

· 综 述 ·

高同型半胱氨酸血症与缺血性脑卒中相关性的研究进展

李海华¹, 张丽伟¹综述, 李小凤²审校

(1. 重庆市合川区人民医院神经内科 401520; 2. 重庆医科大学附属第二医院神经内科 400010)

关键词: 同型半胱氨酸; 卒中; 相关性研究

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2012. 05. 036

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)05-0500-03

缺血性脑卒中具有发病率高、病死率高、复发率高及致残率高的特点, 严重威胁着人们的生命, 给社会、家庭带来沉重负担。缺血性脑卒中的病因复杂, 涉及生物学、心理学、社会学和环境学等多种学科。近年来, 随着临床对同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)认识的深入和检验水平的提高, 高同型半胱氨酸血症(hypohomocysteinemia, hHcy)引发缺血性脑卒中的探讨逐渐成为研究的热点。为更好地指导临床, 现对近年来两者的相关性研究进展做一综述。

1 hHcy 的产生

Hcy 是一种含硫氨基酸, 即 2-甲基 4-巯基丁酸, 来源于饮食中的蛋氨酸, 是蛋氨酸代谢过程中去甲基化而形成的中间产物。70%~80% 的 Hcy 在血中通过二硫键与血清蛋白结合, 只有很少一部分游离 Hcy 参加循环。Hcy 的代谢途径主要有: 再甲基化途径再甲基化成蛋氨酸, 此过程需 N-5-甲基四氢叶酸转甲基酶及其辅酶维生素 B₁₂ (VitB₁₂); 转硫途径合成胱硫醚, 并进一步裂解为胱氨酸和 α-酮丁酸, 此过程需胱硫醚-β-合成酶(CBS)及其辅酶维生素 B₆ (VitB₆)。

hHcy 指因遗传或非遗传因素, 使 Hcy 浓度持续高于正常值高限^[1]。hHcy 的产生涉及到多种因素, 包括遗传、营养、药物等^[2], 即 Hcy 代谢途径中的任何一个环节发生改变都有可能造成血 Hcy 升高。

1.1 基因缺陷 因遗传因素引起 hHcy 可超过正常浓度 10 倍左右。N5,N10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因定位于染色体 1p36.3, MTHFR 基因是遗传因素中影响最大的基因, 667 位 C→T 突变是导致 Hcy 高的重要原因之一。波兰的 Goracy 等^[3]利用 PCR 测定缺血性脑卒中患者发现等位基因的存在与缺血性脑卒中显著相关。CBS 基因定位于染色体 21q22.3, CBS 缺乏症是一种常染色体隐性遗传疾病, 这类患者血中 Hcy 明显增高, 且有早发的动脉粥样硬化及血栓栓塞性疾病。此外, 甜菜碱-同型半胱氨酸甲基转移酶(BHMT)、蛋氨酸合成酶(MS)以及蛋氨酸合成还原酶(MSR)的缺陷均可使蛋氨酸循环障碍, 引起 hHcy。

1.2 营养缺乏 VitB₆、VitB₁₂、叶酸是 Hcy 代谢过程中必要的辅助因子, 它们尤其是叶酸的缺乏可以使血浆 Hcy 升高。在缺血性脑卒中患者中, 血浆 Hcy 水平与 VitB₆、VitB₁₂ 及叶酸呈负相关。故采取补充叶酸、VitB₆、VitB₁₂ 可能有助于降低血 Hcy 水平, 从而达到治疗缺血性脑卒中的目的^[4]。健康人血浆 Hcy 浓度与 VitB₁₂ 及叶酸的浓度亦呈负相关。

1.3 性别与年龄 有研究显示, 年龄与 Hcy 水平呈正相关^[5]。男性 Hcy 水平高于年龄相当的女性; 绝经后女性比绝经前女性 Hcy 水平高, 而妊娠期间 Hcy 水平下降, 提示女性体内雌激素水平的降低可导致 Hcy 水平改变。雌激素引起 Hcy 变化可能是通过增强 BHMT 的活性促进 Hcy 代谢; 也有人认为在雌激素作用下, Hcy 与低密度脂蛋白(LDL)结合增加; 同

