

议抗 Hu 抗体检测作为高危因素人群(例如:长期吸烟、老龄、患有自身免疫性疾病的患者)筛查恶性肿瘤的一项常规检测^[14]。

6 与小细胞肺癌相关免疫应答的生存分析

临床实验室检测恶性肿瘤相关的自身抗体(如抗 Hu 抗体、抗 Yo 抗体等)对恶性肿瘤的早期诊断和介入治疗有十分重要的意义^[15-16]。一方面,在患有神经症状患者的血清或脑脊液中检测出恶性肿瘤相关的自身抗体,会建议临床做影像学检测(如 PET-CT 等),致使肿瘤在早期阶段被筛查出来避免恶化,从而提高患者生存率。另一方面,自身免疫应答也会在一定程度上起到保护作用^[17]。

值得注意的是,一些学者认为一些患者肿瘤生长缓慢、对临床治疗敏感、生存时间延长等表现与体内存在的自身抗体相关^[18-19]。而另一些学者则认为此现象与自身抗体的存在无关^[20-21]。笔者认为此学术差异与研究样本的大小、治疗方案的不同、生存率评价方法的差异和临床表现的多样性有关。自身抗体的存在与患者生存质量的关系仍需大量临床研究才能确定。

参考文献

[1] Musunuru K, Darnell RB. Paraneoplastic neurologic disease antigens: RNA-binding proteins and signaling proteins in neuronal degeneration[J]. Annu Rev Neurosci, 2001, 24(3): 239-262.

[2] Karim AR, Jacob S. Immunological markers in neurological disorders [J]. Ann Clin Biochem, 2012, 49(Pt 1): 29-43.

[3] Inuzuka T, Hayashi Y, Kimura A. Pareneoplastic neurological syndrome -update [J]. Rinsho Shinkeigaku, 2011, 51(11): 4-7.

[4] Sentis Madrid H, Vega Boada F. Paraneoplastic syndromes associated with anti-Hu antibodies[J]. Isr Med Assoc J, 2001, 3(2): 94-103.

[5] Ichimura M, Yamamoto M, Kobayashi Y. Tissue distribution of pathological lesions and Hu expression in paraneoplastic sensory neuronopathy[J]. Acta Neuropathologica (Berl), 1998, 95 (6): 641-648.

[6] 王刚,任汝静,陈齐鸣,等. 特异性神经元抗-Hu 抗体临床诊断研究进展[J]. 诊断学理论与实践, 2007, 6(1): 63-65.

[7] Roberts WK, Darnell RB. Neuroimmunology of the paraneoplastic neurological degenerations[J]. Curr Opin Immuol, 2004, 16 (5): 616-622.

[8] Kazarian M, Laird-Offringa IA. Small-cell lung cancer-associated autoantibodies: potential applications to cancer diagnosis, early detection, and therapy [J]. Mol Cancer, 2011, 30(1): 10-33.

• 综 述 •

[9] Tsou JA, Kazarian M, Patel A, et al. Low level anti-Hu reactivity: A risk marker for small cell lung cancer[J]. Cancer Detect Prev, 2009, 32(4): 292-299.

[10] Warner E, Jotkowitz A, Maimon N. Lung cancer screening——are we there yet? [J]. Eur J Intern Med, 2010, 21(1): 6-11.

[11] Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening[J]. N Engl J Med, 2006, 355(17): 1763-1771.

[12] 任海涛,赵燕环,关鸿志,等. 中国神经免疫学和神经病学杂志[J]. 2011, 18(5): 332-335.

[13] Titulaer MJ, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: tumor versus nontumor forms[J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1132: 129-134.

[14] 王刚,陈齐鸣,朱莉,等. 特异性神经元抗体对神经系统副肿瘤综合征筛检价值的研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2004, 30(3): 165-168.

[15] Grisold W, Giometto B, Vitaliani R, et al. Current approaches to the treatment of paraneoplastic encephalitis[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2011, 4(4): 37-48.

[16] Lu H, Goodell V, Disis ML. Humoral immunity directed against tumor-associated antigens as potential biomarkers for the early diagnosis of cancer[J]. J Proteome Res, 2008, 7(4): 88-94.

[17] Maddison P, Lang B. Paraneoplastic neurological autoimmunity and survival in small-cell lung cancer[J]. Neuroimmunol, 2008, 201/202(15): 159-162.

[18] Ducray F, Graus F, Vigliani MC, et al. Delayed onset of a second paraneoplastic neurological syndrome in eight patients[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010, 81(8): 937-939.

[19] Honnorat J, Cartalat-Carel S, Ricard D, et al. Onco-neural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, 80(4): 412-416.

[20] Titulaer MJ, Klooster R, Potman M, et al. SOX antibodies in small-cell lung cancer and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: frequency and relation with survival[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(26): 4260-4267.

