]</sup>在印度人中发现, Hcy、胰岛素抵抗及超敏 C 反应蛋白水平在高血压发病机理中发挥了作用, 且上述指标在高血压前期患者中是升高的。Wang 等<sup>[50]</sup>采用队列研究, 对 1 499 人进行了平均 4.8 年随访, 结果发现, Hcy 与代谢综合征可能同时存在, 但是不能作为代谢综合征的预测指标, 而 Hcy 可能是高血压的危险因素。Wang 等<sup>[51]</sup>将血压正常的人按照 Hcy 水平分成四组, 检测这四组人群的血压值变化, 随访 2 年之后在男性中发现高血压的发病率与升高的 Hcy 水平之间产生了一种近似 U 型的曲线关系, 同时还发现低 Hcy 水平也可能是高血压的危险因素。

陈利红<sup>[52]</sup>采用病例对照研究对 50 例原发性高血压患者及 50 例健康正常对照进行了 24 h 动态血压监测, 发现高血压伴高 Hcy 组血压变异性高于高血压不伴高 Hcy 组, 提示高 Hcy 可能加重血压变异程度。赫连曼等<sup>[53]</sup>将原发性高血压患者按照 Hcy 水平进行分组 ( $\text{Hcy} < 15 \mu\text{mol/L}$ ,  $15 \mu\text{mol/L} \leq \text{Hcy} < 20 \mu\text{mol/L}$ ,  $\text{Hcy} \geq 20 \mu\text{mol/L}$ ), 结果发现, 随着 Hcy 水平的升高, 3 组患者的 24 h 血压变异 (收缩压与舒张压) 皆升高。张琛涛<sup>[54]</sup>发现, 高血压与血浆 Hcy 对心脑血管疾病的危险性具有协同作用。郑卫峰<sup>[55]</sup>发现, Hcy 与 H 型高血压和老年女性冠心病冠状动脉斑块的易损性有关。

## 2.4 Hcy与动脉粥样硬化

研究证实, Hcy 水平升高与动脉粥样硬化相关, HHcy 能够在体外和体内直接损伤内皮细胞。Hcy 引发血管损伤的可能机制包括内皮损伤、DNA 功能紊乱、平滑肌细胞增殖、氧化应激增加、谷胱甘

肽过氧化物酶的活性降低以及炎症增加<sup>[56]</sup>。

Mirhosseini 等<sup>[57]</sup>开展了一项针对 136 名绝经期妇女的横断面研究 [ 平均年龄 ( $54.9 \pm 4$ ) 岁 ], 结果发现, 绝经期妇女 Hcy 水平升高, 且 Hcy 水平是动脉粥样硬化和心血管疾病的重要危险因素。Gecene 等<sup>[58]</sup>在一项年龄匹配的病例对照研究中发现, MTHFR C677T 基因与 Hcy 水平相关, 其 TT 基因型可能是动脉粥样硬化患者心血管疾病的潜在预后因子。Zhang 等<sup>[59]</sup>研究显示, 升高的 Hcy 水平能够诱导人端粒酶反转录酶基因 (hTERT) DNA 脱甲基化, 并且与 hTERT 的表达下调密切相关, 其表达下调会导致动脉粥样硬化患者白细胞端粒长度 (LTL) 缩短。上述发现可能为解释 Hcy 相关的动脉粥样硬化的表观遗传学机制提供新的见解。樊淑珍等<sup>[60]</sup>发现, Hcy 是心脑血管疾病患者独立的危险因素, 降低 Hcy 可以预防和减少动脉粥样硬化的发生。买尼沙·买买提等<sup>[61]</sup>发现血尿酸及 Hcy 浓度与颈动脉粥样硬化的程度呈正相关。