时雌激素诱导肝脏 LDL 受体生成增加, 促进 Hcy 与 LDL 结合, 进而引起 Hcy 清除增加, 还有人认为雌激素通过调节叶酸、VitB₆ 和 VitB₁₂ 的代谢而影响 Hcy 水平^[6]。

1.4 其他因素 慢性肾衰竭时, Hcy 明显升高, 并与肌酐清除率呈负相关, Peter^[7]认为 Hcy 水平甚至比血肌酐更能反映肾功能。妊娠期糖尿病患者随着病程的延长及病情的加重, 出现微血管病变时, 血浆 Hcy 明显高于正常妊娠者^[8]。另外, 烟、摄入过量咖啡及服用氨甲蝶呤、青霉胺等引起叶酸缺乏的药物也可使血浆 Hcy 水平升高。

2 Hcy 与缺血性脑卒中的临床研究

许多研究表明, hHcy 与缺血性脑卒中之间存在着密切的关系, 可能是缺血性脑卒中的独立危险因素之一。Martin-Herrero 等^[9]认为, Hcy 水平轻、中度增高是脑血管疾病的重要危险因素, Hcy 高低对卒中发生的风险大于冠心病^[10], 且在导致卒中的事件上, 与高血压有协同作用。有荟萃分析认为, 血浆 Hcy 水平增加 25%, 脑卒中的患病风险增加 19%^[11], 而长期服用叶酸降低 Hcy, 用于一级预防可降低 25% 的卒中风险^[12]。Aronow 等^[13]对 500 名高龄老人进行跟踪观察证实, hHcy 是老年人脑梗死形成的一个独立危险因素, 而且血浆 Hcy 每升高 1 μmol/L, 相对危险度升高 1.07%。Tan 等^[14]对 109 例首发脑梗死的亚洲青年患者进行研究, 发现脑梗死组空腹 Hcy 水平均高于对照组, 尤以大动脉梗死组的平均 Hcy 水平显著高于其他组; 而脑梗死组平均 VitB₁₂ 水平低于对照组, 且大动脉区梗死组的平均 VitB₁₂ 水平最低。这证明 hHcy 与青年缺血性卒中之间存在明显的相关性, 尤其是大动脉区梗死的独立危险因素。Benninger 等^[15]的研究也证明, hHcy 是青年缺血性脑卒中的独立危险因素之一。Sen 等^[16]对 125 例脑卒中和短暂性脑缺血发作(TIA)患者经过平均 1.7 年的研究, 发现动脉粥样硬化斑块加重的患者血清 Hcy 水平显著高于未加重的患者, 且前者再发缺血性血管事件显著高于后者($P < 0.01$), 提示 hHcy 与再发缺血性血管事件有关。罗春梅和宴宁^[17]研究表明, 静止性脑梗死患者血浆 Hcy 水平较对照组明显升高($P < 0.01$), 提示 Hcy 在缺血性脑卒中的发生过程中起着重要作用。

3 Hcy 引起缺血性脑卒中的发病机制

虽然 hHcy 已被认为是缺血性脑卒中的独立危险因素之一, 但其发生机制涉及细胞分子水平的多个环节, 迄今尚不完全清楚。目前认为有以下 6 个方面的机制。

3.1 血管内皮损伤机制 Hcy 对血管内皮细胞的损伤与氧化应激有关^[18], Hcy 在氧化过程中产生的 H₂O₂ 对血管内皮细胞有强烈的毒性作用, 还可以间接地影响细胞消除超氧化的能力^[19]; 血液中 Hcy 增高时, NO 产生受抑制, 由 NO 介导的内皮依赖性血管舒张功能明显受限; Hcy 的巯基有利于活性氧物质的产生, 可能抑制内皮细胞产生前列腺素, 从而使血管舒张功能受损; Hcy 可诱导血管内皮细胞黏附分子的表达, 增加内

皮细胞的渗透性;抑制细胞周期蛋白 cyclin A 转录表达,抑制内皮细胞再生加速其凋亡。

3.2 平滑肌细胞增生机制 Dalton 等^[20]认为 Hcy 可促进血管平滑肌细胞增殖。平滑肌细胞的过度增殖并向内皮下移是动脉粥样硬化性血管疾病的显著病理学特征。Kartal 等^[21]认为,Hcy 通过活 H_2O_2 介导平滑肌细胞增殖,加速动脉硬化和平滑肌钙化。Huang 等^[22]和安丽娜等^[23]实验研究表明,Hcy 通过干扰 DNA 的甲基化修饰,引起雌激素受体 α 的高甲基化可能是其促血管平滑肌细胞增殖进而引起动脉粥样硬化的重要机制。