[21] Payne M, Bradbury P, Lang B, et al. Prospective study into the incidence of Lambert Eaton myasthenic syndrome in small cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(1): 34-38.

(收稿日期: 2012-09-18)

同型半胱氨酸与冠心病的相关性研究进展

张志强 综述, 李君义 审校
(北京延庆县医院检验科, 北京 102100)

关键词: 半胱氨酸; 冠心病; 心血管疾病
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 04. 029

文献标识码: A **文章编号:** 1673-4130(2013)04-0452-05

近年来,随着对冠心病的发病机制的研究不断有新的突破,高血脂、高血压、吸烟等作为冠心病的传统危险因素,在冠心病发病中的作用是毋庸置疑的,而高同型半胱氨酸(Hcy)血

症作为一个新的独立的危险因素,越来越受到重视^[1]。本文就Hcy的来源和代谢及高Hcy血症的主要致病机制和与冠心病相互关系以及预防和治疗作一综述。

1 同型半胱氨酸的来源及代谢途径

1.1 同型半胱氨酸是一种人体内的含硫氨基酸,为蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的重要中间产物,其本身并不参与蛋白质的合成。Hcy 主要来源于饮食中摄取的蛋氨酸,蛋氨酸在肝脏、肌肉等组织中脱甲基后即生成同型半胱氨酸,故同型半胱氨酸是蛋氨酸代谢过程中的重要代谢产物。正常机体中只存在少量同型半胱氨酸,其在血浆中的 Hcy 有 3 种形式:约 1% 以游离巯基形式存在,80%~90% 通过二硫键与血浆白蛋白结合,其余 10%~20% 以 Hcy 二聚体或 Hcy-半胱氨酸二硫化合物形式存在^[2]。

1.2 Hcy 在体内有 4 种代谢途径^[3] (1)反应由维生素 B₆ 依赖的胱硫醚 β 合酶(CBS)催化,Hcy 通过该转硫途径转变为半胱氨酸;(2)Hcy 亦可被甜菜碱-Hcy 甲基转移酶(BHMT)再甲基化成为蛋氨酸,甜菜碱作为甲基供体,这一过程在肝脏和肾脏细胞内进行;(3)由蛋氨酸合酶(MS)催化成蛋氨酸,维生素 B₁₂ 是该酶的辅酶,甲基四氢叶酸作为底物,甲基四氢叶酸形成需要维生素 B₁₂ 依赖的亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)催化。这一过程可在所有体细胞中进行;(4)直接释放到细胞外液,这部分与血浆浓度密切相关。Hcy 代谢通路的任一环节发生异常,即可能导致 Hcy 转化受阻而在体内积蓄,最终形成高 Hcy。

2 Hcy 的致病机制

至今为止,高 Hcy 血症致病机制尚不完全清楚。目前,医学界较为认可的可能涉及以下几个环节。

2.1 损害血管内皮细胞 近年来研究表明,内皮功能损伤是公认的冠心病等动脉粥样硬化疾病的共同发病基础。

内皮源性的舒张因子一氧化氮(NO)即是内皮细胞合成的重要活性物质,是天然的血管保护剂和抗动脉粥样硬化分子。通常情况下,内皮源性的 NO 可与 Hcy 迅速结合,阻止 Hcy 自氧化产生 H₂O₂ 等一系列活性氧中间产物,抑制 NO 的合成并促进其降解,从而导致血管功能异常。其结合生成的 S-亚硝基-Hcy 还具有扩张血管和抗血小板聚集的作用。但是当 Hcy 水平增高时,造成内皮细胞的损害的同时,使其不能释放或减少释放 NO,从而不能解除 Hcy 的毒性,造成内皮细胞损伤的恶性循环。由于 NO 除作为血管舒张因子外还具有抗炎的作用,Hcy 导致的氧化应激使内皮细胞 NO 活性受到抑制,将进一步使内皮细胞的功能遭到损害,从而促进冠心病的发生与发展^[4]。

2.2 刺激平滑肌细胞的增值 平滑肌细胞的增殖是动脉粥样硬化性疾病的显著病理特征,是其发生的中心环节。

Hcy 可使平滑肌细胞内 cyclinmRNA 和 fos 癌基因表达增加,诱导静止期细胞进入分裂期,促进平滑肌细胞迅速增殖^[5]。此外,Hcy 还与血管壁胶原合成和连接有关,这些都加速了动脉粥样硬化的进程。

