

• 综述 •

# 同型半胱氨酸与心房颤动相关性的研究进展

邵宝兴 综述, 陈良华<sup>△</sup> 审校

(山东第一医科大学附属省立医院心内科, 山东 济南 250021)

**[摘要]** 心房颤动(AF)是全球最常见的心律失常之一,对人口健康有重大影响。同型半胱氨酸(Hcy)是一种含有巯基的氨基酸,是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的中间产物。近年来,越来越多的证据证明了Hcy与AF之间的密切关系,Hcy在AF的发生、发展、预后及其复发中起着重要作用。该文对Hcy和AF的流行病学和发病机制及二者之间的关系进行了综述。

**[关键词]** 同型半胱氨酸; 心房颤动; 心房重构; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2024.08.025

**中图法分类号:**R541.75

**文章编号:**1009-5519(2024)08-1377-06

**文献标识码:**A

## Research progress on the correlation between homocysteine and atrial fibrillation

SHAO Baoxing, CHEN Lianghua<sup>△</sup>

(Department of Cardiology, Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan, Shandong 250021, China)

**[Abstract]** Atrial fibrillation(AF) is one of the most common arrhythmias worldwide and has a significant impact on population health. Homocysteine(Hcy) is an amino acid containing a thiol group, which is an intermediate product in the metabolism of methionine and cysteine. In recent years, increasing evidence has shown a close relationship between Hcy and AF, and Hcy plays an important role in the occurrence, development, prognosis, and recurrence of AF. The article reviews the epidemiology and pathogenesis of Hcy and AF, as well as their relationship.

**[Key words]** Homocysteine; Atrial fibrillation; Atrial remodeling; Review

心房颤动(AF)是最常见的心律失常,影响着全球数百万人,其发病率预计在未来50年内会以惊人的速度增长。此外,AF患者出现严重并发症的风险会增加,包括心力衰竭、痴呆和早期死亡<sup>[1-2]</sup>。目前,AF的主要机制尚不清楚。AF的重要危险因素包括年龄、性别、高血压、吸烟和糖尿病等。然而,生物标志物在AF风险评估中的作用很小。因此,识别有助于AF风险预测及探索潜在病理、生理机制的新生物标志物具有重要意义。同型半胱氨酸(Hcy)是一种含硫氨基酸,是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的中间产物。近年来,多项研究表明,Hcy水平与AF发生及复发风险呈正相关<sup>[3-5]</sup>。然而,有研究认为,Hcy水平与AF之间无因果关系<sup>[6-7]</sup>。本文对Hcy和AF的流行病学和发病机制及二者之间的关系进行了综述,旨在为临床提供参考。

### 1 Hcy简介

Hcy是人体内蛋氨酸去甲基生成的一种含硫氨基酸,其在体内主要通过再甲基化途径和转硫化途径进行代谢。血浆Hcy水平的异常升高被定义为高同型半胱氨酸血症(HHcy)。在禁食的情况下,HHcy通常分为轻度(15~30 μmol/L)、中度(31~100 μmol/L)和重度(>100 μmol/L)。一种或多种遗传、

生理、病理和营养因素可导致Hcy水平升高。与HHcy水平相关的常见因素包括B族维生素缺乏、男性、高龄、吸烟、咖啡和饮酒、富含蛋氨酸饮食、缺乏运动、绝经后激素状况、慢性疾病、药物等。缺乏叶酸及参与蛋氨酸代谢途径的维生素B6和B12会导致HHcy。肾功能在Hcy水平的调节中也起着重要作用。高水平的Hcy可以通过产生氧化应激、降低NO的产生和生物利用度及诱导炎症反应,直接或间接地对血管内皮细胞产生生物损伤。Hcy水平升高还可通过增加组织因子的释放、降低抗凝血酶的亲和力和抑制血栓调节蛋白C复合物的表达,导致内皮凝血及止血特性失衡。高水平Hcy可激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶3/多聚ADP核糖聚合酶途径,导致内皮细胞凋亡。HHcy会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。HHcy会干扰DNA甲基化过程,异常调控基因表达。Hcy水平升高会增加胶原/弹性蛋白比例,并激活潜在基质金属蛋白酶(MMPs)。Hcy水平升高还可能导致心房肌细胞离子通道的电重构<sup>[8-10]</sup>。因此,HHcy与血管疾病密切相关,包括脑和心血管疾病、静脉和动脉血栓栓塞、糖尿病血管损伤等。最近,越来越多的证据证实了Hcy在AF患者血栓栓塞事件和心律结果中的

