

- 鲁护理杂志: 上旬刊, 2012, 18(8): 140.
- [11] 史爱珍, 严翎, 王芝, 等. 喉罩给氧在心肺复苏中的应用及护理[J]. 中华护理杂志, 2004, 39(6): 446.
- [12] 刘淑琼, 郑远芳. 2010 年心肺复苏指南在心跳骤停患者护理配合中的启示[J]. 医学理论与实践, 2012, 25(13): 1623-1624.
- [13] 沈洪. 纵观 2000~2010 年心肺复苏与心血管急救指南的更新[J]. 中华急诊医学杂志, 2010, 19(11): 1127-1129.
- [14] 苏有华. 以《2010 心肺复苏指南》为指导探讨“三人法”心肺复苏流程[J]. 中国临床研究, 2012, 25(5): 446-447.
- [15] 李春胜, 杨铁成. 2005 美国心脏学会心肺复苏与心血管急救指南(一)[J]. 中华急诊医学杂志, 2006, 3(3): 278-280.
- [16] 张连荣, 牛娟, 朱有胜, 等. 定位协作抢救模式在模拟心搏呼吸骤停患者中的应用[J]. 护理研究: 上旬版, 2012, 26(4): 919-921.
- [17] 周亚平, 贾晓雁, 俞银华. 心肺复苏成功后 45 例患者的护理策略[J]. 社区医学杂志, 2011, 9(22): 9-11.
- [18] 范春艳, 孙丽莉. 心脑肺复苏抢救护理进展[J]. 国外医学: 护理学分册, 2003, 22(2): 64-65.
- [19] 管健, 吴彪, 张文, 等. 不同处理措施对心肺脑复苏成功率的影响[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(15): 2650-2651.
- [20] 王泽惠, 王永进, 侯云生. 心肺复苏过程中酸碱失衡问题探讨[J]. 中国急救医学, 2004, 24(8): 600.
- [21] 童建成, 张广雄. 亚低温治疗开始时机对心脏骤停心肺复苏患者预后的影响[J]. 武警医学, 2012, 23(8): 718.
- [22] 王志峰. 不同时机的气管插管在心肺复苏急救中的应用[J]. 中华误诊医学杂志, 2005, 14(11): 49-50.
- [23] 姜红岩, 黄昊. 心肺复苏术 118 例的护理[J]. 中国当代医药, 2010, 17(12): 96-97.
- [24] 会田秀子. 感染的预防措施[J]. 国外医学: 护理学分册, 2004, 23(7): 329-330.

(收稿日期: 2012-12-28 修回日期: 2013-03-16)

## EMMPRIN 与恶性肿瘤的研究进展

亢渝俊 综述, 姜政 审校(重庆医科大学附属第一医院消化内科, 重庆 400016)

**【关键词】** 细胞外基质金属蛋白酶诱导因子; 肿瘤; 侵袭; 转移

**DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2013. 15. 065 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)15-2034-04**

细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(EMMPRIN)也简称为 CD147, EMMPRIN 广泛参与胚胎以及器官形态发生、骨质重建、伤口愈合等生理过程, 同时还参与呼吸、循环系统疾病、关节炎及溃疡等病理过程。大量研究表明, 正常组织中 EMMPRIN 的出现和调节可导致 MMPs 表达的升高; 而在肿瘤组织中, 间质细胞特别是成纤维细胞分泌 MMPs 的表达水平与 EMMPRIN 的表达相关, EMMPRIN 对诱导 MMPs 的生成起关键性作用<sup>[1]</sup>。此外, EMMPRIN 还具有诱导血管生成的潜能。有体内实验的结果显示, EMMPRIN 的过度表达能明显促进肿瘤-宿主细胞血管内皮生长因子(VEGF)和 MMPs 的大量产生, 导致肿瘤血管的加速生成和生长。因此, EMMPRIN、MMPs、VEGF 三者共同作用刺激肿瘤血管的生成, 从而促进肿瘤转移<sup>[1-2]</sup>。

