

同型半胱氨酸与疾病的关系

吴雁 黄玉杰

作者单位:300457 天津市,天津泰达医院检验科

同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)是蛋氨酸去甲基化后形成的一种含硫氨基酸,属于蛋氨酸循环的中间产物。六十年代末,Mc Cully 从病理上发现高胱氨酸尿症和胱硫醚尿症患者早期即可发生全身动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)和血栓形成,七十年代初他又通过动物模型证实血中 HCY 蓄积可导致血管损害,八十年代人们提出高 HCY 血症是 AS 和冠心病(coronary heart disease, CHD)的一个独立危险因素。随着对 HCY 与疾病关系研究的不断深入,HCY 的检测越来越受到重视。2001 年美国心脏病医生协会正式把 HCY 检测向临床推荐,当年 HCY 检测数已达 1500 万人次,之后每年以 30% 的速度增长,英国现在每年 HCY 检测数也达到 900~1000 万人次。以上证明 HCY 检测已成为临床上很重要的生化检测指标之一。本文就 HCY 与疾病的关系做一简要综述。

1 HCY 的研究历史

Vincent du Vigneaud 是美国研究有机硫化物及其代谢的生化学家,他于 1932 年首次论及 HCY。Mc Cully 于 1969 年首次通过研究 HCY 尿症患者的血管病变,发现高水平的 HCY 与 AS 和血栓的形成有很高的相关性。1976 年 Icken 首次报道 CHD 患者存在 HCY 的代谢障碍。1988 年, Kang 等发现亚甲基四氢叶酸还原酶(methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR)与 HCY 的代谢有关, HCY 与 CHD 的关系引起了人们的极大关注。90 年代以来,国内外学者围绕这一问题开展了大量的研究,约有 80 个临床资料显示高 HCY 血症是 CHD 新的独立危险因素,成为研究 CHD 病因及预防的新热点。

2 HCY 的生成与代谢

2.1 HCY 的生成 人体内 HCY 来自于从食物中摄取的蛋氨酸,蛋氨酸含有一个巯基的氨基酸。巯基具有反应性,可参与氧化还原反应和引起氧化应激。蛋氨酸在 S 腺苷蛋氨酸转移酶催化下生成 S 腺苷蛋氨酸,其在供出甲基后生成 S 腺苷 HCY,在 S 腺苷 HCY 水解酶的作用下水解生成 HCY 和腺苷,这个过程在生理上是可逆的。

2.2 HCY 的代谢途径 HCY 有三条代谢途径:①再甲基化。体内的 HCY 在蛋氨酸合成酶的作用下,以维生素 B₁₂ 为辅助

因子,接受 5-甲基四氢叶酸提供的甲基再次生成蛋氨酸,形成一个循环过程,称为蛋氨酸循环。HCY 再甲基化的另一途径局限于肝细胞内,由甜菜碱为甲基供体,在甜菜碱-HCY 转换酶催化下完成蛋氨酸的合成。②缩合形成胱硫醚。细胞内 HCY 由胱硫醚 β-合成酶催化,维生素 B₆ 为辅助因子,和丝氨酸缩合形成胱硫醚。该反应在生理条件下是不可逆的,这有利于转运 HCY。胱硫醚又在 γ-胱硫醚酶催化下进一步裂解为胱氨酸和 α-酮丁酸。③释放到细胞外基质。HCY 释放到细胞外基质是处理细胞内 HCY 的第三条途径,与细胞内蛋氨酸浓度紧密相关。药理学和细胞发生学的研究表明,在低浓度蛋氨酸时,细胞释放 HCY 受蛋氨酸合成酶活性的影响;在高浓度蛋氨酸时, HCY 的释放受胱硫醚 β-合成酶活性影响。

3 HCY 的影响因素

3.1 生理因素 血浆高 HCY 水平存在男女性别差异,可能与雌激素调节 HCY 的代谢有关。Jacobsen 等^[1]应用高效液相色谱法对 HCY 水平进行检测,结果显示,健康男性血浆 HCY 水平高于女性。绝经前女性的 HCY 水平低于绝经后女性。

3.2 种族因素 种族的差异也是影响 HCY 水平的一个重要的影响因素。第三次美国国家健康和营养普查^[2]结果显示,美国男性人群的血清 HCY 水平在不同种族之间存在差异,尤其是老年墨西哥人的 HCY 水平明显高于黑人和白人。

3.3 遗传因素 在各种遗传病因中,多态性所占比例最大,而罕见的突变使酶重度缺陷导致的高 HCY 血症仅见于极少数病例。有研究^[3]证明造成 HCY 升高的遗传因素是 HCY 代谢中的几个关键酶基因的改变:5,10-MTHFR 基因、胱硫醚缩合酶基因和蛋氨酸合成酶基因。

