

确^[6]。这些都有待今后的研究。

参考文献

[1] Parisi MR, Soldini L, Di Perri G, et al. Offer of rapid testing and alternative biological samples as practical tools to implement HIV screening programs[J]. New Microbiol, 2009, 32(4): 391-396.

[2] Tamashiro H, Constantine NT. Serological diagnosis of HIV infection using oral fluid samples[J]. Bull World Health Organ, 1994, 72(1): 135-143.

[3] Loo JA, Yan W, Ramachandran P, et al. Comparative human salivary and plasma proteomes[J]. J Dent Res, 2010, 89(10): 1016-1023.

[4] McKie A, Vyse A, Maple C. Novel methods for the detection of microbial antibodies in oral fluid[J]. Lancet Infect Dis, 2002, 2(1): 18-24.

[5] Pavie J, Rachline A, Loze B, et al. Sensitivity of five rapid HIV tests on oral fluid or finger-stick whole blood: a real-time comparison in a healthcare setting[J]. PLoS One, 2010, 5(7): e11581.

[6] Pascoe SJ, Langhaug LF, Mudzori J, et al. Field evaluation of diagnostic accuracy of an oral fluid rapid test for HIV, tested at point-of-service sites in rural Zimbabwe[J]. AIDS Patient Care STDS, 2009, 23(7): 571-576.

[7] Chang CK, Cohen ME, Bienek DR. Efficiency of oral fluid collection devices in extracting antibodies[J]. Oral Microbiol Immunol, 2009, 24(3): 231-235.

[8] Malou N, Raoult D. Immuno-PCR: a promising ultrasensitive diagnostic method to detect antigens and antibodies[J]. Trends Microbiol, 2011.

[9] 白浪, 雷秉钧. HIV/AIDS 实验室检测及其研究进展[J]. 中国循证医学杂志, 2008, 8(3): 206-209.

[10] Branson BM. State of the art for diagnosis of HIV infection[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(Suppl 4): 221-225.

[11] Pant PN, Joshi R, Dogra S, et al. Evaluation of diagnostic accuracy,

feasibility and client preference for rapid oral fluid-based diagnosis of HIV infection in rural India[J]. PLoS One, 2007, 2(4): e367.

[12] Birrell F, Staunton S, Debattista J, et al. Pilot of non-invasive (oral fluid) testing for HIV within a community setting[J]. Sex Health, 2010, 7(1): 11-16.

[13] Scott LE, Noble LD, Langeveldt M, et al. Can oral fluid testing be used to replace blood-based HIV rapid testing to improve access to diagnosis in South Africa[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2009, 51(5): 646-648, 648-649.

[14] Facente SN, Dowling T, Vittinghoff E, et al. False positive rate of rapid oral fluid HIV tests increases as kits near expiration date[J]. PLoS One, 2009, 4(12): e8217.

[15] Pai NP. Rapid oral fluid-based point-of-care HIV testing: applicability in developing countries[J]. Indian J Med Res, 2007, 126(3): 171-173.

[16] Little JW. Syphilis: an update[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2005, 100(1): 3-9.

[17] Baguley SD, Horner PJ, Maple PA, et al. An oral fluid test for syphilis[J]. Int J STD AIDS, 2005, 16(4): 299-301.

[18] Maple PA, Simms I, Kafatos G, et al. Application of a noninvasive oral fluid test for detection of treponemal IgG in a predominantly HIV-infected population[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2006, 25(12): 743-749.

[19] Cohen CE, Winston A, Asboe D, et al. Increasing detection of asymptomatic syphilis in HIV patients[J]. Sex Transm Infect, 2005, 81(3): 217-219.

[20] Pant PN. Oral fluid-based rapid HIV testing: issues, challenges and research directions[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2007, 7(4): 325-328.

