

- persons with chronic back of neck pain: Results from the world mental health surveys [J]. Pain, 2007,129:332—342.
- [3] Wilson KG, Chochinov HM, Skirko MG, et al. Depression and Anxiety Disorders in Palliative Cancer Care [J]. J Pain Symptom Manage, 2007, 33(2):118—128.
- [4] 李力, 黄坤, 余建中, 等. 恶性肿瘤住院患者伴发抑郁的调查[J]. 现代预防医学, 2006, 33(10):1841—1843.
- [5] De Benedittis G, Lorenzetti A, Pieri A. The role of stressful life events in the onset of chronic primary headache [J]. Pain, 1990, 40(1):65—75.
- [6] Edmund K, Lance MM, Christopher E. Gender moderates the association between depression and disability in chronic pain patients[J]. European Journal of Pain, 2006, 10:413—422.
- [7] Davidson JR. A history of the concept of atypical depression [J]. J Clin Psychiatry, 2007, 68(3):10—5.
- [8] Matsuzawa -Yanaqida K, Narita M, Nakajima M, et al. Usefulness of Antidepressants for Improving the Neuropathic Pain-Like State and Pain-Induced Anxiety through Actions at Different Brain Sites [J]. Neuropsychopharmacology, 2008, 33(8):1952—65.
- [9] Feria M, Abreu P, Abad F, et al. Relationship between autotomy behaviour and spinal cord monoaminergic levels in rats [J]. Pain, 1992, 48(3):429—37.
- [10] Ting E, Roveroni RC, Ferrari LF, et al. Indirect mechanism of histamine-induced nociception in joint of rats [J]. Life Science, 2007, 81(9):765—71.
- [11] 何梅, 贾霞, 陈军, 等. 烧伤后并发抑郁患者下丘脑-垂体-肾上腺轴功能变化的研究 [J]. 中国康复医学杂志, 2007, 22(12):1120—1121.
- [12] 姜佐宁. 现代精神病学 [M]. 北京: 科学出版社, 2004. 89—90.
- [13] Neeck G, Riedel W. Neuromediator and hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome: results of chronic stress [J]. Baillieres Clin Rheumatol, 1994, 8(4):763—75.
- [14] Thor KB, Kirby M, Viktrup L. Serotonin and noradrenaline involvement in urinary incontinence, depression and pain: scientific basis for overlapping clinical efficacy from a single drug, duloxetine [J]. Int J Clin Pract, 2007, 61(8):1349—1355.
- [15] 王敏建, 况利, 李大奇. 抗抑郁药物对抑郁模型大鼠海马星形胶质细胞的作用[J]. 重庆医科大学学报, 2006, 04.
- [16] Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Spinal cord glia: new players in pain [J]. Pain, 2001, 93:201—205.
- [17] Krenz NR, Weaver LC. Nerve growth factor in glia and inflammatory cells of the injured rat spinal cord [J]. J Neurochem, 2000, 74(2):730—9.
- [18] Zerari F, Karpitskiy V, Krause J, et al. Astroglial distribution of neurokinin-2 receptor immunoreactivity in the rat spinal cord [J]. Neuroscience, 1998, 84(4):1233—46.
- [19] 李卉丽, 秦绿叶, 万有, 等. 疼痛研究的新亮点: 星形胶质细胞 [J]. 生理科学进展, 2003, 34(1):45—48.
- [20] Delgado PL. Common pathways of depression and pain [J]. Journal Clin Psychiatry, 2004, 65(Suppl), 12:16—9.
- [21] Jaracz J, Rybakowski J. Depression and pain: novel clinical, neurobiological and psychopharmacological data [J]. Psychiatria polska, 2005, 39(5):937—50.
- [22] van Koulil S, van Lankveld W, Kraaimaat FW, et al. Tailored cognitive-behavioral therapy for fibromyalgia: Two case studies [J]. Patient Education and Counseling, 2008, 71(2):308—14. Epub 2008 Jan 9.
- [23] Barbaral L, William B, Deanna G, et al. Distress reduction from a psychological intervention contributes to improved health for cancer patients [J]. Brain Behavior and Immunity, 2007, 21(7):953—961.
- [24] Yu HY, Tang FI, Kuo BI, et al. Prevalence, interference, and risk factors for chronic pain among Taiwanese community older people [J]. Pain Manag Nurs, 2006, 7(1):2—11.
- [25] Webb AN, Kukuruzovic RH, Catto-Smith AG, et al. Hypnotherapy for treatment of irritable bowel syndrome [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2007, (4):CD005110.

