

·综述·

同型半胱氨酸、抑郁症状与冠心病的研究进展

张晓瑛¹,李雯彬¹,张志虹¹,郭蕊¹,崔金乔¹,马娜²

(1.西北民族大学医学院,甘肃 兰州 730000;

2.甘肃省第二人民医院心内科,甘肃 兰州 730000)

摘要:冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)即冠心病,是一种因冠状动脉粥样硬化病变,引起管腔狭窄、阻塞,导致心肌缺血、缺氧、坏死等的心脏疾病。随着传统医学模式向生物-心理-社会医学模式的转变,冠心病患者的情绪障碍问题受到越来越多的关注。同型半胱氨酸(Hcy)与冠状动脉粥样硬化性心脏病及抑郁症状的发生密切相关,而抑郁症状与冠心病有关。本文就 Hcy、抑郁症状与冠心病的关系研究进展作一综述。

关键词:同型半胱氨酸;抑郁症状;冠心病

中图分类号:R541.4;R749.4

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.11.007

文章编号:1006-1959(2019)11-0022-04

Advances in Research on Homocysteine, Depressive Symptoms and Coronary Heart Disease

ZHANG Xiao-ying¹, LI Wen-bin¹, ZHANG Zhi-hong¹, GUO Rui¹, CUI Jin-qiao¹, MA Na²

(1.School of Medicine, Northwest University for Nationalities, Lanzhou 730000, Gansu, China;

2.Department of Cardiology, the Second People's Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu, China)

Abstract: Coronary atherosclerotic heart disease (CHD), or coronary heart disease, is a heart disease caused by coronary atherosclerotic lesions, causing stenosis and obstruction, leading to myocardial ischemia, hypoxia and necrosis. With the transition from the traditional medical model to the bio-psycho-social medical model, the problem of emotional disorders in patients with coronary heart disease has received more and more attention. Hcy is closely related to the occurrence of coronary atherosclerotic heart disease and depressive symptoms, and depressive symptoms are associated with coronary heart disease. This article reviews the research progress on the relationship between Hcy, depressive symptoms and coronary heart disease.

Key words: Homocysteine; Depressive symptoms; Coronary heart disease

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD)即冠心病,是当今世界威胁人类健康最重要的心血管疾病之一。血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平升高可导致动脉粥样硬化,对冠心病有一定预测作用^[1]。同时,高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)也在一定程度上增加抑郁风险^[2]。也有研究称,抑郁症状导致心血管疾病发病风险增加 80%~90%^[3,4]。冠心病、抑郁症状、Hcy 两两之间存在相关关系,本文就 HHcy 的致病机制、HHcy 与冠心病、抑郁症状与冠心病、HHcy 与抑郁症状的关系分别进行阐述。

1 HHcy 致病机制

Hcy 是一种非必需的含硫非蛋白氨基酸,是甲硫氨酸循环的中间代谢产物。Hcy 在叶酸循环甲基化转移中起关键作用,通过甲基化循环将甲基转移到不同的底物的同时形成的 Hcy 有两种利用方式:①通过甲基四氢叶酸还原酶(N5,N10-MTHFR)的催化作用下重新甲基化为甲硫氨酸;②通过胱硫醚β合成酶(cystathionine β-synthase, CBS)的催化作用下再次转化为半胱氨酸(cysteine, Cys)^[5]。在正常

基金项目:西北民族大学中央高校基本科研业务费专项基金资助研究生项目(编号:Yxm2018157, Yxm2018151)

作者简介:张晓瑛(1991.2-),女,甘肃兰州人,硕士研究生,住院医师,主要从事心血管内科疾病的研究

通讯作者:马娜(1963.10-),女,河北徐水人,本科,主任医师,硕士研究生导师,主要从事心脏介入诊疗

情况下,在人血浆 Hcy 不超过 15 μmol/L^[6]。HHcy 是指血浆 Hcy 水平高于 15 μmol/L 的一种病理状态。严重程度分为三级,轻度(15 μmol/L < Hcy ≤ 30 μmol/L),中度(30 μmol/L < Hcy < 100 μmol/L)和重度(Hcy ≥ 100 μmol/L)。HHcy 危害最大的是心血管和神经系统。