2.3 破坏体内凝血和纤溶系统平衡 Hcy 通过抑制凝血酶调节蛋白在内皮细胞表面的表达及活性,进一步抑制蛋白 C 的激活,从而影响了 Va、VIIIa 和凝血酶的灭活;还抑制 AT-III 与内皮细胞的结合,并减弱内皮细胞表面硫酸肝素蛋白多糖对 AT-III 的活化作用,从而抑制了 AT-III 的抗凝活性;Hcy 通过抑制二磷酸腺苷(ADP)酶的活性,增加了 ADP 对血小板诱聚作用;抑制纤溶酶原激活物(t-PA)与血管内皮结合,从而干扰了内皮的纤溶活性。Hcy 还能增强血小板的聚集功能和组织因子的活性,激活凝血因子 V、XII 等,使机体处于血栓前状态^[6]。

2.4 促进氧化低密度脂蛋白 氧化修饰的低密度脂蛋白在动脉粥样硬化的形成过程中起重要作用,这些氧化修饰的脂蛋白易被巨噬细胞吞噬,吞噬脂蛋白的巨噬细胞随后转变成泡沫细胞,导致脂质条纹病变的产生和纤维斑块的形成。当血浆中 Hcy 水平增高时,Hcy 间的自身氧化增强,活性氧产生增多,促使循环中和细胞膜上的脂蛋白发生过氧化,干扰正常低密度脂蛋白(LDL)代谢的转录因子和信号传导途径,导致 LDL 的氧化^[7]。Hcy 修饰 LDL 形成 Hcy-LDL,Hcy-LDL 易被巨噬细胞吞噬。研究表明,Hcy-LDL 容易跟清道夫受体结合,而不易跟 LDL 受体结合,这样使其更易被巨噬细胞吞噬,引起细胞内胆固醇聚集和泡沫细胞的形成^[8]。另外,氧化的 LDL 能诱导机体产生体液免疫反应,抗氧化 LDL 抗体是体内脂蛋白氧化的标志物,并且同动脉粥样硬化的程度如颈动脉内膜一中层厚度密切相关,但目前对这种抗体的作用尚不完全清楚,一些研究认为这种抗体与目标抗原形成免疫复合物促进动脉粥样硬化的形成。而另一些研究认为,这种抗体有助于氧化修饰的 LDL 的清除^[9]。

2.5 促进血管的钙化 冠状动脉的钙化被认为是冠状动脉粥样硬化存在的标志,关于 Hcy 对血管钙化影响的报道不多,机制尚未明确。陈宁等^[10]首次在人体外血管钙化模型的基础上探讨了 Hcy 对血管钙化的影响,发现 Hcy 具有促进血管钙化的作用,其机制可能是 Hcy 导致 I 型胶原(co-I)合成增多,使细胞钙化速度加快,此外氧化反应可能参与了此过程。另外,Hcy 可促进脂质沉积于血管壁,使泡沫细胞增加,并改变血管壁糖蛋白分子纤维化结构,从而促进血管的钙化。

2.6 启动炎症反应 Hcy 作为一种致炎因子,长时间反复作用于血管壁,通过促进炎症介质的分泌和活化各种炎症细胞,从而促进动脉粥样硬化的发生和发展。

2.6.1 血管壁的慢性炎症刺激是内皮功能紊乱的一个重要原因,而内皮功能紊乱是动脉粥样硬化早期重要的变化。随着单核细胞等免疫细胞趋化和黏附到内皮损伤部位,从而形成局部炎症微环境。但是正常的血管内膜通常不发生白细胞的黏附,随着 Hcy 对内皮的损伤,内皮细胞被活化 NF-κB 的核转位增加,与 DNA 的相互作用增强,细胞内信号通路失调,导致血管细胞黏附分子-1,白细胞介素-8 和单核细胞趋化蛋白-1 等黏附分子和趋化因子表达明显升高,这些上调的黏附分子和趋化因子则进一步募集 T 细胞和单核细胞持续进入血管病变部位,促进动脉粥样硬化炎症反应的发生。

2.6.2 内皮功能障碍的本质是内皮损伤和修复之间动态平衡的破坏。近来研究表明,内皮祖细胞(EPCs)参与内皮损伤后的修复。新生血管中有 25% 的内皮细胞是由 EPCs 分化而来的。Hcy 不但直接损伤血管内皮,还可能因为同时影响 EPCs 的数量和功能,打破内皮损伤和修复之间的动态平衡,导致内皮功能障碍,促进动脉粥样硬化的发生。

2.6.3 单核巨噬细胞不仅是动脉粥样硬化最重要的促发因素,而且是疾病发生、发展过程中众多免疫炎症反应的共同最终致病途径。Hcy 上调单核细胞趋化因子及其受体的表达,也可以引起单核细胞表达和分泌 IL-8,进一步趋化 T 淋巴细胞到炎症局部,加重炎症反应。Sotiriou 等新近的研究表明,脂蛋白 A 这一致动脉粥样硬化的危险因子可以通过与巨噬细胞活化趋化因子-1(Mac-1)的相互作用介导炎症细胞,特别是单核细胞的黏附,并且这种作用可以被 Hcy 增强。这一发现从炎症的角度解释了为什么当脂蛋白 A 和 Hcy 这两种动脉粥样硬化的危险因素同时存在时冠心病发病危险性增大。进入内膜下