## 2.5 Hcy与主动脉瘤

Lindqvist 等<sup>[62]</sup>通过测定年龄、性病及吸烟状况匹配的 119 例腹主动脉瘤患者与 36 例对照的 Hcy 水平, 结果发现, Hcy 水平不是腹主动脉瘤的生物标志物。Takagi 等<sup>[63]</sup>进行了一项包括 1 643 例腹主动脉瘤患者及 5 460 例正常对照组的荟萃分析, 发现病例组循环 Hcy 的水平明显高于对照组, 且伴有 HHcy 的患者患腹主动脉瘤的风险是不伴有 HHcy 的患者的 3.1 倍 ( $1.59 \sim 5.92$ ,  $P = 0.0008$ )。Cao 等<sup>[64]</sup>在中国东北地区进行了一项年龄与性别匹配的病例对照研究, 结果发现, 血清中叶酸缺乏及 HHcy 是腹主动脉瘤的危险因素, MTHFR 基因的 TT 基因型可能是腹主动脉瘤的关键遗传危险因素。Cao 等<sup>[65]</sup>通过一项纳入了 7 项研究 (样本量为 6 445) 的荟萃分析发现, Hcy 显著增加了腹主动脉瘤的发病风险, 其 OR 值及 95% 的可信区间为 3.29 ( $1.66 \sim 6.51$ )。Wong 等<sup>[66]</sup>在澳大利亚开展了一项包括 4 248 例年龄 70~88 岁的社区男性居民的横断面研究, 按照 Hcy 的水平进行分组 ( $< 15 \mu\text{mol/L}$  与  $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ ), 结果发现, 升高的 Hcy 与腹主动脉瘤相关, 而且 Hcy 与腹主动脉瘤直径之间存在正相的剂量 - 反应关系。Liu 等<sup>[67]</sup>通过动物实验发现, HHcy 可能部分通过激活外膜成纤维细胞 NADPH 氧化酶 4 而促进腹主动脉瘤的形成。Narayanan 等<sup>[68]</sup>认为甲基化在基质重塑和 Hcy 代谢的基因表达调控方面发挥一定作用, 可能是连接 HHcy 与主动脉瘤的一个桥梁。

## 2.6 Hcy与血管钙化

Yang 等<sup>[69]</sup>发现 Hcy 在诱导动脉粥样硬化的过程中与血管的低甲基化状态密切相关, 且该过程部分被凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1 (LOX-1) 的 DNA 甲基化介导。Arapoglou 等<sup>[70]</sup>发现 Hcy 通过多种机制在血管钙化中起着重要作用。Hcy 在粥样斑中的存在及能够促进骨原细胞分化的能力, 部分解释了 Hcy 与动脉粥样硬化的关系。陈宇等<sup>[71]</sup>首次在人体外血管钙化模型的基础上探讨了 Hcy 对血管钙化的影响, 发现 Hcy 具有促进血管钙化的作用。杨英等<sup>[72]</sup>通过大鼠钙化模型发现, HHcy 可以促进血管的钙化, 其对血管钙化的促进作用可能与脂质过氧化反应增强有关。

## 3 叶酸干预与Hcy及心脑血管疾病的关系

Yang 等<sup>[73]</sup>开展了一项包括 26 项随机对照对照实验。样本量达 58 804 的研究, 结果发现, 补充叶酸对预防脑卒中有一定益处; 但对预防心血管疾病、冠心病及全死因死亡率没有益处。一项包含了 19 项随机对照实验, 样本量达 47 291 的荟萃分析发现, 补充维生素 B 对预防脑卒中有显著的保护作用, 但是没有发现对预防心血管疾病、心肌梗死、冠心病、心血管死亡及全死因死亡率的风险有显著保护作用<sup>[74]</sup>。Eilat-Adar 和 Goldbourt<sup>[75]</sup>进行的一项系统性综述发现, 通过补充叶酸和 B 族维生素来降低 Hcy 不能改善冠心病的患病风险, 提示需要做更多的研究, 以确定男女之间降低冠心病患病风险的不同营养需要。一项包含了 14 项随机对照实验, 样本量达 39 420 的荟萃分析发现, 补充叶酸能够降低 Hcy 的水平, 且在没有进行叶酸强化的地区补充叶酸对脑卒中具有适度的预防作用<sup>[76]</sup>。Towfighi 等<sup>[77]</sup>发现, 老年人在罹患脑卒中之后, 相比于年轻人, 更有可能从 B 族维生素治疗中受益, 提示有必要在老年脑卒中患者中开展降低 Hcy 水平的临床实验, 以减少心脑血管事件的发生。

降低叶酸或 B 族维生素并没有有效降低心血管事件的发病率, 一种可能的解释是, 它们没有逆转由 HHcy 引发的表观遗传学变化, 即使 Hcy 水平降低, HHcy 由于表观遗传学的改变而具有“Hcy 记忆效应”, 能够继续促进心血管疾病的发展; 另外一种可能的解释是, 长期暴露于高 Hcy 水平, 能够对靶器官和基因产生长期的有害影响, 因此, 低估了针对心血管疾病患者的降低 Hcy 治疗措施所带来的益处<sup>[78]</sup>。

