

· 临床研究 ·

慢性肾脏病患者血清 S-腺苷同型半胱氨酸与心血管并发症的关系*

欧三桃¹, 唐小平², 李莹¹, 刘琦¹, 张帆¹, 刘建¹

(泸州医学院附属医院:1. 肾病内科;2. 传染与免疫学实验室, 四川泸州 646000)

摘要:目的 研究同型半胱氨酸(Hcy)的前体物质——腺苷同型半胱氨酸(SAH)水平与慢性肾脏病(CKD)患者心血管并发症的关系。方法 选择 CKD 患者 55 例和对照组 32 例,检测并记录患者心血管并发症,酶连续循环比色法检测血清 SAH 浓度,酶联免疫吸附测定(ELISA)检测血清 Hcy 浓度,同时采用全自动免疫分析仪检测血清叶酸、维生素 B₁₂ 浓度。结果 CKD 患者血清 Hcy 及 SAH 均较对照组明显升高,且 SAH 升高程度更明显。有心血管并发症者血清 SAH 水平明显高于无并发症组。多因素逐步 logistic 回归分析显示,高 SAH 血症是 CKD 患者心血管并发症的危险因素。两组血清叶酸和维生素 B₁₂ 水平无明显差异。结论 CKD 患者血清 SAH 水平较 Hcy 更敏感预测心血管并发症,血清 SAH 与 Hcy 水平均与患者的肌酐水平明显相关。

关键词:心血管疾病;慢性肾脏病;S-腺苷同型半胱氨酸

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.06.005

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)06-0613-03

Relation ship between serum S-adenosylhomocysteine level and cardiovascular complications
in patients with chronic kidney disease*

Ou Santao¹, Tang Xiaoping², Li Ying¹, Liu Qi¹, Zhang Fan¹, Liu Jian¹

(1. Department of Nephrology; 2. Laboratory of Infection and Immunology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract: **Objective** To explore the change of S-adenosylhomocysteine (SAH), the precursor of homocysteine (Hcy), in patients with chronic kidney disease (CKD) and the relationship between serum SAH level and cardiovascular complications (CVD). **Methods** Fifty-five CKD patients and 32 healthy volunteers were included in this study. Serum SAH level was measured by continuous cycle enzyme colorimetric method. Serum Hcy level was measured by ELISA. Serum folate and Vitamin B₁₂ levels were measured by automatic immunity analyzer. **Results** The mean levels of serum Hcy and SAH in CKD patients were significantly higher than that in the healthy controls, especially SAH. The mean level of serum SAH in CKD patients with CVD was significantly higher than that of patients without CVD. Logistic regression analysis indicated SAH was an independent risk factor for cardiovascular disease in patients with CKD. Levels of folate and vitamin B₁₂ do not differ significantly between groups. **Conclusion** Serum SAH appears to be a much more sensitive indicator of the cardiovascular complications in patients with CKD than Hcy. Serum SAH and Hcy level are significantly correlated with serum creatinine level in patients.

Key words: cardiovascular diseases; chronic kidney disease; S-adenosyl homocysteine

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是影响慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者预后的最重要的因素之一^[1-2]。CKD 患者心血管死亡率占这类患者总死亡率的 44%~51%^[3]。近年来已有较多研究发现高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)血症可能是 CKD 患者并发 CVD 的独立危险因素之一,但最近有研究结果显示其前体物质 S-腺苷同型半胱氨酸(S-adenosylhomocysteine, SAH)可能才是 CVD 的危险因素,而 Hcy 可能只是其中的一个伴随现象^[4]。本研究旨在研究与血清 Hcy 相比,血清 SAH 浓度与 CKD 患者心血管并发症的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 8 月至 2011 年 3 月在泸州医学院附属医院肾病内科住院的 CKD 非透析(CKD I~IV 期)患者 55 例,其中男 35 例,女 20 例,年龄 34~72 岁。其原发病为慢性肾小球肾炎 33 例,梗阻性肾病 5 例,糖尿病肾病 4 例,多囊肾 5 例,痛风性肾病 4 例,高血压肾病 2 例,狼疮性肾炎 1

例,多发性骨髓瘤肾病 1 例。CVD 诊断依据:包括心肌梗死、心肌缺血、心律失常、左室扩大,都经 CT、超声心动图、心电图或冠状动脉造影证实。对照组 32 例,男 17 例,女 15 例,年龄 33~70 岁,并排除高脂血症、高血压、糖尿病及心脑血管疾病。