HHcy 对血管和神经损伤机制尚不完全明确。目前认为可能的机制包括:①细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累导致的氧化应激是 Hcy 介导的血管损伤的主要机制。Hcy 可直接削弱抗氧化剂的活性,从而干扰超氧化物歧化酶(super-oxide dismutase, SOD),激活 NADPH 氧化酶,进而产生超氧化物阴离子,导致 ROS 的积累进一步激活 NF-κB 的转录活性,增加白介素-1β、白介素-6、α-肿瘤坏死因子等多种促炎细胞因子的表达,导致血管炎症^[7-10];②通过内质网应激引起内皮细胞损伤和凋亡,内质网应激还会破坏 NO 的生成,钙及钾离子通道,使 NADPH 氧化酶生成 ROS,进一步加重血管损伤^[11,12];③通过改变 DNA、RNA、组蛋白甲基转移酶的表观调控导致甲基化与去甲基比例失调,加重内皮细胞损伤和凋亡^[6,13]。HHcy 引起的血管损伤会导致神经损伤和疾病,而 HHcy 激活的交感神经系统和 HHcy 损伤的脂肪组织也会引起血管损伤,说明 HHcy 损伤的这些器官之间存在相互影响^[2,13]。

目前大多数研究认为,HHcy 与诸多疾病的发

生发展呈正相关,例如会引发诸如动脉粥样硬化、抑郁、充血性心力衰竭、老年性黄斑变性、阿尔茨海默病和听力丧失、肿瘤等疾病^[14,15]。但也有学者对 Hcy 水平的升高是疾病产生的原因还是结果,持不同意见。

2 HHcy 与冠心病

Hcy 是冠心病的独立危险因素,Hcy 水平升高与冠心病相关。研究显示^[14],高约 3~5 $\mu\text{mol/L}$ Hcy 将增加约 10%~20%的心血管事件的风险,血清 Hcy 水平每增加 5 $\mu\text{mol/L}$,缺血性心脏病的风险将增加 32%。

绝大多数研究认为,HHcy 对冠状动脉的影响主要有氧化应激、炎症反应和血栓形成三个方面。氧化应激主要是 HHcy 通过影响内皮细胞信号通路导致内皮细胞功能障碍或死亡,改变血管内膜通透性导致血管病变^[16,17]。炎症反应一方面影响 NMDAR-Ros-EKR1/2 信号通路,或 p38-NF- κ B 信号通路,使血清 C 反应蛋白水平增高;另一方面,刺激脾 T 淋巴细胞分泌炎症因子,二者共同使单核细胞产生单核细胞引诱蛋白-1,白介素-8,NF- κ B,黏附分子等促炎因子产生炎症反应。血栓形成表现在 HHcy 提高 V、XII 凝血因子的活性,降低抗凝血酶活性,使凝血过程启动,纤维蛋白原降解产物产生增多,促使血小板凝聚^[18-20];HHcy 可使血栓素 A_2 产生增多,使血栓素 A_2 在血管和血小板中的活性表达增加,使血小板凝聚,血栓形成^[21]。HHcy 还可作用于血管紧张素 II 型受体 1(angiotensin II type 1 receptor,AT1),通过直接激活及改变 AT1 构象,协同血管紧张素 II 激活 AT1 受体,加重血管损伤^[22]。

3 HHcy 与抑郁症状

抑郁症状是一种最常见的可逆精神疾病。抑郁的特点是情绪低落或悲伤,对过去快乐的活动兴趣减弱,精神运动激动或迟缓,疲劳,不适当的内疚,难以集中,以及反复出现的死亡念头^[3]。抑郁症属于情感障碍的范畴。抑郁症在全球范围内都是一个巨大的负担,对患有这种疾病的个体来说也是如此。

随着人们对 Hcy 研究的不断进展和深入,有研究发现抑郁症患者血清 Hcy 水平较正常成人高,甚至提出 Hcy 水平是抑郁症的一个独立危险因素。国外学者在对一个大样本人群进行的队列研究中发现:人群中血浆 Hcy 水平与抑郁症的发生显著相关,暴露在越高水平血浆 Hcy 下的患者,随访后期患抑郁症的可能性越大^[7]。有研究称,在 45%~50%抑郁症患者的血浆或血清中 Hcy 水平明显高于正常人群^[23]。此外,Tolmunen T^[24]等在一项横断面研究中确定,与 Hcy 水平最低的受试者相比,Hcy 水平较高的受试者抑郁的风险高出两倍以上。目前有大量证据表明,抑郁症患者血清/红细胞叶酸、血清维生素