MTHFR 基因定位在 1p 36.3 上, cDNA 全长约 2.2 kb,大鼠 MTHFR 基因的 cDNA 与人 MTHFR 基因有 85% 同源性。人 MTHFR 基因有多个等位基因,经流行病学分析,纯合子与高 HCY 血症之间呈现很强相关性。

Frosst 等^[3]研究证明, MTHFR 基因在 667 位发生的突变与心血管疾病密切相关。由于 T 碱基代替了 C 碱基,编码的氨基酸已由缬氨酸代替了丙氨酸,而缬氨酸可能与 MTHFR

活性中心密切相关,因此 MTHFR 的活性大大降低。

胱硫醚缩合酶是一个相对分子质量为 63×10^3 的均一四聚体蛋白,定位于染色体 21q22.3,可编码 551 个氨基酸,目前已鉴定出 33 个突变位点,与心血管疾病可能有关的是位于 287 密码子上的 T283C,由编码的异亮氨酸代替了苏氨酸。另一个突变位点为 307 密码子上的 G919A,由编码的甘氨酸取代丝氨酸。胱硫醚缩合酶这两个位点的突变均可使其活性降低,发生高 HCY 血症。

蛋氨酸合成酶基因定位于染色体 1q43,已知的人类蛋氨酸合成酶基因的基因突变有十余种,A2756G 位点变异可导致 919 位密码子 D→G 的缺失突变,使编码的天冬氨酸置换为甘氨酸。由于该密码子编码的氨基酸位于酶活性区域,因此推测该位点突变可能通过改变蛋白质的二级结构使蛋氨酸合成酶活性减弱,从而发生高 HCY 血症,影响胚胎期心血管等多个器官、系统的发育。

3.4 饮食和生活习惯 富含高蛋白的饮食中蛋氨酸含量较高,摄入过多易引起 HCY 水平升高,蔬菜和水果中富含大量的叶酸和维生素 B,由于维生素 B 族是 HCY 代谢中的辅助因子,所以长期食用水果和蔬菜,往往有助于降低血浆 HCY 水平。有研究^[4]表明吸烟的人群血浆中 HCY 普遍升高,咖啡和酒精的摄入量与血浆中 HCY 的浓度呈正相关。

3.5 药物影响 Desouza 等^[4]研究表明,药物中抗惊厥药苯妥英、卡巴咪嗪,降糖药甲福明二甲双胍等药物会造成 HCY 水平升高。氨甲喋呤、三乙酸氮尿苷等抗肿瘤药物由于抑制叶酸代谢可引起 HCY 水平升高。长期口服避孕药的女性易致维生素 B6 缺乏,导致 HCY 升高,而维生素 B 族和青霉素可降低血浆 HCY 水平。

3.6 病理因素 B 族维生素缺乏以及遗传因素是导致 HCY 升高最常见的因素。而 HCY 的升高可以引起或影响多种疾病,如:氧化应激、内皮功能障碍、静脉血栓、心血管疾病、CHD、外周血管疾病。学者们公认 HCY 浓度升高是心血管病变的发生原因之一。慢性肾功能不全 (chronic renal failure, CRF) 患者血浆 HCY 水平也升高,并且与血清肌酐值呈正相关。接受肾脏移植的患者测定 HCY 水平也高于正常范围。甲状腺功能低下、肝病、牛皮癣等患者均可有轻中度高 HCY 水平升高。中医^[5]则认为,先天禀赋不足、后天精微物质的缺乏是高 HCY 血症发生的主要原因。

4 HCY 与疾病的关系

4.1 HCY 与 AS 的关系 近年来多项研究表明,血浆 HCY 浓度的增高与 AS 相关,说明血浆 HCY 水平是一种独立的危险因素。但是,HCY 水平升高导致 AS 的具体机制尚未明确。在 AS 中,多存在一定程度的炎症反应,可以通过炎症细胞释放 HCY,而导致高 HCY 血症。因此,高 HCY 是继发于炎症反应的;另一方面,高 HCY 可以加速炎症性疾病的进程,可通

过氧化应激损伤内皮细胞、减弱生理性的血管收缩反应,以及破坏凝血系统的平衡。由此可见,高 HCY 是 AS 的始动病因。许多体外及动物实验也表明,高 HCY 导致 AS 可能与其引起内皮功能障碍和促进平滑肌增殖有关。

