

## 同型半胱氨酸与心房颤动的研究进展

朱林 洪梅

(南京医科大学第二附属医院心内科, 江苏 南京 210011)

**【摘要】**心房颤动是临床上较常见的一种心律失常,其发生机制尚未完全阐明。同型半胱氨酸是心脑血管疾病的独立危险因素,其水平与心脑血管事件的风险呈明显正相关。近年来研究认为同型半胱氨酸在心房颤动的发生、发展、预后及其复发中起着重要作用。现就同型半胱氨酸与心房颤动的相关性做一综述。

**【关键词】**同型半胱氨酸;心房颤动;心血管疾病

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.008

## Homocysteine and Atrial Fibrillation

ZHU Lin, HONG Mei

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu, China)

**【Abstract】** Atrial fibrillation is one of the most common arrhythmias in clinical practice, however, its mechanism has not been yet fully understood. Homocysteine is an independent risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases and its level is positively correlated with the risk of cardiovascular and cerebrovascular events. Recent studies have shown that homocysteine plays an important role in the occurrence, development, prognosis and recurrence of atrial fibrillation. This article reviews the association between homocysteine and atrial fibrillation.

**【Key words】** Homocysteine; Atrial fibrillation; Cardiovascular disease

心房颤动是临床最常见的持续性心律失常,已成为全球新出现的社会经济负担<sup>[1]</sup>。心房颤动以心房快速无序的收缩为特征,使心室率(律)紊乱、心功能受损且增加心房附壁血栓形成可能,严重影响患者生活质量,并可引起缺血性脑卒中、体循环动脉栓塞、心力衰竭、心肌梗死、认知功能障碍及痴呆等并发症,是全球心血管疾病领域的又一严峻挑战<sup>[2]</sup>。心房颤动发生、发展和维持的机制尚未完全阐明,心房电重构与结构重构是其关键病理生理学机制<sup>[3]</sup>。有研究表明同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)参与心房颤动时心房重构的发生<sup>[4]</sup>。近年来,越来越多的研究充分证明了 Hcy 参与心房颤动的发生、发展、预后及复发。现就 Hcy 与心房颤动的发生、发展、预后及复发做一综述。

### 1 Hcy 简介

Hcy 是一种含硫基氨基酸,是甲硫氨酸和半胱氨酸代谢的中间产物,在体内主要通过再甲基化途径和转硫化途径代谢<sup>[5]</sup>。生理状态下,体内 Hcy 水平维持在 5~10  $\mu\text{mol/L}$ ,遗传、药物、疾病和生活习惯等影响 Hcy 代谢导致 Hcy 水平异常升高,超过正常水平,称为高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)<sup>[6]</sup>。研究发现 HHcy 具有多种危害,主要包括损伤血管内皮细胞,刺激血管平滑肌细胞增殖,参与动脉粥样硬化进展;促进血小板聚集,增强凝血功能,诱导血栓形成;氧化修饰低密度脂蛋白,降低高密度脂蛋白水平,引起血脂代谢异常;干扰 DNA 甲基化过程,异常调控基因表达;促进炎性细胞因子表达,参与炎症反应等<sup>[7-9]</sup>,因此 HHcy 与冠心病、缺

基金项目:江苏省卫生计生委面上项目(H201611)

通讯作者:洪梅, E-mail: meihong@njmu.edu.cn

血性脑血管疾病、阿尔茨海默病、周围血管疾病、糖尿病等密切相关,其中与心脑血管疾病相关性的研究最广泛<sup>[6]</sup>。近年来,越来越多的证据表明,Hcy 在心房颤动患者血栓栓塞事件和心律转归上起到重要作用,扩展了其在心脑血管疾病中的作用。