(收稿日期: 2011-10-09)

• 综 述 •

同型半胱氨酸血症与重症肝炎关系的探讨

张银辉, 张有忠, 朱国勇, 湛晓燕 综述, 都 青, 王 霓, 郑 伟, 杨荣生 审校
(湖北省襄阳市中医院检验科 441000)

关键词: 肝炎; 同型半胱氨酸
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 03. 039 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4130(2012)03-0342-03

重症肝炎, 国外又称作“暴发型肝炎 (fulminant hepatitis)”, 是一种由于肝细胞大量坏死而出现肝功能严重损害的临床综合征, 国内多见于病毒性肝炎, 也偶见于药物性肝炎、中毒性肝炎、及脂肪肝等。临床表现凶险而复杂, 黄疸急剧加深、肝脏迅速缩小、并伴有肝性脑病、肝肾综合征等并发症, 病死率很高。由于中国是乙型肝炎病毒 (HBV) 感染较为严重的国家之一, 感染者约占总人口的 9. 09%。因此, 重症乙型肝炎在中国是常见的慢性乙型肝炎致命转归之一, 病死率高达 70%, 严重威胁人民的的生活和健康, 且目前尚无有效治疗方法。重型肝炎的发病机制较为复杂, 迄今为止还远未能阐明。一般认为主要由病毒复制和宿主防御反应及其相互作用所致^[1]。肝炎病毒在一定条件下引起宿主的免疫反应异常, 大概是重型肝炎发病

机制中的主要环节, 其病理基础是肝细胞的大量坏死和严重变性, 从而导致肝细胞功能的衰竭, 由此引起的内毒素血症进一步加重肝细胞损害, 使肝衰竭更为严重, 成为后阶段的重要致病因素。

同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 是一种对机体有害的含硫氨基酸, 高同型半胱氨酸血症与冠心病、卒中、系统性红斑狼疮、风湿性关节炎等多种慢性炎症及自身免疫病的发病有关^[2-4], 大量临床研究和流行病学调查还证实高 Hcy 血症是动脉粥样硬化发病的独立危险因素^[5]。1999 年, Mahmud 等报道发生性肠道疾病 (inflammatory bowel disease, IBD) 患者血浆中同型半胱氨酸水平增高, 随后这一发现被多个不同的研究小组所证实, 并且进一步研究还发现免疫性肠道疾病 (inflam-

matory bowel disease, IBD) 患者肠黏膜中 Hcy 水平也增高^[6-8]。Ventura 等^[9]的研究发现慢性肝炎患者血浆 Hcy 水平与疾病的严重度和活动程度相关,而且越来越多的证据表明 Hcy 可能通过氧化应激,促凋亡以及促炎性反应在肝炎的发病机制中发挥重要作用,但是至今为止高 Hcy 血症与重症肝炎发病的关系目前尚不明确^[10-12]。本文就目前的一些研究进展,对高 Hcy 血症与重症肝炎的关系作一综述。

1 重症肝炎的发病机制

目前,研究主要认为重症肝炎的发病机制有两个主要因素:病毒变异和宿主的免疫反应。病毒的变异与重症肝炎发病之间的关系一直都受到广大学者的重视^[13],而宿主的免疫反应与重症肝炎发病之间的关系更是现在研究的热点和前沿。重症肝炎的免疫反应中主要有 3 个主要研究方向:(1)细胞因子的作用;(2)细胞凋亡的作用;(3)巨噬细胞、NK 细胞的作用。在重症肝炎患者中,多种细胞因子可能在其发病中起着作用。这些细胞因子是由肝细胞内病毒的复制诱导产生的,随着活化的淋巴细胞、单核细胞及巨噬细胞的浸润而不断放大,它们相互作用形成一个网络,致病机制十分复杂。另外,研究表明,相对健康人而言,暴发型肝衰竭患者存在大量凋亡肝细胞,其许多肝细胞强表达 Fas 抗原,浸润淋巴细胞及外周血淋巴细胞中检测到 FasL 的表达,且血清可溶性 FasL 水平显著增高^[14]。有研究表明凝血酶是肝损伤的关键介质。特别在急性暴发型肝炎中,凝血酶的局部产生可以解释在急性肝损伤中纤维蛋白的沉积。此外在伤口愈合过程中,凝血酶可能是作用于肝窦内皮细胞,导致内皮细胞的激活、促炎介质分泌、白细胞黏附,从而增强炎性反应的。肝脏炎性反应中凝血系统的激活也可能通过上调凝血因子受体而实现,有报道在暴发型肝炎中,凝血因子受体(TR)的表达明显上调。目前,主要由巨噬细胞和血管内皮细胞产生的免疫凝血物质,包括组织因子和 fg-12 凝血酶原酶/fibroleukin,在小鼠及人类重型肝炎发病中的作用也受到广泛的关注,研究结果显示了此基因产物在重型肝炎发病机制中的重要作用。