• 综述 •

血浆同型半胱氨酸与脑血管病相关性研究进展*

谢 荣¹ 李金贤¹ 牛晓珊²

脑血管病是一种高发病率、高复发率、高致残率、高死亡率、高医疗费用的疾病,因而也是一种高社会负担的重大疾病。我国现有脑卒中生存患者达 700 万人,且以年发生 156—234 万人的速度在增长,每年夺去 78—187 万人的生命,已成为国人死亡的首因。众多研究认为高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症、吸烟、饮酒等是脑血管病的主要的危险因素。近年来大量研究表明,高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)血症也是脑血管疾病的独立危险因素^[1]。1969 年 McCully 首先提出,血浆同型半胱氨酸是导致动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的主要因素。随着检测技术的改进与不断深入发展,它对脑血管病的影响已引起众多学者的关注。

1 血浆同型半胱氨酸的代谢

1.1 代谢途径

Hcy 是一种含硫氨基酸,体内不能合成,它是人体内必需氨基酸蛋氨酸代谢过程中的一个重要的中间产物。为蛋氨酸(甲硫氨酸, Met) 去甲基化生成 S-腺苷同型半胱氨酸水解后生成。Hcy 主要有两种代谢途径:①再甲基化途径^[2],约有 50% 的 Hcy 在蛋氨酸合成酶(methionine synthase, MS)催化下以维

生素 B₁₂ 作为辅酶,以 N5 甲基四氢叶酸为甲基供体,重新甲基化生成 Met。这一反应中的甲基供体是由 N5, N10 亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)作用于 N5, N10 亚甲基四氢叶酸形成的;②转硫基途径,在 β₂ 胱硫醚合酶(cystathionine β synthase, CBS)的作用下,有 50% Hcy 与丝氨酸缩合成胱硫醚,接着被 γ-胱硫醚(γ-cystathionase)水解为 Hcy 和 α-酮丁酸,这两个反应都需要维生素 B₆ 作为辅酶,最后 Hcy 转化为谷胱甘肽或硫酸盐经尿排出体外。Hcy 代谢的两条途径:即再甲基化和转硫基作用不是相互独立的,而是在一定的调节机制下相互协调的。

1.2 影响因素

凡能够影响 Hcy 合成及代谢途径的因素,均可导致血浆 Hcy 的升高。MTHFR、蛋氨酸合成酶(methionine synthase, MS)、CBS 等的缺陷或叶酸、维生素 B₁₂ 和维生素 B₆ 的缺乏都可引起高 Hcy 血症。

