

# 同型半胱氨酸可能引起脑出血的发病机制

杨星星<sup>1</sup>, 鲍海咏<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院急诊ICU, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月28日; 录用日期: 2023年5月21日; 发布日期: 2023年5月29日

## 摘要

氨酸作为脑出血中的重要危险因素,其高低与蛛网膜下腔出血的发病率、死亡率及临床康复密切相关,在发病原因各异的蛛网膜下腔出血中各有差异,致病机制主要涉及血管内皮损伤、平滑肌细胞增生、凝血及脂肪代谢异常等多个方面。同型半胱氨酸水平受基因型及代谢、年龄、性别、药物等多种因素影响,补充B族维生素及叶酸能显著降低同型半胱氨酸水平,降低高危人群的同型半胱氨酸水平对脑血管病的二级预防具有重要意义。本文针对同型半胱氨酸水平与蛛网膜下腔出血相关性,在脑出血的发病机制中的作用方面进行综述,旨在为脑出血临床预防及治疗提供参考。

## 关键词

同型半胱氨酸, 内皮细胞, 氧化应激, 血栓, 平滑肌, 脑出血

# Possible Pathogenesis of Cerebral Hemorrhage Caused by Homocysteine

Xingxing Yang<sup>1</sup>, Haiyong Bao<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduated School, Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Emergency ICU, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 28<sup>th</sup>, 2023; accepted: May 21<sup>st</sup>, 2023; published: May 29<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Homocysteine, an important risk factor in cerebral hemorrhage, is closely related to morbidity, mortality and clinical recovery of subarachnoid hemorrhage, and varies among different causes of subarachnoid hemorrhage. Its pathogenesis mainly involves vascular endothelial injury, smooth muscle cell proliferation, coagulation and abnormal fat metabolism. Homocysteine levels are in-

\*通讯作者。

fluenced by genotype and metabolism, age, gender, and medications, etc. Supplementation with B vitamins and folic acid can significantly reduce homocysteine levels, and reducing homocysteine levels in high-risk groups is important for secondary prevention of cerebrovascular disease. This paper reviews the correlation between homocysteine levels and subarachnoid hemorrhage and its role in the pathogenesis of cerebral hemorrhage, with the aim of providing a reference for clinical prevention and treatment of cerebral hemorrhage.

## Keywords

Homocysteine, Endothelial Cells, Oxidative Stress, Blood Clots, Smooth Muscle, Cerebral Hemorrhage

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

## 1. 前言

相关研究表明, 血液中同型半胱氨酸(Hcy)的水平与脑出血所致脑血管痉挛成正相关[1], 是动脉硬化斑块形成的重要因素, 与动脉粥样硬化的发生和发展密切相关。作为心脑血管疾病的独立危险因素, 同型半胱氨酸已受到广泛重视。因此早期控制其血液浓度, 有助于延迟动脉粥样硬化的形成与发展, 减少心脑血管不良事件的发生。脑卒中又称“中风”、“脑血管意外”。是一种急性脑血管病, 是由于脑血管突然破裂或因血管阻塞导致血液不能流入大脑而引起脑组织损伤的一组疾病, 包括出血性和缺血性卒中。调查显示, 城乡合计脑卒中已成为我国第一位死亡原因, 也是中国成年人残疾的首要原因。脑卒中中具有发病率高、死亡率高和致残率高的特点。大多数脑卒中幸存者不能独立存活[2], 并且有严重的神经后遗症。脑内出血是中风的第二大常见亚型, 也是一种通常导致严重残疾或死亡的危重疾病。脑内出血在亚洲人、高龄人群、男性以及中低收入国家更为常见。脑出血病死率很高(1个月时为40%, 1年时为54%), 只有12%至39%的幸存者能够获得长期的功能独立。脑出血是常见的卒中亚型, 在发展中国家的病死率 > 66.7%, 我国每年发病人数在10万左右, 且急性期病死率达30%~40%。有相关研究指出2019年出血性脑卒中占有所有发病中风的27.9% (3410万[2.97~3.91])。从1990年到2019年, 尽管年龄标准化率大幅下降, 特别是70岁以上人群, 但每年因中风引起的卒中和死亡人数大幅增加。年龄标准化卒中相关死亡率和DALY发病率最高的是世界银行低收入群体。汤伟等通过江西省卫生健康委员会信息中心疾病诊断相关分组管理系统, 获取江西省2015~2019年出院主诊断为出血性脑卒中的患者信息, 对其流行特征及住院费用进行分析, 其中脑出血115,254例(89.49%)。2015~2019年江西省出血性脑卒中患者总住院率由64.36/10万升高至86.05/10万, 呈上升趋势( $\chi^2$ 趋势 = 1144.969,  $P < 0.001$ ); 脑出血总住院率由58.96/10万升高至75.22/10万, 呈上升趋势( $\chi^2$ 趋势 = 727.089,  $P < 0.001$ )。住院费用负担仍较重, 预防并发症、降低药费可能有助于减轻出血性脑卒中患者的经济负担。本文就同型半胱氨酸的生理机制及代谢影响、同型半胱氨酸促进动脉粥样硬化形成的机制, 同型半胱氨酸与脑出血的关系以及可能引起其发生的机制如下综述。