的单核细胞在单核/巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)的作用下分化为巨噬细胞。巨噬细胞不仅是重要的致炎因素,而且是动脉粥样硬化中抗原非依赖的先天性免疫反应的重要介质,促进泡沫细胞的形成。

上述研究结果提示,Hcy 首先通过引起单核细胞趋化蛋白-1、IL-8 分泌增加,增强对单核细胞的趋化作用;然后通过增强脂蛋白 A 与单核巨噬细胞的 Mac-1 的结合等机制,使滚动的单核细胞牢固黏附于活化的内皮表面;最后促进泡沫细胞的形成和炎性细胞因子的分泌。这 3 种机制的协同作用加剧局部炎症的启动和发展^[11]。

2.7 Hcy 对血小板的影响 血小板是血栓形成过程的关键因素,研究显示 Hcy 增加血小板凝集,血小板黏附到人脐带静脉内皮细胞表面。血栓素 A2 是强烈的血管收缩剂和血小板聚集剂,其作用正如同前列环素(PGI₂)相拮抗,两者之间的动态平衡是调控血管壁紧张度、血小板功能及血管壁细胞迁移生长的重要因素。实验发现,Hcy 改变血小板的花生四烯酸代谢,使血栓素 A2 释放增加,而抑制内皮细胞 PGI₂ 释放,促进动脉粥样硬化病变的进展^[12]。

3 同型半胱氨酸与冠心病的关系

近年来,不少临床资料证实,高同型半胱氨酸血症与冠心病密切相关,1999 年世界卫生组织(WHO)国际高血压协会将其正式列为心血管病方面的一个独立危险因素^[13]。因此,作为一种新的危险因素,高 Hcy 血症日益受到人们的广泛关注,其与心血管疾病之间的相互关系已成为当今医学研究的热点,并已取得很大的进展。

3.1 Hcy 的正常参考值 1999 年,美国心脏病协会诊断标准血浆 Hcy 正常值为 5~15 μmol/L,大于 15~30 μmol/L 为轻度升高,大于 30~100 μmol/L 为中度升高,大于 100 μmol/L 为重度升高。同年,我国阜外心血管医院经过对健康者的 Hcy 测定结果显示:男性参考值为 7.15~13.78(10.27±1.68) μmol/L,女性为 5.62~12.74(10.27±1.88) μmol/L,与国外报道一致。

3.2 有研究发现不仅血浆 Hcy 浓度极度升高,就连中等程度甚至轻度的升高都与冠心病有关。有研究报道,血浆 Hcy 水平每增加 5 μmol/L,则冠心病危险性,男性增加 60%,女性增加 80%^[14]。

一项由 SunY 等组织的前瞻性研究^[15]共观察 2 009 例基线无心脑血管疾病和癌症的中国受试者,随访 11 年,结果表明,Hcy>9.47 μmol/L 的受试者其心脑血管事件发生的风险增加 2.3 倍,Hcy>11.84 μmol/L 的受试者其死亡风险增加 2.4 倍。这些证实高 Hcy 与冠心病关系密切,是冠心病的一个强预报因子^[16]。

3.3 血浆 Hcy 水平还与冠心病患者远期预后、生存率、病死率都有关系。

曾有报道显示,高 Hcy 可加倍冠心病患者发生心力衰竭与猝死的危险,Hcy 轻度升高者心肌梗死的发病率增加 3 倍,显著的 Hcy 升高(>100 μmol/L)将引起严重的冠心病,有超过 20% 的患者在 30 岁以前死亡,有一半患者在 30 岁左右即发生血栓性疾病^[17]。

另有报道称在通过对 587 例患者随访,以 Hcy<9 μmol/L 为正常值,发现随访患者血浆中同型半胱氨酸水平为 9~15 μmol/L 组的死亡率比正常组高 1.9 倍,15~20 μmol/L 组高 2.8 倍,而小于 20 μmol/L 可高达 4.5 倍。

Nygaard 等^[18]对 587 例冠状动脉粥样硬化患者(其中 64 例

在随后的 5 年内死亡)的统计资料表明:冠状动脉疾病病死率与患者血浆总同型半胱氨酸水平呈正相关。当血浆总同型半胱氨酸水平在 15~20 μmol/L 或以上,患者 5 年期存活率不到 75%;总同型半胱氨酸水平介于 9~15 μmol/L,患者 5 年期存活率在 90% 左右;而低于 9 μmol/L,则 5 年期存活率高于 95%。