* 基金项目:新疆维吾尔自治区卫生厅青年科研基金

1 新疆自治区人民医院康复医学科,乌鲁木齐, 830001

2 新疆自治区人民医院神经内科

作者简介:谢荣,女,主任医师,副教授

收稿日期:2007-12-19

1.2.1 代谢酶基因多态性:研究证实^[3], Hcy 代谢过程中几种关键酶基因突变或其活性受损, 如编码 MTHFR 的基因或 CBS 的基因缺陷, 均可引起高 Hcy 血症。日本 Konara 等^[4]对 1721 例既往无脑卒中病史者进行头颅 MRI 检查, 发现无症状性脑梗死的患病率在 MTHFR/T/T 纯合基因型明显高于 T/C 和 C/C, 这次结果指出日本人口中 MTHFR 的 TT 基因型是无症状性脑梗死的一个独立危险因素。MTHFR 基因至少有 7 个位点易发生 C→T 碱基变异, 分别位于 559、677、692、764、985、1015 和 1081, 目前认为位于第 4 外显子的 C677T 碱基突变最为常见。MTHFR 基因在 677 位上碱基 T 置换了碱基 C, 使其编码的丙氨酸被缬氨酸代替, 产生不耐热性且活性降低的 MTHFR, 致使血浆 Hcy 水平升高。Kluijtmans 等也证明 MTHFR 基因突变者其 Hcy 高于非突变的正常人。叶辉等^[5]人在研究基因突变与脑卒中发生关系及其血浆 Hcy 水平的影响时发现, 脑卒中组血浆 HCY 水平显著高于对照组, 而 CBS 部分缺失则引起高同型半胱氨酸血症, 它与血栓及动脉硬化的发生有密切关系。

1.2.2 Hcy 随年龄增长而升高, 且男性>女性^[6-7]:女性在绝经前的水平较低, 绝经后显著升高, 现认为该现象可能与雌激素水平的变化有关。一些疾病如慢性肾衰、甲状腺功能减低等也可导致血浆 Hcy 升高。长期饮酒, 饮食中蛋氨酸含量过高, 吸烟和饮用咖啡均会引起血浆 Hcy 升高。口服避孕药、抗癫痫药苯妥英钠、卡马西平等可导致血浆 Hcy 一过性升高。叶酸、维生素 B₆、维生素 B₁₂ 等缺乏, 导致转甲基及转硫基的障碍, 亦可使血浆中 Hcy 水平升高。而体育运动有助于血 Hcy 水平的降低。

2 血浆同型半胱氨酸与脑血管病的关系

2.1 流行病学研究

流行病学调查结果^[8]显示, 血 Hcy 水平每升高 4.7 μmol/L, 脑血管病事件增加 20%—40%, 高 Hcy 血症患者脑卒中发生率为 19%—42%。Temple 等^[9]回顾总结了 1966—1999 年的文献, 发现 30%—40% 的脑血管病患者 Hcy 水平增高, 且二者存在剂量相关, 空腹血浆 Hcy 每升高 1 μmol/L, 发生脑卒中危险性就增加 1.3 倍。有研究发现^[10-12]年长的脑卒中血管病变者 Hcy 明显升高, 大血管病变的 Hcy 与正常对照组相比则无明显变化。Hcy 与脑卒中的关系在不同的种族间亦有不同。Hcy 对血管的作用在白种人和西班牙人中最明显, 在黑人中则不明显, 尽管黑人 Hcy 基础水平较高。Hcy 升高是缺血性卒中及多种血管病的危险因素, 且在不同种族中这种危险性亦不同。Bos 等^[13]对 761 例年龄在 18—45 岁的新近脑梗死或短暂性脑缺血发作患者, 经过电话随访记录血管事件和使用药物种类, 分析认为其 Hcy 水平和再发性血管事件显著相关(95%可信区间); 高 Hcy 血症是脑血管病的独立危险因素之一, 尤其是年轻的脑卒中患者常伴有血浆 Hcy 的升高。

2.2 基因水平研究

有研究证实^[14], 亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)为蛋氨酸代谢过程中的一个关键酶, 而 MTHFR 的 C677T 突变是引起此酶缺乏或活性降低的主要原因。国内外学者曾先后对 MTHFR 基因突变与脑血管病之间的关系进行过研究, 但得

出的结果颇有争议。黄一宁等^[15]认为纯合子 MTHFR 基因型比杂合子个体 Hcy 高, Hcy 和缺血性卒中之间存在明显的相关性, 但 MTHFR 基因型与卒中间无明显相关性。国内进行的一项多中心大型病例对照研究中发现, 中国人 MTHFR C677T 基因多态性与脑血栓形成危险性增高呈明显相关性, Hcy 与缺血性及出血性卒中均呈明显的相关性^[16]。

