

同型半胱氨酸对脑梗死患者血管内皮细胞功能的影响*

王 艾, 谭 博, 张爱玲, 欧保国, 袁衬容, 苏锦波, 黎月华, 洪 霞 (广东省东莞市南城医院 523067)

【关键词】 同型半胱氨酸; 脑梗死; 血管内皮细胞

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.01.050 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)01-0121-03

脑血管疾病是严重危害人类健康和生命的最主要疾病之一, 有着较高的病死率和致残率, 其中脑梗死是常见的、多发性的脑血管疾病。血管内皮细胞功能的变化在血栓栓塞性疾病的发病过程中起着重要的作用。任何导致血栓形成的因素几乎都和血管内皮细胞的受损有关, 脑梗死亦不例外。近年来, 大量研究证明, 同型半胱氨酸代谢异常导致的高同型半胱氨酸血症与心、脑血管疾病密切相关, 是脑栓塞的独立危险因素, 即同型半胱氨酸水平升高可促使氧自由基生成, 导致内皮细胞损伤, 血管活性物质分泌与释放失衡, 引起血栓形成, 促进脑梗死的发生和发展^[1]。

1 同型半胱氨酸的来源和代谢去路

1.1 同型半胱氨酸来源 同型半胱氨酸是一种含硫氨基酸, 在人体内不能合成, 是日常饮食中摄入的甲硫氨酸甲基化生成 S-腺苷甲硫氨酸后酶水解的产物, 它将含硫氨基酸、还原型叶酸、维生素 B₁₂ 等代谢相互联系起来, 在甲硫氨酸代谢通路中处于极其重要的地位。在血浆中, 同型半胱氨酸主要有 3 种形式: 同型半胱氨酸、同型胱氨酸、同型半胱氨酸胱氨酸二硫化物。在健康人体内, 同型半胱氨酸很少以游离形式存在, 约 70% 与清蛋白以二硫键结合, 通常指的是总的同型半胱氨酸浓度^[2]。

1.2 同型半胱氨酸的代谢去路 体内同型半胱氨酸主要通过两条途径代谢, 即甲基化途径和转硫途径。约 50% 的同型半胱氨酸经甲基化途径重新合成甲硫氨酸, 此途径由甲硫氨酸合成酶催化, 所需甲基由 N⁵-甲基四氢叶酸提供。维生素 B₁₂ 和叶酸是甲基化途径的重要辅因子。另约 50% 的同型半胱氨酸经转硫途径不可逆生成半胱氨酸和 α-酮丁酸, 此过程需维生素 B 族依赖的胱硫醚 β 合成酶的催化。

2 同型半胱氨酸水平的影响因素

影响同型半胱氨酸水平的因素常见的可能有以下几个方面。(1)遗传因素: N⁵-甲基四氢叶酸转甲基酶及胱硫醚 β 合成酶的基因发生突变, 引起酶的活性降低, 从而导致同型半胱氨酸血症。(2)环境影响因素: 代谢辅助因子如叶酸、维生素 B₆、B₁₂ 缺乏, 这些因子在同型半胱氨酸代谢反应中为必需因子, 均可导致高同型半胱氨酸血症的发生。中国人的饮食习惯吃煮熟的食物(叶酸主要存在于蔬菜、肉类、动物肝脏等), 食物在煮熟的过程中 90% 以上的叶酸被破坏, 导致中国人普遍叶酸缺乏。(3)年龄因素: 血浆同型半胱氨酸水平随年龄的增长而升高, 老年人由于维生素 B₆、维生素 B₁₂、叶酸等物质的不足而使得各种蛋氨酸代谢酶活性降低, 另外, 老年人的肾功能减退, 以及胱硫醚酶(CBS)活性降低^[3]。(4)性别因素: 一般而言, 男性的血浆同型半胱氨酸水平较高, 且男女均随年龄的增长而增加, 女性在绝经后的同型半胱氨酸水平同男性无明显差异, 其原因可能同雌激素变化水平相关。(5)疾病因素: 肾功能