## 4 目前存在的主要问题

(1) Hcy 与心脑血管疾病的研究大多数集中在国外, 国内研究依然较少。与美国相比, 我国未进行叶酸食品强化, 人群具有叶酸含量相对偏低和 Hcy 相对偏高的特征, 故揭示的关系及其关联强度与国外相比可能存在差异。(2) Hcy 与冠心病的关系仍然存在一定争议, 大多数研究表明 Hcy 是冠心病的危险因素, 也有部分研究报道 Hcy 与冠心病的发生没有关联。(3) 在高血压患者中, Hcy 对心脑血管疾病的作用可能比正常人群更加强烈, 但在大样本高血压患者中开展 Hcy 与心脑血管疾病关系的前瞻性研究依然不多。(4) 在高血压人群中补充叶酸对心脑血管疾病预防作用的研究依然少见。

## 5 讨论与结语

我国是高血压和脑卒中的高发国家之一, 高血压与高同型半胱氨酸血症显著增加了心脑血管疾病致病风险。H 型高血压是心脑血管疾病的重要危险因素, 控制血压与降 HHcy 的联合治疗原则是防治心脑血管疾病的重要措施, 而目前我国已经开展依那普利叶酸片控制 H 型高血压, 但对于高血压控制及其心脑血管疾病的远程临床效果有待于进一步大规模研究来验证。中国作为发展中国家, 与西方国家相比, 未进行叶酸食品强化, 人群叶酸水平相对较低, 故在中国人群中研究 Hcy 与心脑血管疾病的关系, 并探索补充叶酸降低血浆 Hcy 对心脑血管疾病的预防作用, 显得十分必要。

### [参 考 文 献]

- [1] Yang G, Wang Y, Zeng Y, et al. Rapid health transition in China, 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2013, 381(9882): 1987-2015
- [2] Zhao D, Liu J. The burden of cardiovascular disease and its impact on life expectancy in China. *Eur Heart J*, 2014, 35(38): 2625-6
- [3] Mudd SH, Finkelstein JD, Refsum H, et al. Homocysteine and its disulfide derivatives: a suggested consensus terminology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(7): 1704-6
- [4] Christopher R, Nagaraja D, Shankar SK. Homocysteine and cerebral stroke in developing countries. *Curr Med Chem*, 2007, 14(22): 2393-401
- [5] Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2011, 42(2): 517-84
- [6] Jeon SB, Kang DW, Kim JS, et al. Homocysteine, small-