B_{12} 水平普遍下降,血浆 Hcy 水平升高,这可能与抑郁症患者中 MTHFR C677T 多态性被过度表达影响 Hcy 代谢有关^[25]。研究证实,高 Hcy 水平、神经递质放电和抑郁之间存在联系,与重度抑郁症之间存在明显的相关性^[26]。虽然血浆中 Hcy 浓度升高在抑郁症患者中非常常见,Hcy 的积累与抑郁症状发病机制有关,但 Hcy 升高到底是抑郁症状产生的原因还是结果,目前尚有争议^[23]。

研究认为,HHcy 可能导致抑郁症状原因是:①抑郁症状可能与 HHcy 对神经递质水平的调节有关,如多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素、血清素和褪黑素。HHcy 会损伤多巴胺能神经元,从而增加抑郁症状的风险^[26]。据报道,向小鼠黑质或皮层中直接注入 Hcy 会加剧多巴胺消耗、神经元变性和运动功能障碍;Hcy 还会加剧人多巴胺能细胞的氧化应激、线粒体功能障碍和凋亡,导致多巴胺神经递质的最佳生物合成中断,可能导致神经损伤和抑郁^[2,26];②Hcy 也可能通过神经毒性或甲基化通路功能障碍引起的非血管性脑损伤与抑郁有关^[27]。在我们的身体里,维生素 B_{12} 和叶酸将 Hcy 转化为 S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine,SAM)。SAM 具有抗抑郁特性^[28]。SAM 水平升高与多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素、血清素、褪黑素等产生的增加密切相关^[26,27]。HHcy 和维生素 B 缺乏相关抑郁症状患者脑脊液中 SAM 水平显著下降^[29],给予 SAM 干预可以改善抑郁患者的记忆相关认知症状^[30]。此外,HHcy 引起的炎症反应在一定程度上增强了抑郁的易感性,同时,HHcy 刺激炎症反应使炎症因子产生增多,可能是抑郁产生的原因^[31];也有研究证明,HHcy 刺激炎症反应使巨噬细胞迁移抑制因子产生增加^[32],可能是导致卒中后抑郁的原因之一^[33]。由此可见,HHcy 对心理健康状况有着深远的影响,明确 HHcy 与抑郁之间的关系对临床治疗意义重大。

4 抑郁症状与冠心病

研究发现,抑郁症是冠心病的独立危险因素,严重影响冠心病患者的生存与预后^[34]。有研究表明,在中国冠心病患者中抑郁症的整体患病率为 51%,其中有 3.1%~11.2%的患者患有严重抑郁症^[35]。许多研究表明,抑郁会增加冠心病发病风险,至少是其他身体健康个体的 1.5 倍^[36]。一项涉及 47625 名老年人 Meta 分析显示,患有抑郁症状老年人(≥ 65 岁)心肌梗死风险增加 21%,卒中风险增加 37%,全因死亡风险增加 47%^[37]。事实上,抑郁和心血管疾病之间的联系可以被认为是一个向下的螺旋,抑郁和心血管疾病相互加强。不仅在一般人群中,而且在特定的躯体疾病组中,抑郁增加死亡风险 60%~80%,证实抑郁增加了疾病的发病和预后^[38,39]。流行病学研究显

示,抑郁症状使缺血性心脏病全球人数增加 350 万,致残人数增加 25 万。这些发现表明,通过解决抑郁在冠心病中的作用,可以减轻冠心病的全球负担。

目前,抑郁症状与脑血管病(CVD)相关机制尚不完全清楚。大多数研究认为抑郁可导致下丘脑垂体肾上腺(HPA)轴紊乱,主要包括:①自主功能障碍,副交感神经调制减弱^[31,36,40];②促肾上腺皮质激素释放激素反馈循环异常^[9];③血小板因子 4 和 β -血小板球蛋白水平增高使血小板活性增高^[36];④内皮功能障碍^[9];⑤C 反应蛋白(CRP)和细胞因子包括肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素升高所生成的炎症^[9]。这些紊乱的结果可能包括交感神经张力的增加导致血压升高,心率变异性降低,室性心律失常增加,以及加重动脉粥样硬化进展与心血管事件和心血管死亡的相关风险^[41,42]。因此,明确冠心病与抑郁症状之间的关系,对冠心病的治疗及预后有着重要意义。