### 1 EMMPRIN 的分子结构及分布

人类编码 EMMPRIN 的基因位于第 19 号染色体短臂 13.3, 其 mRNA 约为 1 676 bp, 与 MHC II 类 B 链有一定同源性。EMMPRIN 的 CDS 区编码 269 个氨基酸, 由 8 个外显子组成, CDS 的 N 端起始密码 ATG 之前的非编码区由 115 个核苷酸组成, 其信号肽包含 21 个氨基酸, 而成熟肽包含 248 个氨基酸。EMMPRIN 由核糖体合成后, 在信号肽引导下, 定位于细胞膜上, 其穿膜区由 24 个氨基酸组成, 是一种典型的亮氨酸拉链结构, 即 3 个 Leu 和 1 个 Phe 每隔 7 个氨基酸出现 1 次; C 端的 39 个氨基酸组成胞内结构域, 中间 185 个氨基酸组成细胞外结构域, 胞外为典型的 IgSF 半球形结构域, 由 4 个 Cys 形成 2 个二硫键构成。

EMMPRIN 基因可编码  $27 \times 10^3$  个蛋白, 其胞膜外区有 3 个相似的 N-糖基化天冬酰胺序列, 有研究表明用 Endo-F 糖苷酶消化可使 EMMPRIN 相对分子质量减少  $20 \times 10^3$ , 表明此分

子存在大量糖基化修饰并且其糖基化程度具有组织特异性。所以在不同组织纯化的 EMMPRIN, 相对分子质量为  $35 \times 10^3 \sim 65 \times 10^3$ 。完整的 EMMPRIN 蛋白包括 2 个 IgSF 结构域, 其中一个包含带电荷葡萄糖残基的膜区和胞内功能域。N 末端的 IgSF 结构域属于 C2 型, 而靠近胞膜的 IF 结构域则属于 V 型。此外, 在不同种属中, 蛋白分布及其糖基化方式亦有所不同。不同糖基化方式的 EMMPRIN 蛋白在不同组织中发挥不同的功能<sup>[2]</sup>。

生理状态下 EMMPRIN 仅在上皮细胞、生殖细胞、左心室心肌细胞及脑血管内皮细胞有少量表达<sup>[2]</sup>, 广泛参与许多生理功能, 如胚胎以及器官形态的发生、骨质重建及伤口愈合等, 同时还参与许多病理过程, 如呼吸、循环系统疾病、关节炎及溃疡等。最新有大量研究证实, 在各种器官的不同病理过程中, EMMPRIN 的表达与各种 MMPs 的表达呈明显相关性<sup>[3]</sup>。

### 2 EMMPRIN 的相关蛋白

EMMPRIN 的疏水性跨膜区域包含一个带电荷的氨基戊二酸残基, 跨膜区的这一非典型特征首次被描述于神经膜肿瘤蛋白中, 并可促进寡聚化或增强蛋白质之间的相互作用。一些研究通过对 CD2EMMPRIN 嵌合体的研究, 发现跨膜区及胞浆区 EMMPRIN 就是细胞膜内蛋白质之间相互作用的关键因素<sup>[4]</sup>。单羧酸转运蛋白(MCT)家族中的两个成员: MCT1 和 MCT4 在细胞膜的表达需要 EMMPRIN 作为它们的分子伴侣。另外, 也有实验证明 EMMPRIN 与整合蛋白、小窝蛋白 1(Cav-1) 和亲环素(CyP)<sup>[4-5]</sup>。这些蛋白间的相互作用对 EMMPRIN 的功能及解释 EMMPRIN 复杂的生物学行为起着关键作用。

EMMPRIN 已经被证实可同 MCT 家族中的 2 个成员 MCT1 和 MCT4 发生相互作用产生共免疫沉淀反应。近年有

证据证实,EMMPRIN 在细胞膜中与 MCT1 或 MCT4 的联合是 MCT 介导的乳酸盐转运必不可少的<sup>[6]</sup>。肿瘤细胞在低氧环境下大量增殖,但是它们高糖分解的性质导致产生大量的乳酸盐,MCT 能通过控制乳酸盐的产生来影响肿瘤细胞生存。MCT 的高表达可作为恶性肿瘤早期的诊断指标。

免疫沉淀反应和荧光免疫检验法的定位实验鉴定出  $\alpha 3\beta 1$  和  $\alpha 6\beta 1$  这 2 种整合蛋白亚型在细胞之间相接触的点上与 EMMPRIN 相联合。已有证据证明这些整合蛋白优先与构成基质膜的主要成分层粘连蛋白和非胶原蛋白进行结合<sup>[7]</sup>。这就提示:整合蛋白与 EMMPRIN 的联合在肿瘤细胞发生转移的各过程中包括促进细胞粘连、血管再生、MMPs 的诱导生成<sup>[7]</sup>、肿瘤细胞的化学趋向性及增殖中起着关键作用。

