

• 临床检验研究论著 •

先兆子痫患者血浆 ADMA 与同型半胱氨酸水平相关性研究

刘科鹏¹, 张 笠^{1△}, 柴晓虹², 高 武¹, 韩跃武³, 徐 攀³

(1. 甘肃省第二人民医院检验科, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃农业大学草业学院/草业生态系统教育部重点实验室/甘肃省草业工程实验室/中-美草地畜牧业可持续发展研究中心, 甘肃兰州 730070; 3. 兰州大学基础医学院生物化学与分子生物学研究所, 甘肃兰州 730000)

摘要:目的 探讨先兆子痫患者血浆不对称性二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)水平与同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平的相关性, 以及 ADMA、Hcy 水平与先兆子痫的关系。方法 用酶联免疫吸附法检测 91 例先兆子痫患者血浆 ADMA 及血浆 Hcy 水平。以 80 例血压正常的健康孕妇为对照。结果 先兆子痫组血浆 ADMA 水平($0.625 \pm 0.186 \mu\text{mol/L}$)显著高于对照组($0.524 \pm 0.106 \mu\text{mol/L}$)($P < 0.05$); 先兆子痫组血浆 Hcy 水平($12.447 \pm 6.134 \mu\text{mol/L}$)显著高于对照组($8.207 \pm 2.797 \mu\text{mol/L}$)($P < 0.05$)。先兆子痫组血浆 ADMA 水平与 Hcy 水平呈正相关($r = 0.623$, $P < 0.05$)。结论 先兆子痫患者的血浆中不对称性二甲基精氨酸和同型半胱氨酸是升高的, 这说明 ADMA 和 Hcy 的升高与先兆子痫的发生、发展有关, ADMA、Hcy 可能是先兆子痫的危险因子。降低患者升高了的同型半胱氨酸和 ADMA 可能有助于治疗先兆子痫。

关键词: 二甲基精氨酸; 同型半胱氨酸; 先兆子痫

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.23.022

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)23-3203-02

Study of correlation between plasma asymmetric dimethyl arginine and homocysteine levels in patients with pre-eclampsia

Liu Kepeng¹, Zhang Li¹, Chai Xiaohong², Gao Wu¹, Han Yuerwu³, Xu Pan³

(1. Department of Clinical Laboratory, Gansu Provincial Second People's Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2. Prataculture College, Key Lab of Prataculture Ecological System of Education Ministry / Laboratory of Gansu Provincial Prataculture Engineering/Chinese-American Grassland Animal Husbandry Sustainable Development Research Center, Gansu Agricultural University, Lanzhou, Gansu 730000, China; 3. Research Institute of Biochemistry and Molecular Biology, Basic Medical College, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730070, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between the plasma asymmetric dimethyl arginine(ADMA) and homocysteine(Hcy)levels in the patients with pre-eclampsia and their relationship with pre-eclampsia. **Methods** Plasma ADMA and Hcy levels in 91 cases of pre-eclampsia were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. 80 healthy normotensive pregnant women were taken as the control group. **Results** The plasma ADMA level in the pre-eclampsia group was(0.625 ± 0.186) $\mu\text{mol/L}$, which was significantly higher than(0.524 ± 0.106) $\mu\text{mol/L}$ in the control group($P < 0.05$); plasma Hcy level in the pre-eclampsia group was(12.447 ± 6.134) $\mu\text{mol/L}$, which was significantly higher than(8.207 ± 2.797) $\mu\text{mol/L}$ in the control group($P < 0.05$). Plasma ADMA level was positively correlated with the Hcy level in the Pre-eclampsia group($r = 0.623$, $P < 0.05$). **Conclusion** Plasma ADMA and Hcy levels in pre-eclampsia are elevated, which indicating that the increase of ADMA and Hcy is related with the occurrence and development of pre-eclampsia, ADMA and Hcy are the risk factors of pre-eclampsia.

Key words: dimethylarginine; homocysteine; pre-eclampsia

先兆子痫多发生在妊娠 20 周后或产后 2 周的妇女身上, 一般情况下, 约 5% 的孕妇会患有此病。此外, 患者可出现蛋白尿或水肿的现象, 即妊娠高血压综合征, 严重者还会伴有其他症状, 如头痛、视力模糊。全身小动脉痉挛为该病的主要病理变化, 会造成多个器官病变, 可使得心、肝、肾、脑等主要器官缺氧、水肿、坏死, 甚至功能衰竭^[1-2]。先兆子痫是导致孕产妇和胎儿死亡的主要原因, 但其确切的发病机制目前仍不清楚^[3-4]。有专家提出, 先兆子痫的根本原因是胎盘病变^[5-6]。胎盘将母体与胎儿连接起来, 调节胎儿的生长发育。一氧化氮(NO)调节胎盘血流量, 并积极参与滋养细胞浸润和胎盘发育^[7]。先兆子痫的临床表现为胎盘血管内皮故障, 不对称性二甲基精氨酸和同型半胱氨酸在血管病变过程中起着主要作用。本研究探讨了先兆子痫患者血浆中不对称性二甲基精氨酸和同型半胱氨酸水平的相关性, 以及不对称性二甲基精氨酸和同型半胱氨酸水平与先兆子痫的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组 91 例患者为 2011 年 7 月至 2014 年 1 月在本院妇产科诊断为先兆子痫的患者, 年龄 19~37 岁, 中位