3.4 血浆 Hcy 水平与冠心病患者的冠状动脉狭窄或阻塞的病变支数有关。李尚斌等^[19]研究了 100 例经冠状动脉造影证实的冠心病患者,三支病变组 28 例[Hcy 结果为(21.89±7.12) μmol/L];双支病变组 47 例[Hcy 结果为(18.78±5.89) μmol/L];单支病变组 25 例[Hcy 结果为(14.45±4.11) μmol/L];健康对照组 20 例[Hcy 结果为(9.95±2.89) μmol/L]。充分证明了冠心病患者 Hcy 升高的水平与冠状动脉阻塞支数呈线性关系,即随着支数的增多,Hcy 的浓度越高。

3.5 血浆 Hcy 水平与冠心病患者的病程有关。

Mayer 等^[20]研究通过血管内超声观察冠状动脉内粥样硬化斑块情况观察到当血浆 Hcy 浓度小于 8 μmol/L 时,冠状动脉内粥样硬化斑块较小(0.17~0.76 mm),血浆 Hcy 浓度大于 8 μmol/L 时,冠状动脉内粥样硬化斑块明显增大(0.27~1.04 mm, $P<0.0012$),研究结果表明血浆 HCY 浓度与冠状动脉病变程度呈正相关。

雷鸣等^[21]研究了 166 例经冠状动脉造影证实的冠心病患者,其中稳定型心绞痛患者组 78 例,不稳定型心绞痛患者组 60 例,急性心肌梗死患者组 28 例,临床排除心、脑、肾血管性疾病及内分泌疾病等。研究显示,冠心病组血清 Hcy 水平与健康对照组相比差异有统计学意义($P<0.01$),结果充分证明,稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛及急性心肌梗死 3 组 Hcy 比较水平依次升高,表明冠心病患者中随着病程的加重 Hcy 的水平逐渐升高,而活动性病变者 Hcy 水平高于稳定性病变者,证明 Hcy 对冠脉不稳定病变具有重要的预测价值。

总之,大量实验室及临床证据支持高同型半胱氨酸血症是冠心病的一个独立危险因素,是一个冠心病的强预报因子。因此,对冠心病患者进行血浆 Hcy 水平的监测,可以了解到冠心病的发展程度和预后效果,降低死亡率和复发率。至少应该对其引起足够的重视。并且临床研究也证实,控制这个危险因素对于防治冠心病大有益处。因此,国际上已逐渐把 Hcy,作为一项预测心脑血管病的常规临床检验指标。

4 高同型半胱氨酸的影响因素

4.1 遗传因素主要是参与 Hcy 代谢的酶的突变和缺陷。包括 3 种:(1)亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因多态性,MTHFR 基因突变已发现有 10 多种,最常见的为 C667T 点突变。有文献报道,C667T 点突变可引起 hcy 升高,有促进血管损害的作用^[22]。(2)蛋氨酸合成酶基因多态性,Tsai 等发现 A2756G 突变纯合子个体空腹的 Hcy 水平较低。(3)CBS 基因多态性,有研究表明,CBS 基因先天性缺陷可引起严重的 Hcy 血症而且合并高 Hcy 尿症,其发病率约 1/20 万^[23]。

4.2 营养因素指代谢辅助因子如维生素 B₆、维生素 B₁₂ 及叶酸摄入不足,是高 Hcy 血症的主要原因。维生素 B₆ 是 CBS 及胱硫醚酶的辅酶,如维生素 B₆ 缺乏可导致 Hcy 代谢发生障碍,从而引起 Hcy 在体内蓄积。维生素 B₁₂ 作为 MS 的辅酶,如降低可使 Hcy 形成蛋氨酸受阻,造成 Hcy 水平升高。叶酸缺乏时,不仅导致 Hcy 再次甲基化生成蛋氨酸受阻,而且还影响 MTHFR 的活性,进一步影响甲基四氢叶酸的生成,可使 Hcy 水平升高明显^[24]。

4.3 除遗传和营养因素外的其他因素。(1)性别、年龄与种族。Hcy 有随年龄增长而升高的趋势,并且男性大于女性,而女性 Hcy 含量在绝经前的水平较绝经后低,可能与雌激素具有降低 Hcy 水平的作用有关。相同生活条件下黑种人与白种人空腹 Hcy 水平无明显差异,但黑种人蛋氨酸负荷后的 Hcy 水平升高低于白种人,补充复合维生素后白种人蛋氨酸负荷后的 Hcy 升高水平下降,而黑种人无明显改变。(2)药物的影响。能引起 Hcy 增高的药物有一氧化氮、避孕药、抗癫痫药、茶碱及烟酸等,其机制主要是通过干扰叶酸和含硫氨基酸代谢导致 Hcy 一过性增高。青霉胺可引起血浆 Hcy 浓度降低。(3)生活习惯。长期大量饮酒可引起肝细胞蛋氨酸合成酶活性下降,而造成高 Hcy 血症,而且酒量与 Hcy 水平呈负相关。饮食中摄入过多的蛋氨酸、吸烟和饮用高糖咖啡饮品等,均可导致血浆 Hcy 浓度升高而几种因素联合作用对血浆 Hcy 的影响明显大于各因素的单独作用。