4.1.1 HCY 与内皮细胞功能障碍 内皮细胞是覆盖在血管内膜、保护血管平滑肌细胞的屏障,同时也是重要的内分泌器官和效应器官。内皮素和一氧化氮(nitric oxide, NO)是内皮细胞合成的重要活性物质,而一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)是 NO 合成的关键酶。Chen 等^[6]在对猪冠状动脉和颈动脉的观察中发现,HCY 能显著地降低内皮依赖性血管舒张反应和 NOS 的免疫活性,并导致明显的内皮损伤,说明在高 HCY 状态下,可能是 HCY 引起了内皮细胞功能障碍和损伤。薛莉等^[7]的研究表明,在 CHD 患者中,ET 水平明显高于对照组,而 NO、NOS 水平则明显低于对照组,认为此与内皮细胞的功能障碍有关,患者的 HCY 与 ET 呈正相关,与 NO、NOS 呈负相关,表明 HCY 对内皮细胞具有损伤作用。另有学者^[8]研究发现,内皮细胞产生的内皮衍生松弛因子具有抵抗 HCY 毒性的效应,认为只有其产生不足时,HCY 的毒性作用才得以增强。HCY 不仅对内皮细胞的分泌功能有影响,还可使内皮细胞基因异常表达。Miyata 等^[9]发现,HCY 可诱导血管内皮细胞出现 6 个上调和 1 个下调基因表达:上调基因中,一个是应激蛋白,一个是双功能酶,能激活 MTHFR,而此酶参与了 HCY 的代谢过程。因此 HCY 可能改变内皮细胞多个基因的表达,包括应激蛋白和几个新的蛋白,它们可能参与了 AS 的形成。

4.1.2 HCY 与促进平滑肌细胞增殖 平滑肌细胞增殖是 AS 形成过程的中心环节。HCY 可诱导血管平滑肌细胞中新的 mRNA 的形成,使动脉壁平滑肌细胞增殖,并造成动脉内皮细胞的脱落,加速 AS 的过程。Tyagi^[10]发现 HCY 可与血管平滑肌细胞的 HCY 氧化还原受体结合,影响平滑肌细胞周围组织的氧化-还原状况,刺激血管平滑肌细胞增殖。HCY 还可增强细胞因子介导的诱生型 NOS 的合成,促进平滑肌细胞合成 NO。平滑肌来源的 NO 可以促进血管平滑肌细胞由收缩型逆分化为合成型,在病理条件下,过量 NO 具有细胞毒性和细胞溶解作用,导致细胞凋亡和坏死,促进 AS 形成。

HCY 从多方面影响血管平滑肌细胞胶原合成和代谢。HCY 对胶原酶合成具有双向调节作用,低于 0.01 mmol/L 时,胶原酶表达增强,反之,胶原酶合成则被抑制。HCY 也可通过影响细胞生物化学反应而直接损伤血管胶原纤维。HCY 的脱水代谢产物 HCY 疏内脂与低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)的载脂蛋白 B(apolipoprotein B, apoB)游离氨基结合,形成一种聚集的致密蛋白,易被巨噬细胞吞噬、降解,参与新生 AS 斑块内泡沫细胞的形成。

4.1.3 HCY 与动脉管壁 颈动脉内中膜的厚度是 AS 的一个

影像学指标。有研究^[11,12]表明在高血压病和高血压病伴脑梗死的患者中,HCY 与颈动脉内中膜的厚度呈正相关,这也可能是由于 HCY 对血管内皮细胞和平滑肌细胞的影响造成的。另外,血 HCY 升高可以促进弹力纤维的溶解和胶原纤维的合成,改变血管壁中两种纤维的固定比例,从而改变动脉壁的弹性。

4.1.4 HCY 对凝血功能的影响 内皮细胞表面的硫酸肝素与抗凝血酶Ⅲ结合可有效提高后者的活性。而 HCY 可通过其生成的过氧化物干扰内皮细胞硫酸肝素的活性与表达,导致内皮细胞与抗凝血酶Ⅲ结合减少,并使抗凝血酶Ⅲ活性降低。高浓度 HCY 会抑制前列环素合成,并与反式视黄醇共同引起血小板聚集,增加血小板黏附性,改变花生四烯酸代谢,使血栓素 A_2 (thromboxane A_2 , TXA_2) 合成增加。还有研究^[13]表明,蛋氨酸负荷后的血浆 HCY 中度增高常伴有低纤溶活性,说明其在形成血栓机制中可能还与其干扰了纤溶系统有关。HCY 诱导单核细胞组织因子释放,增加凝血因子 V 和 X 的活性,这可能为促进静脉血栓或 AS 形成的机制^[14]。