1.2 检测方法及观察指标

1.2.1 血清 SAH、Hcy 检测 全部研究对象均于晨起空腹静脉采血,静置后分离血清,于 30 min 内离心取血清后存于 -20℃ 备检。采用酶连续循环比色法检测血清 SAH,按说明书操作方法进行,检测试剂盒为美国 GENMED 公司产品。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测血清 Hcy 水平,检测试剂盒为美国 CUSABIO 公司,检测仪器为美国 Thermo 全光谱分光光度计。

1.2.2 血清叶酸、维生素 B₁₂ 检测 采血方法同上,离心后取血清存于 -20℃ 备检。采用美国 ACS(180 全自动化学发光免疫分析仪全自动免疫分析法检测血清叶酸、维生素 B₁₂ 浓度,试剂盒为上海恒远生物公司产品。

1.2.3 血生化指标检测 采血方法同上,静置后分离血清,用全自动生化分析仪(日本日立 7060)测定血肌酐、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglycerides, TG)、血糖(glucose, Glu)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、清蛋白(albumin, Alb)等。

1.3 统计学处理 所有计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验、 χ^2 检验和多元逐步逻辑回归分析,由 SPSS 13.0 统计软件包完成。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CKD 患者血清 SAH、Hcy、叶酸、维生素 B₁₂ 水平 与对照组相比,CRF 患者无论有无心血管并发症,血清 SAH、Hcy 水平均明显高于对照组,且 SAH 升高程度更明显。两组血清叶酸、维生素 B₁₂ 水平无明显差异。以对照组均值加 2 倍标准差作为 95% 可信度上限,CKD 患者高 Hcy 血症的发生率为 72.3%,高 SAH 血症的发生率为 86.5%,见表 1。

表 1 两组 SAH、Hcy 等指标组比较($\bar{x} \pm s$)

指标	<i>n</i>	SAH (nmol/L)	Hcy (μ mol/L)	叶酸 (nmol/L)	维生素 B ₁₂ (pmol/L)
CKD 组	55	42.1 ± 18.8*	23.5 ± 7.8*	37.8 ± 13.8	289.5 ± 125.5
对照组	32	26.5 ± 6.6	10.8 ± 4.3	35.9 ± 12.6	296.3 ± 130.6

* $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.2 CKD 患者有、无心血管并发症血清 SAH、Hcy 水平 与其他临床及生化指标比较 与无心血管并发症相比,有心血管并发症患者 SAH、Hcy 水平明显增高($P > 0.05$),且 SAH 增高更明显,其余指标差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 CKD 有、无心血管并发症 SAH、Hcy 等指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	无心血管 并发症(<i>n</i> = 18)	有心血管 并发症(<i>n</i> = 37)
SAH(nmol/L)	20.60 ± 11.30	48.60 ± 23.50*
Hcy(μ mol/L)	20.50 ± 8.70	29.90 ± 10.40#
年龄(岁)	45.30 ± 10.50	48.20 ± 11.30
收缩压(mm Hg)	155.36 ± 22.53	160.25 ± 23.34
舒张压(mm Hg)	89.56 ± 14.55	92.35 ± 18.76
血肌酐(μ mol/L)	458.30 ± 186.30	489.50 ± 203.50
BUN(mmol/L)	15.66 ± 7.23	18.23 ± 8.05
TC(mmol/L)	4.55 ± 1.12	4.23 ± 0.96
TG(mmol/L)	1.78 ± 0.63	1.82 ± 0.85
Glu(mmol/L)	5.95 ± 1.15	5.88 ± 1.26
HDL(mmol/L)	0.92 ± 0.35	0.96 ± 0.42
LDL(mmol/L)	2.46 ± 0.56	2.55 ± 0.53
VLDL(mmol/L)	0.85 ± 0.38	0.91 ± 0.42
Alb(g/L)	38.50 ± 5.60	34.30 ± 6.30

* $P < 0.01$, # $P < 0.05$, 与无心血管并发症比较。

2.3 CKD 患者血清 SAH、Hcy 水平 与其他临床及生化指标相关分析 CKD 患者无论有、无心血管并发症,血清 SAH、

Hcy 水平均与患者的肌酐水平明显相关($r = 0.85, P < 0.05$; $r = 0.77, P < 0.05$)。

2.4 心血管并发症危险因素的相关分析 以心血管并发症(有为 1, 无为 0)为因变量,以年龄、收缩压、舒张压、BUN、Scr、Glu、TC、TG、HDL、LDL、VLDL、ALB、Hcy、SAH 为自变量,进行多因素逐步 logistic 回归分析显示高 SAH 血症是慢性肾衰竭患者心血管并发症的危险因素(标准回归系数 $\beta = 0.556, P < 0.01$),其他危险因素的显著性检验 $P > 0.05$,故未进入回归方程。