Cav 由 3 个亚型组成 (Cav-1, 2, 3), 只有 Cav-1 直接与 EMMPRIN 相关。这种关联显然始于高尔基体,随着 Cav-1 与细胞膜上,EMMPRIN 的结合以及 EMMPRIN 低糖基化的形成,从而导致自身聚集的形成。高糖基化的 EMMPRIN 则导致 MMPs 的产生<sup>[8]</sup>。Cav-1 是 EMMPRIN 的负向调节器,利用 RNA 干扰技术降低 Cav 的表达可导致受损的 MMPs 的产生<sup>[5]</sup>。近年,也有学者证实下调 Cav-1 的表达可降低高糖基化 EMMPRIN 的表达<sup>[9]</sup>。

近年,有报道指出,观察到与 CyP 结合的环孢素 A 可对 EMMPRIN 的表达起到负面影响,这一现象提示 CyP 可调节 EMMPRIN 的表达<sup>[8-9]</sup>,并且 EMMPRIN 已被确认是必不可少的 CyP 中介信号<sup>[10]</sup>。有学者在诱发哮喘的小鼠模型气道观察到 Cyp 的水平升高,以抗 EMMPRIN 单克隆抗体观察到 CyP-EMMPRIN 的相互作用可降低活化的 Th-2 细胞聚集到肺的炎性反应组织里,导致炎性反应因子和嗜酸性粒细胞聚集的减少从而大大降低肺部的炎性反应和病理过程<sup>[11]</sup>。显然,Cyp 可通过与 EMMPRIN 的特定联系来调节免疫应答。

有研究表明,表皮生长因子(EGF)和双调蛋 3(AR)能通过表皮生长因子受体酪氨酸蛋白激酶的激活途径诱导 EMMPRIN 的表达,同时 EGF 和 AR 的反义 cDNA 可以下调 EMMPRIN 的表达和 MMPs 活性<sup>[12]</sup>。

### 3 EMMPRIN 的功能:MMPs 的诱导剂

EMMPRIN 最初是在肿瘤细胞和成纤维细胞共同培养体系中观察到间质胶原酶(MMP-1)的表达增强从而被发现的。进而大量研究证实,EMMPRIN 不仅能够诱导 MMP-1 的表达,还能诱导 MMP-2、3、9、11 的表达。用外源性重组的 EMMPRIN 蛋白处理成纤维细胞可观察到 MMPs 的表达增加,与 EMMPRIN 通过腺病毒转导成纤维细胞对 MMPs 的影响一致<sup>[13]</sup>。许多研究表明,膜结合型的 EMMPRIN 及溶解型的 EMMPRIN 均能诱导纤维母细胞产生大量的 MMPs。在条件培养基里可以检测到以全长蛋白或是部分微囊泡形式存在的可溶型 EMMPRIN<sup>[14-15]</sup>,而且在形式上,由 MMPs 介导的 EMMPRIN 从细胞表面分裂部分跨膜区及胞浆区<sup>[16]</sup>。

最新有大量研究证实,在各种器官的不同病理过程中,EMMPRIN 的表达与各种 MMPs 的表达呈明显相关性<sup>[3]</sup>。有研究发现,在急性心肌梗死后的心室重塑过程中,左室心肌细胞中 EMMPRIN、MMP2 和 MMP9 的表达均有增强<sup>[17]</sup>。有研究观察到在动脉粥样硬化中 EMMPRIN 的表达增加,可能与斑块的不稳定性有关<sup>[18]</sup>。组织中 EMMPRIN 则广泛高表达,它是 MMPs 的诱导剂,通过诱导 MMPs 的表达增强对细胞外