3 血浆同型半胱氨酸导致脑血管病的可能机制

3.1 对血管内皮细胞的损伤

国内外有研究发现^[17-18], Hcy 上的自由巯基很容易发生自身氧化形成二硫键, 同时 Hcy 在金属离子(Fe³⁺、Ca²⁺)存在下自身氧化产生过氧化氢和其他氧自由基, 引起血管内皮损伤和功能障碍, 造成血管内皮细胞骨架结构发生变化, 加速低密度脂蛋白 LDL 氧化, 增加泡沫细胞的形成, 改变动脉壁糖蛋白分子纤维化结构, 易于使血管内壁增厚, 促进斑块形成, 管腔狭窄甚至闭塞。另外, 高 Hcy 血症与 NO 相对缺乏有关^[19]。Hcy 可能通过减少 NO 的合成来降低 NO 的生物活性, 或通过氧自由基、超氧化物或过氧化氢来提高 NO 的降低, 或通过提高脂质氧化、损伤 NO 合酶而直接减少 NO 生成, 从而导致内皮依赖性血管舒张功能失调。

3.2 对血管平滑肌细胞的损伤

高 Hcy 血症刺激血管平滑肌增殖, 田清平等^[20-21]报道, Hcy 可通过丝裂霉素活化蛋白激酶途径刺激血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的增殖。Hcy 通过质膜上的特殊受体/转运体, 激活神经嵴源性 VSMC 的二酯酰甘油和蛋白激酶, 促进原癌基因 fos 和 c-myc 表达, 进而刺激血管平滑肌细胞的增殖。Hcy 浓度高时细胞凋亡数较高, 并伴有 Caspase-3 表达和活化增强, 可使动脉平滑肌细胞内的 cyclin mRNA 和 fos 癌基因表达增加, 诱导静止细胞进入分裂期, 促进平滑肌细胞迅速增殖导致 AS 的产生。

3.3 对凝血机制的影响

研究表明^[22] Hcy 能增强血小板聚集功能和组织因子活性, 激活凝血因子 V、XII 等, 凝血调节蛋白和蛋白 C 活化抑制, 使血栓调控子产生受阻、内皮细胞屏障功能障碍、细胞因子活化减少、硫酸肝素表达受抑, 以上使得正常抗血栓内皮细胞转变为易促血栓形成的类型, 促进凝血机制。血浆 Hcy 升高可导致引发获得性异常纤维蛋白原血症, 其高度缠结的纤维对纤维蛋白溶解作用异常稳定, 这使血栓危险性大大增加。内皮细胞受体 Annexin II 可与纤溶酶原或组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)独立结合。Hcy 直接衍化 Annexin II 结合位点后, 使 t-PA 结合受阻, 导致血液中纤溶系统活性下降, 导致易发生血栓性疾病。

4 高血浆同型半胱氨酸的干预治疗

预防卒中的维生素干预(vitamin intervention for stroke prevention, VISP)试验^[23]是探讨 Hcy 与缺血性卒中之间关系的第一个大规模的干预研究。该项研究对 3680 例无后遗症脑梗死的成年患者进行随机分组: 大剂量组接受每日维生素 B₆ 25mg、维生素 B₁₂ 0.4mg 和叶酸 2.5mg 治疗; 小剂量组每日给予维生素 B₆ 200 μg、维生素 B₁₂ 6 μg、叶酸 20 μg。在分析比