3.3 血小板功能紊乱机制 Hcy 增加血液中血小板的黏附性,促进血小板衍生生长因子生成^[24-25]。Hcy 能干扰花生四烯酸代谢,使血栓素 $A_2(TXA_2)$ 合成增加。 TXA_2 具有缩血管和促血小板聚集的作用,促使血栓形成,引发缺血性脑血管疾病。

3.4 脂质代谢异常机制 Hcy 能促进脂蛋白沉积于动脉壁,并被巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞,还可与载脂蛋白 β 的游离氨基酸形成肽键半胱氨酸(脂化),导致 LDL 与胆固醇沉积。另外,Hcy 能加强 LDL 的自身氧化^[26-27],进而影响 NO 的合成及凝血酶调节蛋白的活性,从而导致内皮功能受损。Hcy 还能增强脂蛋白(a)与纤维蛋白的亲合力,从而抑制纤维溶解酶原与纤维蛋白之间的结合。

3.5 凝血-纤溶系统功能紊乱机制 Hcy 可使血栓调节素和蛋白 C 等抗凝因子失活, V_a 、 V_{IIIa} 降解减少,导致血栓形成倾向;Hcy 抑制血管内皮产生纤溶酶原,抑制细胞表面与组织型纤溶酶原激活物(t-PA)结合而抑制纤溶^[24-25]。Hcy 干扰硫酸乙酰肝素的合成与表达,降低细胞表面凝血调节因子的表达,诱导组织因子的生成,从而促进血栓的形成。

3.6 细胞凋亡机制 关于 Hcy 对细胞凋亡的影响也是近年研究的热点。Clarke 等^[28]发现细胞凋亡在动脉粥样硬化斑块的形成、发展和破裂中起着重要作用。目前发现,Hcy 主要通过内质网应激(ERS)途径、死亡受体途径和线粒体途径(即上调血管内皮细胞表面 Fas 蛋白的表达促进线粒体释放细胞色素 C)等 3 种方式,诱导血管内皮细胞凋亡,促进动脉粥样硬化的发生、发展,且几种途径相互关联,相互影响^[29]。

4 防治与展望

目前,对 hHcy 的防治以干预 Hcy 代谢途径从而降低 Hcy 水平为主要措施。目前认为叶酸(1~5 mg/d)是治疗 hHcy 最为有效的措施之一。约 50% 的 CBS 缺陷所致 hHcy 患者用 $VitB_6$ (100 mg/d) 治疗有效。补充甜菜碱对于 $VitB_6$ 抵抗的 CBS 缺陷型患者有一定疗效,但对于肾功能不全的 hHcy 患者的治疗无效。Zulli 等^[30]实验证实,牛磺酸可能通过降低动脉内皮细胞 C/EBT 同源蛋白(CHOP)的表达,减少 ERS,拮抗 Hcy 诱导的细胞凋亡及动脉粥样硬化斑块的形成,但是否可用于临床治疗 hHcy,降低缺血性脑卒中的发生,尚需进一步临床实验。目前实验性治疗 hHcy 的制剂还有很多,但疗效尚不确切,缺乏大规模的临床支持。

综上所述,hHcy 作为缺血性脑卒中的独立危险因素之一,对其防治尤为重要。许多研究表明,大部分 hHcy 可以通过补充叶酸, $VitB_6$ 和 $VitB_{12}$ 减轻或纠正。但是,从长远来说,降低血浆 Hcy 浓度是否会减少缺血性脑血管疾病的发病率和死亡率尚不明确,尚需进一步大规模的研究,来证明降低 Hcy 水平可以减少脑血管疾病的发生,并加快认识 hHcy 的致病机制,为寻找治疗、预防缺血性脑卒中带来新的希望。

参考文献:

- [1] Laraqui A, Allami A, Carrié A, et al. Relation between plasma homocysteine, gene polymorphisms of homocysteine metabolism-related enzymes, and angiographically proven coronary artery disease[J]. *Eur J Intern Med*, 2007, 18(6):474-483.
- [2] Bathum L, Petersen I, Christiansen L, et al. Genetic and environmental influences on plasma homocysteine: results from a Danish twin study[J]. *Clin Chem*, 2007, 53(5): 807-809.
- [3] Goracy I, Cyryowski L, Kaczmarczyk M, et al. C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of ischemic stroke in Polish subjects [J]. *J Appl Genet*, 2009, 50(1), 63-67.
- [4] Obeid R, McCaddon A, Herrmann W. The role of hyperhomocysteinemia and B-vitamin deficiency in neurological and psychiatric diseases[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2007, 45(12): 1590-1606.
- [5] Cui RZ, Moriyam YR, Koike KA. Serum total homocysteine concentrations and risk of mortality from stroke and coronary heart disease in Japanese: the JACC study[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 198(2): 412-418.
- [6] Kalra DK. Homocysteine and cardiovascular disease[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2004, 6(2): 101-106.
- [7] Peter WF. Homocysteine and coronary heart disease how great is the hazard[J]. *JAMA*, 2002, 288(16): 2042-2043.
- [8] 梁敏洪. 60 例妊娠期糖尿病患者血浆同型半胱氨酸浓度的监测[J]. *重庆医学*, 2010, 39(20): 2772-2773.
- [9] Martin-Herrero F, Martin-Moreiras J, Pabon P, et al. Homocysteine and outcome in young patients with acute coronary syndromes [J]. *Int J Cardiol*, 2007, 118(2): 183-188.
- [10] Wald DS, Wald NJ, Morris JK, et al. Folic acid, homocysteine, and cardiovascular disease: judging causality in the face of inconclusive trial evidence [J]. *BMJ*, 2006, 333(7578): 1114-1117.
- [11] Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2002, 288(16): 2015-2022.
- [12] Wang X, Qin X, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis[J]. *Lancet*, 2007, 369(9576): 1876-1882.
- [13] Aronow WS, Ahn C, Gutstein H. Increased plasma homocysteine is an independent predictor of new atherothrombotic brain infarction in older persons [J]. *Am J Cardiol*, 2000, 86(5): 585-586.
- [14] Tan NC, Venketasubramanian N, Saw SM, et al. Hyperhomocysteinemia and risk of ischemic stroke among young Asian adults[J]. *Stroke*, 2002, 33(8): 1956-1962.
- [15] Benninger DH, Herrmann FR, Georgiadis D, et al. Increased prevalence of hyperhomocysteinemia in cervical artery dissection causing stroke: a case-control study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27(3): 241-246.
- [16] Sen S, Hinderliter A, Sen PK, et al. Aortic arch atheroma

- progression and recurrent vascular events in patients with stroke or transient ischemic attack[J]. *Circulation*, 2007, 116(8):928-935.
- [17] 罗春梅, 宴宁. 110 例静止性脑梗死患者血管内皮损伤及凝血、抗凝血指标的变化[J]. *重庆医学*, 2009, 38(24): 3149-3152.
- [18] Zhu WG, Li S, Lin LQ, et al. Vascular oxidative stress increases dendritic, cell adhesion and transmigration induced by homocysteine[J]. *Cell Immunol*, 2009, 254(2): 110-116.
- [19] Nakamizo T, Nagayama M. Stroke and the genetics of hyperhomocysteinemia[J]. *Brain Nerve*, 2008, 60(11):1295-306.
- [20] Dalton ML, Gadson PF, Wrenn RW, et al. Homocysteine signal cascade: production of phospholipids, activation of protein kinase C, and the induction of c-fos/myc in smooth muscle cells[J]. *FASEB*, 2008, 11(9):703-711.
- [21] Kartal N, Negis Y, Aytan N. Molecular mechanisms of cholesterol or effect in the development of atherosclerosis: Role of vitamin E[J]. *Biofactors*, 2003, 19(12): 63-70.
- [22] Huang YH, Peng KJ, Wang SR, et al. Different effects of homocysteine and oxidized low density lipoprotein on methylation status in the promoter region of estrogen receptor gene[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2007, 39(1): 19-26.
- [23] 安丽娜, 岳扬, 智艳芳, 等. 高同型半胱氨酸血症致血管平滑肌细胞增殖的机制初探[J]. *武警医学*, 2010, 21(10): 837-841.
- [24] Biswas A, Ranjan R, Meena A, et al. Homocystine levels, polymorphisms and the risk of ischemic stroke in young Asian Indians [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2009, 18(20):103-110.
- [25] Tseng YL, Chang YY, Liu JS, et al. Association of plasma homocysteine concentration with cerebral white matter hyperintensity on magnetic resonance in stroke patients [J]. *J Neurol Sci*, 2009, 284(1/2):36-39.
- [26] Zinellu A, Zinellu E, Sotgia S. Factors affecting S-homocysteinylated LDL apoprotein B[J]. *Clin Chem*, 2006, 52(11):2054-2059.
- [27] Imamura K, Takeshima T, Nakaso K, et al. Homocysteine is toxic for dopaminergic neurons in primary mesencephalic culture[J]. *Neuroreport*, 2007, 18(13):1319-1322.
- [28] Clarke MC, Littlewood TD, Figg N, et al. Chronic apoptosis of vascular smooth muscle cells accelerates atherosclerosis and promotes calcification and medial degeneration [J]. *Circ Res*, 2008, 102(12):1529-1538.
- [29] 甄攀攀, 将东桥, 王雯. 高同型半胱氨酸血症与血管内皮细胞凋亡[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2010, 12(7): 655-657.
- [30] Zulli A, Lau E, Wijaya B, et al. High dietary taurine reduces apoptosis and atherosclerosis in the left main coronary artery association with reduced CCAAT/enhancer binding protein homologous protein and total plasma homocysteine but not lipidemia[J]. *Hypertension*, 2009, 53(6):1017-1226.