4.2 HCY 与高血压疾病 血中 HCY 的增高可以加重 AS,因此,HCY 也会进一步造成血压的升高,最终导致高血压疾病。但是,HCY 影响动脉血压导致高血压的潜在作用位点有很多,对于 HCY 与高血压疾病关系的研究目前仍是众说纷纭。Beltran 等^[15]通过对收缩期高血压 (isolated systolic hypertension, ISH) 患者的研究提出,HCY 在 ISH 的发病中具有重要作用。后来有人^[16]认为,动脉壁结构或功能的改变所造成的动脉弹性减退也是造成 ISH 的重要因素。国内的一项研究^[17]表明,血中 HCY 浓度的升高将会增加 ISH 的发病危险性,并指出,血中 HCY 引起动脉损伤的可能原因为:(1)HCY 促进平滑肌增殖,使动脉壁中层平滑肌数量增加,动脉壁顺应性下降;(2)HCY 引起血管舒缩反应的异常;(3)HCY 促进血管平滑肌细胞内钙离子的聚集,造成血管的收缩。

4.3 HCY 与 CHD 近年来,国内外大量的临床流行病学研究结果表明,HCY 是 CHD 的独立危险因素。有研究^[18]显示,CHD 患者的 HCY 水平要明显高于非 CHD 患者,两者之间存在明显差异性,而且 HCY 在冠脉病变的发生过程中是独立于其他危险因素之外的,无需其他危险因素介导。在对冠状动脉病变与 HCY 水平的关系进行的研究^[19]发现,HCY 浓度越高,冠状动脉病变的支数就越多。HCY 导致 CHD 的机理是复杂的,可能有以下几方面:(1)HCY 可以使脂质磷酸化,激活蛋白激酶 C,促进 C-fos 和 C-myb 基因在血管内皮平滑肌细胞表达,使内皮细胞和平滑肌细胞增生,而且这种变化呈正相关;(2)HCY 释放入血后,主要以具有高反应性的氧化形式存在,即半胱氨酸硫内酯,后者可以与 LDL 的 apoB 的游离氨基酸形成肽键半胱氨酸,导致细胞摄取并凝集 LDL 与胆固醇沉着。另外,HCY 可以对 LDL 进行氧化修饰,进而使后者

直接损伤内皮细胞,使内皮细胞功能下降,造成 CHD 的发生和发展。HCY 还可以与 $Lp(\alpha)$ 共同作用于血管内皮细胞,促进 AS 斑块的形成;(3)HCY 可以影响凝血纤溶系统,通过促进内皮细胞介导的凝血过程,加速血栓的形成;(4)HCY 可以促使氧自由基的形成,直接损伤血管内皮细胞。吴忠均等^[19]报道,CHD 患者血浆 HCY 水平明显高于正常对照组,且与循环内皮细胞和内皮素水平呈正性相关,提示高 HCY 血症可能通过损伤循环内皮细胞,引起内皮素分泌增加,从而导致 AS,同时又与 AS 的其他危险因素不相关,说明 HCY 可能是 CHD 发病的一个独立危险因素。国内的研究表明,HCY 与 CHD 的一些传统因素有一定关系:(1)年龄和性别。血浆 HCY 水平随年龄增大而逐渐增高,可能是由于老年人的辅助因子如维生素 B12、维生素 B6、叶酸等缺乏,导致 HCY 的增高。另外,国外的研究发现,随着年龄的增长,女性 HCY 有明显上升趋势。(2)血脂、胆固醇。Boushey 等^[20]在 1995 年的研究表明 HCY 每升高 $5 \mu\text{mol/L}$,相当于胆固醇升高 0.5 mmol/L 。研究中还发现高 HCY 和高胆固醇血症对于周围动脉闭塞性疾病危险性的协同作用更明显。

HCY 与 CHD 严重程度的关系表明,血浆 HCY 与 AS 的轻重程度及病变指数都具有相关性,而且是正相关,因此,提示 CHD 患者进行血浆 HCY 检测十分必要。