衰退、甲状腺功能减退、严重贫血、严重硬皮病及肿瘤等都能引起血浆同型半胱氨酸水平升高。(6)药物因素: 氨甲蝶呤、NO、利尿剂、阿扎利平、避孕药、抗癫痫药分别通过干扰叶酸和含硫氨基酸代谢导致一过性血浆同型半胱氨酸升高。(7)其他因素: 同型半胱氨酸水平和经 MRA 证实的血管狭窄数目相关, 3 处或 2 处狭窄的同型半胱氨酸水平显著高于一处或没有狭窄的。

3 内皮素(ET)与血管内皮细胞功能及脑梗死的关系

内皮素是 1988 年日本 Yanagisawa 等从猪的主动脉内皮细胞分离纯化出来的, 是一种具有强烈持久缩血管作用的血管活性肽, 在人体的中枢神经系统中分布极为广泛, 具有收缩脑血管、调节脑血流等作用, 而且作用持久, 是启动和促进动脉粥样硬化形成和发展的重要步骤。近年来, 内皮素逐渐成为脑梗死发病机制中的重要指标, 正日益受到人们的重视。但其确切的机制至今仍不清楚。

内皮细胞是覆盖在血管腔表面保护血管平滑肌细胞的屏障, 当内皮细胞损伤时, 内皮细胞的保护性机制受到破坏, 使内皮功能失调, 内皮素分泌增加。血管内皮细胞功能障碍是脑梗死的重要指标之一, 血管内皮细胞通过合成、分泌血管内皮收缩因子(EDCF)、血管内皮舒张因子(NO), 在调节和维持血管的收缩与舒张功能方面发挥着重要作用。内皮素是血管内皮收缩因子 EDCF 的代表性因子。正常情况下, 内皮素可被内皮细胞降解, 同时, 内皮细胞还能分泌 NO 以拮抗内皮素的缩血管效应, 共同调节血管紧张度^[4]。在疾病状态下, 环境理化因素及内源性、外源性生物活性物质等使内皮细胞受到强烈刺激, 导致内皮素的表达异常和释放增加。脑梗死区受损的脑微血管内皮、神经元及脚趾细胞中的内皮素合成与逸出增加、缺氧的刺激以及局部凝血酶增加均可促进内皮素水平的增高^[5], 内皮素对脑梗死的发生、发展起着重要的影响, 其血浆浓度的高低可影响患者的预后。

有研究表明, 脑缺血急性期内皮素浓度会增加, 这对脑梗死的形成和发展以及预后产生极不利的影响^[6], 而内皮素浓度的升高可使缺血区周围正常区侧支血管产生强烈、持久性的收缩, 从而加重缺血及脑组织损伤。因此, 内皮素的升高与脑梗死形成了相互影响又互为因果关系^[7]。此外, 内皮素还直接损伤神经元和胶质细胞从而参与脑梗死的形成与发展^[8]。另有研究显示, 脑梗死急性期血浆内皮素浓度与梗死灶大小、脑水肿程度和临床症状轻重程度相一致^[9]。因此, 检测脑梗死患者外周血中内皮素浓度可作为反映病情和评估预后的一项重要重要的参考指标。

4 高同型半胱氨酸对脑血管内皮功能的影响

同型半胱氨酸是一种含硫氨基酸, 它在维持细胞功能中起着重要的作用。当同型半胱氨酸在体内增高时, 可损伤内细

* 基金项目: 广东省东莞市医疗卫生科技计划项目(2011105102028)。

胞,导致血管内皮功能紊乱^[10]。内皮细胞受损时,其保护性机制受到破坏,使内皮功能失调,导致内皮素分泌增加^[11]。同型半胱氨酸通过细胞内外浓度梯度和载体被动或主动运转至细胞内,在金属离子的作用下直接或间接氧化产生过氧化物及氧自由基,引起氧化应激反应,从而引起血管内皮细胞坏死、凋亡等损伤变化,导致血管内发生功能障碍。

其次,同型半胱氨酸对血管内皮细胞舒张功能有损害作用^[12]。NO是维持冠状动脉舒张反应的重要物质,血管组织中的NO可调节内皮素的生理作用。在生理条件下,NO与同型半胱氨酸相互作用形成无毒的S-亚硝基同型半胱氨酸,后者具有抗血小板和血管舒张活性的作用。当高同型半胱氨酸时NO相对不足,同型半胱氨酸可通过脂质过氧化形成氧化型低密度脂蛋白,影响NO合酶表达,减少NO合成,以及促进NO降解;同时,与NO对抗的内皮素的合成与释放明显增多,引起血管痉挛、缺血缺氧,加速细胞变性坏死^[13]。同型半胱氨酸水平增高还可以抑制内皮细胞生长,当内皮受损时使NO合成发生障碍时,同型半胱氨酸毒性增强。