年龄为 24 岁。入选标准: 收缩压 $> 140 \text{ mm Hg}$, 舒张压 $> 90 \text{ mm Hg}$, 24 h 尿蛋白 $> 0.3 \text{ g}$ 蛋白质被诊断先兆子痫, 或伴有 1 项或更多以下临床表现: 肾功能异常(少尿), 血液学异常(血小板减少和微血管病性溶血), HELLP 综合征(溶血、肝酶升高、低血小板计数和右上象限疼痛)或神经系统症状(头痛、视觉障碍和癫痫发作)。排除标准: 严重慢性疾病, 如严重肝肾功能障碍、慢性高血压、肾脏疾病或蛋白尿, 发病前 3 个月使用维生素 B₆ 及叶酸的患者。以 80 例血压正常的孕妇为对照组, 对照组孕妇血压测量均未超过 135/85 mm Hg, 没有蛋白尿, 无内分泌疾病、糖尿病、妊娠前心血管病, 无高血压病史。本研究排除孕妇多胎妊娠。年龄 20~38 岁, 年龄中位数为 24.5 岁。年龄在 2 组之间差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。所有参与者的血压均在安静状态下测得。

1.2 检测方法 先兆子痫组在诊断成立后立即采静脉血 6 mL(3 mL 用于 ADMA 检测, 3 mL 用于 Hcy 检测); 对照组为健康孕妇来医院门诊时采集静脉血, 血液标本经 EDTA 抗凝并于 30 min 内离心(1 500 r/min 离心 15 min)分离血浆, 置 $-70 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱保存待测。

1.3 实验室检查 采用酶联免疫吸附法(ELISA)进行血清 ADMA 和 Hcy 水平检测。

1.4 统计学处理 用统计软件 SPSS 17.0 进行统计分析,以 $\bar{x} \pm s$ ($\mu\text{mol/L}$) 表示结果,采用 *t* 检验进行组间比较,采用 Spearman 进行相关性分析。

2 结 果

2.1 先兆子痫组血浆 ADMA 及 Hcy 水平 先兆子痫组血浆 ADMA 水平($0.571 \pm 0.162 \mu\text{mol/L}$, $0.625 \pm 0.186 \mu\text{mol/L}$)显著高于对照组($0.483 \pm 0.115 \mu\text{mol/L}$, $0.524 \pm 0.106 \mu\text{mol/L}$) ($P < 0.05$),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。先兆子痫组血浆 Hcy 水平($11.317 \pm 4.149 \mu\text{mol/L}$, $12.447 \pm 6.134 \mu\text{mol/L}$)显著高于对照组($7.746 \pm 2.389 \mu\text{mol/L}$, $8.207 \pm 2.797 \mu\text{mol/L}$),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 先兆子痫组血浆 ADMA 及 Hcy 水平相关性分析 经 Spearman 相关性分析发现,先兆子痫组血浆 ADMA 及 Hcy 水平呈显著正相关($r = 0.586, 0.623, P < 0.05$)。

3 讨 论

在怀孕期间子宫螺旋动脉重塑降低了血管的阻力,增加了子宫胎盘的血液灌注,在这个过程中,母体和胎儿血液中的 NO 有助于子宫胎盘的血管改造和增加子宫的血流。Hcy-ADMA-NO 通路异常可能与先兆子痫的发病机制有关,可以作为评估先兆子痫严重程度的指标。

ADMA 作为一种主要的内源性一氧化氮合成酶抑制剂,能使 NO 生成减少,进而损伤血管内皮功能。而内皮功能的损伤在先兆子痫的发生、发展中具有重要作用。有研究表明,健康人血浆 ADMA 水平不足以抑制 NO 合成,而 ADMA 水平在病理、生理高范围可明显抑制 NO 生物合成^[8]。有研究报道,ADMA 抑制内皮细胞产生 NO,进而导致内皮功能损伤的机制为:(1)ADMA 与一氧化氮合成酶的底物 L-精氨酸的结构类似,可与 L-精氨酸竞争一氧化氮合成酶的活性结合部位,减少 NO 的生成;(2)ADMA 导致一氧化氮合成酶活性解耦联,一氧化氮合成酶活性解耦联后不能催化 L-精氨酸生成 NO^[9]。