5 总结与展望

随着对冠心病研究不断深入,越来越多的研究表明,动脉粥样硬化定义为一种复杂的系统性病理,其中高脂血症是一个重要因素。炎症的持续是斑块形成和失稳的必要条件,在冠状动脉疾病的发病机制和恶化中起着决定性的作用。目前许多研究表明,HHcy 和抑郁可能通过心理-神经-内分泌-免疫炎症模式影响冠心病的进程,但对于其对冠心病进程的影响机制目前还需要进一步的研究证明,比如 HHcy 与抑郁的因果关系,HHcy 和抑郁在心理-神经-内分泌-免疫为基础的机制研究,HHcy 干预对冠心病死亡率的影响等。

总之,冠心病的发病机制及治疗模式的研究目前看来不能仅仅局限于单个系统或致病因素的研究,应该注重系统性的去了解,研究潜在的病理生理机制,使冠心病预防、诊断、治疗更加系统化和科学化。

参考文献:

[1]Panchal HB,Ladia V,Amin P,et al.A meta-analysis of mortality and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in patients undergoing transfemoral versus transapical transcatheter aortic valve implantation using edwards valve for severe aortic stenosis[J].Am J Cardiol,2014,114(12):1882-1890.
[2]Kumar A,Palfrey HA,Pathak R,et al.The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health[J].Nutr Metab (Lond),2017,14(1):78.
[3]Penninx BW.Depression and cardiovascular disease:Epidemiological evidence on their linking mechanisms [J].Neurosci Biobehav Rev,2017,74(Pt B):277-286.
[4]Nicholson A,Kuper H,Hemingway H.Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease:a meta-

analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies[J].Eur Heart J,2006,27(23):2763-2774.

[5]Zaric BL,Obradovic M,Bajic V,et al.Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia[J].Curr Med Chem,2018(25).

[6]Fu Y,Wang X,Kong W.Hyperhomocysteinaemia and vascular injury:advances in mechanisms and drug targets [J].Br J Pharmacol,2018,175(8):1173-1189.

[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]Steed MM,Tyagi SC.Mechanisms of cardiovascular remodeling in hyperhomocysteinemia[J].Antioxid Redox Signal,2011,15(7):1927-1943.

[9]Halaris A.Inflammation-Associated Co-morbidity Between Depression and Cardiovascular Disease[J].Curr Top Behav Neurosci,2017(31):45-70.

[10]Meier LA,Binstadt BA.The Contribution of Autoantibodies to Inflammatory Cardiovascular Pathology [J].Front Immunol,2018(9):911.

[11]Blom HJ,Smulders Y.Overview of homocysteine and folate metabolism.With special references to cardiovascular disease and neural tube defects[J].J Inher Metab Dis,2011,34(1):75-81.

[12]Zhao J,Chen H,Liu N,et al.Role of Hyperhomocysteinemia and Hyperuricemia in Pathogenesis of Atherosclerosis[J].J Stroke Cerebrovasc Dis,2017,26(12):2695-2699.

[13]Hiraoka M,Kagawa Y.Genetic polymorphisms and folate status[J].Congenit Anom(Kyoto),2017,57(5):142-149.

[14]Kim J,Kim H,Roh H,et al.Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance [J].Arch Pharm Res,2018,41(4):372-383.

[15]Katsiki N,Perez-Martinez P,Mikhailidis DP.Homocysteine and Non-Cardiac Vascular Disease [J].Curr Pharm Des,2017,23(22):3224-3232.

[16]Cui ZT,Liu JP,Yao JM.Antagonistic effects of endostatin-vascular endothelial growth inhibitor chimeric recombinant adenovirus on homocysteine-induced vascular endothelial cells injury in vitro and in vivo [J].Medicine (Baltimore),2016,95(44):e5197.

[17]Lenna S,Han R,Trojanowska M.Endoplasmic reticulum stress and endothelial dysfunction [J].IUBMB Life,2014,66(8):530-537.

[18]Chistiakov DA,Orekhov AN,Bobryshev YV.Immune-inflammatory responses in atherosclerosis: Role of an adaptive immunity mainly driven by T and B cells [J].Immunobiology,2016,221(9):1014-1033.

[19]Feng J,Lü S,Ding Y,et al.Homocysteine activates T cells by enhancing endoplasmic reticulum-mitochondria coupling and increasing mitochondrial respiration [J].Protein Cell,2016,7(6):391-402.

