

Int J Oncol, 2011, 38(11):1189-1195.

- [15] Pacurari M, Addison JB, Bondalapati N, et al. The microRNA-200 family targets multiple non-small cell lung cancer prognostic markers in H1299 cells and BEAS-2B cells[J]. Int J Oncol, 2013, 43(2):548-560.
- [16] Tominaga E, Yuasa K, Shimazaki S, et al. MicroRNA-1 targets Slug and endows lung cancer A549 cells with epithelial and anti-tumorigenic properties[J]. Exp Cell Res, 2013, 319(1):77-88.
- [17] Liu ZL, Wang H, Liu J, et al. MicroRNA-21 (miR-21) expression promotes growth, metastasis, and chemo-or radioresistance in non-small cell lung cancer cells by targeting PTEN[J]. Mol Cell Biochem, 2013, 372(1):35-45.
- [18] Blumenschein GR, Jr., Mills GB, Gonzalez-Angulo AM. Targeting the hepatocyte growth factor-cMET axis in cancer therapy[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(26):3287-3296.
- [19] Lee JM, Yoo JK, Yoo H, et al. The novel miR-7515 decreases the proliferation and migration of human lung cancer cells by targeting c-Met[J]. Mol Cancer Res, 2013, 11(1):43-53.
- [20] Holleman A, Chung I, Olsen RR, et al. miR-135a contributes to

## • 综述 •

# 同型半胱氨酸与精神障碍疾病关系的研究进展

黄平 综述, 周元丽 审校

(天津市公安局安康医院检验科, 天津 300240)

**关键词:** 同型半胱氨酸; 精神障碍; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.23.036

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)23-3234-03

同型半胱氨酸又称高半胱氨酸(Hcy)是一种含硫氨基酸。1932年由De Vigneaud发现,其结构式为HSCH<sub>2</sub>(NH<sub>2</sub>)CO<sub>2</sub>H。20世纪60年代初首次在尿中被发现,继而1969年McCully最先将重度同型半胱氨酸血症与动脉粥样硬化疾病相联系,至今在持续80余年的时间中,世界各地的学者将此指标的研究应用于医学的诸多方向,在先天性代谢缺陷疾病、心血管、脑血管、中风、老年痴呆、脑梗死、精神分裂症等疾病的研

究中都能寻到Hcy的影子。本文主要针对Hcy与精神科疾病关系的近期研究进展综述如下。

## 1 Hcy的来源

Hcy是一种含硫基的非必须氨基酸,体内不能合成,来源于饮食中摄取的蛋氨酸(也叫甲硫氨酸)和半胱氨酸,是蛋氨酸循环去甲基后形成的中间代谢产物,也是半胱氨酸代谢的中间产物<sup>[1]</sup>。人体内产生Hcy的主要场所是红细胞,离体的血液在收缩凝固的过程中持续释放Hcy至细胞外<sup>[2]</sup>。血清中的Hcy主要以与血清蛋白结合的形式存在,小部分以游离的形式存在<sup>[1]</sup>。

## 2 Hcy的代谢

关于Hcy的代谢,主要有以下几种途径。

**2.1 外排途径** 体内浓度过高时可以通过肾脏直接排出体外。所以有学者可以通过尿液可以检测到Hcy的存在,提示

paclitaxel resistance in tumor cells both in vitro and in vivo[J]. Oncogene, 2011, 26(30):4386-4398.

- [21] Xiang Q, Tang H, Yu J, et al. MicroRNA-98 sensitizes cisplatin-resistant human lung adenocarcinoma cells by up-regulation of HMGA2[J]. Die Pharmazie, 2013, 68(2):274-281.
- [22] Solomides CC, Evans BJ, Navenot JM, et al. MicroRNA profiling in lung cancer reveals new molecular markers for diagnosis[J]. Acta Cytologica, 2012, 56(6):645-654.
- [23] Yang M, Shen H, Qiu C, et al. High expression of miR-21 and miR-155 predicts recurrence and unfavourable survival in non-small cell lung cancer[J]. Eur J Cancer, 2013, 49(3):604-615.
- [24] Hu Z, Chen X, Zhao Y, et al. Serum microRNA signatures identified in a genome-wide serum microRNA expression profiling predict survival of non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(16):1721-1726.
- [25] Lu J, Getz G, Miska EA, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers[J]. Nature, 2005, 435(7):834-838.