## 2. 同型半胱氨酸的生理生化相关机制及代谢

### 2.1. 同型半胱氨酸的化学性质

同型半胱氨酸又称高半胱氨酸或者同半胱氨酸。高半胱氨酸的额外亚甲基使硫醇基更接近羟基, 自

身脱水缩合生成同型半胱氨酸硫内酯。当氨基酸适当与它相邻形成一个肽键就会产生这种反应。

## 2.2. 同型半胱氨酸的生化代谢

同型半胱氨酸是一种含巯基的非必需氨基酸, 体内无法合成, 主要来源于饮食中获取到的蛋氨酸, 是蛋氨酸的中间代谢产物, 同时也是半胱氨酸的代谢产物, 其自身本来就不参与蛋白质合成。同型半胱氨酸在人体体内重要的代谢分解有以下几种: 首先, 大约一半左右的蛋氨酸与四氢叶酸被同型半胱氨酸与甲基四氢叶酸通过蛋氨酸合成酶功能下产生; 再次, 估计一半左右胱硫醚被同型半胱氨酸转硫基过程生成; 最后, 剩余同型半胱氨酸则生成同型丝氨酸。国内外研究表明, 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)、蛋氨酸合成酶还原酶(MTRR)基因突变可导致同型半胱氨酸在血液中升高[3]。蛋氨酸合成受限也可致同型半胱氨酸在血液中升高, 并导致相关疾病[4]。

## 3. 同型半胱氨酸可能导致脑出血疾病的发病机制

### 3.1. 血管内皮细胞的破坏

同型半胱氨酸(Homocysteine)的升高对内皮细胞的损伤: 多项研究证明同型半胱氨酸的主要代谢产物是同型半胱氨酸硫内酯(Homocysteine thiolactone), Hcy 的主要致病作用是通过 HTL 反应, HTL 增多可以导致内质网应激(Endoplasmic reticulum stress)被诱导产生, 造成内皮细胞凋亡[5]。内皮的损伤导致血管损伤, 进一步可能导致脑血管疾病。同型半胱氨酸的升高同样可以导致与之对应的内皮一氧化氮合酶基因的表达受到抑制。这也是可能引起内皮损失的原因之一。有研究表明微小 RNA-221 在高同型半胱氨酸的表达会增加, 从而加重冠状动脉血管内皮的损伤, 而细胞周期蛋白 D1 可能是其分子机制。这为脑血管事件也提供了思路[6]。最近的研究表明 DNA 损伤诱导的长链非编码 RNA 能够使同型半胱氨酸诱导的内皮细胞凋亡[7]。当下有文献表明同型半胱氨酸损害内皮和血管可能通过颗粒蛋白前体和受体酪氨酸激酶型 A2 通路。这为我们治疗同型半胱氨酸引起的疾病又提供了新思路[8]。有研究表明, 同型半胱氨酸通过抑制 B 型钙激活钾通道  $\beta 1$  的表达, 从而进一步减少 B 型钙激活钾通道, 最后使得人内乳动脉扩张受限[9]。