5 高同型半胱氨酸的治疗

随着对 Hcy 致病机制研究的不断深入,针对高同型半胱氨酸血症应从西医和中医两个方面入手治疗。

5.1 西医治疗

5.1.1 B 族维生素相关治疗 Hcy 可在蛋氨酸合成酶和亚甲基四氢叶酸还原酶的催化下,转化为蛋氨酸和四氢叶酸,这个再甲基化过程需要叶酸及维生素 B₆、B₁₂ 的参与。同型半胱氨酸水平与叶酸、维生素 B₁₂ 和维生素 B₆ 水平呈负相关。B 族维生素相关治疗策略已经广泛被临床所应用。有研究显示单独使用叶酸能明显降低血浆 Hcy 浓度;单独应用维生素 B₁₂ 或 B₆ 都效果不明显。维生素 B₆、B₁₂ 若与叶酸联合应用则降低血浆 Hcy 效果更佳。因此,对于维生素缺乏所致的高 Hcy 患者,目前临床中多联合使用维生素 B₆、B₁₂ 和叶酸进行治疗。尤其是用于由于饮食及不良习惯导致的维生素缺乏所致高 Hcy 的治疗,虽然对于遗传因素引起的高 Hcy 也有治疗作用,但效果不如前者明显。并且在已知的心血管疾病患者用叶酸、维生素 B 来预防心血管事件的发生,近年来研究所得出的结果大部分是否定的^[25]。目前,针对应用 B 族维生素治疗的问题,对于防治高 Hcy 所需的药物的剂量还缺乏一致的标准。更为重要的是,对于饮食中(面粉)已经补充低剂量叶酸的人群,试图通过给予叶酸,并不能进一步降低心血管的风险,而且长期用大量叶酸会干扰锌代谢。关于支架内再狭窄升高的结果可能的原因:叶酸可能降低 Hcy 的致动脉粥样硬化和致血栓效应,但也可能通过介导冠状动脉血管平滑肌细胞增殖和基质形成,而发挥有害作用^[26]。最近发现叶酸补充剂可能会增加患癌症的风险,所以这种研究是否还需深入,尚有争议。

5.1.2 甜菜碱 甜菜碱是作为甲基供体而参与 Hcy 的再甲基化途径。但甜菜碱对于肾功能不全的高 Hcy 血症患者的治疗无效。

5.1.3 其他药物 (1)阿托伐他汀:大量研究报道阿托伐他汀可以抑制内皮祖细胞的功能障碍和凋亡,降低血浆总胆固醇、低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白水平,从而延缓动脉粥样硬化的发病。(2)近年来研究证实,异黄酮对 Hcy 损伤血管内皮细胞具有显著保护作用,可以抑制 Hcy 所致的细胞毒性、凋亡、内质网应激、DNA 损伤和神经毒性作用。(3)近年来研究发现药物普罗布考是目前应用于临床上最强的抗氧化药物,保护动脉内皮不受氧化损伤,防止平滑肌细胞向内膜迁移和增殖,若该药物在应用于 Hcy 导致血管内皮细胞损伤及平滑肌细胞增殖拮抗实验成功,对治疗同型半胱氨酸血症具有潜在的临床应

用价值。

5.2 中药治疗 目前,随着对高 Hcy 的认识及相关疾病的深入研究,中药对高 Hcy 良好的防治作用逐步引起关注。中医学认为,高 Hcy 血症的发生与先天禀赋不足、后天脾胃失调、精微物质缺乏等有关,其病理机制可归于痰瘀交阻,临床运用活血祛瘀、化痰降浊法治疗高 Hcy 血症,如泽泻、山楂、葛根素、银杏叶等。中成药如安心颗粒,益肾活血胶囊等,对高 Hcy 的治疗都有一定的作用^[27]。

6 展望

综上所述,迄今为止对于治疗高 Hcy 的研究主要集中对高 Hcy 与相关疾病的细胞分子作用机制研究,但是进展较慢,取得的成果不多,导致治疗高 Hcy 药物研究相对滞后。而对 Hcy 的生物学效应,目前尚未有特异性拮抗剂可供临床使用。牛磺酸、硫化氢、谷胱甘肽以及金属硫蛋白等都是 Hcy 的代谢产物,与 Hcy 存在着生物学效应的相互拮抗。展望未来,有必要从分子水平深入研究 Hcy 治病机制,对于代谢中的酶缺乏所致高 Hcy,基因治疗将是有效的方法。随着高 Hcy 与相关疾病的作用机制研究不断深入,将会出现更多治疗高 Hcy 的药物,最终达到提高对高 Hcy 引起疾病的防治水平的目的。