此外,高同型半胱氨酸可干扰嘌呤、嘧啶核苷酸的合成从而使内皮细胞基因表达异常。而且还会抑制蛋白质的甲基化,产生无功能蛋白。因此,同型半胱氨酸有细胞毒性和基因毒性作用,从而引起内皮细胞功能障碍^[12]。

另外,同型半胱氨酸还可能通过氧化应激导致内皮细胞出现坏死、凋亡从而引起内皮细胞功能障碍,认为氧化应可通过抑制血管内皮细胞内抗氧化机制间接产生。但此说法目前仍存在较多争议。目前研究认为脑梗死患者血浆内皮素水平升高与局部缺血缺氧损害有关,它可使微血管的内皮细胞产生较多的内皮素,同时缺血缺氧也可刺激内皮素的合成和分泌,脑梗死时可产生大量的自由基,促使内皮细胞释放内皮素,增多的内皮素又可通过多种途径加重脑缺血性损伤。此外,减少内源性血管扩张剂(如前列腺素)的生成或降低其生物利用度、刺激血管平滑肌细胞生长、影响血脂代谢、诱导内质网应激、破坏机体凝血与溶血之间的平衡从而导致脑血管阻塞的发生^[10,12]。

5 脑梗死患者治疗过程中同型半胱氨酸对内皮细胞功能的影响

5.1 营养补充治疗

目前大量研究证明,维生素B族和叶酸的缺乏与血浆中同型半胱氨酸升高有密切关系,应用维生素B族和(或)叶酸治疗可以降低同型半胱氨酸在血浆中的浓度,并且能够使治疗血管疾病的时间明显缩短。在脑梗死患者中,应用辅酶剂干预治疗还可以防范脑卒中的复发。即使叶酸水平低的健康人补充叶酸也有可能预防部分脑血管神经病的发生。黄延焱等^[14]对药物干预老年脑梗死患者的血清同型半胱氨酸水平做了研究,研究表明补充叶酸与维生素B₁₂等营养元素有助于降低同型半胱氨酸水平,以减少高同型半胱氨酸对血管内皮细胞的毒性作用。王少兰等^[15]的研究表明,口服叶酸与维生素B₆、维生素B₁₂的脑梗死患者血浆内皮素水平明显降低,提示叶酸与B族维生素干预治疗能降低血浆同型半胱氨酸水平,对高同型半胱氨酸血症脑梗死患者血管内皮细胞功能损害有一定的改善作用。

5.2 药物治疗

陈红燕等^[16]利用银杏达莫注射液治疗急性脑梗死患者的研究表明,治疗组的内皮素浓度明显低于对照组,从而改善患者内皮细胞功能,减轻缺血组织炎症反应,达到治疗目的。有研究表明,在同型半胱氨酸治疗中补充外源性的NO或使用抗氧化剂能够通过干预黏附分子途径来逆转和修复损伤的血管内皮功能,从而可预防或延缓动脉粥样硬化的发

生、发展过程^[17]。周晋贤等^[18]研究了尼莫地平对脑梗死患者康复期血浆中内皮素的调节作用,研究结果显示,康复期治疗组血浆内皮素浓度明显低于常规治疗组,提示尼莫地平能改善脑梗死患者的预后。张介眉等^[19]研究了黄角汤对脑梗死急性期患者血浆内皮素及降钙素基因相关肽的影响,结果显示黄角汤能有效降低血浆中内皮素浓度,且其对脑梗死急性期的疗效优于尼莫地平。