(收稿日期:2014-05-05)

体内浓度过高。

**2.2 再甲基化途径** 即通过叶酸循环途径,由甲基四氢叶酸作为甲基供体,VitB<sub>12</sub>作为辅因子,在蛋氨酸合成酶的催化下形成L-蛋氨酸。叶酸循环途径中的限速酶为5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)。

**2.3 转硫化途径** 由VitB<sub>6</sub>依赖的胱硫醚β-合成酶催化完成,代谢产物进入三羧酸循环或由尿排除。

## 3 Hcy的生理作用

近年来的研究发现,Hcy参与着体内DNA、蛋白质、去甲肾上腺素(NE)等重要生命物质的甲基化反应。通过转甲基作用能合成肌酸、肾上腺素、肉毒碱、脂类等多种含甲基的活性物质<sup>[3]</sup>,也可通过对甲基化参与NE,多巴胺(DA)、蛋白质等形成的过程,但其本身并不直接参与蛋白质的合成过程<sup>[4]</sup>。其体内的含量与性别、年龄等的关系各家研究还不趋于一致<sup>[5-6]</sup>。

## 4 Hcy的精神病理作用

截止到目前,研究学者认定Hcy是一种反应性血管损伤标志性氨基酸<sup>[2]</sup>,并作为神经毒性物质可能通过影响中枢神经发育参与了精神疾病的致病<sup>[7]</sup>,可能的原因如下。

血液中增高的Hcy可刺激血管壁引起动脉血管的损伤,导致炎症和管壁斑块的形成,与血管病密切相关<sup>[1]</sup>;Hcy在血浆中能自我氧化,形成半胱氨酸混合二硫物,与LDL发生聚

集,产生活性氧(包括超氧化物、过氧化物等),促进泡沫细胞形成其中的过氧化氢与自由基一起踐踏 LDL 氧化,促进血管平滑肌细胞增殖和引起血管内皮细胞损伤,最终导致动脉粥样硬化<sup>[8]</sup>。当以上病理现象发生在脑血管时,势必会引起该脑血管作用的部分脑组织发生间接的病变,久而久之会造成脑组织损伤引起器质性精神障碍。Hcy 除自身氧化作用外,活性氧类物质还能与内源性一氧化氮结合,引起脂质过氧化,从而使功能蛋白失活,Hcy 增加一氧化氮生成量并使一氧化氮合酶活性明显下降,这可能也是器质性精神障碍的病理基础<sup>[9]</sup>。

Hcy 具有的神经毒性作用可影响大脑中枢神经系统的发育<sup>[1]</sup>。可以作为精神发育迟滞的可能病因。国内外的研究均显示无论是首发还是复发的精神分裂症患者其高 Hcy 检出率均明显高于健康对照组<sup>[10]</sup>,另外胎儿早期神经管发育的异常与脑组织的甲基化的异常存在密切关系,可以用来解释精神分裂症患者早期存在发育缺陷的原因<sup>[11]</sup>。

由于 Hcy 可以在 DNA 甲基化的过程中提供甲基基团,其异常代谢常可引起 DNA 甲基化障碍<sup>[1]</sup>,从遗传学角度分析可能会增加精神分裂症的患病风险。文献[12-13]报道发现,Hcy 过高可造成人体组织内的 VitA、VitC 和 VitE 等抗氧化物储备降低,从而增加体内氧化反应强度,对神经细胞产生过氧化损伤,Hcy 还可通过兴奋性毒性作用,激活 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体,诱发类似癫痫样的痉挛症状出现。同时 Hcy 能够增加凋亡酶蛋白的表达,激活凋亡程序,诱导神经元的凋亡<sup>[9]</sup>,这也是阿尔茨海默病的可能病因。

