

- 其抗肿瘤机理的研究[J]. 生物工程学报, 2005, 21(5): 719-724.
- [27] 朱玮, 秦新裕, 张宏伟, 等. 携带 IL-24 的溶瘤腺病毒作用于乳腺癌的体外实验研究[J]. 复旦学报: 医学版, 2011, 38(1): 26-31.
- [28] Eager R, Harle L, Nemunaitis J. Ad-MDA-7; INGN241: a review of preclinical and clinical experience[J]. Expert Opin Biol Ther, 2008, 8: 1633-1643.
- [29] Dent P, Yacoub A, Hamed HA, et al. MDA/IL-24 as a cancer therapeutic: from bench to bedside[J]. Anticancer Drugs, 2010, 21: 725-731.

- [30] Sun YJ, Chada S, McKenzie T, et al. Synergistic tumoricidal effect between celecoxib and adenoviral mediated delivery of mda-7 in human breast cancer cells[J]. Surgery, 2005, 138(31): 422-430.
- [31] Bocangel D, Zheng M, Mhashilkar A, et al. Combinatorial synergy induced by adenoviral-mediated mda-7 and Herceptin in Her-2+ breast cancer cell[J]. Cancer Gene Ther, 2006, 13(10): 958-968.

(收稿日期: 2011-08-08)

• 综 述 •

## 同型半胱氨酸的临床应用

李 冬 综述, 蔡钢强 审校

(天津中医药大学第一附属医院检验科 300193)

**关键词:** 糖尿病肾病; 肿瘤; 同型半胱氨酸; 心脑血管疾病; 临床应用

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.02.030

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2012)02-0199-03

同型半胱氨酸(Hcy)是蛋氨酸代谢过程中的一个重要中间产物。血浆同型半胱氨酸代谢异常会引起高同型半胱氨酸血症, 是多种疾病的独立危险因素。现就指标在心脑血管疾病、糖尿病肾病、肿瘤等疾病的最新临床应用作一综述, 以便更多了解其对疾病的诊断、疗效以及预后的重要应用价值。

### 1 Hcy 与心血管疾病

**1.1 Hcy 为一种含硫氨基酸**, 是蛋氨酸代谢过程的中间产物, 许多因素均可导致血浆 Hcy 水平增高, 归纳起来主要有以下因素: 遗传因素, 主要是 N<sub>5</sub>, N<sub>10</sub>-亚甲基四氢叶酸还原(MTHFR)、胱硫醚-B-合成酶(CBS)等关键酶在 Hcy 代谢过程中发生基因突变, 导致酶活性下降, 使蛋氨酸代谢降低; 营养因素, 主要是与蛋氨酸代谢密切相关的辅助因子的缺乏(如维生素 B12、维生素 B6、叶酸等缺乏)导致; 一些药物, 如利尿剂、抗震颤麻痹药等也可引起血 Hcy 升高; 激素水平改变、慢性肾衰、血透、环境中毒性物质(如二硫化碳)、风湿性关节炎、吸烟、饮用浓茶及咖啡等也可使 Hcy 水平升高<sup>[1]</sup>。

**1.2 动脉粥样硬化性血管疾病** Hcy 引起动脉粥样硬化性血管疾病的机制主要包括: Hcy 造成内皮损伤及功能异常, Hcy 抑制内皮细胞产生前列环素, 导致血管舒张功能受损; Hcy 使过氧化脂质水平升高而致内皮细胞损伤; Hcy 还抑制一氧化氮合成酶, 使一氧化氮生成减少。刺激血管平滑肌增生, 动物实验结果显示, Hcy 可致动脉平滑肌细胞由静止期进入增殖期, 激活丝裂原, 活化蛋白激酶, 使小动脉平滑肌细胞增殖。破坏机体凝血和纤溶的平衡, 在伴有 Hcy 的人体和动物模型中, 呈现血小板聚集功能亢进, TXA 水平升高, 纤溶酶原激活物活性降低, 前列环素水平降低, 导致了血栓形成。对脂质代谢的影响, Hcy 促使 LDL-C 氧化修饰及泡沫形成<sup>[2]</sup>。