2 Hcy 在重症肝炎的作用

Hcy 具有免疫和炎性反应调节作用,高 Hcy 血症促发的免疫活化和炎性反应是其导致动脉粥样硬化形成的重要机制^[15]。其对免疫和炎性反应的调节作用主要表现在 Hcy 增高能激活 T 细胞,还能通过诱导血管内皮细胞表达趋化因子和黏附分子增加 T 细胞的黏附。有研究发现,小鼠脾脏 T 淋巴细胞在高 Hcy 血症的环境下对有丝分裂原 ConA 的刺激增殖反应明显增强,说明 T 细胞过度激活与 Hcy 增高有关;还有研究报道 Hcy 可能在 T 细胞活化、分化等功能的调节中发挥着重要作用。Hcy 增高会通过氧化应激导致血管内皮细胞损失,诱导血管内皮细胞表达多种趋化因子(MCP、IL-8)和黏附分子(VCAM,CAM,选择素 P、E、 β 整合素等)。同样,正是由于重症肝炎患者中存在着大量活化的单核细胞,巨噬细胞,它们表达趋化因子和黏附分子,诱导 T 细胞黏附并游走到炎症部位参与炎性反应,导致病情持续加重,是重症肝炎发病中的重要环节。在病毒性暴发型肝炎及急性肝炎患者血清中可检测到 TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、IL-8 水平的升高。另外,来源于 T 细胞的 TNF- α 、IFN- γ 也是导致肝脏坏死的基础。有研究表明,黏附分子 LFA-1 的表达在暴发型肝炎的发病中起着重要的作用^[16]。另外,NK 细胞在重型肝炎发病中可能起到一定的

作用。同时,Danese 等^[17]通过体外研究也发现高 Hcy 血症能通过诱导肠黏膜微血管内皮细胞表达趋化因子 MCP-1 和黏附分子 VCAM-1,增强对 T 细胞等炎性细胞的黏附作用。Hcy 增高会导致 T 细胞激活,并会通过氧化应激损失血管内皮细胞,导致多种趋化因子和黏附分子在表达内皮细胞的异常表达而增强对 T 细胞的黏附,提示高 Hcy 血症也很有可能在血管内皮趋化因子的表达以及 T 细胞的异常激活中发挥着重要作用,重肝患者高 Hcy 血症与 CD8⁺ IFN- γ ⁺ CTLT 细胞异常增多的关系值得探讨。

3 高 Hcy 血症与 T 细胞激活和黏附的关系

Schroecksnadel 等^[18]发现用 ConA 等促有丝分裂剂刺激单核细胞后,上清液中 Hcy 水平明显增高,而且 Hcy 主要来源于其中的 T 细胞。既然重型肝炎患者中 T 细胞过度激活会导致 Hcy 水平增高,那么反之 Hcy 水平增高是否会导致 T 细胞过度激活呢?有研究发现,小鼠脾脏 T 淋巴细胞在高 Hcy 血症的环境下对有丝分裂原 ConA 的刺激增殖反应显著增强,说明 Hcy 可以明显提高 T 淋巴细胞对炎症刺激的反应性。还有研究发现 Hcy 在 T 细胞激活、分化的过程中发挥着重要作用,Hcy 还能诱导 T 淋巴细胞的增殖或凋亡,这与 Hcy 的浓度以及所处的局部微环境有关。Hcy 增高会诱导血管内皮细胞表达多种趋化因子 MCP、IL-8 和黏附分子(VCAM,CAM,选择素 P、E、 β 整合素等)。这种调节作用与高 Hcy 血症导致的氧化应激和 NF- κ B 活化有关。TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子对 Fractalkine(Fkn,CX3CL1)表达的上调作用也与 NF- κ B 的活化有关,但是目前尚无高 Hcy 血症与 Fractalkine(Fkn,CX3CL1)表达关系的研究。Koga 等发现 Hcy 增高会导致黏附到人主动脉内皮细胞表面的 T 细胞和单核细胞数量增加,且黏附数量与 Hcy 浓度成正比。Fractalkine(Fkn,CX3CL1)/Fractalkine 的特异性受体(CX3CR1)是体内重要的趋化因子,在炎症性疾病的 T 细胞激活和黏附中起着重要作用,探讨 Hcy 与重症肝炎患者的 Fractalkine(Fkn,CX3CL1)+T 细胞激活与黏附的关系是十分令人期待的。