[20]Deng J,Lü S,Liu H,et al.Homocysteine Activates B Cells via Regulating PKM2-Dependent Metabolic Reprogramming [J].J

Immunol,2017,198(1):170-183.

[21]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.

[22]Li T,Yu B,Liu Z,et al.Homocysteine directly interacts and activates the angiotensin II type I receptor to aggravate vascular injury[J].Nat Commun,2018,9(1):11.

[23]Karakula H,Opolska A,Kowal A,et al.Does diet affect our mood?The significance of folic acid and homocysteine [J].Pol Merkur Lekarski,2009,26(152):136-141.

[24]Tolmunen T,Hintikka J,Voutilainen S,et al.Association between depressive symptoms and serum concentrations of homocysteine in men:a population study [J].Am J Clin Nutr,2004,80(6):1574-1578.

[25]Coppen A,Bolander-Gouaille C.Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B₁₂[J].J Psychopharmacol, 2005,19(1):59-65.

[26]Bhatia P,Singh N.Homocysteine excess:delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression[J].Fundam Clin Pharmacol,2015,29(6):522-528.

[27]Lee ES,Chen H,Soliman KF,et al.Effects of homocysteine on the dopaminergic system and behavior in rodents[J].Neurotoxicology,2005,26(3):361-371.

[28]Levkovitz Y,Alpert JE,Brintz CE,et al.Effects of S-adenosylmethionine augmentation of serotonin-reuptake inhibitor antidepressants on cognitive symptoms of major depressive disorder [J].J Affect Disord,2012,136(3):1174-1178.

[29]Sharma A,Gerbarg P,Bottiglieri T,et al.S-Adenosylmethionine(SAMe)for Neuropsychiatric Disorders:A Clinician-Oriented Review of Research[J].J Clin Psychiatry,2017,78(6):e656-e667.

[30]Djokic G,Korcok D,Djordjevic V,et al.The effects of S-adenosyl-L-methionine-vitamin B complex on mild and moderate depressive symptoms[J].Hippokratia,2017,21(3):140-143.

[31]Fioranelli M,Bottaccioli AG,Bottaccioli F,et al.Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease:A Review Psychoneuroendocrineimmunology-Based[J].Front Immunol,2018,9:2031.

[32]Schmitz C,Noels H,El BO,et al.Mif-1 deficiency favors an atheroprotective autoantibody phenotype in atherosclerosis [J].

FASEB J,2018,32(8):4428-4443.

[33]Li T,Chen Y,Li J,et al.Serum Homocysteine Concentration Is Significantly Associated with Inflammatory Immune Factors[J].PLoS One,2015,10(9):e0138099.

[34]Lichtman JH,Froelicher ES,Blumenthal JA,et al.Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome:systematic review and recommendations:a scientific statement from the American Heart Association[J].Circulation,2014,129(12):1350-1369.

[35]Ren Y,Yang H,Browning C,et al.Prevalence of depression in coronary heart disease in China: a systematic review and meta-analysis[J].Chin Med J(Engl),2014,127(16):2991-2998.

[36]Bradley SM,Rumsfeld JS.Depression and cardiovascular disease[J].Trends Cardiovasc Med,2015,25(7):614-622.

[37]Eurelings LS,van Dalen JW,Ter RG,et al.Apathy and depressive symptoms in older people and incident myocardial infarction,stroke,and mortality:a systematic review and meta-analysis of individual participant data [J].Clin Epidemiol,2018 (10):363-379.

[38]Walker ER,McGee RE,Druss BG.Mortality in mental disorders and global disease burden implications:a systematic review and meta-analysis[J].JAMA Psychiatry,2015,72(4):334-341.

[39]Cuijpers P,Vogelzangs N,Twisk J,et al.Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses[J].Am J Psychiatry,2014,171(4):453-462.

[40]Kop WJ,Stein PK,Tracy RP,et al.Autonomic nervous system dysfunction and inflammation contribute to the increased cardiovascular mortality risk associated with depression[J].Psychosom Med,2010,72(7):626-635.

[41]Seligman F,Nemeroff CB.The interface of depression and cardiovascular disease:therapeutic implications [J].Ann N Y Acad Sci,2015,1345:25-35.

[42]Joynt KE,Whellan DJ,O'Connor CM.Depression and cardiovascular disease:mechanisms of interaction [J].Biol Psychiatry, 2003,54(3):248-261.

收稿日期:2019-3-27;修回日期:2019-4-2

编辑/杨倩