基质和基底膜的降解,从而促进恶性肿瘤的侵袭和转移。

### 4 EMMPRIN 与恶性肿瘤

侵袭和迁移作为恶性肿瘤的生物学行为之一,是恶性肿瘤发生浸润及转移的重要步骤,其机制复杂,包含信号转导、血管的生长、酶与基因的作用,其过程包括肿瘤细胞的黏附、运动、细胞外基质的降解与周围血管的生成。其中基底膜和细胞外基质的降解是整个过程中的重要环节,是影响患者生存预后的重要因素。MMPs 通过降解细胞外基质从而改变肿瘤生长的微环境,包括肿瘤血管因子和基质细胞,还可以调节肿瘤微转移病灶的生长,对肿瘤细胞的侵袭、迁移、增殖以及 VEGF 的生成从而导致肿瘤血管生成,甚至对肿瘤的多重耐药起着重要的作用<sup>[19]</sup>。肿瘤的多重耐药和浸润转移是肿瘤临床治疗中两大难题,有研究表明底物化疗药物可以促进 P-糖蛋白(P-gp)与 EMMPRIN 及 MMPs 的表达<sup>[20]</sup>。

EMMPRIN 在肿瘤组织中广泛高表达,它不仅通过刺激成纤维细胞及肿瘤细胞表达 MMPs,增强对细胞外基质和基底膜的降解,促进恶性肿瘤的侵袭和转移,还能通过激活尿激酶型纤溶酶原激活物促进肿瘤细胞浸润<sup>[21]</sup>。同时,它以旁分泌的方式作用于血管内皮细胞,以及凭借 AKt 信号提高 VEGF 的表达,刺激肿瘤血管生成<sup>[22]</sup>。有研究证实,EMMPRIN 还可通过抑制肿瘤细胞前凋亡相关蛋白来抑制肿瘤细胞巢式凋亡<sup>[23]</sup>,并可诱导透明质酸促进肿瘤细胞耐药的发生。有实验证实:EMMPRIN 及乙酰肝素酶的表达与癌细胞的侵袭转移及患者预后明显相关<sup>[24]</sup>。近年来,许多免疫组化研究显示 EMMPRIN 广泛参与不同种类肿瘤的生长及预后,如肝细胞癌、宫颈癌、肺腺癌和肾癌<sup>[25-26]</sup>。另有研究表明,EMMPRIN 在胃癌中的表达水平同微血管的密度呈正相关,EMMPRIN 表达的增强可促进胃癌的发展及浸润。同时 EMMPRIN 在胃肠道癌中的高表达也促进了癌细胞的增殖及肝转移<sup>[27]</sup>。

EMMPRIN 可能参与不同肿瘤的生长及预后。有学者通过研究前列腺癌和肾癌生长过程中 EMMPRIN 的表达,提出 EMMPRIN 可作为判断肿瘤预后的独立因子<sup>[28]</sup>。也有研究发现在早期肝癌组织中包括在天冬氨酸转氨酶和  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶表达水平很低的患者的肝癌组织中,EMMPRIN 的表达明显高于正常组织者,提示 EMMPRIN 可能对诊断早期肿瘤具有重要意义<sup>[29]</sup>。在对比口腔良性病变、癌前病变及口腔肿瘤中 EMMPRIN 的表达后,有学者发现:在良性病变及正常口腔黏膜中,EMMPRIN 仅在基底细胞中低表达;在癌前病变如黏膜白斑中,EMMPRIN 表达增强并与病变的不良程度呈正相关;口腔肿瘤中,EMMPRIN 在细胞表面呈强表达<sup>[30]</sup>。也有学者观察 124 例膀胱移行癌患者接受顺铂化疗后 EMMPRIN 及生存素的表达发现:在已经发生肿瘤转移的患者中,EMMPRIN 及生存素的表达可作为判断预后的独立指标;在尚未发生转移的患者中,二者的表达对预测 5 年生存率有着重要的意义;并且 EMMPRIN 还可以作为恶性肿瘤对化疗效果的评价指标<sup>[31]</sup>。

EMMPRIN 在肿瘤的生长、侵袭、转移过程及多重耐药中起重要作用;许多研究提示 EMMPRIN 有望成为一些恶性肿瘤早期诊断、评价预后、分期、分级及耐药性评价的指标,但是具体分子作用机制尚未完全明确,需进一步研究。