4.4 HCY 与脑血管疾病 多数研究证实中度升高的 HCY 与脑梗塞危险性增高有关。普通人群中血浆 HCY 水平高于 $15 \mu\text{mol/L}$ 者只有不到 5%,而在脑卒中和其他血栓栓塞性疾病中则可达 50%。一项大样本的国外流行病学调查^[21]结果显示,轻至中度的高 HCY 血症即可明显增加脑血管病发病的危险性。Temple 等^[22]回顾了 1966~1999 年的文献,有 30%~40% 的脑血管患者有 HCY 水平增高。国内有研究^[23]表明,脑梗塞患者的 HCY 水平要明显高于对照组,且有差异性,同时,发现脑梗塞伴痴呆患者的 HCY 也明显高于不伴有痴呆的患者。原因可能是 HCY 影响内皮细胞,促进小血管病变,继发脑室周围白质脱髓鞘,参与痴呆的形成。HCY 及其代谢产物通过激活 NMDA 受体产生神经毒性作用,导致神经细胞死亡。Kruman 等^[24]发现,HCY 可导致大鼠海马神经元凋亡,暴露于 HCY 后很快出现 DNA 链断裂,相关的多 ADP-核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 激活,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD) 活性下降,比线粒体功能障碍、氧化损伤和半胱氨酸蛋白水解酶激活均早。PARP 抑制剂 3AB 可保护 HCY 诱发的神经元 NAD 下降、线粒体跨膜电位丢失及细胞死亡,提示 HCY 导致的凋亡需要有 PARP 激活和 (或) NAD 耗竭。研究同时发现 HCY 显著提高培养及在体海马神经元对兴奋毒性和氧化损伤的易感性,提示 HCY 可能与神经变性病的发病机制有关。

Nygard 等^[24]以接受诊断性冠脉造影的患者作为研究对

象,发现对于确诊了 CHD 的患者,HCY 浓度与心血管病死亡率之间存在明显的量效关系。随着 HCY 浓度的增高,患者五年存活率明显下降。就目前所知,对于心血管病死亡率而言,HCY 并没有阈值浓度,即使是 HCY 在正常参考范围内也可以观察到危险性增加。不管 HCY 在心血管疾病中是病因还是结果,其在识别心血管疾病的高危患者方面,都能发挥重要的作用。因此,HCY 有助于确定需要密切随访和(或)加强治疗的患者。

4.5 HCY 与出生缺陷 人们近年来发现 HCY 与出生缺陷有着密切的关系。出生缺陷是指出生婴儿任何形态结构和功能的异常,是影响人口素质的一个重要因素,其中先天性心脏病的发病率占首位。出生缺陷与 HCY 代谢异常之间的关系越来越受到人们的重视。

4.5.1 HCY 与神经嵴细胞的迁移 Rosenquist 等^[25]首次报道 HCY 能诱发 22 d 龄的鸡胚发生神经管畸形和 9 d 龄的鸡胚发生心脏缺陷(主要为室间隔缺损),但至今其病因和发病机理仍不十分清楚。目前研究^[26]认为高 HCY 血症可能是导致神经管畸形和心血管畸形的一个独立致畸因素。

4.5.2 HCY 与细胞凋亡 细胞凋亡是多细胞生物在发育过程中,由基因控制的主动的细胞生理性自杀行为。细胞凋亡是胚胎发育过程中的一个正常现象,如果凋亡扩大或缩小,都可致畸形。在胚胎时期,细胞凋亡是保证个体正常发育所必需的,一旦细胞凋亡规律失常,个体发育也将异常甚至引起死亡。心脏发育是一个复杂而精密的过程,心脏发育的关键时期,增殖与凋亡起重要的作用。Boot 等^[27]研究发现,神经嵴细胞在分化为心脏流出道细胞的过程中,若处于高浓度的 HCY 环境中,则会通过改变凋亡相关基因表达,干扰凋亡作用,进而不能提供正确的信号以完成心脏流出道细胞心肌化过程,造成心脏近端流出道缺损表现。

4.5.3 HCY 与 DNA 甲基化水平 高 HCY 伴有 S-腺苷 HCY 积聚,是体内所有甲基转移反应的竞争抑制剂,可干扰 DNA 甲基化反应,使 DNA 低甲基化,从而改变基因表达,引起先天的心血管疾病。

4.5.4 HCY 与基因的功能 HCY 的致病作用涉及多种基因的变化,并具有时间、空间的依赖性。应用微阵列基因表达谱分析发现 HCY 诱导 65 个已知功能基因的转录改变,包括以下方面:细胞的迁移与粘附、HCY 代谢、DNA/RNA 相互作用、细胞的增殖与凋亡等。

以上提示 HCY 代谢异常是诱发生胎儿出生缺陷和血管疾病的一个独立危险因素,并认为 HCY 代谢异常在先心病的发病机制中起着重要的作用。虽然国内外学者做了大量的研究,但是 HCY 确切致病机理尚不十分清楚,它可能是一种细胞毒素和基因毒素。