(收稿日期:2011-06-09 修回日期:2011-08-22)

• 综 述 •

WTX 基因在肿瘤中的研究进展

章 创 综述, 陈嘉勇, 梁道明 审核

(昆明医学院第二附属医院急诊科 650101)

关键词: WTX 基因; β 连环素; 肿瘤; Wnt 信号通路

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.05.037

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)05-0502-03

Rivera 等^[1]于 2007 年在肾母细胞瘤(Wilms 瘤)的研究中发现第一个定位于 X 染色体上直接作为肿瘤抑制因子的基因,并将其命名为 WTX 基因。由于其位置的特殊性,以及它广泛存在于各种组织中,且在肿瘤的发生过程中起着重要的作用,因而对其结构及其在肿瘤形成中的研究已成为国内外学者的研究热点。现就 WTX 在肿瘤中的研究进展进行综述。

1 WTX 的简介及作用机制

WTX 基因包含 2 个外显子和 1 个约 7.5 kb 大小的 mRNA 转录区,该转录区编码 1 135 个氨基酸组成的蛋白质。完整的 WTX 基因蛋白存在于细胞膜和细胞质中,并拥有 3 个腺瘤样结肠息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)绑定区。这使它能够在 APC 在细胞膜上发生相互作用。其中还发现完整的 WTX 基因蛋白拥有 2 个磷酸肌醇 4,5 二磷酸([PtdIns(4,5)P₂])绑定区,这一区域调节 WTX 基因蛋白在细胞膜中的定位,缺少该绑定区的亚结构主要定位于核内。核内的 WTX

与 β -catenin 及其降解复合物形成一新的复合物,该复合物促进 β -catenin 蛋白的降解和遍在蛋白化(ubiquitination),因此认为是该亚结构下调了 Wnt 信号传导通路^[2-4]。一些学者认为 WTX 基因对之前的经典理论是一次意外的革命^[5]。通常,恶性肿瘤的发生需等位基因经 2 次以上基因突变的积累,但由于 WTX 基因定位于 X 染色体上,且人类所有的 X 染色体基因只带有 1 个功能等位体。对于男性而言,X 染色体 1 个单突变就会使抑癌基因沉默,导致肿瘤的发生;虽然女性有 2 个 X 染色体,但在正常发育过程中会有 1 个失活,而位于该 X 染色体某个基因则因为染色体失活而保持沉默,而如果 WTX 基因突变出现在女性 X 染色体上则可导致女性成为 Wilms 患者。从而认为 WTX 基因在肿瘤的发生过程中是单次打击事件(one-hit)^[1]。目前国内外已有诸多研究,但 WTX 的作用机制依旧不甚清楚。

2 WTX 基因在肿瘤中的研究进展

目前国内外对 WTX 基因的研究主要集中在 Wilms 瘤中