3 讨论

已有较多的研究证实,高 Hcy 血症不仅与冠状动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)性心脏病有关,也是缺血性脑血管病的一个独立危险因素。然而近年来有研究发现,其前体物质 SAH 是较 Hcy 更好地预测 CVD 发生风险的指标^[5-6]。Troen 等^[7]发现,apoE^{-/-}小鼠 AS 病变程度与血浆 Hcy 水平并无相关性。此外 30 例 AS 患者与对照组相比,其血清 SAH 水平有显著性差异,而血清 Hcy 水平无显著差异^[8]。这使 Hcy 是 AS 的独立危险因素这一学说受到了极大挑战。

SAH 与 Hcy 均为蛋氨酸的中间代谢产物,而 SAH 为 Hcy 的前体物质。进入人体的蛋氨酸在三磷酸腺苷(ATP)作用下由蛋氨酸腺苷转移酶催化转变成 S-腺苷蛋氨酸(S-adenosylmethionine, SAM),后者在甲基转移酶作用下脱去甲基形成 SAH,SAH 在 SAH 水解酶(SAH Hydrolase, SAHH)的作用下水解脱去腺苷转变成 Hcy。Hcy 可逆向转化成 SAH,因此任何原因导致血 Hcy 升高,都可能使 SAH 增高^[9]。

本研究结果显示,CKD 患者血清 Hcy 及 SAH 水平均显著高于对照组,且 SAH 水平升高更明显,尤其是有心血管并发症者。国外研究也发现与对照组相比,终末期肾衰竭患者血浆 SAH 水平升高了 44 倍,而血清 Hcy 水平仅升高了 5 倍^[10]。高 SAH 血症的原因可能是由于慢性肾衰竭时,肾脏对 Hcy 的清除减少,而 Hcy 升高后,可逆向转化成 SAH 使其升高。此外本研究发现血清 SAH、Hcy 水平均与患者的 Scr 水平明显相关,而 Jabs 等^[11]研究了一组有肾脏疾病的儿童患者,结果也发现血浆 SAH 水平与 GFR 呈强相关。近来有文献指出肾脏是调节 SAH 水平的主要器官^[12],因此推测血清 Hcy 升高除与 Hcy 转化有关,还可能与肾功能减退后 SAH 本身的清除减少有关。

本研究还通过多因素逐步 logistic 回归分析显示高 SAH 血症是 CKD 患者心血管并发症的危险因素。在饲以高蛋白氨基酸饮食的 apoE^{-/-}小鼠中也发现 SAH 可能会加重 AS 损伤的进展^[4],提示 SAH 可能参与了 AS 的形成和发展。血管内皮的损害在 AS 的发病过程中起着关键作用,是 AS 重要的早期改变。新近研究发现 SAH 可导致内血管内皮细胞的凋亡和磷脂酰丝氨酸的暴露,且这种作用是独立于 Hcy 之外的^[13]。作者研究也发现 SAH 可抑制大鼠主动脉内皮细胞增殖,促进其凋亡及诱导血管细胞黏附因子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)的表达,从而致内皮细胞损伤,参与 AS 的形成^[14]。此外有文献报道还可能与 SAH 对主动脉 DNA 甲基化的抑制有关^[15]。

总之,已有越来越多的证据显示,血清 SAH 可能是较 Hcy 更敏感的预测 CVD 风险的指标。本研究也提示 CKD 患者心血管并发症的发生与循环中高水平的 SAH 有关,而与高

Hcy 血症关系不大。进一步深入探讨 SAH 致 AS 的机制,从而采取积极有效的措施,将对早期发现 CKD 患者心血管并发症,降低其发生风险有极大的意义。

参考文献:

- [1] Slee AD. Exploring metabolic dysfunction in chronic kidney disease[J]. *Nutr Metab*, 2012, 9(1): 36-40.
- [2] Nagashima M, Hagiwara N, Koyanagi R, et al. Chronic kidney disease and long-term outcomes of myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 55(1): 352-355.
- [3] Williams ES, Shah SH, Piccini JP, et al. Predictors of mortality in patients with chronic kidney disease and an implantable defibrillator: an EPGEN substudy[J]. *Eurpace*, 2011, 13(12): 1717-1722.
- [4] Liu C, Wang Q, Guo HP, et al. Plasma S-adenosylhomocysteine is a better biomarker of atherosclerosis than homocysteine in apolipoprotein E-deficient mice fed high dietary methionine[J]. *J Nutr*, 2008, 138(2): 311-315.
- [5] Wagner C, Koury MJ. S-Adenosylhomocysteine—a better indicator of vascular disease than homocysteine[J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86(6): 1581-1585.
- [6] Becker A, Smulders YM, Teerlink T, et al. S-adenosylhomocysteine and the ratio of S-adenosylmethionine to S-adenosylhomocysteine are not related to folate, cobalamin and vitamin B6 concentrations [J]. *Eur J Clin Invest*, 2003, 33(1): 17-25.
- [7] Troen AM, Lutgens E, Smith DE, et al. The atherogenic effect of excess methionine intake[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(25): 15089-15094.
- [8] Kerins DM, Koury MJ, Capdevila A, et al. Plasma S-ade-

nosylhomocysteine is a more sensitive indicator of cardiovascular disease than plasma homocysteine[J]. *Am J Clin Nutr*, 2001, 74(6): 723-729.

- [9] Chen NC, Yang F, Capecci LM, et al. Regulation of homocysteine metabolism and methylation in human and mouse tissues[J]. *FASEB J*, 2010, 24(8): 2804-2817.
- [10] Loehrer FM, Angst CP, Brunner FP, et al. Evidence for disturbed S-adenosylmethionine: S-adenosylhomocysteine ratio in patients with end-stage renal failure; a cause for disturbed methylation reactions[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1998, 13(3): 656-661.
- [11] Jabs K, Koury MJ, Dupont WD, et al. Relationship between plasma S-adenosylhomocysteine concentration and glomerular filtration rate in children [J]. *Metabolism*, 2006, 55(2): 252-257.
- [12] Garibotto G, Valli A, Anderstam B, et al. The kidney is the major site of S-adenosylhomocysteine disposal in humans[J]. *Kidney Int*, 2009, 76(3): 293-296.
- [13] Sipkens JA, Hahn NE, Blom HJ, et al. S-Adenosylhomocysteine induces apoptosis and phosphatidylserine exposure in endothelial cells independent of homocysteine[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221(1): 48-54.
- [14] 欧三桃, 柳飞, 刘琦, 等. S-腺苷同型半胱氨酸对大鼠主动脉内皮细胞增殖及凋亡的影响[J]. *基础医学与临床*, 2010, 30(10): 1037-1040.
- [15] Hirsch S, Ronco AM, Pinardi G, et al. Lack of effect of diet-induced hypomethylation on endothelium-dependent relaxation in rats[J]. *Clin Nutr*, 2008, 27(6): 895-899.

(收稿日期: 2012-10-16 修回日期: 2012-12-03)

(上接第 606 页)

- [8] Lonardo F, Li X, Kaplun A, et al. The natural tumor suppressor protein maspin and potential application in non small cell lung cancer[J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(16): 1877-1880.
- [9] Mohsin SK, Zhang M, Clark GM, et al. Maspin expression in invasive breast cancer: association with other prognostic factors[J]. *J Pathol*, 2003, 199(4): 432-435.
- [10] Marioni G, Giacomelli L, Alessandro E, et al. Nuclear localization of mammary serine protease inhibitor (MASPIN): is its impact on the prognosis in laryngeal carcinoma due to a pro-apoptotic effect[J]. *Am J Otolaryngol*, 2008, 29(3): 156-162.
- [11] Cho JH, Kim HS, Park CS, et al. Maspin expression in early oral tongue cancer and its relation to expression of mutant-type p53 and vascular endothelial growth factor

[J]. *Oral Oncol*, 2007, 43(3): 272-277.

- [12] Liu J, Yin S, Reddy N, et al. Bax mediates the apoptosis-sensitizing effect of maspin[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(5): 1703-1711.
- [13] Terashima M, Maesawa C, Oyama K, et al. Gene expression profiles in human gastric cancer: expression of maspin correlates with lymph node metastasis[J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(6): 1130-1136.
- [14] Zhang W, Shi HY, Zhang M. Maspin overexpression modulates tumor cell apoptosis through the regulation of Bcl-2 family proteins[J]. *BMC Cancer*, 2005, 5(1): 50-55.
- [15] Li Z, Shi HY, Zhang M. Targeted expression of maspin in tumor vasculatures induces endothelial cell apoptosis[J]. *Oncogene*, 2005, 24(20): 2008-2019.

(收稿日期: 2012-09-07 修回日期: 2012-10-19)