- vessel disease, and atherosclerosis: an MRI study of 825 stroke patients. *Neurology*, 2014, 83(8): 695-701
- [7] Ashjazadeh N, Fathi M, Shariat A. Evaluation of homocysteine level as a risk factor among patients with ischemic stroke and its subtypes. *Iran J Med Sci*, 2013, 38(3): 233-9
- [8] He Y, Li Y, Chen Y, et al. Homocysteine level and risk of different stroke types: a meta-analysis of prospective observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24(11): 1158-65
- [9] Tu WJ, Zhao SJ, Liu TG, et al. Combination of high-sensitivity C-reactive protein and homocysteine predicts the short-term outcomes of Chinese patients with acute ischemic stroke. *Neurol Res*, 2013, 35(9): 912-21
- [10] Naess H, Nyland H, Idicula T, et al. C-reactive protein and homocysteine predict long-term mortality in young ischemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(8): e435-40
- [11] Wu XQ, Ding J, Ge AY, et al. Acute phase homocysteine related to severity and outcome of atherothrombotic stroke. *Eur J Intern Med*, 2013, 24(4): 362-7
- [12] Zhong C, Lv L, Liu C, et al. High homocysteine and blood pressure related to poor outcome of acute ischemia stroke in chinese population. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107498
- [13] Kwon HM, Lee YS, Bae HJ, et al. Homocysteine as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke. *Stroke*, 2014, 45(3): 871-3
- [14] Hao L, Chen L, Sai X, et al. Synergistic effects of elevated homocysteine level and abnormal blood lipids on the onset of stroke. *Neural Regen Res*, 2013, 8(31): 2923-31
- [15] Banecka-Majkutewicz Z, Sawula W, Kadzinski L, et al. Homocysteine, heat shock proteins, genistein and vitamins in ischemic stroke-pathogenic and therapeutic implications. *Acta Biochim Pol*, 2012, 59(4): 495-9
- [16] Kalani A, Kamat PK, Tyagi SC, et al. Synergy of homocysteine, microRNA, and epigenetics: a novel therapeutic approach for stroke. *Mol Neurobiol*, 2013, 48(1): 157-68
- [17] Akhabue E, Thiboutot J, Cheng JW, et al. New and emerging risk factors for coronary heart disease. *Am J Med Sci*, 2014, 347(2): 151-8
- [18] Peng HY, Man CF, Xu J, et al. Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2015, 16(1): 78-86
- [19] Waškiewicz A, Sygnowska E, Broda G. Homocysteine concentration and the risk of death in the adult Polish population. *Kardiologia Pol*, 2012, 70(9): 897-902
- [20] Gopinath B, Flood VM, Rochtchina E, et al. Serum homocysteine and folate but not vitamin B12 are predictors of CHD mortality in older adults. *Eur J Prev Cardiol*, 2012, 19(6): 1420-9
- [21] Drewes YM, Poortvliet RK, Blom JW, et al. Homocysteine levels and treatment effect in the prospective study of pravastatin in the elderly at risk. *J Am Geriatr Soc*, 2014, 62(2): 213-21
- [22] Esteghamati A, Hafezi-Nejad N, Zandieh A, et al. Homocysteine and metabolic syndrome: from clustering to additional utility in prediction of coronary heart disease. *J Cardiol*, 2014, 64(4): 290-6
- [23] Catena C, Colussi G, Nait F, et al. Elevated homocysteine levels are associated with the metabolic syndrome and cardiovascular events in hypertensive patients. *Am J Hypertens*, 2015, 28(7): 943-50
- [24] Gariglio L, Riviere S, Morales A, et al. Comparison of homocysteinemia and MTHFR 677C>T polymorphism with Framingham Coronary Heart Risk Score. *Arch Cardiol Mex*, 2014, 84(2): 71-8
- [25] Mehlig K, Leander K, de Faire U, et al. The association between plasma homocysteine and coronary heart disease is modified by the MTHFR 677C>T polymorphism. *Heart*, 2013, 99(23): 1761-5
- [26] Naureen A, Munazza B, Shaheen R, et al. Serum homocysteine as a risk factor for coronary heart disease. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2012, 24(1): 59-62
- [27] Chen L, Liu L, Hong K, et al. Three genetic polymorphisms of homocysteine-metabolizing enzymes and risk of coronary heart disease: a meta-analysis based on 23 case-control studies. *DNA Cell Biol*, 2012, 31(2): 238-49
- [28] Ma Y, Li L, Geng XB, et al. Correlation between hyperhomocysteinemia and outcomes of patients with acute myocardial infarction. *Am J Ther*, 2014[Epub ahead of print]
- [29] Li L, Hu BC, Gong SJ, et al. Homocysteine-induced caspase-3 activation by endoplasmic reticulum stress in endothelial progenitor cells from patients with coronary heart disease and healthy donors. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2011, 75(7): 1300-5
- [30] Wang CY, Chen ZW, Zhang T, et al. Elevated plasma homocysteine level is associated with ischemic stroke in Chinese hypertensive patients. *Eur J Intern Med*, 2014, 25(6): 538-44
- [31] Clarke R, Bennett DA, Parish S, et al. Homocysteine and coronary heart disease: meta-analysis of MTHFR case-control studies, avoiding publication bias. *PLoS Med*, 2012, 9(2): e1001177
- [32] Lin T, Liu JC, Chang LY, et al. Association of C-reactive protein and homocysteine with subclinical coronary plaque subtype and stenosis using low-dose MDCT coronary angiography. *Atherosclerosis*, 2010, 212(2): 501-6
- [33] Iglund J, Vollset SE, Nygard OK, et al. Relative importance of risk factors for coronary heart disease--the Hordaland Homocysteine study. *Scand Cardiovasc J*, 2012, 46(6): 316-23
- [34] 刘力生. 中国高血压防治指南2010. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2011, 3(5): 42-93
- [35] 胡大一, 徐希平. 有效控制"H型"高血压——预防卒中的新思路. *中华内科杂志*, 2008, 47(12): 976-77
- [36] Lu H, Lu ZH, Li PG, et al. Elevated homocysteine and hypertension in Xinjiang Province, China. *Ethn Dis*, 2010, 20(1): 7-10
- [37] Yücel K, Bekci TT, Taner A, et al. Homocysteine levels in patients with masked hypertension. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2014, 14(4): 357-62