有研究者采用循环酶法对 70 例 ACS 患者的血清 Hcy 水平进行了测定。结果表明, ACS 组血清 Hcy 水平和异常检出率均显著高于健康对照组( $P < 0.01$ )。因此, 测定血清 Hcy 水平对于 ACS 的诊断、疗效观察和预后判定具有重要应用价值<sup>[2]</sup>。

自 1969 年 McCully 提出 Hcy 水平升高与动脉粥样硬化性疾病相关以来, 越来越多的研究证实, 高 Hcy 血症与动脉粥样硬化疾病密切相关, 与脑梗死也呈正相关。因此, 血浆 Hcy

水平的升高与脑内小血管病变的存在和发展相关<sup>[1]</sup>。

**1.3 冠心病 CHD** 目前, 国际上对高 Hcy 血症是 CHD 一个独立、重要的危险因素的观点取得了共识。有结果显示, CHD 患者血清 Hcy 水平显著高于健康对照组, 证实了高 Hcy 血症与 CHD 存在密切的联系, 是冠心病的危险因素之一, 检测血 Hcy 水平对早期预防和治疗 CHD 有重要作用。控制血浆中 Hcy 的水平, 低动物蛋白饮食, 补充叶酸、维生素 B<sub>12</sub>、维生素 B<sub>6</sub> 对于降低 CHD 发病率具有重要意义<sup>[3]</sup>。

有学者指出, 普通人群冠心病的危险性 10% 的原因是因 Hcy, 冠心病的危险性随着血中 Hcy 水平的增高相应增加。还有报道对 587 例冠脉造影确诊为冠心病的患者血清 Hcy 水平进行了测定和随访(平均随访 4.6 年), 其中 10.9% 的患者死亡, 指出 Hcy 水平与死亡率密切相关。有学者指出, 不同类型的冠心病患者血清 Hcy 水平有差异, 其水平升高是促使急性心肌梗死发生的可能因素。有学者对 14 916 例无动脉粥样硬化的健康人的血清 Hcy 水平进行测定, 并随访 5 年, Hcy 水平高于正常上限的, 即使在其他危险因素得到控制以后, 其发生心肌梗死的危险性仍是正常水平的 3 倍<sup>[4]</sup>。血 Hcy 是独立的 AMI 合并心功能不全的危险因素, 年龄增大可造成高血 Hcy 水平对心脏的损害作用, 故此, 及早进行干预性治疗对 AMI 患者的预后非常重要<sup>[5-6]</sup>。

**1.4 颈动脉内膜中层厚度** 研究表明, 高 Hcy 血症与 ACS 密切相关, 其机制在于血浆 Hcy 水平的增高可损伤阻力血管和容量血管的内皮细胞, 使内皮依赖性血管舒张因子减少, 血管阻力增高及血管重构, 动脉斑块形成。国内外较多研究者通过体表超声均发现, 颈动脉粥样硬化和冠状动脉硬化关系密切, 颈动脉 IMT 值是反映早期动脉硬化的指标, 为预测心血管疾病的独立危险因素。颈动脉粥样硬化患者与无颈动脉粥样硬化患者比较, 发生急性心肌梗死的危险增加 3 倍<sup>[7-9]</sup>。

### 2 Hcy 与糖尿病肾病

**2.1** 研究发现, Hcy 水平在 2 型糖尿病有大血管病变组明显高于无大血管病变组。研究高同型半胱氨酸 Hcy 血症与糖尿病大血管病变关系时显示, 2 型糖尿病高 Hcy 水平与大血管病变有显著相关性, 与胰岛素抵抗程度无关。有报道, 血浆 Hcy 水平的升高会形成 Hcy 疏基内脂, 可与低密度脂蛋白形成复