4 重症肝炎患者中高 Hcy 血症治疗探讨

叶酸、维生素 B₁₂ 或维生素 B₆ 等 Hcy 代谢辅因子缺乏也会导致体内 Hcy 水平增高,肝炎患者血浆中 Hcy 水平增高与其体内叶酸等维生素水平降低有关^[19]。Holven 等的研究表明,给高 Hcy 血症的患者进行补充叶酸的治疗能降低 Hcy 水平,减少外周血单核细胞趋化因子的释放。Danese 等^[17]通过体外试验也发现叶酸能拮抗高 Hcy 血症导致的肠黏膜微血管内皮细胞对 T 细胞和单核细胞的黏附作用。Hcy 是甲硫氨酸的中间代谢产物。Hcy 有甲基化和转硫作用两种代谢途径。Hcy 可通过甲基化途径生成甲硫氨酸,此反应由维生素 B₁₂ 依赖的甲硫氨酸合成酶(MTR)催化,同时还需要甲基四氢叶酸提供甲基。甲基四氢叶酸通过甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)催化叶酸甲基化而形成。Hcy 还可通过转硫途径生成胱硫醚,此反应由维生素 B₆ 依赖的胱硫醚 β 合成酶(CBS)催化。遗传因素如 MTHFR、甲硫氨酸合成酶(MTR)、CBS 等 Hcy 代谢酶缺陷以及营养因素如叶酸、维生素 B₁₂、维生素 B₆ 等 Hcy 代谢辅助因子缺乏,都能导致 Hcy 水平增高^[20]。重症肝炎的病因复杂和发病机制不明,导致其临床治疗十分困难。重症肝炎患者常有乏力、厌食、恶心、不适等感觉,且肝细胞大量坏死会导致肝脏中维生素合成不足,而且慢性胃肠道炎性反应还会

导致叶酸等维生素消耗增加,这些因素均可导致重症肝炎患者体内叶酸等维生素水平降低,提示重症肝炎患者体内 Hcy 水平增高很有可能与体内叶酸等维生素含量不足有关。有报道在炎症性肠病患者服用叶酸后,体内 Hcy 水平明显降低。

由于对重型肝炎的具体发病机制了解还远远不够,因此,重症肝炎患者血浆中的 Hcy 增高的原因是有待证明问题之一。中国重症肝炎患者血浆的 Hcy 水平及其影响因素也需要更深入的临床研究和调查^[21]。

参考文献

[1] Malhi H, Gores GJ. Cellular and molecular mechanisms of liver injury[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(6):1641-1654.

[2] Mato JM, Lu SC. Homocysteine, the bad thiol[J]. *Hepatology*, 2005, 41(7):976-978.

[3] 胡晓颖, 张晓光. 高同型半胱氨酸血症与疾病的关系[J]. *山东医药*, 2010, 50(1):114-115.

[4] 谢婧, 刘增长. 急性冠脉综合征伴高同型半胱氨酸血症患者血清 VEGF 与 MMP-9 水平检测及临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2010, 7(13):1309-1310.

[5] 耿学川, 杜继臣, 李继荣, 等. 高同型半胱氨酸血症与动脉粥样硬化的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2009, 13(8):1043-1045.

[6] Oldenburg B, Van Tuyl BA, van der Griend R, et al. Risk factors for thromboembolic complications in inflammatory bowel disease: the role of hyperhomocysteinaemia[J]. *Dig Dis Sci*, 2005, 50(2):235-240.

[7] Mahmood A, Needham J, Prosser J, et al. Prevalence of hyperhomocysteinaemia, activated protein C resistance and prothrombin gene mutation in inflammatory bowel disease[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 17(5):739-744.

[8] 杨志娜, 田卫东, 宋明辉, 等. 高同型半胱氨酸血症与肾病综合征的关系[J]. *国际检验医学杂志*, 2010, 31(12):1453-1454.

[9] Ventura P, Rosa MC, Abbati G, et al. Hyperhomocysteinaemia in chronic liver diseases; Role of disease stage, vitamin status and methylenetetrahydrofolate reductase genetics[J]. *Liver Int*, 2005, 25

(1):49-56.