## 2 Hcy 与心房颤动的相关性

### 2.1 Hcy 与心房颤动的发生发展

近年来多项研究表明 Hcy 水平升高是心房颤动发生、维持和复发的独立危险因素,Shimano 等<sup>[10]</sup>首次发现 Hcy 水平与持续性心房颤动有关。Shi 等<sup>[11]</sup>关于影响中国老年高血压患者心房颤动与动脉硬化关系的危险因素的研究发现,与阵发性心房颤动相比,持续性心房颤动患者的 Hcy 水平较高 $[(16.7 \pm 6.36) \mu\text{mol/L}$  vs  $(20.8 \pm 4.79) \mu\text{mol/L}$ ,  $P < 0.05]$ 。此研究还发现持续性心房颤动患者左房内径高于阵发性心房颤动患者,而左房内径越大,越有助于多发子波折返,造成心房颤动的维持和复发,与之前 Shimano 等<sup>[10]</sup>研究结果一致,提示心房颤动的发生与 Hcy 存在相关性。Kubota 等<sup>[12]</sup>对 ARIC 和 MESA 队列研究分析,随访共发现 436 例心房颤动患者,调整年龄、性别和种族后显示,ARIC 和 MESA 队列研究患者血浆 Hcy 浓度与心房颤动发病率之间存在剂量反应关系,且进一步调整其他心房颤动危险因素后并未改变其相关性;两项研究的荟萃分析显示,Hcy 与心房颤动之间存在显著相关性( $HR$  1.27, 95%  $CI$  1.01 ~ 1.61)。国内外研究均显示心房颤动患者 Hcy 水平较无心房颤动患者高,提示 Hcy 与心房颤动的发生和发展密切相关。

### 2.2 Hcy 与心房颤动的预后

血清 Hcy 水平升高不仅是心房颤动发生的独立危险因素,其还与心房颤动相关卒中、心力衰竭、左房血栓形成及猝死等并发症密切相关,Hcy 水平越高,其远期生存率越低。林育辉等<sup>[13]</sup>以 85 例慢性心力衰竭合并持续性心房颤动患者为研究对象,研究显示,心房颤动患者 Hcy 水平高于对照组,且随着 NAYA 心功能分级的增加,Hcy 水平逐步增高,差异具有统计学意义,提示 Hcy 不仅参与心房颤动的发生和维持,同时也参与了心力衰竭的发展过程。众所周知, $CHA_2DS_2$ -VASc 评分是心房颤动管理指南推荐用来评价心房颤动并发脑卒中风险的标准,而左房/左心耳(LA/LAA)是心房颤动患者血栓发生的根源部位,Yao 等<sup>[14]</sup>证实血 Hcy 水平与  $CHA_2DS_2$ -VASc 积分呈明显的正相关。后续研究纳入评分 0 ~ 1 分的 888 例非瓣膜性心房颤

动患者,所有患者均行经胸超声心动图、经食管超声心动图检查和血 Hcy 检测。研究结果显示,与无血栓形成组相比,LA/LAA 血栓形成组的 Hcy 水平显著升高 $[(16.5 \pm 4.8) \mu\text{mol/L}$  vs  $(13.4 \pm 4.1) \mu\text{mol/L}$ ,  $P = 0.009]$ ;多因素分析显示,Hcy 水平升高是左心房血栓形成的独立危险因素( $OR$  1.048, 95%  $CI$  1.007 ~ 1.090),其曲线下面积(AUC)为 0.722(95%  $CI$  0.662 ~ 0.781,  $P < 0.001$ ),具有显著的预测价值;其中 Hcy 浓度的最佳分界值为  $13.5 \mu\text{mol/L}$ (灵敏度 67%,特异度 65%), $Hcy \geq 13.5 \mu\text{mol/L}$  患者的 LA/LAA 血栓发生率高于  $Hcy < 13.5 \mu\text{mol/L}$  患者(6.1% vs 2.1%,  $P < 0.001$ );在  $CHA_2DS_2$ -VASc 评分为 0 和 1 的患者中,Hcy 升高显著增加了 LA/LAA 血栓的风险( $OR$  11.789, 95%  $CI$  1.437 ~ 96.746,  $P < 0.022$ ;  $OR$  2.256, 95%  $CI$  1.007 ~ 5.155,  $P < 0.048$ )。与之前 Ay 等<sup>[15]</sup>研究结果一致,提示高 Hcy 水平是心房颤动患者心脑血管事件发生的危险因素。