在本研究中,我们发现先兆子痫患者血清中 Hcy 和 ADMA 明显增高,这可能是由于人体内的蛋氨酸和半胱氨酸在代谢过程中会产生中间代谢产物 Hcy,而患者体内缺乏作为辅酶参与代谢的叶酸和维生素 B6,使 Hcy 代谢发生障碍,引起高同型半胱氨酸血症(HHcy);Hcy 又可以通过以下途径导致 ADMA 含量在体内升高,Hcy 可通过与二甲基精氨酸二甲胺水解酶(DDAH)直接反应抑制 DDAH 活性;同时,Hcy 诱导氧化应

激反应,使活性氧族物质增加,活性氧族物质氧化 DDAH 使其活性降低;另外,Hcy 诱导细胞凋亡,使蛋白质分解增加,而 ADMA 由含有甲基化精氨酸残基的蛋白质分解产生^[10],最终使患者血清中的 ADMA 含量也升高。因此,ADMA 和 Hcy 的浓度客观反映了先兆子痫的严重程度,血清 ADMA 可以作为评价先兆子痫病情的指标,降低先兆子痫患者血清中 ADMA 和 Hcy 的浓度有助于疾病的治疗,但是这一点还需要更多的实验、更大样本或前瞻性的研究来进一步证实。

参考文献

[1] Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia[J]. Lancet, 2005,365(7):785-799.
 [2] Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, et al. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management[J]. Vasc Health Risk Manag, 2011,(4):467-474.
 [3] Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis[J]. Hypertension, 2008,51(8):970-975.
 [4] Rytlewski K, Huras H, Kusmierska-Urban K, et al. Lepton and interferon-gamma as possible predictors of cesarean section among women with hypertensive disorders of pregnancy[J]. Med Sci Monit, 2012,18(5):506-511.
 [5] Roberts JM, Escudero C. The placenta in Preeclampsia[J]. Pregnancy Hypertens, 2012,2(1):72-83.
 [6] Myatt L. Review: Reactive oxygen and nitrogen species and functional adaptation of the placenta[J]. Placenta, 2010,31(Suppl):66-69.
 [7] Huang LT, Hsieh CS, Chang KA, Tain YL. Roles of nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in pregnancy and fetal programming[J]. Int J Mol Sci, 2012,13(11):14606-14622.
 [8] Toth J, Racz A, Kaminski PM, et al. Asymmetrical dimethylarginine inhibits shear stress-induced nitric oxide release and dilation and elicits superoxide-mediated increase in arteriolar tone[J]. Hypertension, 2007,49(3):563-568.
 [9] De Gennaro Colonna V, Bonomo S, Fertario P, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) induces vascular endothelium impairment and aggravates post-ischemic ventricular dysfunction in rats[J]. Eur J Pharmacol, 2007,557(2-3):178-185.
 [10] 刘艳丽,冯敏,李青,等.急性脑梗死患者血浆 ADMA 与同型半胱氨酸水平相关性研究[J].中国现代药物应用,2011,10(1):41-42.

(收稿日期:2014-04-20)

(上接第 3202 页)

常,具有代谢综合症的无症状的冠状动脉疾病的诊断和严重性的评估中是一非常重要的指标,并且胱抑素 C 对急性冠状动脉综合征患者的预后也具有评估价值^[8]。所以如果将胱抑素 C 和其他心血管疾病的危险因素联合应用,既不会遗漏高危人群又可降低未来发生心血管事件的风险,对肾功能正常的心血管疾病患者的诊断、治疗和疗效方面均非常的重要。

参考文献

[1] Sun B, Cheng X, Ma L, et al. Relationship between metabolic diseases and all-cause and cardiovascular disease death in elderly male diabetics during a 10-year follow-up[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2014,94(8):591-595.
 [2] Hamasaki N, Kuma H, Tsuda H. Activated protein C anticoagulant system dysfunction and thrombophilia in Asia[J]. Ann Lab Med, 2013,33(1):8-13.
 [3] Hirsch JA. Virtual reality exposure therapy and hypnosis for flying phobia in a treatment-resistant patient: a case report[J]. Am J

clin Hypn, 2012,55(2):168-173.
 [4] Jeon Y, Seo SW, Park S, et al. Identification of two novel NPM1 mutations in patients with acute myeloid leukemia[J]. Ann Lab Med, 2013,33(1):60-64.
 [5] Kim DK, Kim MJ, Kim YS, et al. Vertebral osteophyte of premodern korean skeletons from Joseon tombs[J]. Anat Cell Biol, 2012,45(4):274-281.
 [6] Nakajima K, Takeishi Y, Matsuo S, et al. Metabolic syndrome is not a predictor for cardiovascular events in Japanese patients with diabetes mellitus asymptomatic for coronary artery disease: A retrospective analysis of the J-ACCESS-2 study[J]. Anat Cell Biol, 2012,172(11):854-861.
 [7] White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction[J]. Lancet, 2008,372(5):570-584.
 [8] 万楠. 胱抑素 C 对急性冠状动脉综合征患者的预后评估价值[J]. 国际检验医学杂志, 2011,32(8):1673-4130.

(收稿日期:2014-04-09)