5.3 其他疗法

于淑燕等^[20]研究表明,紫外线照射充氧自血回输(UBI)可通过改善血管内皮细胞和脑组织缺氧,抑制内皮素合成、释放,对改善症状、缩短病程,从而减少病理损伤,对促进脑梗死患者的恢复具有积极意义。另有研究表明,炎症疗法能有效降低急性脑梗死患者血浆内皮素浓度,从而达到治疗效果。李玮等^[21]研究表明,对脑梗死患者针刺放血能明显降低血浆内皮素浓度,且治疗前后差异有统计学意义($P < 0.01$)。潘晓蓉等^[22]研究发现,中药活血利水法结合西医常规疗法能有效改善血浆内皮素水平,其疗效优于单纯西医治疗方法。许贞峰等^[23]研究低强度激光疗法对脑梗死患者血浆内皮素的影响结果显示,脑梗死患者经低强度激光疗法治疗后,血浆内皮素的浓度较治疗前明显降低,提示此疗法可有效改善脑梗死患者血管内皮细胞功能。

5.4 体外研究

关红菁等^[24]利用新西兰兔研究表明,辛伐他汀可以对抗高同型半胱氨酸引起的血管内皮细胞损害,且该作用可能与增加内皮型一氧化氮合酶及NO的产生,抑制核因子- κ B(NF- κ B)和白细胞介素(IL)-8的表达相关。付云峰等^[25]利用大鼠的离体胸主动脉环研究表明,卡托普利对同型半胱氨酸所引起的血管内皮依赖舒张功能的损害具有明显的保护作用,该作用可能与卡托普利促进内皮细胞合成有关。

以上关于同型半胱氨酸与血管内皮细胞功能的研究,从不同角度探讨了同型半胱氨酸对血管内皮细胞的影响及血浆内皮素水平的变化,进而阐述了引起脑梗死的可能机制。

综上所述,众多因素作用下,同型半胱氨酸血浆浓度的增加可使脑血管内皮细胞功能紊乱,从而导致脑梗死发生的概率上升,同时也证实了多种对脑梗死的治疗方法都是通过改善血管内皮细胞功能从而拮抗高同型半胱氨酸型脑梗死。

参考文献

- [1] 胡俊祥,杨东宁,樊润润. 同型半胱氨酸水平与脑梗死相关因素探讨[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(12): 35-37.
- [2] 刘剑宇. 同型半胱氨酸与脑梗死[J]. 内蒙古中医药, 2013, 2(3): 172.
- [3] 李万玲,郭文芬,王志禄. 同型半胱氨酸与动脉粥样硬化关系的研究进展[J]. 吉林医学, 2011, 32(31): 6660-6661.
- [4] Pollock JS, Pollock DM. Endothelin, nitric oxide, and reactive oxygen species in diabetic kidney disease [J]. Contrib Nephrol, 2011, 172(10): 149-159.
- [5] 吴晓华,郑惠民. 神经生长因子对急性缺血性脑水肿和内皮素变化的实验研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 1995, 12(3): 133-134.
- [6] Ceulemans AG, Zgavc T, Kooijman R, et al. Mild hypothermia causes differential, time-dependent changes in cytokine expression and gliosis following endothelin-1-induced transient focal cerebral ischemia [J]. J Neuroinflammation, 2011, 8(1): 1-12.
- [7] 陈月清. 缺血性脑血管病的血浆内皮素测定在临床中的