### 2.3 Hcy 与心房颤动的复发

恢复和维持窦性心律是心房颤动治疗中不可或缺的一部分,治疗后房性快速性心律失常的复发仍然是主要的临床问题。Shimano 等<sup>[10]</sup>除了发现 Hcy 水平与持续性心房颤动有关,还在  $(2.1 \pm 1.5)$  年随访期间,观察到 Hcy 与导管消融术后心房颤动复发无关,但与消融后的心血管事件相关,如心肌梗死、缺血性卒中等。而 Naji 等<sup>[16]</sup>对 87 例成功电复律的心房颤动患者 18 个月随访发现,电复律后心房颤动的复发率与 Hcy 水平呈正相关,其中血浆 Hcy 水平  $> 14.4 \mu\text{mol/L}$  者,18 个月后复发率明显增加,与 Shimano 研究结果相反。受上述研究启发,Yao 等<sup>[17]</sup>进行关于 Hcy 预测持续性心房颤动射频消融术后早期复发的研究中,纳入 257 例持续性心房颤动并射频消融成功的患者,在 3 个月的随访中,75 例(29.2%)患者复发。与无复发患者相比,早期复发患者血浆 Hcy 水平较高 $[(15.1 \pm 4.1) \mu\text{mol/L}$  vs  $(12.4 \pm 3.7) \mu\text{mol/L}$ ,  $P < 0.001]$ 。多因素分析显示,Hcy 与早期复发显著相关( $OR$  1.188, 95%  $CI$  1.097 ~ 1.286,  $P < 0.001$ ),Hcy 预测价值的 AUC 值为 0.688(95%  $CI$  0.623 ~ 0.753,  $P < 0.001$ ),Hcy 浓度的最佳分界值为  $14 \mu\text{mol/L}$ (灵敏度 69%,特异度 59%)。与 Hcy 浓度  $\geq 14 \mu\text{mol/L}$  的患者早期复发率比 Hcy 浓度  $< 14 \mu\text{mol/L}$  者高(41% vs 22%,  $P = 0.006$ )。提示在持续性心房颤动患者中,导管消融后血浆 Hcy 水平与心房颤动的早期复发密切相关。Nasso 等<sup>[18]</sup>发现,经外科消融的非瓣膜性心房颤动患者,高 Hcy 水平的患者更易发生心房颤动复发,临界值为  $16 \mu\text{mol/L}$ ,可作为心

房颤复发的阳性预测 ( $AUC = 0.807$ )。国内外研究均显示心房颤动患者 Hcy 水平与心房颤动复发显著相关,提示 Hcy 参与心房颤动的复发。

### 3 Hcy 与心房颤动的机制研究

#### 3.1 Hcy 诱导心房肌细胞离子通道电重构

Hcy 促进心房颤动发生和发展可能与 Hcy 水平升高导致心房电重构有关。Zou 等<sup>[19]</sup>研究发现 HHcy 能显著增加电压门控钠电流,并在电压门控钠电流的激活电压曲线上产生超极化偏移。Law 等<sup>[20]</sup>研究发现,高浓度的 Hcy 可下调超速激活延迟整流钾电流和瞬时外向钾电流,并上调人心房肌细胞内向整流钾电流,而钾离子电流是心房复极的重要离子流,发生改变导致复极除极失衡,进而电传导异常导致心房颤动。韩璐等<sup>[21]</sup>发现 HHcy 可诱导乳鼠心房肌细胞钙超载,其机制可能为 HHcy 使机体处于高氧化应激状态,通过上调钠通道蛋白激活晚钠通道,并磷酸化钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II  $\delta$ ,然后进一步反向刺激钠通道蛋白,协同介导心肌细胞内游离钙离子浓度上升,诱发钙超载,从而为心房颤动重构的发生和维持奠定基础。综上所述,Hcy 升高可引起心房肌细胞离子通道电重构,包括钠电流增加、内向整流钾电流增加、超高速钾电流减少、瞬时外向钾电流减少和钙超载,显示出高 Hcy 促心律失常作用。