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: m18766043870@163.com。

重要作用,扩大了其对血管疾病的影响。

## 2 Hcy 与 AF 的相关性

**2.1 Hcy 与 AF 的发生、发展** 近年来,越来越多的证据证明了 Hcy 与 AF 之间的密切关系。SVENNINGSSON 等<sup>[11]</sup> 纳入 3 535 例既往无 AF 病史患者,在 7.4 年的中位随访期间内发现,392 例患者(10.2%)登记有 AF 事件,与无心律失常患者相比,AF 患者 Hcy 和半胱氨酸水平较高。半胱氨酸水平与 AF 发生率无关,WANG 等<sup>[12]</sup> 也得出类似结论。SHI 等<sup>[13]</sup> 招募了 132 例合并高血压的 AF 患者(78 例为阵发性 AF,84 例为持续性 AF)和 136 例高血压患者,结果显示,与阵发性 AF 患者相比,持续性 AF 患者血清 Hcy 水平更高,左心房长径更大( $P < 0.05$ )。该研究还发现,在高血压患者中,AF 的存在与动脉硬化有关。血清 Hcy 水平可能反映了这种关联背后的机制。2 项约 7 000 例参与者的的大型人群研究结果显示,Hcy 是 AF 的独立危险因素,且 Hcy 水平升高 1 个对数单位会使 AF 风险增加 27%<sup>[3]</sup>。最近的 2 项荟萃分析表明,Hcy 水平与 AF 之间存在显著相关性,临床上不应忽视 Hcy 在 AF 患者中的作用<sup>[4-5]</sup>。然而,也有研究认为,Hcy 水平与 AF 之间没有因果关系<sup>[6-7]</sup>。因此,Hcy 水平与 AF 的关系仍需大规模随机试验证实。

**2.2 Hcy 与血栓栓塞** 血栓栓塞是增加 AF 患者死亡率和发病率的最严重并发症。AF 相关缺血性脑卒中主要归因于左心房血栓,尤其是左心耳血栓。Hcy 水平升高是脑卒中的一个强大的独立风险因素,其是否会增加 AF 相关缺血性脑卒中风险的问题,已引起了许多研究人员的注意。HHcy 是促进静脉和动脉血栓形成的一个因素,Hcy 不是凝血的直接参与者,也不是血栓形成或纤溶的中间产物。高水平 Hcy 可直接或间接损害血管内皮。HHcy 还可通过增加组织因子的产生、降低抗凝血酶的亲和力和抑制血栓调节蛋白 C 复合物,导致内皮的凝血和血栓形成特性失衡。所有这些变化都降低了血管壁对血栓形成和高凝状态的抵抗力,这与 Virchow 三联征象对应,是 AF 患者血栓形成机制的基础。

MARINO 等<sup>[14]</sup> 首先报道,合并脑卒中的 AF 患者血浆 Hcy 水平高于未合并脑卒中患者,并且 AF 患者脑卒中比例的增加与 75 岁以上患者 Hcy 水平急剧上升平行,这表明高水平 Hcy 可能是老年 AF 患者脑卒中增加的一个可能解释。LOFFREDO 等<sup>[15]</sup> 对 163 例 AF 患者和 40 例有缺血性脑卒中史的 AF 患者进行了为期 2 年的研究,结果显示,在调整了传统的心血管和血栓栓塞风险因素后,Hcy 水平与缺血性脑卒中独立相关。AY 等<sup>[16]</sup> 前瞻性研究了 AF 相关急性缺血性脑卒中患者 Hcy 水平与左心房血栓之间的关系,结果显示,左心房血栓患者 Hcy 水平明显高于无左心房血栓患者。此外,Hcy 水平升高的影响与其他已知会增加左心房血栓风险的临床因素无关。POLI 等<sup>[17]</sup> 前瞻性的研究发现,尽管患者接受了良好