## 参考文献

- [1] Sheu BC, Lien HC, Ho HN, et al. Increased expression and activation of gelatinolytic matrix metalloproteinases is associated with the progression and recurrence of human cervical Cancer[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(19):6537-6542.
- [2] Riethdorf S, Reimers N, Assmann V, et al. High incidence of EMMPRIN expression in human tumors [J]. *Int J Cancer*, 2006, 119(8):1800-1810.
- [3] Hakuma N, Betsuyaku T, Kinoshita I, et al. High incidence of extracellular matrix metalloproteinase inducer expression in non-small cell lung cancers. Association with clinicopathological parameters [J]. *Oncology*, 2007, 72(3-4):197-204.
- [4] Curtin KD, Meinertzhagen IA, Wyman RJ. Basigin (EMM-PRIN/CD147) interacts with integrin to affect cellular architecture [J]. *J Cell Sci*, 2005, 118(12):2649-2660.
- [5] Tang W, Hemler ME. Caveolin-1 regulates matrix metalloproteinases-1 induction and CD147/EMM-PRIN cell surface clustering [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(12):11112-11118.
- [6] Wilson MC, Meredith D, Fox JE, et al. Basigin (CD147) is the target for organomercurial inhibition of monocarboxylate transporter isoforms 1 and 4; the ancillary protein for the insensitive MCT2 is EMBIGIN (gp70) [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(29):27213-27221.
- [7] Morini M, Mottotese M, Ferrari N, et al. The alpha 3 beta 1 integrin is associated with mammary carcinoma cell metastasis, invasion, and gelatinase B (MMP-9) activity [J]. *Int J Cancer*, 2000, 87(3):336-342.
- [8] Tang W, Chang SB, Hemler ME. Links between CD147 function, glycosylation, and caveolin-1 [J]. *Mol Biol Cell*, 2004, 15(9):4043-4050.
- [9] Jia L, Wang S, Zhou H, et al. Caveolin-1 up-regulates CD147 glycosylation and the invasive capability of murine hepatocarcinoma cell lines [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006, 38(9):1584-1593.
- [10] Arora K, Gwinn WM, Bower MA, et al. Extracellular cyclophilins contribute to the regulation of inflammatory responses [J]. *J Immunol*, 2005, 175(1):517-522.
- [11] Gwinn WM, Damsker JM, Falahati R, et al. Novel approach to inhibit asthma-mediated lung inflammation using anti-CD147 intervention [J]. *J Immunol*, 2006, 177(7):4870-4879.
- [12] Menashi S, Serova M, Ma L, et al. Regulation of extracellular matrix metalloproteinase inducer and matrix metalloproteinase expression by amphiregulin in transformed human breast epithelial cells [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(22):7575-7580.
- [13] Li R, Huang L, Guo H, et al. Basigin (murine EMM-PRIN) stimulates matrix metalloproteinase production by fibroblasts [J]. *J Cell Physiol*, 2001, 186(3):371-379.
- [14] Taylor PM, Woodfield RJ, Hodgkin MN, et al. Breast cancer cell-derived EMM-PRIN stimulates fibroblast MMP2 release through a phospholipase A(2) and 5-lipoxygenase catalyzed pathway [J]. *Oncogene*, 2002, 21(37):5765-5772.
- [15] Sidhu SS, Mengistab AT, Tauscher AN, et al. The microvesicle as a vehicle for EMM-PRIN in tumor-stromal interactions [J]. *Oncogene*, 2004, 23(4):956-963.
- [16] Egawa N, Koshikawa N, Tomari T, et al. Membrane type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP/MMP-14) cleaves and releases a 22-kDa extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMM-PRIN) fragment from tumor cells [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(49):37576-37585.
- [17] Määttä M, Tervahartiala T, Kaarniranta K, et al. Immunolocalization of EMM-PRIN (CD147) in the human eye and detection of soluble form of EMM-PRIN in ocular fluids [J]. *Curr Eye Res*, 2006, 31(11):917-924.
- [18] Nie R, Xie S, Du B, et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMM-PRIN) is increased in human left ventricle after acute myocardial infarction [J]. *Arch Med Res*, 2009, 40(7):605-611.
- [19] Xie S, Nie R, Wang J. Inhibiting extracellular matrix metalloproteinase inducer maybe beneficial for diminishing the atherosclerotic plaque instability [J]. *Postgrad Med*, 2009, 55(4):284-286.
- [20] Kanekura T, Chen X. CD147/basigin promotes progression of malignant melanoma and other cancers [J]. *J Dermatol Sci*, 2010, 57(3):149-154.
- [21] Li QQ, Wang WJ, Xu JD, et al. Up-regulation of CD147 and matrix metalloproteinase-2,-9 induced by P-glycoprotein substrates in multidrug resistant breast Cancer cells [J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(11):1767-1774.
- [22] Quemener C, Gabison EE, Naïmi B, et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer up-regulates the urokinase-type plasminogen activator system promoting tumor cell invasion [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(1):9-15.
- [23] Tang Y, Nakada MT, Rafferty P, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by EMM-PRIN via the PI3K-Akt signaling pathway [J]. *Mol Cancer Res*, 2006, 4(6):371-377.
- [24] Yang JM, O'neill P, Jin W, et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147) confers resistance of breast cancer cells to Anoikis through inhibition of Bim [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(14):9719-9727.
- [25] Ghatak S, Misra S, Toole BP. Hyaluronan constitutively regulates ErbB2 phosphorylation and signaling complex formation in carcinoma cells [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(10):8875-8883.
- [26] Ju XZ, Yang JM, Zhou XY, et al. EMM-PRIN expression as a prognostic factor in radiotherapy of cervical Cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(2):494-501.
- [27] Zheng H, Takahashi H, Murai Y, et al. Pathobiological