#### 3.2 Hcy 参与氧化应激和炎症反应

随着心房颤动发生机制的深化研究,氧化应激和炎症反应会诱导心房重构,参与心房颤动的发生和维持<sup>[3]</sup>。Hcy 结构中所含的巯基可参与机体内重要的氧化还原反应并引起氧化应激,Hcy 通过线粒体损伤电子传递链组分漏出和蛋白激酶受体样内质网激酶途径的激活,诱导内皮细胞凋亡和核因子  $\kappa B$  的磷酸化,产生大量活性氮和活性氧自由基,导致内皮细胞损伤和内皮功能障碍,同时通过激活 NADPH 氧化酶,引起脂质过氧化和细胞内钙超载,参与心房电重构和结构重构,导致触发和折返性心律失常发生<sup>[7,22]</sup>。同时,Hcy 导致氧化应激可促进白介素-1 $\beta$ 、白介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、单核细胞趋化蛋白-1 和 CD-40 等炎症细胞因子的表达,引起级联式炎症反应,影响心房颤动发生发展过程<sup>[7,23-24]</sup>。

#### 3.3 Hcy 诱导心房结构重构

心房间质纤维化是心房结构重构的突出表现,可导致心房内电活动不均一性传导,形成多个折返环路,促进心房颤动的发生和维持<sup>[25]</sup>。Jeremic 等<sup>[26]</sup>发现 HHcy 的大鼠模型中血清 Hcy 升高与全身和心脏重

量呈负相关;HHcy 导致心肌间质纤维化和周围血管纤维化,诱导心房结构重构。研究显示,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)在心脏重构中占据重要地位,而 HHcy 可激活 MMP 表达,导致纤维化相关胶原蛋白表达增加,诱导心肌纤维化及心房结构重构,促进折返性心律失常形成<sup>[27]</sup>。新近研究<sup>[28]</sup>表明,Hcy 水平升高导致胶原/弹性蛋白比例增加,激活潜在的 MMPs, MMPs 的激活导致缝隙连接蛋白(connexin, Cx)降解,特别是 Cx43 蛋白表达下调,以及心肌细胞间信号传导通路的改变,最终促进心房重构,导致心律失常的发生。

### 4 展望

由于心房颤动确切发病机制尚不清楚,虽然近年来有关心房颤动的基础研究和临床治疗手段取得进步,但其发病率及并发症仍逐年增加。目前血清 Hcy 水平与心房颤动的关系受到广泛关注,越来越多的研究证明,Hcy 作为一个新发现的氧化应激血管损伤因子,参与心房重构,与心房颤动的发生发展及维持、预后、复发密切相关,是心房颤动防治的又一重要突破点,但其具体机制尚不明确,需进一步研究证实 Hcy 与心房颤动的关系。

### 参考文献

- [1] Yao Y, Shang MS, Dong JZ, et al. Homocysteine in non-valvular atrial fibrillation: role and clinical implications[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 475(9):85-90.
- [2] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(38):2893-2962.
- [3] 李旭楠,杨晓蕾,夏云龙. 活性氧在心房颤动中的作用机制[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(2):181-184.
- [4] Snezhitsky VA, Yatskevich ES, Doroshenko EM, et al. Homocysteine as a prognostic marker of atrial remodeling and clinical picture in patients with paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation[J]. *Klin Med (Mosk)*, 2016, 94(1):16-22.
- [5] Zanic BL, Obradovic M, Bajic V, et al. Homocysteine and hyperhomocysteinemia[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(16):2948-2961.
- [6] Kim J, Kim H, Roh H, et al. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance[J]. *Arch Pharm Res*, 2018, 41(4):372-383.
- [7] Djuric D, Jakovljevic V, Zivkovic V, et al. Homocysteine and homocysteine-related compounds: an overview of the roles in the pathology of the cardiovascular and nervous systems[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2018, 96(10):991-1003.
- [8] McCully KS. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2015, 8(2):211-219.
- [9] Koller A, Szenasi A, Dornyei G, et al. Coronary microvascular and cardiac dysfunction due to homocysteine pathometabolism; a complex therapeutic design[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(25):2911-2920.
- [10] Shimano M, Inden Y, Tsuji Y, et al. Circulating homocysteine levels in patients with radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2008, 10(8):961-966.