合体,随后被巨噬细胞吞噬,形成泡沫细胞。而且,Hcy 还可自发氧化,形成超氧化物和过氧化氢。这些产物可导致内皮细胞的损伤和低密度脂蛋白的氧化,并可造成血管平滑肌持续性收缩、增殖。Hcy 对血管内皮有机械损伤作用,因 Hcy 水平瞬间升高可在血流中形成结晶,从而引起内皮组织机械损伤,导致血栓形成。Hcy 可介导单核细胞黏附、迁徙及血管平滑肌细胞的趋化效应,从而导致动脉粥样硬化的发生。Fas 是肿瘤坏死因子的受体,能传递死亡信息,引起细胞凋亡而导致动脉粥样硬化。Hcy 可导致血管内皮细胞中 Fas 上调,且呈剂量依赖关系<sup>[10]</sup>。

**2.2 Hcy 是一种血管损伤性氨基酸,是蛋氨酸代谢过程中的中间产物。**健康人每天产生 15~20 mmol/L,约 1.5 mmol/L 释放入血浆,70% 为肾脏摄取代谢而清除。近年研究表明,Hcy 可协同糖尿病中的糖基化终末代谢产物,加剧血管内皮损伤,从而促使糖尿病患者尿微量清蛋白的发生。有报道,35% 的 2 型糖尿病患者伴有高 Hcy 血症,而在糖尿病伴肾脏、视网膜及心血管并发症的患者中更为显著。因此,对糖尿病患者常规检测 Hcy 水平,可以早期发现和干预高 Hcy 血症,有效预防 DN 的发病及延缓其进程<sup>[11]</sup>。如果降低血 Hcy 水平,有可能降低糖尿病肾病的发病率,对糖尿病患者进行血清 Hcy 水平检测,对糖尿病血管病变的发病机制研究和防治具有重要意义<sup>[12]</sup>。研究也显示,Hcy 与 Cys C 有密切相关性,提示两者在神经的微血管损害中可能存在协同作用<sup>[13-17]</sup>。

### 3 Hcy 与脑血管疾病

**3.1 轻度认知功能障碍(MCI)** 是介于正常老化与痴呆之间的一种过渡状态,是痴呆的前期阶段。轻度血管性认知功能障碍(MVCI)是 MCI 的一个亚型,系病因分型,是血管性痴呆(VD)的前期阶段。该病起病隐匿,认知障碍程度尚未达到痴呆诊断标准,但随时间推移和病情发展,多数 MVCI 将发展为 VD。因此,研究与 MVCI 相关的危险因素,并进一步探讨其可能病理机制,对于该病的早期发现、早期干预、延缓,甚至逆转 VD 病程具有重要意义。研究推测,Hcy 对于 MVCI 的影响可能促进脑内小动脉硬化及神经细胞毒性作用,导致脑梗死和脑萎缩,从而引起认知功能障碍。本组资料结果提示,Hcy 是 MVCI 的危险因素,对于高 Hcy 血症患者积极采取有效措施,通过补充维生素 B<sub>12</sub>、维生素 B<sub>6</sub>、叶酸等降低 Hcy 水平,对预防和治疗 MVCI 有积极作用<sup>[1]</sup>。

**3.2 颈动脉硬化 CAA** 近年来,大量临床研究和流行病学调查证实,血 Hcy 水平升高与心、脑血管疾病有密切联系,颈动脉硬化、狭窄是引起脑梗死最常见的原因,而引起 CAA 的原因是多元的,控制其危险因素成为防治脑梗死的主要手段。临床中常常遇到在较好的控制诸如高血压、血脂异常、糖尿病等常见危险因素,但仍不能减少脑梗死的发生情况。有研究表明,Hcy 是引起颈动脉硬化的独立危险因素,并且血 Hcy 水平随年龄增长而升高,颈动脉硬化脑梗死患者的 Hcy 水平明显高于健康人群,其水平与颈动脉硬化严重程度平行。排除其他危险因素,Hcy 引起颈动脉硬化脑梗死可能通过以下机制:促进动脉硬化,Hcy 通过产生过氧化物及氧自由基,造成血管内皮细胞的损伤,内皮损伤是动脉硬化的起始病变;Hcy 刺激血管平滑肌细胞增殖和影响脂质代谢,以上两种途径相互作用,促进动脉硬化狭窄的形成。促进血栓形成,Hcy 及其衍生物能增加血小板凝血恶烷的生产,使血小板聚集;Hcy 能降低内皮细胞相关的蛋白细胞的活性,使蛋白细胞调节的内源性凝血因子活性增强,同时干扰内皮纤溶活性,使凝血抗凝系统失