### 3.2. 同型半胱氨酸与氧化应激

氧化应激(OS)是指体内氧化与抗氧化作用失衡的一种状态, 假设抗氧化处于劣势, 就可以使炎症细胞列如中性粒细胞增多, 蛋白酶的产生加强, 则会有许多氧化过程中间的产物生成。自由基在人体内产生的一种不良影响是氧化应激, 而且是一个很重要的因素, 这个因素被认为可以导致衰老与疾病。有研究表明: 高浓度的同型半胱氨酸可以在一定程度上提高 SORBS1J 基因甲基化水平来进一步加重人脐静脉内皮细胞的氧化应激, 这也为脑血管疾病事件的发生提供了一个新方向[10]。最新研究表明同型半胱氨酸可能通过铁代谢 Akt 通路介导人脐静脉内皮细胞对氧化应激损害的抵抗力下降[11]。最新的动物研究表明, 在敲除同型半胱氨酸诱导的内质网蛋白可以降低动物的肝脏与体重的比值, 也降低了血脂在血液中的水平, 使高脂饮食的动物肝细胞凋亡和内质网应激下降, 对临床医生的有提示作用[12]。

### 3.3. 同型半胱氨酸与血栓形成

同型半胱氨酸的升高可以导致血栓的形成, 胱硫醚  $\beta$ -合酶是同型半胱氨酸在体内分解代谢的酶之一, 胱硫醚  $\beta$ -合酶它的缺乏可以导致血栓的生成, 这与同型半胱氨酸的升高有很大的关系, 相关研究表明同型半胱氨酸的升高可以使血小板的活性和内皮功能改变, 高同型半胱氨酸血症可使血小板存活时间下降而其黏附的能力增强, 还伴有 TXA2 的升高, 其机理可能与内皮抗凝功能的损伤和氧化状态增高有关。

### 3.4. 同型半胱氨酸与血管平滑肌、脂质

动脉粥样硬化的显著特征之一就是平滑肌的增多, 相关研究表明同型半胱氨酸的升高可以促进血管平滑肌的增生。同型半胱氨酸硫内酯是同型半胱氨酸的代谢物, 与同型半胱氨酸成正相关。同型半胱氨酸硫内酯的酞键具有很高能量, 它在生理温度及一定的酸碱条件下极易与赖氨酸发生反应, 使蛋白质同型半胱氨酸化。同型半胱氨酸化后的低密度脂蛋白很容易被巨噬细胞直接或间接识别吞噬, 血管表面的同型半胱氨酸化蛋白质则会吸引其抗体, 聚集于血管上形成抗原抗体复合物, 被巨噬细胞识别吞噬后损伤, 造成血管损伤。随着低密度脂蛋白聚集于损伤部位还有本身血管的损伤, 进而加重血管粥样物质的形成。在巨噬细胞中, 同型半胱氨酸可以促进前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 9 (PCSK9) 的表达, 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 9 在脂质代谢中有重要作用, 最近研究表明 SBC-115076 可以抑制前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 9, 以增加 ATP 结合盒转运蛋白 A1 和 G1 表达来降低脂质积累。SBC-115076 可显著降低同型半胱氨酸水平和体内脂质[13]。n-3 多不饱和脂肪酸可以通过抑制同型半胱氨酸诱导的脂质沉积, 而改善脂肪肝的发展[14]。

### 3.5. 同型半胱氨酸与炎症

很多研究表明同型半胱氨酸的升高也会导致炎症反应的加强, 巨噬细胞是介导的免疫反应的关键一环, 不但促进同型半胱氨酸在炎症反应中的作用, 也是其他免疫炎症共同引起疾病的途径。最新研究表明同型半胱氨酸可以通过使 MDA-5 重组腺病毒启动子区低甲基化而引起巨噬细胞的炎症反应[15]。近期的实验证明高同型半胱氨酸抑制 miR-195-3p 的表达, 从而进一步使得增加 IL-31 的表达, 这就极大地促使巨噬细胞促炎因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的分泌并加速动脉粥样硬化。这项研究明显地解释了一项新机制, 即 miR-195-3p 的转录和表观遗传调控通过靶向 IL-31 抑制巨噬细胞炎症, 这为同型半胱氨酸诱导的心血管疾病提供了候选诊断标志物和新的治疗靶点[16]。同型半胱氨酸可以通过赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 1A, 提高 SNF5 的表达, 最后使得巨噬细胞中 H3K4me1 修饰和白细胞介素 1 $\beta$  的水平进一步得到提升, 从而促使动脉硬化形成, 这为人们预防高同型半胱氨酸引起的炎症反应与疾病提高了参考[17]。