- [38] Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Martinez-Bordonado J, et al. Relationship between homocysteine levels and hypertension in systemic lupuserythematosus. *Arthritis Care Res: Hoboken*, 2014, 66(10): 1528-35
- [39] Heifetz EM, Birk RZ. MTHFR C677T Polymorphism affects normotensive diastolic blood pressure independently of blood lipids. *Am J Hypertens*, 2015, 28(3): 387-92
- [40] Wen C, Lv JF, Wang L, et al. Association of a methylene tetrahydrofolate reductase C677T polymorphism with several blood chemical levels in a Chinese population. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2015, 19: 24-9
- [41] Catena C, Colussi G, Url-Michitsch M, et al. Subclinical carotid artery disease and plasma homocysteine levels in patients with hypertension. *J Am Soc Hypertens*, 2015, 9(3): 167-75
- [42] Scazzone C, Bono A, Tornese F, et al. Correlation between low folate levels and hyperhomocysteinemia, but not with vitamin B12 in hypertensive patients. *Ann Clin Lab Sci*, 2014, 44(3): 286-90
- [43] Kaur R, Das R, Ahluwalia J, et al. Genetic polymorphisms, biochemical factors, and conventional risk factors in young and elderly North Indian patients with acute myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2014[Epub ahead of print]
- [44] Keskek SO, Cinar Y, Kirim S, et al. High renal resistive index in hypertensive patients is also associated with serum homocysteine level. *Clin Exp Nephrol*, 2014[Epub ahead of print]
- [45] Baszczuk A, Musialik K, Kopczynski J, et al. Hyperhomocysteinemia, lipid and lipoprotein disturbances in patients with primary hypertension. *Adv Med Sci*, 2014, 59(1): 68-73
- [46] Zhang Y, Wang H, Sun HW, et al. Correlation between cystathionine beta-synthase T883C genetic polymorphism and primary hypertension. *Exp Ther Med*, 2014, 8(3): 713-8
- [47] Liu J, Xu Y, Zhang H, et al. Coronary flow velocity reserve is impaired in hypertensive patients with hyperhomocysteinemia. *J Hum Hypertens*, 2014, 28(12): 743-7
- [48] Visser S, Hermes W, Ket JC, et al. Systematic review and metaanalysis on nonclassic cardiovascular biomarkers after hypertensive pregnancy disorders. *Am J Obstet Gynecol*, 2014, 211(4): 373.e1-9
- [49] Talikoti P, Bobby Z, Hamide A. Hyperhomocysteinemia, insulin resistance and high HS-CRP levels in prehypertension. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(8): CC07-09
- [50] Wang X, Ye P, Cao R, et al. The association of homocysteine with metabolic syndrome in a community-dwelling population: homocysteine might be concomitant with metabolic syndrome. *PLoS One*, 2014, 9(11): e113148
- [51] Wang Y, Chen S, Yao T, et al. Homocysteine as a risk factor for hypertension: a 2-year follow-up study. *PLoS One*, 2014, 9(10): e108223
- [52] 陈利红. 原发性高血压患者同型半胱氨酸与血压变异性的相关性研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2014
- [53] 赫连曼, 王浩, 赵海鹰, 等. 原发性高血压患者血同型半胱氨酸与24小时血压变异性的关系. *临床荟萃*, 2015, 30(2): 185-7
- [54] 张琛涛. HCY与冠心病、高血压病的相关性研究[D]. 桂林医学院, 2013
- [55] 郑卫峰. H型高血压与老年女性冠心病的关系研究[D]. 郑州大学, 2013
- [56] Pushpakumar S, Kundu S, Sen U. Endothelial dysfunction: the link between homocysteine and hydrogen sulfide. *Curr Med Chem*, 2014, 21(32): 3662-72
- [57] Mirhosseini SJ, Forouzannia SK, Mirhosseini SA, et al. Intra-operative grading of coronary artery atherosclerosis associated with homocysteine levels in postmenopausal women undergoing elective off-pump CABG surgery. *Niger Med J*, 2012, 53(4): 192-5
- [58] Gecene M, Tuncay F, Borman P, et al. Atherosclerosis in male patients with ankylosing spondylitis: the relation with methylenetetrahydrofolate reductase (C677T) gene polymorphism and plasma homocysteine levels. *Rheumatol Int*, 2013, 33(6): 1519-24
- [59] Zhang D, Wen X, Wu W, et al. Homocysteine-related hTERT DNA demethylation contributes to shortened leukocytelomere length in atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 2013, 231(1): 173-9
- [60] 樊淑珍, 刘如, 王美英, 等. 血清同型半胱氨酸与心脑血管疾病的相关性分析. *内蒙古医科大学学报*, 2014, 36(5): 428-31
- [61] 买尼沙·买买提, 玛丽亚, 帕提曼·买买提, 等. 维吾尔族高血压患者尿酸、同型半胱氨酸水平与颈动脉粥样硬化程度的相关性研究. *中国医药指南*, 2013, 11(25): 489-90
- [62] Lindqvist M, Hellstrom A, Henriksson AE. Abdominal aortic aneurysm and the association with serum levels of homocysteine, vitamins B6, B12 and folate. *Am J Cardiovasc Dis*, 2012, 2(4): 318-22
- [63] Takagi H, Umamoto T. A meta-analysis of circulating homocysteine levels in subjects with versus without abdominal aortic aneurysm. *Int Angiol*, 2014[Epub ahead of print]
- [64] Cao H, Hu X, Zhang Q, et al. Hyperhomocysteinemia, low folate concentrations and MTHFR C677T mutation in abdominal aortic aneurysm. *Vasa*, 2014, 43(3): 181-8
- [65] Cao H, Hu X, Zhang Q, et al. Homocysteine level and risk of abdominal aortic aneurysm: a meta-analysis. *PLoS One*, 2014, 9(1): e85831
- [66] Wong YY, Gollidge J, Flicker L, et al. Plasma total homocysteine is associated with abdominal aortic aneurysm and aortic diameter in older men. *J Vasc Surg*, 2013, 58(2): 364-70
- [67] Liu Z, Luo H, Zhang L, et al. Hyperhomocysteinemia exaggerates adventitial inflammation and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm in mice. *Circ Res*, 2012, 111(10): 1261-73
- [68] Narayanan N, Tyagi N, Shah A, et al. Hyperhomocysteinemia during aortic aneurysm, a plausible role of epigenetics. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 2013,