[10] 郭建军. 重症肝炎患者同型半胱氨酸水平观察[J]. *中国误诊学杂志*, 2009, 9(22):5362-5363.

[11] 张洪波. 肝病患者血浆同型半胱氨酸测定的临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(5):623.

[12] 石胜, 陈健勇, 黄华兴, 等. 血浆同型半胱氨酸水平与肝硬化严重程度的相关性分析[J]. *实用医学杂志*, 2004, 20(5):530-531.

[13] 王雪华, 梁伟, 白玉宾, 等. 中西医结合治愈重症乙型肝炎[J]. *中医药学报*, 2011, 39(1):99-101.

[14] 梁建新, 曾文铤, 朱科伦, 等. 68 例慢性重型乙型肝炎患者预后相关因素分析[J]. *广东医学*, 2006, 27(3):386-388.

[15] 阴斌霞, 王香玲, 赵丽华, 等. 重症肝炎患者血清同型半胱氨酸水平的变化[J]. *第四军医大学学报*, 2006, 27(23):2182-2182.

[16] Hugel T, Cerny A. Current therapy and new molecular approaches to antiviral treatment and prevention of hepatitis C[J]. *Rev Med Virol*, 2003, 13(6):361-371.

[17] Danese S, Sgambato A, Papa A, et al. Homocysteine triggers mucosal microvascular activation in inflammatory bowel disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(6):886-895.

[18] Schroeksnadel K, Frick B, Winkler C, et al. Aspirin downregulates homocysteine formation in stimulated human peripheral blood mononuclear cells[J]. *Scand J Immunol*, 2005, 62(1):155-160.

[19] 杨志娜, 田卫东, 崔征, 等. 血清同型半胱氨酸水平与慢性肾功能不全分期的相关性分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(5):605-607.

[20] 肖桂荣, 孙新方, 宋建平, 等. 血浆叶酸、维生素 VB₁₂ 和同型半胱氨酸水平对 Alzheimer 病的影响[J]. *中华老年医学杂志*, 2006, 23(1):43-44.

[21] 阴斌霞, 王香玲, 赵丽华, 等. 重症肝炎患者同型半胱氨酸水平观察[J]. *中华检验医学杂志*, 2007, 30(6):774-777.

(收稿日期:2011-10-09)

(上接第 328 页)

[6] 刘民, 马华, 李柏青. MTT 法检测小鼠淋巴细胞增殖性反应探讨[J]. *中国实验动物学杂志*, 1999, 9(3):146-147.

[7] 周建军, 韩家炯, 等. 评价抗癌物质活性的改良 MTT 方法[J]. *中国医药工业杂志*, 1993, 24(10):455-456.

[8] 夏肖萍, 费春荣, 叶爱青. 葛根素对 SD 大鼠全身炎症反应综合征的治疗作用及其机制研究[J]. *浙江检验医学*, 2008, 2(6):24.

[9] 张艳艳, 李福昌. 日粮不同硒水平对 2~3 月龄肉兔生长性能、抗氧化指标和肉质的影响[J]. *动物营养学报*, 2010, 22(1):82-87.

[10] 李忠浩, 孔丽娟, 刘庆华, 等. 不同温湿指数下荷斯坦奶牛外周血抗氧化指标的变化及其与淋巴细胞凋亡的关系[J]. *福建农林大学学报*, 2008, 37(3):280-285.

[11] 王宏伟, 徐燕, 杨铁璇. 久泻灵冲剂对溃疡性结肠炎大鼠 GSH-Px、SOD 及 MDA 影响的实验研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2010,

(3):224-228.

[12] 吴可人. 大黄素对腹腔感染大鼠血浆清蛋白及细胞因子 TNF- α 、IL-6 的影响[D]. 浙江杭州:浙江大学, 2006.

[13] 陈慰峰, 金伯泉. 医学免疫学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2005:12-20.

[14] 姚伯程, 王怡云, 魏敏, 等. 淋巴细胞分离液对 T 细胞阳性花环或非 T 细胞阳性花环计数结果的影响[J]. *国际检验医学杂志*, 2011(1):1-2.

[15] Kontek R, Matlawska-Wasowska K, Kalinowska-Lis U, et al. Evaluation of cytotoxicity of new trans-palladium(II) complex in human cells in vitro[J]. *Acta Pol Pharm*, 2011, 68(1):127-136.

(收稿日期:2011-10-09)