的口服抗凝治疗,但其人群中 Hcy 水平高于第 90 百分位会使缺血性脑卒中事件风险显著增加 4 倍以上( $OR = 4.7$ )。YAO 等<sup>[18]</sup> 评估了 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分为 0~1 分的 AF 患者血浆 Hcy 水平与左心房血栓的相关性和预测价值,结果显示,与无血栓患者相比,血栓患者血浆 Hcy 水平显著升高。在多变量分析中,Hcy 水平与左心房血栓独立相关( $OR = 1.048, 95\% CI: 1.007 \sim 1.0903$ ),其曲线下面积为 0.722( $95\% CI: 0.662 \sim 0.781$ ),具有显著的预测价值。与 Hcy < 13.5 mmol/L 患者相比,Hcy  $\geq 13.5$  mmol/L 患者左心房血栓发生率更高(6.1% vs. 2.1%)。在 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分为 0 分和 1 分的患者中,Hcy 水平升高显著增加了左心房/左心耳血栓风险( $OR = 11.789, 95\% CI: 1.437 \sim 96.746; OR = 2.256, 95\% CI: 1.007 \sim 5.155$ )。因此,在 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分较低的 AF 患者中,血浆 Hcy 水平升高会增加左心房/左心耳血栓形成风险,因此在预测血栓栓塞时应将其考虑在内。

**2.3 Hcy 与 AF 的复发** 虽然近年来有关 AF 的临床治疗手段取得进步,但 AF 治疗后复发仍是临床关注的主要问题。SHIMANO 等<sup>[19]</sup> 研究发现,持续性 AF 患者血浆 Hcy 水平显著升高,在(2.1 ± 1.5)年的随访中观察到,Hcy 水平与导管消融后的长期 AF 复发无关,但与消融后的心血管事件有关,如心肌梗死、缺血性脑卒中等。NAJI 等<sup>[20]</sup> 对持续性 AF 患者进行研究时发现,基线 Hcy > 14.4  $\mu\text{mol/L}$  准确估计了 1.5 年随访期间的 AF 复发。NASSO 等<sup>[21]</sup> 关于微创心外膜消融后 AF 患者的研究结果显示,在 18.5 个月的随访中,Hcy 水平升高可以独立预测 AF 复发,以 16  $\mu\text{mol/L}$  为临界值时,Hcy 具有良好的诊断性能,其曲线下面积为 0.807。YAO 等<sup>[22]</sup> 纳入了导管消融成功后的持续性 AF 患者,并随访 3 个月,结果显示,早期复发患者 Hcy 水平显著升高,并且在单变量和多变量分析中,Hcy 仍然是早期复发的独立风险预测因子。Hcy  $\geq 14$   $\mu\text{mol/L}$  患者早期复发率高于 Hcy < 14  $\mu\text{mol/L}$  患者。总之,Hcy 水平升高似乎对早期复发和晚期复发均有预测价值,因此可以在预测 AF 复发时予以考虑。然而,作为一种新发现的 AF 复发危险因素,Hcy 尚未得到充分重视和深入探索。因此,了解 Hcy 的代谢过程并探索 Hcy 介导的 AF 复发作用机制尤为重要。

## 3 Hcy 与 AF 的机制研究

**3.1 Hcy 诱导心房结构重构** 心房结构重构是 AF 发生、发展和维持的关键病理、生理学机制。有研究表明,Hcy 参与 AF 心房结构重构的发生<sup>[23]</sup>。血清 Hcy 水平与左心房尺寸和第一型胶原 C 末端肽水平呈正相关,这表明 Hcy 水平升高与心房结构重构之间可能存在关系。有研究表明,Hcy 水平升高与胶原/弹性蛋白比率增加和 MMPs 活性升高有关。MMPs 的激活与心房重构具有很大关系。研究发现,MMPs 激活可导致细胞间蛋白(连接蛋白 43)的降解和心肌