- 5(1): 32-42
- [69] Yang XL, Tian J, Liang Y, et al. Homocysteine induces blood vessel global hypomethylation mediated by LOX-1. *Genet Mol Res*, 2014, 13(2): 3787-99
- [70] Arapoglou V, Kondi-Pafiti A, Rizos D, et al. The influence of total plasma homocysteine and traditional atherosclerotic riskfactors on degree of abdominal aortic aneurysm tissue inflammation. *Vasc Endovascular Surg*, 2009, 43(5): 473-79
- [71] 陈宇, 王士雯, 王宇枚, 等. 同型半胱氨酸对血管钙化的促进作用. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(2): 128-31
- [72] 杨英, 于芳, 李菊香, 等. 高同型半胱氨酸血症促进大鼠血管钙化. *中国应用生理学杂志*, 2004, 20(4): 333-6
- [73] Yang HT, Lee M, Hong KS, et al. Efficacy of folic acid supplementation in cardiovascular disease prevention: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(8): 745-54
- [74] Huang T, Chen Y, Yang B, et al. Meta-analysis of B vitamin supplementation on plasma homocysteine, cardiovascular and all-cause mortality. *Clin Nutr*, 2012, 31(4): 448-54
- [75] Eilat-Adar S, Goldbourt U. Nutritional recommendations for preventing coronary heart disease in women:evidence concerning whole foods and supplements. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2010, 20(6): 459-66
- [76] Zeng R, Xu CH, Xu YN, et al. The effect of folate fortification on folic acid-based homocysteine-lowering intervention and stroke risk: a meta-analysis. *Public Health Nutr*, 2015, 18(8): 1514-21
- [77] Towfighi A, Arshi B, Markovic D, et al. Homocysteine-lowering therapy and risk of recurrent stroke, myocardial infarction and death: the impact of age in the VISP trial. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 37(4): 263-7
- [78] Krishna SM, Dear A, Craig JM, et al. The potential role of homocysteine mediated DNA methylation and associate-depigenetic changes in abdominal aortic aneurysm formation. *Atherosclerosis*, 2013, 228(2): 295-305