4.6 HCY 与肿瘤的关系 有文献^[28]报道消化道肿瘤患者血

浆 HCY 明显增高,胃癌、食管癌、结肠癌、直肠癌及肝癌患者与正常对照者之间血浆 HCY 水平之间的差异极为显著,HCY 疏内酯可造成细胞增殖性改变,如纤维化、血管形成、胶原性炎症、钙化、血管内栓塞、鳞状上皮增生、伴有角质化及上皮不典型增生。对内皮细胞体外的研究^[29]发现,HCY 可促使过氧化氢形成,抑制内皮细胞呼吸,导致内皮细胞损伤并能刺激平滑肌细胞增殖。HCY 发生还与细胞内 DNA 多胺、组蛋白等有关。此外,HCY 还能改变恶性肿瘤患者的凝血、抗凝血和纤溶系统的功能状态,这种改变可能对肿瘤的生长和浸润产生促进作用。恶性肿瘤患者叶酸下降可导致 HCY 代谢和清除障碍,叶酸及维生素 B₆ 缺乏还可影响 DNA 甲基化、DNA 整合及 DNA 修复受损,从而改变肿瘤抑制基因的表达而促进肿瘤的形成。测定血浆 HCY 浓度,判定高 HCY 血症的存在,对指导临床有针对性的治疗、控制肿瘤生长具有一定的参考价值。

4.7 HCY 与 CRF 有研究^[30]表明肾脏是清除和进一步代谢 HCY 的主要器官,肾脏的皮质外层,特别是近曲小管细胞富含胱硫醚 β 合成酶,皮质内层及髓质外层富含胱硫醚 γ 水解酶。CRF 患者由于肾小球硬化、肾间质纤维化及肾小管萎缩导致此两种酶缺乏影响 HCY 代谢而使其血浆浓度升高。余海峰等^[31]对 56 例 CRF 患者研究表明血中 HCY 升高主要是肾脏代谢、排泄 HCY 障碍,而非叶酸、维生素 B₁₂ 绝对缺乏。林艳丽等^[32]研究表明,血浆 HCY 浓度与血浆肌酐、尿素氮呈正相关。有研究^[33]表明,HCY 水平甚至比血肌酐更能反映肾功能程度。因此肾脏代谢清除障碍可导致血浆 HCY 水平显著升高。

4.8 糖尿病肾病与 HCY 的关系 Wotherspoon 等^[34]研究显示,在 1 型糖尿病患者中,有微量蛋白尿者血浆 HCY 水平较无蛋白尿者显著增高,认为高 HCY 血症可能参与了糖尿病微血管病变的发生发展。Ozdemir 等^[35]观察到 2 型糖尿病患者有微量蛋白尿者,其血浆 HCY 水平较无蛋白尿者虽无显著差异,但较健康对照组显著升高,并且 HCY 水平与血浆丙二醛和红细胞还原型谷胱甘肽浓度有很好的相关性。在研究中也发现糖尿病血浆 HCY 水平显著高于正常对照组。根据实验结果,推测 HCY 引起糖尿病肾脏损伤的机制可能与其对纤溶系统的影响有关。随病程进展,糖尿病大鼠肾脏局部表达纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 水平增加,且与血浆 HCY 水平显著正相关。近年来在对 HCY 与大血管病变关系的研究中证实了 HCY 与 PAI-1 有一定的相关性。用 HCY 作用于体外培养的内皮细胞,检测到 PAI-1 mRNA 表达明显上调,PAI-1 抗原合成明显增加,表明 HCY 可以影响 PAI-1 的表达和合成。有研究^[36]表明缺血性心脑血管疾病的发生与患者血浆内纤溶系统失衡相关,高 HCY 可以通过改变 t-PA 和 PAI-1 抗原水平,损伤纤溶系统,

增加心脑血管病的发病危险。由于 HCY 促进 PAI-1 的表达, 从而抑制了 t-PA 的结合和作用, 破坏机体凝血和纤溶之间的平衡, 造成肾脏系膜降解减少。同时, HCY 氧化产生的大量中间产物如自由基和过氧化氢等抑制了血管内皮细胞 NO 的合成和释放, 导致血管功能异常、血管内皮细胞受损, 直接造成肾脏血管内皮的损伤。由于纤溶系统失衡, 内皮损伤等因素的影响, 造成尿蛋白排泄增加, 系膜基质堆积, 最终进展为糖尿病肾小球硬化。因此推测在糖尿病肾病患者中, 血浆 HCY 水平可对内皮细胞及肾组织局部产生影响, 使肾脏表达 PAI-1 增加。但这种影响是 HCY 直接作用于肾脏组织局部的结果, 还是通过对内皮细胞的损伤间接引起尚不明确^[7]。