细胞间传导途径的改变,从而促进心房重构<sup>[8]</sup>。此外,Hcy 可以通过加剧血管紧张素 II (Ang II) 刺激钙调磷酸酶和活化 T 细胞核因子的表达来促进心脏炎症和纤维化<sup>[24]</sup>。HHcy 还会引起心房细胞外基质的生物化学损伤,导致纤维化和结构重构,为再入基质创造条件<sup>[25]</sup>。Hcy 可以与 G 蛋白偶联受体(GPCR)结合,激活磷脂酶 C(PLC)产生细胞内信使 1,2-二酰基甘油(DAG)。DAG 募集蛋白激酶 C(PKC),PKC 磷酸化直接激活瞬时受体电位 3(TRPC3)<sup>[26]</sup>。TRPC3 通道的激活水平与心房纤维化的程度和 AF 发病率密切相关。有研究发现,Hcy 通过触发 TRPC3 信号通路的激活介导心房纤维化<sup>[27]</sup>。TRPC3 是调节纤维化发展机制和促进成纤维细胞转化为肌成纤维细胞的不可或缺因素,对胶原的调节有不利影响<sup>[28]</sup>。因此,较高水平 Hcy 可与 GPCR 结合,从而激活下游 PKC/TRPC3 信号通路,促进心房纤维化形成。另一方面,HHcy 诱导的心房纤维化也由 TRPC3 通道和沉默信息调节因子 2 相关酶 1(SIRT1)之间的相互作用介导。TRPC3 是 SIRT1 的负调节器。在 Hcy 的刺激下,TRPC3 可以直接与 SIRT1 相互作用,导致转化生长因子- $\beta$  信号通路的激活,从而诱导胶原积聚并形成心房纤维化<sup>[27]</sup>。此外,SIRT1 的过表达和 TRPC3 的敲除可以有效地控制 Hcy 介导的小鼠心房纤维化。与窦性心律组相比,AF 患者 TRPC3 RNA 水平升高,而 SIRT1 RNA 水平降低。总之,Hcy 可以与 GPCR 结合,提高 TRPC3 的蛋白水平,促进心房成纤维细胞的增殖和分化。HHcy 与心肌纤维化之间存在关系,但这些机制很复杂,研究尚不足。

**3.2 Hcy 诱导心房电重构** Hcy 可影响心房肌细胞的钠、钾及钙通道,从而增加兴奋性,促进心律失常的发生。Hcy 通过其氧化还原状态调节离子通道活性<sup>[29]</sup>。Hcy 水平升高可通过增加钠电流和改变快速钠通道的功能、增加内向钾电流和减少快速钾通道的数量来调节心肌细胞的电重构。Hcy 水平升高也会导致动作电位的缩短、动作电位的速率适应性丧失和返回波的持续循环。这表明 Hcy 水平升高会引起心律失常<sup>[8]</sup>。HHcy 与 P 波离散度增加有关,P 波离散度是心房不均匀传导的特征,也是 AF 的危险因素<sup>[25]</sup>。有研究还表明,HHcy 对离子通道有直接影响<sup>[30]</sup>。这会导致早期的去极化和局灶性异位活动的激发。韩璐等<sup>[31]</sup>研究发现,HHcy 可诱导小鼠心房肌细胞钙超载,从而为 AF 重构的发生和维持奠定基础。综上所述,Hcy 水平升高可引起心房肌细胞离子通道电重构。然而,目前有关 Hcy 水平升高引起心房肌细胞离子通道电重构的分子机制研究较少见。

**3.3 Hcy 参与氧化应激和炎症反应** 目前,越来越多的证据表明,氧化应激和炎症在 AF 的发病机制中具有潜在作用,参与 AF 的发生和维持<sup>[32]</sup>。Hcy 具有反应性巯基,是一种重要的助氧化剂。Hcy 会形成各种性质的二硫化物,包括 Hcy-Hcy、Hcy-半胱氨酸、Hcy-谷胱甘肽。这种二硫化物的形成导致活性氧