较两组病例基础 Hcy 水平和 2 年内发生脑梗死、冠心病事件的危险率及死亡率之后得出结论:大剂量组 Hcy 平均下降值比小剂量组更加明显,维生素 B₆、维生素 B₁₂、叶酸可以降低患者血浆 Hcy 水平,但对任何终点指标都无显著疗效,并未降低脑卒中的再发率。Bree A 等^[24]对 3025 名 20—65 岁的荷兰成年人从 1993—1996 年进行调查,发现经常进行适宜的体育锻炼体内的 Hcy 水平降低。Konig D 等^[25]以高水平训练的百米跑运动员为研究对象,发现低强度训练组血浆 Hcy 水平下降,同时发现高强度训练组运动之后 Hcy 含量无显著性变化,但具有较高的血浆叶酸水平。研究认为^[26-27],血浆 Hcy 水平升高以及自氧化过程中所释放的活性氧自由基,可能是前列腺素 I₂/血栓素 A₂(PGI₂/TXA₂)失衡的重要原因。而长期中等强度有氧运动可以提高机体抗氧化能力,降低体内脂质过氧化物含量和氧自由基水平,从而增加内皮前列腺素合成酶和抑制血小板环加氧酶活性,促进 PGI₂ 合成与释放,降低血小板 TXA₂ 合成,改善 PGI₂/TXA₂ 平衡,这可能是适宜运动预防蛋氨酸诱导高 Hcy 血症大鼠 PGI₂/TXA₂ 系统失衡的机理之一。李亮等^[28]对蛋氨酸饮食大鼠进行 8 周游泳训练,发现适宜的有氧运动可以明显改善高半胱氨酸血症大鼠体内的氧化应激水平,提高机体的抗氧化能力,降低血浆 Hcy 水平,从而有助于预防因动脉血管内皮的氧化应激损害而致的 AS。

5 问题和展望

随着社会经济的的发展和人口的不断老龄化,脑血管病发病率逐年上升,目前认为高 Hcy 血症是脑血管病发生发展的一个独立因素,而对于基因的研究是一个热点,故基因治疗是一种新的途径,前景良好。希望通过对高 Hcy 的治疗,能够减少和延缓心脑血管各疾病的发病率和病死率。但对于 MTHFR 基因其他位点突变,如 1298A→C 对血浆 Hcy 的作用及与 677C→T 之间的关系,CBS 基因多态性与心脑血管病的关系,同型半胱氨酸导致脑血管病是否存在种族差异,运动可降低 Hcy 的机制,以及采取何种有效方法以减低 Hcy 来预防脑血管病仍有待进一步深入研究和探讨。