- [11] Shi D, Meng Q, Zhou X, et al. Factors influencing the relationship between atrial fibrillation and artery stiffness in elderly Chinese patients with hypertension [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2016, 28(4):653-658.
- [12] Kubota Y, Alonso A, Heckbert SR, et al. Homocysteine and incident atrial fibrillation; the atherosclerosis risk in communities study and the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *Heart Lung Circ*, 2019, 28(4):615-622.
- [13] 林辉, 戴文军, 何晓青. 慢性心力衰竭合并心房颤动患者心型脂肪酸结合蛋白、超敏 C 反应蛋白及同型半胱氨酸水平的变化 [J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(8): 1327-1329.
- [14] Yao Y, Shang MS, Gao LJ, et al. Elevated homocysteine increases the risk of left atrial/left atrial appendage thrombus in non-valvular atrial fibrillation with low CHA2DS2-VASc score [J]. *Europace*, 2017, 20(7):1093-1098.
- [15] Ay H, Arsava EM, Tokgözoğlu SL, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with the presence of left atrial thrombus in stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation [J]. *Stroke*, 2003, 34(4):909-912.
- [16] Naji F, Suran D, Kanic V, et al. High homocysteine levels predict the recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion [J]. *Int Heart J*, 2010, 51(1): 30-33.
- [17] Yao Y, Yao W, Bai R, et al. Plasma homocysteine levels predict early recurrence after catheter ablation of persistent atrial fibrillation [J]. *Europace*, 2017, 19(1):66-71.
- [18] Nasso G, Bonifazi R, Romano V, et al. Increased plasma homocysteine predicts arrhythmia recurrence after minimally invasive epicardial ablation for nonvalvular atrial fibrillation [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 146(4):848-853.
- [19] Zou Z, Lu Y, Dong M, et al. Effect of homocysteine on voltage-gated sodium channel currents in primary cultured rat caudate nucleus neurons and its modulation by 2-arachidonylglycerol [J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 57(4):477-485.
- [20] Law P, Kharche S, Stott J, et al. Effects of elevated homocysteine hormone on electrical activity in the human atrium; a simulation study [J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2009, 2009:3936-3939.
- [21] 韩璐, 董泉彬, 韦怡春, 等. 同型半胱氨酸短期干预对大鼠心房肌细胞钙超载的作用及机制研究 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(2):143-151.
- [22] Zhang Z, Wei C, Zhou Y, et al. Homocysteine induces apoptosis of human umbilical vein endothelial cells via mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017(1):5736506.
- [23] da Cunha AA, Ferreira AG, Loureiro SO, et al. Chronic hyperhomocysteinemia increases inflammatory markers in hippocampus and serum of rats [J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(8):1660-1669.
- [24] Zanin RF, Bergamin LS, Morrone FB, et al. Pathological concentrations of homocysteine increases IL-1 $\beta$  production in macrophages in a P2X7, NF- $\kappa$ B, and erk-dependent manner [J]. *Purinergic Signal*, 2015, 11(4):463-470.
- [25] Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, et al. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management [J]. *Circulation*, 2011, 124(20):2264-2274.
- [26] Jeremic J, Nikolic Turnic T, Zivkovic V, et al. Vitamin B complex mitigates cardiac dysfunction in high-methionine diet-induced hyperhomocysteinemia [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2018, 45(7):683-693.
- [27] Maldonado C, Soni CV, Todnem ND, et al. Hyperhomocysteinemia and sudden cardiac death: potential arrhythmogenic mechanisms [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2010, 8(1):64-74.
- [28] Pushpakumar S, Kundu S, Sen U. Hydrogen sulfide protects hyperhomocysteinemia-induced renal damage by modulation of caveolin and eNOS interaction [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):2223.

收稿日期:2019-05-24

## 肝素诱导的血小板减少症治疗的研究进展

张明 刘德敏 崔炜

(河北医科大学第二医院 河北省心脑血管病研究所心内科, 河北 石家庄 050000)

**【摘要】** 肝素诱导的血小板减少症是一种罕见的血栓前的药物反应, 由抗血小板因子 4 抗体, 即一种肝素依赖的 IgG 特异性抗体, 通过与血小板 Fc 受体结合而激活血小板, 最终导致可能的肢体坏死或危及生命的血栓栓塞等并发症。目前主要的治疗选择包括阿加曲班、达那肝素和比伐芦定等胃肠外抗凝药物。然而近年来, 新型口服抗凝药、静注人免疫球蛋白以及血浆置换等新兴治疗方法不断引起人们的关注。现对肝素诱导的血小板减少症治疗的研究进展做一概述。

**【关键词】** 肝素诱导的血小板减少症; 治疗; 研究进展

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.009