(ROS)的释放,从而导致与其他细胞成分的进一步下游反应,并最终破坏细胞功能<sup>[33]</sup>。Hcy 还与蛋白质的半胱氨酸残基的游离-SH 基团形成稳定的二硫化物键,使蛋白质和酶的功能受损。

有研究揭示了血管紧张素转换酶(ACE)和 Ang II 信号通路在激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶和增加  $O_2^-$  中的作用<sup>[34]</sup>。HUANG 等<sup>[35]</sup>描述了 Hcy 在 ACE 激活中的作用。Hcy 通过 ACE/Ang II/血管紧张素 I 型受体信号通路的转导增加,NADPH 氧化酶的激活增加,从而产生  $O_2^-$ 。另一方面,Hcy 诱导不同形式的 NADPH 氧化酶表达增加,导致  $O_2^-$  含量增加<sup>[9]</sup>。有研究表明,在 HHcy 小鼠中切除 Toll 样受体 4(TLR4)可以减少 Hcy 水平升高引起的变化,如左心室肥大、氧化应激增加和抗氧化能力下降及线粒体分裂<sup>[36]</sup>。在 HHcy 期间,TLR4 介导了内皮细胞中线粒体分裂的主导作用,以及随之而来的氧化应激、内皮细胞损失和功能障碍、胶原沉积增加<sup>[37]</sup>。有研究表明,Hcy 和 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体之间存在联系。NMDA 受体属于离子型谷氨酸受体的异质家族,其作用在神经系统的功能中最显著。功能性 NMDA 受体在各种非神经元细胞中表达,尤其是在心血管系统的细胞中。Hcy 可以激活 NMDA 受体,导致  $Ca^{2+}$  稳态破坏及线粒体功能紊乱和细胞中的促凋亡环境<sup>[9]</sup>。

BORKOWSKA 等<sup>[38]</sup>首次证明,Hcy 诱导细胞抗氧化应激能力下降是由 Akt 失活介导的,并且 Akt 激酶激活剂能够逆转 Hcy 诱导的氧化应激和炎症反应,以及丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)级联反应<sup>[39]</sup>,这为临床提供了一个有吸引力的靶点。最近的一项研究发现了 Hcy 诱导氧化应激的一条新途径,即氧化还原调节的血红素蛋白可能主要参与 Hcy 相关的氧化应激有关<sup>[40]</sup>。因此,可以通过以上机制调节 Hcy 水平,减少 ROS 的产生及氧化应激,降低 AF 发生的易感性。此外,HHcy 伴随着几种促炎细胞因子的上调,包括白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、IL-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和细胞内黏附分子-1,引起级联式炎症反应,影响 AF 发生、发展过程<sup>[9]</sup>。因此,ROS 和炎症可能是调控 AF 发生的上游机制,是防治 AF 的重要靶点,具有重要的临床价值。

#### 4 针对 Hcy 和 AF 的药物治疗方法

目前,尚无治疗 Hcy 和 AF 的特异性药物。最近的 meta 分析显示,经他汀类药物治疗后,血浆 Hcy 水平显著降低<sup>[41-42]</sup>。WU 等<sup>[43]</sup>观察到,长期采用阿托伐他汀治疗后,Hcy 水平降低( $P < 0.05$ )。他汀类药物有助于降低心脏手术后 AF 的发生率( $P < 0.01$ )<sup>[9]</sup>。一项 meta 分析证实,他汀类药物通过降低氧化应激和炎症标志物如 C-反应蛋白和 TNF- $\alpha$  来改善 AF<sup>[44]</sup>。他汀类药物预防 AF 的机制尚不明确,但可能与炎症和氧化应激有关。此外,他汀类药物可提高