5 小结

HCY 现已越来越受到临床的重视, 由于是蛋氨酸代谢过程中的重要中间代谢产物, 而且几种 B 族维生素参与和控制其代谢过程, 所以任何导致这几种 B 族维生素缺乏的疾病都可以导致 HCY 水平升高。而且 HCY 水平升高与血脂异常、糖尿病、肾病以及肥胖等疾病又存在紧密的关系。所以 HCY 既是病因又是病症, 形成一个恶性循环, 补充叶酸和 B 族维生素能有效的降低体内 HCY 的水平。重视高危人群对 HCY 的浓度检测, 有助于预防心脑血管疾病的发生。

6 参考文献

- Jacobsen DW, Gatautis VJ, Green R, et al. Rapid HPLC determination of total homocysteine and other thiols in serum and plasma: sex differences and correlation with cobalamin and folate concentrations in healthy subjects. *Clin Chem*, 1994, 40: 873-881.
- Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, et al. Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr*, 1999, 69: 482-489.
- Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in Methylene tetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*, 1995, 10: 111-113.
- Desouza C, Keebler M, McNamara DB, et al. Drugs affecting homocysteine metabolism: impact on cardiovascular risk. *Drugs*, 2002, 62: 605-616.
- 李卫丽, 景光光. 高同型半胱氨酸血症的中医病因病机探讨. *辽宁中医杂志*, 2006, 33: 412-413.
- Chen C, Conklin BS, Ren Z, et al. Homocysteine decreases endothelium-dependent vasorelaxation in porcine arteries. *J Surg Res*, 2002, 102: 22-30.
- 薛莉, 陈树兰, 贾绍斌, 等. 同型半胱氨酸与冠心病的相关性及其机制探讨. *中华心血管病杂志*, 2002, 30: 520-524.
- Fryer RH, Wilson BD, Gubler DB, et al. Homocysteine, a risk factor for premature vascular disease and thrombosis, induces tissue factor activity in endothelial cells. *Arterioscler thromb*, 1993, 13: 1327-1333.
- Miyata T, Kokame K, Agarwala KL, et al. Analysis of gene expression in homocysteine-injured vascular endothelial cells: demonstration of GR78/BiP expression, cloning and characterization of a novel reducing agent-tunicamycin regulated gene. *Semin Thromb Hemost*, 1998, 24: 285-291.
- Tyagi SC. Homocysteine redox receptor and regulation of extracellular matrix components in vascular cells. *Am J Physiol*, 1998, 274: C396-C405.
- 王红, 张向阳, 张颖, 等. 高血压患者血浆同型半胱氨酸水平与颈动脉粥样硬化的关系. *中国康复理论与实践*, 2008, 14: 751-753.
- Sauls DL, Wolberg AS, Hoffman M. Elevated plasma homocysteine leads to alterations in fibrin clot structure and stability: implications for the mechanism of thrombosis in hyperhomocysteinemia. *Thromb Haemost*, 2003, 1: 300-306.
- Tofler GH, D'Agostino RB, Jacques PF, et al. Association between increased homocysteine levels and impaired fibrinolytic potential: potential mechanism for cardiovascular risk. *Thromb Haemost*, 2002, 88: 799-804.
- Sutton-Tyrrell KS, Bostom A, Selhub J, et al. High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults. *Circulation*, 1997, 96: 1745-1749.
- Beltran A, McVeigh G, Morgan D, et al. Arterial compliance abnormalities in isolated systolic hypertension. *Am J Hypertens*, 2001, 14: 1007-1011.
- 孙晓楠, 李玉明, 郭虹. 单纯收缩期高血压患者同型半胱氨酸代谢关键酶基因多态性相关因子研究. *中华心血管病杂志*, 2003, 31: 269-273.
- 薄涛. 高同型半胱氨酸血症与高血压及冠心病相关分析. *慢性病杂志*, 2010, 12: 5.
- 孙淑红, 陈步星, 胡大一, 等. 血浆同型半胱氨酸水平与冠状动脉病变程度的相关性研究. *中华心血管病杂志*, 2003, 31: 141.
- 吴忠均, 先德凤, 杨正钦, 等. 冠心病患者血浆氧化低密度脂蛋白和同型半胱氨酸与循环内皮细胞和内皮素相关性研究. *中华心血管病杂志*, 2003, 31: 46-48.
- Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*, 1995, 274: 1049-1057.
- Temple ME, Luzier AB, Kazierad DJ. Homocysteine as a risk factor for atherosclerosis. *Ann Pharmacother*, 2000, 34: 57-65.
- 曹丽丽, 盛建荣, 迟兆富, 等. 同型半胱氨酸与脑梗死的关系. *中国实用内科杂志*, 2002, 22: 613.
- Kruman II, Culmsee C, Chan SL, et al. Homocysteine elicits a DNA

- damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci*, 2000, 20: 6920–6926.
- 24 Nygard O, Vollset SE, Refsum H, et al. Total homocysteine and cardiovascular disease. *J Intern Med*, 1999, 246: 425–454.
- 25 Rosenquist TH, Ratashak SA, Selhub J. Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effect of folic acid. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 15227–15232.
- 26 Rosenquist TH, Bennett GD, Brauer PR, et al. Microarray analysis of homocysteine-responsive genes in cardiac neural crest in vitro. *Dev Dyn*, 2007, 236: 1044–1054.
- 27 Boot MJ, Steegers-Theunissen RP, Poelmann RE, et al. Cardiac outflow tract malformations in chick embryos exposed to homocysteine. *Cardiovasc Res*, 2004, 64: 365–373.
- 28 顾颖, 王毓明, 郑家驹, 等. 血浆同型半胱氨酸和血清叶酸水平与消化道肿瘤的关系. *江苏医药杂志*, 2002, 28: 526.
- 29 Avila MA, Berasain C, Torres L, et al. Reduced mRNA abundance of the main enzymes involved in methionine metabolism in human liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2000, 33: 907–914.
- 30 Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, et al. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem*, 1993, 39: 1764–1779.
- 31 余海峰, 李春胜, 陈军斌, 等. 慢性肾功能衰竭对血浆同型半胱氨酸水平的影响. *实用医学杂志*, 2005, 21: 275–276.
- 32 林艳丽, 王自正, 立彦, 等. 高 Hcy 血症与慢性肾功能不全的关系. *放射免疫学杂志*, 2005, 18: 518.
- 33 Wilson PW. Homocysteine and coronary heart disease: how great is the hazard? *JAMA*, 2002, 288: 2042–2043.
- 34 Wotherspoon F, Laight DW, Browne DL, et al. Plasma homocysteine, oxidative stress and endothelial function in patients with Type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria. *Diabet Med*, 2006, 23: 1350–1356.
- 35 Ozdemir G, Ozden M, Maral H, et al. Malondialdehyde, glutathione, glutathione peroxidase and homocysteine levels in type 2 diabetic patients with and without microalbuminuria. *Ann Clin Biochem*, 2005, 42: 99–104.
- 36 周欢琴, 谢海宝, 肖震, 等. 缺血性心脑血管病患者血浆纤溶酶原激活物及纤溶酶原激活物抑制剂 1 的测定及意义. *中国动脉硬化杂志*, 2007, 2: 20–922.
- 37 孙淑红, 胡大一, 王宏宇, 等. 血浆同型半胱氨酸水平与颈动脉内膜中层厚度的关系. *中国医药导刊*, 2004, 6: 64–165, 168.

(收稿日期: 2010-05-08)

(本文编辑: 杨军)

消息

第四届中国病理医师年会

由中国医师协会、中国医师协会病理科医师分会主办, 汕头大学医学院承办的第四届中国病理医师年会, 将于 2010 年 8 月 27 日至 29 日在广东汕头召开。此次会议将继续围绕病理医师协会的机遇和挑战展开。我们真诚地邀请您参加这一病理科医师的盛会, 共商大计, 让我们共同把中国医师协会病理科分会建设成为我国病理科医师温馨的家园。

1 参会人员

大会主席: 顾江

大会副主席: (按姓名拼音排序) 陈杰、笪冀平、丁彦青、来茂德、刘卫平、韦立新、文继舫、朱明华、朱雄增。

大会秘书长: 李挺

大会组委会成员 (按姓氏拼音排序): 卞修武、陈国荣、陈丽荣、成元华、丁华野、杜祥、范钦和、关宏伟、纪祥瑞、孔令非、黎岳南、李青、李文才、李向红、李秀霞、李艳春、李玉林、刘从容、刘艳辉、刘勇、路名芝、罗殿中、孟刚、戚基萍、师永

红、施作霖、苏敏、隋官杰、孙保存、孙青、孙振柱、田育璋、王恩华、王国平、王家耀、王连唐、王全红、王瑞琳、王晓玫、王理、王茁、吴永平、邢传平、徐刚、许祖德、杨桂芳、杨举伦、于士柱、余英豪、张波、张建中、张声、张祥宏、赵涌、周庚寅、周晓军、朱建善。

2 会议时间安排

8 月 27 日报道, 统一入住汕头市海景酒店。8 月 28 日早晨 6:30 统一由海景酒店上车出发到莱芜码头渡轮至南澳岛入住钱澳湾渡假村, 开会。8 月 29 日中午会议结束。

3 联系方式

联系人: 陈丹芸

电话: 0754-88900410

E-mail: yxybgs@stu.edu.cn