参考文献

- [1] 李胜利,高传玉.急性冠脉综合征患者血清同型半胱氨酸水平的变化[J].医药论坛杂志,2005,26(17):51-52.
- [2] 宋笑凯,李准玉.同型半胱氨酸与心脑血管疾病风险的研究进展[J].医学综述,2011,17(4):522-524.
- [3] 庞国菊.高同型半胱氨酸血症与动脉粥样硬化的关系[J].哈尔滨医药,2008,28(4):59-60.
- [4] 冯娟,王宪.高同型半胱氨酸血症促进动脉粥样硬化发生发展的炎症免疫机制[J].中国医学前沿杂志,2011,3(3):10-17.
- [5] Tsai JC, Parrella MA, Yoshizumi M, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994, 91(14):6369-6373.
- [6] Marcucci R, Bertini L, Giusti B, et al. Thrombophilic risk factors in patients with central retinal vein occlusion[J]. Thromb Haemost, 2001, 86(3):772-776.
- [7] 张宏华,张玲.高同型半胱氨酸对动脉粥样硬化形成的作用[J].生命的化学,2008,28(1):81-82.
- [8] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis[J]. Circulation, 2002, 105(9):1135-1143.
- [9] Hulthe J. Antibodies to oxidized LDL in atherosclerosis development—clinical and animal studies[J]. Clin Chim Acta, 2004, 348(1/2):1-8.
- [10] 陈宇,王士雯,王宇枚.同型半胱氨酸对血管钙化的促进作用[J].中华心血管病杂志,2003,31(2):128-131.
- [11] 程丝,冯娟,王宪.高同型半胱氨酸血症治疗研究进展[J].生理科学进展,2011,42(5):489-491.
- [12] 李玲,王竹君,刘彦春.同型半胱氨酸与周围血管阻塞性疾病的研究进展[J].山东医药,2009,49(4):356-357.
- [13] 陈园频.高同型半胱氨酸血症与冠心病[J].医学文选,2003,22(1):104-106.
- [14] Bouskey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes[J]. JAMA, 1995, 274(13):1049-1057.
- [15] Sun Y, Chien KL, Hsu HC, et al. Use of serum homocysteine to predict stroke, coronary heart disease and death in ethnic Chinese. 12-year prospective cohort study[J]. Circ J, 2009, 73(8):1423-

1426.

[16] 刘晓宁,张春玲,武文均,等.年轻人冠心病危险因素分布及聚集情况[J].中华心血管病杂志,2003,31(2):87-89.

[17] 李水泉,柳茵,刘维军,李琳.同型半胱氨酸与冠心病的研究进展及临床意义[J].北方药学,2011,8(1):21-24.

[18] Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease original articles[J]. N Engl J Med, 1997, 337(4): 230-236.

[19] 李尚斌,尚士芹.同型半胱氨酸水平与冠心病患者冠状动脉病变程度相关性研究[J].中国实验诊断杂志,2009,13(9):802-804.

[20] Mayer EL, Robinson K, Jacobern DW, et al. Low plasma homocysteine levels predict reduced atheroma burden in patient undergoing coronary interventions: Evidence from intravascular ultrasound [J]. Am Coll Cardiol, 1995, 25(1): 81.

[21] 雷鸣,胡超杰,黄吉敢.血清同型半胱氨酸与冠心病的相关性研究

[J]. 中外医学研究, 2011, 13(9): 31-32.

[22] 荆炳霞,马云宝. Hcy 的基础及临床研究进展[J]. 放射免疫学杂志, 2008, 21(2): 163-166.

[23] 郭玲,王丽华. 同型半胱氨酸与原发性高血压相关性研究[J]. 社区医学杂志, 2008, 6(9): 32-34.

[24] 于立妍,王华亭,王红艺,陈立光. 同型半胱氨酸血症的治疗概况及进展[J]. 国际老年医学杂志, 2010, 31(5): 207-210.

[25] 李进,张卫,邓静媛,等. 叶酸、维生素 B₆、维生素 B₁₂ 对冠心病的二级预防作用[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(1): 26-28.

[26] Loscalzo J. Homocysteine trisis-clear outcomes for complex reasons [J]. N Engl J Med, 2006, 354(15): 1629-1632.

[27] 谭千端,王攀峰,王国平,钱孝胜. 高同型半胱氨酸血症治疗药物研究进展[J]. 世界临床药物, 2011, 32(11): 692-695.