血清脂联素水平,这可能是降低 AF 发生率的另一个原因<sup>[45]</sup>。沙库巴曲缬沙坦钠片可降低射血分数降低的慢性心力衰竭(NYHA II~IV级)成人患者心血管死亡和心力衰竭住院的风险。近年来,许多研究证明了沙库巴曲缬沙坦钠片在治疗 AF 中的作用<sup>[46-47]</sup>。然而,有研究结果显示,沙库巴曲缬沙坦钠片并没有降低 AF 的发生风险<sup>[48-49]</sup>。因此,需要进一步的大规模的随机对照试验证实。沙库巴曲缬沙坦钠片治疗 AF 的作用机制主要为改善心房结构和电重构<sup>[49-53]</sup>。然而,沙库巴曲缬沙坦钠片降低 Hcy 的相关研究较少见。FAN 等<sup>[54]</sup>研究发现,经沙库巴曲缬沙坦钠片治疗后,Hcy 水平显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )<sup>[54]</sup>。一项研究指出,沙库巴曲缬沙坦钠片通过降低丙二醛和谷胱甘肽来改善氧化应激。此外,沙库巴曲缬沙坦钠片在 mRNA 和蛋白水平上下调了 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的过度释放<sup>[55]</sup>。

## 5 小结与展望

AF 是最常见的心律失常,与脑卒中、心力衰竭、生活质量下降和死亡率增加有关。目前,AF 及其相关并发症的预防和治疗存在巨大挑战。因此,认识 AF 的新危险因素并对其进行有效管理,有助于减轻 AF 患者负担。有研究表明,Hcy 水平升高在 AF 发生、发展及预后中起着重要作用,其通过不同机制增加了 AF 的发生风险,包括炎症、氧化应激、左心房和离子通道的重构、血栓形成。然而,AF 发病机制复杂,不能用单一的生物标志物来解释。未来还需要进一步的随机前瞻性临床试验来确定降低 Hcy 水平是否能降低 AF 患者脑卒中发生率和长期维持窦性心律。此外,需要进一步研究和开发 HHcy 的药物治疗方法来预防和减缓 AF 的发展。

## 参考文献

- [1] LIPPI G, SANCHIS-GOMAR F, CERVELLIN G. Global epidemiology of atrial fibrillation: An increasing epidemic and public health challenge [J]. *Int J Stroke*, 2021, 16(2): 217-221.
- [2] IVANOV V, SMEREKA Y, RASPUTIN V, et al. Homocysteine and atrial fibrillation: Novel evidences and insights [J]. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2022, 93(1): 4018.
- [3] KUBOTA Y, ALONSO A, HECKBERT S R, 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.
- [4] RONG H, HUANG L, JIN N K, et al. Elevated homocysteine levels associated with atrial fibrillation and recurrent atrial fibrillation [J]. *Int Heart J*, 2020, 61(4): 705-712.
- [5] DONG X J, WANG B B, HOU F F, et al. Homocysteine(HCY) levels in patients with atrial fibrillation(AF): A meta-analysis [J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(12): e14738.
- [6] SUN X G, LU Y L, WANG Z, et al. No causal association between plasma homocysteine levels and atrial fibrillation: A Mendelian randomization study [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(2): 587-591.
- [7] CHEN S Z, YANG F K, XU T, et al. Appraising the causal association of plasma homocysteine levels with atrial fibrillation risk: A two-sample mendelian randomization study [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 619536.
- [8] YAO Y, SHANG M S, DONG J Z, et al. Homocysteine in non-valvular atrial fibrillation: Role and clinical implications [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 475: 85-90.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] SVENNINGSSON M M, SVINGEN G F T, LYSNE V, et al. Transsulfuration metabolites and the association with incident atrial fibrillation: An observational cohort study among Norwegian patients with stable angina pectoris [J]. *Int J Cardiol*, 2020, 317: 75-80.
- [12] WANG L L, ZHANG Y. Role of hyperhomocysteine, thyroid dysfunction and their interaction in ischemic stroke patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 12419.
- [13] SHI D, MENG Q T, ZHOU X Y, 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.
- [14] MARINOU K, ANTONIADES C, TOUSOULIS D, et al. Homocysteine: A risk factor for coronary artery disease? [J]. *Hellenic J Cardiol*, 2005, 46(1): 59-67.
- [15] LOFFREDO L, VIOLI F, FIMOIGNARI F L, et al. The association between hyperhomocysteinemia and ischemic stroke in patients with