### 参考文献

- [1] 薛智, 等. 蛛网膜下腔出血致脑血管痉挛患者血清同型半胱氨酸水平变化特点[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(14): 113-114.
- [2] Levine, D.A., Galecki, A.T., Langa, K.M., *et al.* (2015) Trajectory of Cognitive Decline after Incident Stroke. *JAMA*, **314**, 41-51. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.6968>
- [3] 许小伟, 谢海洋, 秦延昆, 邵祥忠, 曹建. MTHFR MTRR 基因多态性及血同型半胱氨酸水平与动脉粥样硬化性脑梗死的相关性[J]. 安徽医学, 2021, 42(7): 812-815.
- [4] Reddy, V.S., Trinath, J. and Reddy, G.B. (2019) Implication of Homocysteine in Protein Quality Control Processes. *Biochimie*, **165**, 19-31. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.06.017>
- [5] 孟天娇, 韩磊, 姚尚争, 刘影, 孙文萍. 同型半胱氨酸硫内酯诱导半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 12 途径对内皮细胞凋亡的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(12): 1314-1317.
- [6] 廖磊, 周贺民, 任松涛, 郭越. miR-221 通过细胞周期蛋白 D1 介导同型半胱氨酸诱导人冠状动脉内皮细胞损伤[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(5): 389-394.
- [7] 刘圆, 等. lncRNA DINO 在同型半胱氨酸致内皮细胞凋亡中的作用[J]. 宁夏医科大学学报, 2021, 43(4): 333-338.
- [8] Tian, D., Qin, Q., Li, M., Li, X., Xu, Q. and Lv, Q. (2021) Homocysteine Impairs Endothelial Cell Barrier Function and Angiogenic Potential via the Progranulin/EphA2 Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article ID: 614760. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.614760>
- [9] Sun, W.T., Xue, H.M., Hou, H.T., *et al.* (2021) Homocysteine Alters Vasoreactivity of Human Internal Mammary Ar-

- tery by Affecting the KCa Channel Family. *Annals of Translational Medicine*, **9**, 625. <https://doi.org/10.21037/atm-20-6821>
- [10] 梁雅茹, 陈培松, 李齐光. SORBS1 基因甲基化在 Hcy 诱导人脐静脉内皮细胞氧化应激中的作用[J]. 甘肃医药, 2020, 39(2): 97-101+105.
- [11] Borkowska, A., Ziolkowski, W., Kaczor, K., *et al.* (2021) Homocysteine-Induced Decrease in HUVEC Cells' Resistance to Oxidative Stress Is Mediated by Akt-Dependent Changes in Iron Metabolism. *European Journal of Nutrition*, **60**, 1619-1631. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02360-8>
- [12] Lei, Z.X., Wang, J.J., Li, K. and Liu, P. (2021) Herp Knockout Protects against Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Mice on a High Fat Diet. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **37**, 487-496. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12349>
- [13] Jin, P., Gao, D., Cong, G., Yan, R. and Jia, S. (2021) Role of PCSK9 in Homocysteine-Accelerated Lipid Accumulation in Macrophages and Atherosclerosis in ApoE<sup>-/-</sup> Mice. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article ID: 746989. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.746989>
- [14] 宋浩, 段进杰, 李侃, 姚柳, 朱毅. n-3 多不饱和脂肪酸通过增加肝脏脂氧素 A<sub>5</sub> 含量改善高同型半胱氨酸血症引起的肝脏脂肪变性[J]. 生理学报, 2021, 73(4): 551-558.
- [15] 陈勇, 等. MDA-5 DNA 甲基化在同型半胱氨酸致巨噬细胞炎症中的作用研究[J]. 现代预防医学, 2021, 48(16): 3024-3028.
- [16] Xiong, J., Ma, F., Ding, N., *et al.* (2021) miR-195-3p Alleviates Homocysteine-Mediated Atherosclerosis by Targeting IL-31 through Its Epigenetics Modifications. *Aging Cell*, **20**, e13485. <https://doi.org/10.1111/accel.13485>
- [17] Xie, L., Ding, N., Zhang, H., *et al.* (2021) SNF5 Promotes IL-1 $\beta$  Expression via H3K4me1 in Atherosclerosis Induced by Homocysteine. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **135**, Article ID: 105974. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2021.105974>