衡。在动脉硬化狭窄、血液高凝状态基础上,当遇到某些诱发因素时,就可能发生脑梗死事件。临床研究表明,Hcy 是再发脑梗死的独立危险因素,并且随着 Hcy 水平升高,脑梗死的危险性也相应增加<sup>[18-26]</sup>。

### 4 Hcy 与肿瘤

**4.1** 有研究发现,胃癌患者血清 Hcy 水平明显高于对照组,叶酸水平明显低于对照组。原因可能有两个方面:患者的消化及吸收功能不良,从而导致叶酸摄入不足,绝对水平下降,影响蛋氨酸循环,造成 Hcy 在血液中堆积,水平升高;由于肿瘤细胞分裂增殖加速,需要更多的叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 作为辅酶参与核酸形成,从而造成体内叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 水平相对不足,客观上减慢了蛋氨酸循环的速度。叶酸缺乏是导致胃癌患者血 Hcy 水平升高的一个主要原因,胃癌患者体内存在蛋氨酸代谢障碍,高 Hcy 水平及低水平叶酸可能在胃癌发病中发挥作用<sup>[27]</sup>。

**4.2** 血液中的总 Hcy(tHcy)包括蛋白结合型、Hcy-半胱氨酸混合型二硫化物、高胱氨酸及还原型 Hcy 四种,肝脏和肾脏是其主要代谢器官。国外有研究表明,肝脏在 Hcy 的代谢中发挥着重要的作用。肝实质细胞的损伤将引起 Hcy 代谢的障碍,考虑到肝脏强大的代偿能力,理论上 Hcy 水平并不会因为肝脏轻微的损伤而改变,只有在肝细胞不能完全处理 Hcy 代谢时才会引起 tHcy 水平增高。研究发现,原发性肝癌患者血清中 Hcy 水平随着肝损害的程度逐渐加重而升高,Hcy 水平可作为反映原发性肝癌患者肝损伤敏感的生化指标,对原发性肝癌的诊断、疗效观察、预后判断等具有重要的临床意义<sup>[28]</sup>。

综上所述,检测 Hcy 水平,观察其在不同疾病时的变化,对多种疾病的诊断、治疗以及预后有着重要意义。

### 参考文献

- [1] 李波,邓静静.高同型半胱氨酸血症与轻度血管性认知损害关系的临床研究[J].中国实用神经疾病杂志,2010,13(5):57-58.
- [2] 刘国兴,李岩妍,李佩华.70 例急性冠脉综合征患者血清同型半胱氨酸的测定[J].中国实用医药,2010,5(2):181-182.
- [3] 郭秀兰,张志萍.冠心病患者血清同型半胱氨酸、总胆红素、尿微量白蛋白水平分析[J].宁夏医学杂志,2010,32(2):160-161.
- [4] 鲁洋,李淑梅,张小昊.同型半胱氨酸水平升高对冠心病的影响[J].中国老年学杂志,2010,1(30):101-102.
- [5] 吴刚,梁秀文,王桂云.血清同型半胱氨酸水平对急性心肌梗死合并心功能不全的意义[J].现代中西医结合杂志,2010,19(4):452-453.
- [6] 荣蝶,张爱民,樊春红.血清同型半胱氨酸与冠心病患者及多项生化指标关系的分析[J].中国实验诊断学,2009,13(1):77-80.
- [7] 杨科,李雪莉,顾权.急性冠脉综合征患者血浆同型半胱氨酸含量与颈动脉内膜中层厚度相关性研究[J].疑难病杂志,2010,9(3):203-204.
- [8] 黄迟,沈卫平,张臻年,等.醒脑静注射液对急性脑梗死患者血浆同型半胱氨酸的影响[J].中国全科医学,2009,12(5):897.
- [9] 苏保鑫,李淑琴,王贵年,等.同型半胱氨酸和总胆红素及高敏 C 反应蛋白水平与冠心病临床分型相关性研究[J].中国医药,2009,4(12):968.
- [10] 钱铁镛.高敏 C 反应蛋白、脂联素、同型半胱氨酸与 2 型糖尿病大血管病变的相关性研究[J].现代中西医结合杂志,2010,19(4):403-404.
- [11] 杨秀莲,马丽娟,温晓燕.同型半胱氨酸检测在糖尿病肾病中的临床意义[J].宁夏医学杂志,2010,32(1):67-68.
- [12] 蒋小红,吕旭军.同型半胱氨酸与 2 型糖尿病及 2 型糖尿病肾病