characteristics of intestinal and diffuse-type gastric carcinoma in Japan: an immunostaining study on the tissue microarray[J]. J Clin Pathol, 2007, 60(3): 273-277.

[28] Han ZD, He HC, Bi XC, et al. Expression and clinical significance of CD147 in genitourinary carcinomas[J]. J Surg Res, 2010, 160(2): 260-267.

[29] Mamori S, Nagatsuma K, Matsuura T, et al. Useful detection of CD147 (EMMPRIN) for pathological diagnosis of early hepatocellular carcinoma in needle biopsy samples [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(21): 2913-2917.

[30] Vigneswaran N, Beckers S, Waigel S, et al. Increased EMM-PRIN (CD 147) expression during oral carcinogenesis[J]. Exp Mol Pathol, 2006, 80(2): 147-159.

[31] Als AB, Dyrskjot L, von der Maase H, et al. EMMPRIN and survivin predict response and survival following cisplatin-containing chemotherapy in patients with advanced bladder Cancer[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(15): 4407-4414.

(收稿日期: 2013-01-23 修回日期: 2013-03-16)

## 血同型半胱氨酸检测的临床意义

邓旭<sup>1</sup>综述, 贾得志<sup>2</sup>审校(1. 胜利石油管理局孤岛医院检验科, 山东东营 257231; 2. 胜利石油管理局滨海医院检验科, 山东东营 257237)

**【关键词】** 同型半胱氨酸; 高同型半胱氨酸血症; 心脑血管疾病

**DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2013. 15. 066 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)15-2037-03**

同型半胱氨酸(HCY)是一种含硫的氨基酸, 是蛋氨酸转化成半胱氨酸代谢过程中能量代谢的一个重要中间产物, 主要通过再甲基化途径、转硫化途径释放到细胞外液代谢。它的致病机理主要包括损伤血管内皮细胞、促进血管平滑肌细胞增殖、影响凝血系统及脂质代谢。大量研究表明 HCY 与心脑血管疾病等常见临床疾病有着密切的关系, 本文就 HCY 研究的进展综述如下。

### 1 HCY 的来源及存在形式

HCY 于 1932 年由 DeVgneaud 发现, 主要来源于饮食摄入的蛋氨酸, 是蛋氨酸循环中 S-腺苷 HCY 水解反应后的产物。同时, 又是胱硫醚-β-合成酶(CβS)合成胱硫醚的底物, 其结构为 HSCH<sub>2</sub>(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H。血液中的总 HCY 包括氧化型及还原型 HCY, 其中绝大多数以氧化型存在, 还原型仅占 1% 左右; 大部分(80%~90%)与蛋白结合, 其余少部分与 HCY 自身结合成二聚体(Hcy-SS-Hcy)或与半胱氨酸等结合成混合型 HCY 二硫化物(cy-SS-Hcy)。蛋氨酸循环的重要生理意义在于提供甲基以合成多种生理活性物质, 并参与蛋白质的合成。上述代谢途径中酶的遗传代谢障碍或营养物质的缺乏都可导致血中 HCY 的蓄积。酶缺陷中最经典的是 CβS 缺乏, 其次是 5, 10-次甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)和甲基四氢叶酸-HCY 甲基转移酶的缺陷。