参考文献

- [1] 叶辉,邵娇梅,蒋健刚,等.血浆同型半胱氨酸与心脑血管疾病关系随访研究[J].心脏杂志,2006,18(1):60—61.
- [2] Dong F,Zhang X,Li SY, et al. Possible involvement of NADPH oxidase in homocysteine induced oxidative stress and apoptosis human umbilical vein endothelial cells [J].Cardiovasc Toxicol,2005,5(1):9—20.
- [3] Yano H, Nakaso K,Yasui K,et al. Mutations of the MTHFR gene (438C > T and [458G > T + 459C > T]) markedly decrease MTHFR enzyme activity [J]. Neurogenetic,2004,5 (2): 135—140.
- [4] Kohara, Fujisawa,Ando, et al. MTHFR gene polymorphism as a risk factor for silent brain infarcts and white matter lesions in the Japanese general population: The NIMS -ISA Study [J]. Stroke, 2003, 34(5):1130—1135.
- [5] 叶辉,严江涛,邵娇梅,等.血浆同型半胱氨酸水平及亚甲基四氢叶酸还原酶基因突变与脑卒中关系的病例对照研究[J].中华流行病学杂志,2004,25(11):958—961.
- [6] Gillum R. Distribution of serum total homocysteine and its association with diabetes and cardiovascular risk factors of the insulin resistance syndrome in Mexican American men: the Third National Health and Nutrition Examination Survey [J]. Nutr, 2003, 2:61.
- [7] Refsum H, Smith AD, Ueland PM, et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion[J].Clin Chem, 2004,50: 320—321.
- [8] Sacco RL, Anand K, Lee HS, et al. Homocysteine and the risk of ischemic stroke in a triethnic cohort:the Northern Manhattan Study[J]. Stroke, 2004, 35(10):2263—2269.
- [9] Temple ME, Luzier AB, Kazierad DJ. Homocysteine as a risk factor for atherosclerosis [J]. Ann Pharmacother, 2000, 34:57—65.
- [10] Sasaki T, Watanabe M, Nagai Y, et al. Association of plasma homocysteine concentration with atherosclerotic carotid plaques and lacunar infarction[J]. Stroke, 2002, 33: 1493—1496.
- [11] Hassan A, Hunt BJ, O'sullivan M, et al. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease acting via endothelial dysfunction[J]. Brain, 2004, 127: 212—219.
- [12] Sacco RL, Anand K, Lee HS, et al. Homocysteine and the risk of ischemic stroke in a triethnic cohort: the Northern Manhattan Study[J]. Stroke, 2004, 35: 2263—2269.
- [13] Bos MJ, Goor ML, Koudstaal PJ, et al. Plasma homocysteine is a risk factor for recurrent vascular events in young patients with an ischemic stroke or TIA [J]. J Neurol, 2005,3(3):332—337.
- [14] Girelli D, Martinelli N, Pizzolo F, et al. The interaction between MTHFR 677 C→T genotype and of late status is a determinant of coronary atherosclerosis risk [J]. Nutr, 2003, 133: 1281—1285.
- [15] 黄一宁,赵宇岚,李舜伟,等. 同型半胱氨酸和 MTHFR 基因多态性与缺血性脑血管病的关系[J].中华医学杂志,2002,82:119—122.
- [16] Li ZH, Sun L, Zhang HY, et al. Elevated plasma homocysteine was associated with hemorrhagic and ischemic stroke, but Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene C677T Polymorphism was a risk factor for thrombotic stroke [J]. Stroke, 2003, 34 : 2085—2090.
- [17] Lang D, Krdean MB, Moat SJ, et al. Homocysteine induced inhibition of endothelium dependent relaxation in rabbit aorta: role for superoxide anions [J]. Arterioscler Thromb Rasc Biol, 2000,20 (2) :422—427.
- [18] 王玉芳,王树人,陈海燕,等.同型半胱氨酸对培养内皮细胞损伤的研究[J].中国病理生理杂志,2001,17(3):268—270.
- [19] Loscalzo J.The oxidant stress of hyperhomocysteinemia [J].Clin Invest,1990,98(2):5—7.
- [20] 田清平,刘乃奎,朱燕青,等.丝裂霉素活化蛋白激酶介导同型半胱氨酸的平滑肌细胞增生[J].北京医科大学报,1998,30(3):197—198.
- [21] Dalton ML, Gadson PF Jr, Wrenn RW, et al. Homocystein signal cascade:production of phospholipids,activation of protein kinase C, and the induction of C-fos and C-myd in smooth muscle cells[J].Circ Res,2004,53:731—739.
- [22] 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[J].J Thromb Haemost,2003,1(2):300—306.
- [23] Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the vitamin intervention for stroke prevention (VISP) randomized controlled trial[J]. JAMA, 2004,291: 565—575.
- [24] Bree A, Blom HJ, Kromhout D. Life style factors and plasma homocysteine concentrations in a general population sample[J]. Am J Epidemiol, 2001, 154 (2) :150—154.
- [25] Konig D,Bisse E,Deibert P,et al.Influence of training volume and acute physical exercise on the homocysteine level in endurance -trained men:interactions with plasma folate and xitamin B12[J].J Ann Nutr Metab,2003,47(3-4):114—118.
- [26] Lang D, Kredan MB,Moat SJ, et al. Homocysteine - induced inhibition of endothelium - dependent relaxation in rabbit aorta :role for superoxide anions [J]. Arteriol Thromb Vas Biol, 2000,20(2) :422—427.
- [27] Weiss N, Keller C, Hoffmann U, et al. Endothelial dysfunction and atherothrombosis in mild hyperhomocysteinemia[J]. Vasc Med, 2002, 7(3): 227—239.
- [28] 李亮,杨波,张钧,等. 有氧运动对蛋氨酸诱导高半胱氨酸血症大鼠抗氧化应激能力的影响[J].中国运动医学杂志, 2006, 25 (30): 282—289.