- 的关系[J]. 检验医学, 2010, 25(3): 253-254.
- [13] 陈福莲, 王文汇, 陈森蒲. 血浆同型半胱氨酸和胱抑素 C 在糖尿病周围神经病变中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2010, 1(30): 19-21.
- [14] 肖园园, 曾朝阳, 田小年. 血浆同型半胱氨酸与 2 型糖尿病微血管病变的关系[J]. 临床内科杂志, 2010, 27(2): 121-123.
- [15] 胡守亮, 程骏章, 卢宏柱. 终末期肾病患者高同型半胱氨酸血症治疗方法的研究进展[J]. 新医学, 2010, 41(2): 134-140.
- [16] Ueland PM, Schneede J. Measurement of methylmalonic acid, homocysteine and methionine in cobalamin and folate deficiencies and homocysteinuria[J]. Tidsskr Nor L Geforen, 2008, 128(6): 690-693.
- [17] 刘玲, 钟玲, 冯利平. 血液净化治疗对尿毒症患者同型半胱氨酸水平以及动脉硬化程度的影响[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(11): 1102-1105.
- [18] 祁智慧, 袁江永. 急性脑梗死患者血清 hs-CRP、Hcy 和脂联素检测的临床意义[J]. 山东医药, 2010, 50(7): 87-88.
- [19] 丁钦慕. 急性脑梗死与血浆同型半胱氨酸关系的临床研究[J]. 中国实用精神疾病杂志, 2010, 13(3): 39-40.
- [20] 贺刚锐, 王建平, 白宏英, 等. 老年脑梗死患者高同型半胱氨酸血症与动脉硬化的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(1): 37-39.
- [21] 王慧茹, 张淑东, 张淑敏. 脑血管病患者血浆同型半胱氨酸浓度及相关因素分析[J]. 宁夏医学杂志, 2010, 32(1): 65-66.
- [22] 李忠, 陈晓虹, 魏艳花, 等. 青年与老年缺血性卒中危险因素的比较[J]. 中国脑血管病杂志, 2010, 7(3): 150-151.
- [23] 岳红, 王迎. 同型半胱氨酸及其代谢酶基因多态性与脑梗死的关系[J]. 山西医药杂志, 2010, 39(2): 108-111.
- [24] 郭书琴, 王沙沙, 刘冬梅. 血浆同型半胱氨酸水平对青年急性脑梗死预后的影响[J]. 疑难病杂志, 2010, 9(3): 183-184.
- [25] 侯沛红, 吴相君. 血清 Hcy 水平与脑梗死急性期、颈动脉粥样硬化斑块形成的相关性研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(1): 40-41.
- [26] 张霁, 吴华慧, 王巍. 针刺对脑梗死患者高同型半胱氨酸血症干预性作用的临床研究[J]. 中国实用医药, 2010, 5(6): 119-120.
- [27] 郭满盈, 葛丽卫, 杨伟平. 胃癌患者血清同型半胱氨酸、叶酸及维生素 B 心水平的初步探讨[J]. 检验医学, 2010, 25(2): 95, 106.
- [28] 班副植, 农世泽, 黄承乐. 原发性肝癌患者血清同型半胱氨酸水平变化的临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18(4): 767-768.