- non-valvular atrial fibrillation[J]. *Haematologica*, 2005, 90(9):1205-1211.
- [16] AY H, ARSAVA E M, TOKGÖZOĞLU S L, 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.
- [17] POLI D N A, ANTONUCCI E, CECCHI E, et al. Culprit factors for the failure of well-conducted warfarin therapy to prevent ischemic events in patients with atrial fibrillation; The role of homocysteine[J]. *Stroke*, 2005, 36(10):2159-2163.
- [18] YAO Y, SHANG M S, GAO L J, et al. Elevated homocysteine increases the risk of left atrial/left atrial appendage thrombus in non-valvular atrial fibrillation with low CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score[J]. *Europace*, 2018, 20(7):1093-1098.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] SNEZHITSKY V A, YATSKEVICH E S, DOROSHENKO E M, 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.
- [24] DENG Y W, LI Z T, AN X B, et al. Hyperhomocysteinemia promotes cardiac hypertrophy in hypertension[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:1486157.
- [25] ACAMPA M, LAZZERINI P E, MARTINI G. Postoperative atrial fibrillation and ischemic stroke: The role of homocysteine[J]. *Eur Stroke J*, 2018, 3(1):92-93.
- [26] VACEK T P, SEN U, TYAGI N, et al. Homocysteine effects classical pathway of GPCR down regulation; Galpha (q/11), Galpha (12/13), G(i/o)[J]. *Mol Cell Biochem*, 2009, 321(1/2):1-8.
- [27] HAN L, TANG Y H, LI S C, et al. Protective mechanism of SIRT1 on Hcy-induced atrial fibrosis mediated by TRPC3[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1):488-510.
- [28] NUMAGA-TOMITA T, ODA S Y A, SHIMAUCHI T, et al. TRPC3 channels in cardiac fibrosis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2017, 4:56.
- [29] HEIJMAN J, ALGALARRONDO V, VOIGT N, et al. The value of basic research insights into atrial fibrillation mechanisms as a guide to therapeutic innovation; A critical analysis[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 109(4):467-479.
- [30] CHARALAMPIDIS P, TEPERIKIDIS E, BOULMPOU A, et al. Homocysteine as a predictor of paroxysmal atrial fibrillation-related events: A scoping review of the literature[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(9):2192.
- [31] 韩璐, 李菊香. CaMK II 在氧化应激中对心房重构的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(6):1138-1140, 1152.
- [32] 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.
- [33] PAPTAEODOROU L, WEISS N. Vascular oxidant stress and inflammation in hyperhomocysteinemia[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9(11):1941-1958.
- [34] HUANG A, PINTO J T, FROOGH G, et al. Role of homocysteinylation of ACE in endothelial dysfunction of arteries[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308(2):H92-100.
- [35] HUANG A, YANG Y M, FEHER A, et al. Exacerbation of endothelial dysfunction during the progression of diabetes; role of oxidative stress[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2012, 302(6):R674-R681.
- [36] JEREMIC N, WEBER G J, TYAGI S C. Ablation of toll-like receptor 4 mitigates cardiac mitochondrial dysfunction in hyperhomocysteinemia[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 95(11):1369-1375.
- [37] JEREMIC N, WEBER G J, FAMILTSEVA A, et al. Ablation of toll-like receptor 4 mitigates central blood pressure response during hyperhomocysteinemia[J]. *J Hypertens*, 2017, 35(11):2226-2237.
- [38] BORKOWSKA A, ZIOLKOWSKI W, KACZOR K, et al. Homocysteine-induced decrease