(收稿日期:2012-10-09)

• 综 述 •

自身免疫性肝炎及其抗肝肾微粒体-1 抗体的研究进展

叶国强¹综述,何 林²审校

(1. 深圳市宝安区人民医院检验科,广东深圳 518101;2. 深圳市亚辉龙生物科技有限公司,广东深圳 518000)

关键词:肝炎,自身免疫性; 自身抗体; 综述
DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 04. 030 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2013)04-0456-02

自身免疫性肝炎(AIH)是一种与自身免疫有关的慢性活动性疾病,该病无特征性改变^[1]。病毒、细菌、化学物质和药物是遗传敏感个体诱发自身参与炎症性疾病过程的潜在病因^[2-4]。自身免疫性肝炎的诊断根据许多临床和实验室指标,其中自身抗体是重要的诊断指标^[5-6]。

AIH 在病变过程中可出现多种型态。自 1950 年 Waldenstrom 首次报道 AIH 以来,根据血清自身抗体谱把 AIH 分为 3 个血清学亚型:Ⅰ型 AIH 为经典型,发生于青年女性伴明显高丙球蛋白血症^[7],并伴有抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(SMA)阳性,其可分Ⅰa、Ⅰb、Ⅰc 3 个亚型。Ⅱ型 AIH 儿童多见,无各种病毒标志,常伴有肝外综合征,高丙球蛋白血症并不突出,其可分 2 个亚型,Ⅱa 及Ⅱb。Ⅱa 型:较多典型自身免疫现象,高滴度抗肝肾微粒体-1(LKM-1)阳性,对激素反应好。Ⅱb 型:伴丙型肝炎病毒感染,青年男性多,球蛋白不高,抗 LKM-1 滴度低,对干扰素有反应。Ⅲ型 AIH 无抗 LKM-1 抗体,而有针对可溶性肝抗原/肝胰抗原(SLA/LP)的抗体阳性^[8],对Ⅲ型 AIH 具有很强的特异性。

1 AIH 的分子遗传学研究进展

近年来,随着分子生物学和免疫学的进展,特别是基因定位和 DNA 测序技术、抗原递呈加工机制的阐明,加深了研究者对各种类型自身免疫性疾病遗传学的认识。大部分自身免疫性疾病具有免疫遗传背景,人类白细胞相关抗原(HLA)是研究最多的人类免疫遗传学系统,在发病机制中起重要的作用^[9]。HLA 参与自我识别、免疫调节和对异体移植物体排斥反应。HLA 基因定位于第六号染色体短臂(6P21.3),全长 4 000 kb,包括 100 多个基因座位共 554 个等位基因系统,根据其产物的结构和功能的相似性,可将 HLA 分为三类,Ⅰ类基因包括 HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F 等

6 个功能基因和 12 个假基因^[10];Ⅱ类基因包括 HLA-DR、HLA-DQ、HLA-DP;Ⅲ类基因定位于Ⅰ类基因和Ⅱ类基因之间大多数自身免疫性疾病,与 HLA Ⅱ类基因相关。

通过 PCR 技术,研究人员在 HLA 编码基因与 AIH 易感性的关系方面进行了大量的探讨^[11],发现 AIH 与 HLA-A1、HLA-B8、HLA-DR3 单倍型的过渡表达有关^[12],以 HLA-DR3 的相关性最强,与 HLA-A1、HLA-B8 的相关性可能是由于连锁不平衡现象引起的。HLA 表型还与 AIH 发病年龄有关,DR3 阳性患者的发病年龄较小(10~20 岁),病情进展较快,免疫抑制剂治疗后易复发,治疗期间病情仍可恶化。而 DR4 阳性患者的发病年龄明显偏高(50~70 岁),多为老年女性,疾病活动度中度,对免疫抑制剂治疗良好,但肝外自身免疫综合征常见。近年来的基因分型技术证实:AIH 的易感基因主要定位于 HLA-DR 区^[13]。DRB 10401 和 DRB 30101 所编码的 HLADRB 链第 67~72 氨基酸残基(亮-亮-谷-谷-氨-赖-精),此肽段出现在 94% 的 AIH 患者中,而且有这一肽段的人群 AIH 的危险性是其他人群的 9 倍^[14]。进一步研究表明,71 位点赖氨酸是 AIH 易感性的关键因素,由于每个 HLA 分子结合和提呈某一抗原的能力是由有序排列的多肽凹槽氨基酸残基决定的,DRβ 多肽链赖氨酸残基的替换使 HLA-DR 分子与自身抗原亲和力降低,不利于自身抗原的递呈,从而导致自身反应淋巴细胞不能清除,引发 AIH^[15]。在日本,几乎所有 AIH 患者均为 HLADRB4 阳性,发病年龄为 50~60 岁^[16]。有研究证实,DR4、DR2 等位基因编码的 DB 多肽链 13 号碱性氨基酸是日本人 AIH 易感性的关键位点^[17]。

2 AIH 的诊断标准

因 AIH 发病机制不详,又无特定病征,在临床诊断方面一直众说纷纭^[18-19],而以 Mackay 提出的诊断标准最具广泛意