### 2 HCY 的代谢过程

HCY 代谢途径有 3 条。(1)再甲基化途径: HCY 被重新甲基化为蛋氨酸, 此反应需要蛋氨酸合成酶参与, 同时需要维生素 B<sub>12</sub> 作为辅酶, 在此条件下, HCY 与 5'-甲基四氢叶酸合成蛋氨酸和四氢叶酸。肝脏中存在着另一条再甲基化途径, 该途径以甜菜碱为甲基供体, 在甜菜碱 HCY 甲基转移酶催化下合成蛋氨酸和二甲基甘氨酸。(2)转硫化途径: HCY 与丝氨酸缩合成胱硫醚的反应, 该反应由 CβS 催化, 维生素 B<sub>6</sub> 为辅酶, 缩合成胱硫醚及水。这一反应在生理条件下不可逆, 利于 HCY 转运。生成的胱硫醚在 γ-胱硫醚酶作用下裂解为半胱氨酸和 α-酮丁酸, 并被进一步代谢为硫酸盐分泌入尿液中排泄。(3)直接释放到细胞外液, 这与血浆浓度密切相关。释放到细胞外的 HCY 增加反映了其生成和代谢的紊乱。有研究表明, 蛋氨

酸的浓度可以影响 HCY 从细胞释放, 在低浓度时, 细胞释放受到蛋氨酸合成酶的影响; 而高浓度时, 细胞释放则受到胱硫醚合成酶的影响。

### 3 影响 HCY 代谢的因素

健康成人血液 HCY 浓度为 5~15 μmol/L, 儿童 HCY 水平明显低于成人<sup>[1]</sup>。影响 HCY 代谢的因素分为遗传性因素和获得性因素。在遗传及环境因素作用下, 血液中 HCY 浓度有不同程度的变化。当血液中 HCY 浓度超出正常范围, 称高 HCY 血症(HHE)。Kang 等<sup>[2]</sup>把 HHE 分为 3 型: 轻型(HCY 浓度 16~30 μmol/L)、中型(HCY 浓度 31~100 μmol/L)和重型(HCY 浓度超过 100 μmol/L)。影响 HCY 代谢的遗传因素主要有 CβS 和 MTHFR 基因的缺陷。前者常导致重度 HHE, 后者是造成轻、中度 HHE 的主要原因, 而轻、中度 HHE 是成人心脑血管疾病的重要危险因素。影响 HCY 代谢的获得性因素主要有叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 和维生素 B<sub>6</sub>。已有的研究表明, 血液中这些因素尤其是叶酸的浓度与 HCY 呈负相关。多个研究证实叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 干预治疗可以降低血液中 HCY 的浓度。此外, 个体的生活方式、药物、疾病及其他因素也会对 HCY 的代谢造成一定影响。

### 4 HCY 的致病机制

**4.1 HCY 对血管平滑肌细胞(VSMC)的影响** HCY 产生大量的自由基加速低密度脂蛋白胆固醇(LDL)氧化, 诱导血管平滑肌增生, 徐志红等<sup>[3]</sup>进行大鼠模型研究发现, 较低浓度 HCY 刺激 12~48 h, VSMC 的增殖加速, 认为可能通过改变纤维斑块中胶原类引起斑块不稳定和易受损, 加速粥样斑块的发生和发展。王生兰等<sup>[4]</sup>将不同浓度 HCY 作用于 VSMC 细胞 24 h 后, 采用血甲其偶氮唑盐微量酶反应比色法和流式细胞术检测, HCY 可引起细胞增殖率增加, S 期细胞逐渐增多, G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期细胞逐渐减少。通过透射电镜发现高 HCY 作用后的 VSMC 胞浆中内质网、高尔基复合体明显增多, 胞核大, 染色体疏松, 表明 HCY 可在促进 VSMC 增殖的同时加速其表型的转化。高 HCY 可通过兴奋氨基酸受体或氧化还原受体而激活蛋白激酶 C、降低细胞内 cAMP、抑制蛋白激酶 A 等, 进而促进促丝裂素激酶(mAPK)和增加细胞周期调控基因(如 CDK、