(收稿日期: 2011-07-28)

• 综 述 •

## 生殖道感染与不孕不育关系的研究进展

朱精华 综述, 王 沛 审校

(湖北省荆门市第一人民医院检验科 448000)

**关键词:** 泌尿生殖系统; 感染; 研究; 不孕不育

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 02. 031

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2012)02-0201-04

感染性病原生物可损害人的生殖功能, 约 15% 的男性不育由感染引起, 其可引起精巢、附睾及附属生殖腺感染, 使精子在发育、成熟及转运过程中受到影响。常见感染菌为沙眼衣原体和淋球菌, 20%~60% 女性不孕由感染引起, 沙眼衣原体和淋球菌主要影响宫颈、输卵管、子宫内膜损害。沙眼衣原体被认为是引起输卵管粘连、堵塞和盆腔炎的主要病原体。细菌性阴道炎可引起女性生殖道进行性感染, 它的危害也不容小视。不孕不育症的发病呈上升趋势, 越来越引起人们的关注。大量研究表明, 病原生物体的感染是造成不孕不育的重要原因<sup>[1-4]</sup>, 现就其与不孕不育关系的研究进展作一综述。

### 1 生殖道支原体感染

支原体可存在于生殖功能正常与不育男性的生殖道和精液标本中, 多见于解脲支原体感染, 其次为人型支原体感染和生殖支原体感染。人与动物的接种研究结果表明, 支原体是造成男性非沙眼衣原体和淋球菌性尿道炎的病原菌之一。有研究人员对作精液常规分析的受试者的精液检测人型支原体和生殖支原体, 并探讨其对精子的影响, 显示支原体的感染并不影响精子质量, 因此这项筛查并无临床意义。此外, 解脲支原体与活性氧的产生有关, 活性氧的产生会造成精子密度与活力下降, 抑制精子获能和顶体反应, 还可使精子 DNA 发生氧化损伤而导致男性不育<sup>[5]</sup>。感染解脲支原体易诱发男性自身精子抗体的产生。在女性, 由于生殖道炎症、损伤与梗阻等, 导致生殖上皮损伤, 精子通过损伤处进入体内, 作为抗原刺激机体产生免疫应答, 而产生相应的精子抗体致女性免疫性不育。

解脲支原体可通过分解病灶组织中的尿素而产生大量的氨, 氨的细胞毒作用使生殖道黏膜细胞变性坏死, 输卵管纤毛运动停滞, 受精卵形成受阻。另一方面, 大量的氨可升高阴道的 pH 值, 使女性生殖道内的酸性环境被破坏, 使沙眼衣原体易于定植, 构成感染。解脲支原体可吸附于精子上, 随精子的游走将解脲支原体传染给其女性性伴, 导致女性生殖道感染与不孕<sup>[6]</sup>。生殖道支原体感染与宫颈炎、子宫内膜炎等密切相关<sup>[7]</sup>, 血清学实验证实其与盆腔炎的发生有关<sup>[8]</sup>。

### 2 沙眼衣原体

沙眼衣原体的感染呈全球性分布, 对女性的危害较男性更大。男性感染沙眼衣原体会引起附睾-睾丸炎、前列腺炎及输精管阻塞而致不育, 也有许多男性沙眼衣原体感染呈隐性。

体外实验表明, 沙眼衣原体可使精子运动力下降、早夭, 这或许是由沙眼衣原体产生的蛋白激酶所致<sup>[9]</sup>。沙眼衣原体感染引起男性不育的风险为健康人群的 4.5 倍<sup>[10]</sup>, 主要表现为与免疫性不育有关, 沙眼衣原体感染后, 白细胞数量上升, 吞噬精子, 精子抗原暴露, 使机体产生精子抗体<sup>[11]</sup>; 促进睾丸炎症细胞的浸润, 降低精液质量, 损害精子发生; 引起生精细胞凋亡; 抑制宿主细胞代谢及其代谢产物的细胞毒作用引起的超敏反应和自身免疫反应。

沙眼衣原体被认为是宫颈性不孕的主要致病因子之一, 可引起上皮细胞、黏膜组织改变, 导致炎症。有研究显示, 不孕妇女生殖道沙眼衣原体感染 24%~31%, 输卵管梗阻局部沙眼衣原体感染 75%~80%<sup>[12]</sup>。沙眼衣原体可引起女性输卵管阻