- in HUVEC cells' resistance to oxidative stress is mediated by Akt-dependent changes in Iron metabolism[J]. *Eur J Nutr*, 2021, 60(3):1619-1631.
- [39] ZHANG Y, HE Y, ZONG Y, et al. 17beta-estradiol attenuates homocysteine-induced oxidative stress and inflammatory response as well as MAPKs cascade via activating PI3-K/Akt signal transduction pathway in Raw 264. 7 cells [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2015, 47(2):65-72.
- [40] SHARMA G S, BHATTACHARYA R, SINGH L R. Functional inhibition of redox regulated heme proteins; A novel mechanism towards oxidative stress induced by homocysteine[J]. *Redox Biol*, 2021, 46:102080.
- [41] AKBARI A, ISLAMPANAH M, ARHAMINIYA H, et al. Impact of statin or fibrate therapy on homocysteine concentrations: A systematic review and meta-analysis[J]. *Curr Med Chem*, 2023, 13:2174.
- [42] ZINELLU A, MANGONI A A. Effect of statin treatment on homocysteine concentrations; An updated systematic review and meta-analysis with meta-regression [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2022, 15(4):443-459.
- [43] WU D F, WU Y X, DENG J L. Changes in homocysteine levels affect serum lipid response to atorvastatin in patients with acute coronary syndrome: A retrospective observational study [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020, 26: 1076029620920369.
- [44] WANG J, WANG A R, ZHANG M J, et al. Effects of atorvastatin on serum High-Sensitive C-Reactive protein and total cholesterol levels in Asian patients with atrial fibrillation [J]. *Am J Ther*, 2017, 24(1):e20-e29.
- [45] LI R, CHEN L Z, ZHAO S P, et al. Inflammation activation contributes to adipokine imbalance in patients with acute coronary syndrome [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0151916.
- [46] WANG Q Q, ZHUO C G, XIA Q, et al. Sacubitril/valsartan can reduce atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023, 37(3):549-560.
- [47] CHEN Q S, CHEN Y L, QIN F, et al. Effect of Sacubitril-Valsartan on restoration and maintenance of sinus rhythm in patients with persistent atrial fibrillation [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:870203.
- [48] MOHAMMAD Z, AHMAD J, SULTAN A, et al. Effect of sacubitril-valsartan on the incidence of atrial fibrillation: A meta-analysis[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2023, 34(4):1037-1042.
- [49] YANG L, ZHANG M, HAO Z H, et al. Sacubitril/valsartan attenuates atrial structural remodelling in atrial fibrillation patients[J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(4):2428-2434.
- [50] LI Q, FANG Y, PENG D W, et al. Sacubitril/valsartan reduces susceptibility to atrial fibrillation by improving atrial remodeling in spontaneously hypertensive rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 952:175754.
- [51] BRAS P G, GONCALVES A V, Branco L M, et al. Sacubitril/valsartan improves left atrial and ventricular strain and strain rate in patients with heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Life(Basel)*, 2023, 13(4).
- [52] LI S N, ZHANG J R, ZHOU L, et al. Sacubitril/valsartan decreases atrial fibrillation susceptibility by inhibiting angiotensin II-Induced atrial fibrosis through p-Smad2/3, p-JNK, and p-p38 signaling pathways [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2022, 15(1):131-142.
- [53] LI L Y, LOU Q, LIU G Z, et al. Sacubitril/valsartan attenuates atrial electrical and structural remodelling in a rabbit model of atrial fibrillation[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 881:173120.
- [54] FAN H, WANG Y S, WANG X Z, et al. Effect of emergency percutaneous coronary intervention combined with sacubitril and valsartan on the cardiac prognosis in patients with acute myocardial infarction[J]. *Int J Gen Med*, 2023, 16: 499-505.
- [55] LI W F, YUAN W J, ZHANG D D, et al. LCZ696 possesses a protective effect against homocysteine (Hcy)-Induced impairment of Blood-Brain barrier (BBB) integrity by increasing occludin, mediated by the inhibition of Egr-1 [J]. *Neurotox Res*, 2021, 39(6):1981-1990.

(收稿日期:2023-10-19 修回日期:2024-01-29)