- 意义[J]. 中国药物经济学, 2013, 2(2): 433-434.
- [8] 高琳琳, 李国福, 臧彬. 纳洛酮对心肺复苏后大鼠血浆内皮素水平的影响[J]. 陕西医学杂志, 2012, 41(5): 522-524.
- [9] 周武, 于步润. 脑梗塞患者血浆内皮素与肾素-血管紧张素系统及降钙素基因相关肽的动态观察[J]. 同济医科大学学报, 1997, 26(3): 195-197.
- [10] 朱开端, 雷惠新, 郑峥. 同型半胱氨酸与脑梗死相关性研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(1): 95-97.
- [11] 薛莉, 陈树兰, 张建荣. 高同型半胱氨酸血症对急性冠状动脉综合征患病的作用及其机制探讨[J]. 中国循环杂志, 2002, 17(3): 183-185.
- [12] 王冬梅. 高同型半胱氨酸血症致脑梗死作用机制的研究进展[J]. 华北煤炭医学院学报, 2008, 10(6): 465-768.
- [13] Bogdanski P, Miller-Kasprzak E, Pupek-Musialik D, et al. Plasma total homocysteine is a determinant of carotid intima-media thickness and circulating endothelial progenitor cells in patients with newly diagnosed hypertension [J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(6): 1107-1113.
- [14] 黄延焱, 程梅芬. 老年脑梗死患者血清同型半胱氨酸水平及药物干预研究[J]. 中华神经科杂志, 2001, 34(5): 264-266.
- [15] 王少兰, 乔海平, 赵玉红, 等. B 族维生素对高同型半胱氨酸血症脑梗死患者血管内皮细胞功能的影响[J]. 山东医药, 2008, 48(27): 76-77.
- [16] 陈红燕, 彭绍蓉, 杨柳. 银杏达莫注射液治疗急性脑梗塞的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(5): 1279-1281.
- [17] 孟丽琴, 利定建, 陈进. 高同型半胱氨酸血症患者炎性反
- 应血管内皮功能脉搏波速度的表达[J]. 检验医学与临床, 2013, 11(22): 3004-3005.
- [18] 周晋贤, 赵中. 尼莫地平对脑梗塞患者血浆中内皮素的调节作用研究[J]. 苏州医学院学报, 1995, 15(6): 1047-1048.
- [19] 张介眉, 常学辉, 吴辉, 等. 黄角汤对脑梗塞急性期患者血浆内皮素及降钙素基因相关肽的影响[J]. 中国中医急症, 2002, 11(4): 244-245.
- [20] 于淑燕, 洪俊平. 紫外线照射自血回输对脑梗塞患者血浆内皮素变化的观察及护理[J]. 黑龙江护理杂志, 2000, 6(10): 2-3.
- [21] 李玮, 赵玉霞. 耳尖穴针刺放血治疗脑梗死临床疗效观察及对血浆内皮素的影响[J]. 泰山医学院学报, 2005, 26(1): 51-52.
- [22] 潘晓蓉, 高红涛, 黎敏燕. 活血利水法对脑梗塞的脑保护作用及血小板膜蛋白-140、血浆内皮素含量的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(2): 302-304.
- [23] 许贞峰, 杨学伟, 蒋建章, 等. 低强度激光疗法对脑梗塞病人血浆内皮素的影响[J]. 青岛大学医学院学报, 1997, 33(3): 272.
- [24] 关红青, 张步延, 黄文增, 等. 高同型半胱氨酸血症促进白介素-8 的表达及辛伐他汀的拮抗作用[J]. 医学新知杂志, 2004, 14(4): 242-244.
- [25] 付云峰, 熊燕, 邓华菲, 等. 卡托普利抗同型半胱氨酸和溶血性磷脂酰胆碱损伤大鼠血管内皮功能[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2003, 17(3): 179-183.

(收稿日期: 2014-03-19 修回日期: 2014-09-01)

(上接第 120 页)

- tologic malignancies[J]. Clin Infect Dis, 2013, 56(7): 943-950.
- [17] Müller F, Christ-Crain M, Bregenzer T, et al. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia; a prospective cohort trial[J]. Chest, 2010, 138(1): 121-129.
- [18] Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 164(3): 396-402.
- [19] Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: clusterrandomised, single-blinded intervention trial [J]. Lancet, 2004, 363(9409): 600-607.
- [20] Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(1): 84-93.
- [21] Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy[J]. Chest, 2007, 131(1): 9-19.
- [22] Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections; the ProHOSP randomized controlled trial[J]. JAMA, 2009, 302(10): 1059-1066.
- [23] Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units; results of the SOAP study[J]. Crit Care Med, 2006, 34(2): 344-353.
- [24] Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 9: CD007498.
- [25] Giovannella L, Verburg FA, Imperiali M, et al. Comparison of serum calcitonin and procalcitonin in detecting medullary thyroid carcinoma among patients with thyroid nodules[J]. Clin Chem Lab Med, 2013, 51(7): 1477-1481.
- [26] Cotoi OS, Manjer J, Hedblad B, et al. Plasma procalcitonin is associated with all-cause and cancer mortality in apparently healthy men; a prospective population-based study [J]. BMC Med, 2013, 11: 180-184.

(收稿日期: 2014-04-19 修回日期: 2014-09-02)