## 5 Hcy 异常升高的原因

健康人血清中 Hcy 水平很低,Hcy 水平主要受遗传因素和营养因素的影响<sup>[1]</sup>。目前研究体内的 Hcy 升高不外乎以下几个方面的原因:(1)基因方面的原因。目前的研究已经发现了编码 Hcy 代谢途径中关键酶的基因异常可导致 Hcy 不能足量代谢,而至体内蓄积,研究较多的集中在 MTHFR 和 CBS 的基因序列的研究上。(2)先天的原因。有证据表明胎儿形成期母体内 Hcy 过高,可以通过胎盘至胎儿形成过程中体内的 Hcy 浓度过高。(3)饮食摄入转换过多,超出了体内的代谢能力所致。(4)代谢的原因。有众多的学者认为 Hcy 的代谢异常可能是精神分裂症及抑郁症发病的重要因素之一<sup>[3,9]</sup>。Hcy 的代谢过程中所需辅助物质不足量会影响 Hcy 的代谢,多年的研究提示精神分裂症患者血浆 Hcy 水平的增高与叶酸及 VitB<sub>12</sub>缺乏有关<sup>[14]</sup>,并且 Hcy 水平与缺乏精神疾病家族史和低 VitB<sub>12</sub>呈正相关<sup>[5]</sup>。

## 6 影响 Hcy 含量及降低 Hcy 毒性的因素

**6.1 营养摄入方面** 主要包括 VitB<sub>6</sub>、B<sub>12</sub> 及叶酸(FA)的摄入。VitB<sub>12</sub> 是蛋氨酸合成酶的辅酶,FA 是体内甲基的供体,两者的足量补充可以有利于蛋氨酸的再生成,从而加快 Hcy 的代谢。VitB<sub>6</sub> 是 Hcy 相关代谢酶 CBS 的辅助因子,可使患者的高胱氨酸尿症患者的病情得到缓解<sup>[9]</sup>。有关研究指出,补充叶酸、VitB<sub>12</sub> 可以降低血浆 Hcy 水平<sup>[15]</sup>。补充叶酸及 VitE 能抵抗 Hcy 引起的细胞内的超氧化水平,并能减少过氧化损伤。Kim 等<sup>[16]</sup> 的研究表明超氧化物抑制物可降低 Hcy 的神经毒性作用。

**6.2 药物方面** 有学者的研究显示,精神分裂症患者给予相

应的抗精神病药物治疗可以降低血清 Hcy 的水平,但不同药物的作用差异不明显<sup>[4]</sup>。但也有不在少数的学者认为非典型抗精神病药物改善认知功能可能与调节同型半胱氨酸的代谢有一定的相关性,较经典抗精神病药物更有利于改善精神分裂症患者认知功能与 Hcy 的代谢失衡,并显示了精神分裂症的阴性症状、前额叶部位 DA 水平、高 Hcy 水平之间的相关性<sup>[3,7]</sup>。

## 7 与精神疾病症状的相关性

关于与精神症状相关性的研究大多体现在如下方面:高 Hcy 水平与精神病理症状,尤其与阴性症状存在关联性<sup>[17]</sup>,其水平具有相对的稳定性,未随临床症状的好转而出现变化,提示血清 Hcy 独立于临床症状<sup>[18]</sup>。血浆 Hcy 水平与中年人轻度认知功能障碍具有相关性,但补充叶酸和 VitB<sub>12</sub> 对于改善认知功能障碍无确切疗效<sup>[15]</sup>。

综上所述,同型半胱氨酸是一种神经毒性氨基酸,参与了精神分裂症的发病机制。血清同型半胱氨酸的检测可用于精神分裂症患者病情监测及药物疗效观察,值得临床医生予以重视。另外在防止因先天母体获得性的 Hcy 增高引起的疾病可以通过孕期的产前教育等手段来补充营养物质达到降低子代患精神分裂症的风险。在有可能的情况下定期对高危人群进行 Hcy 水平检测,结合临床进行分析,发现 Hcy 增高,可给予叶酸补充性治疗,以降低脑器质性精神病的发生可能有重大意义。

## 参考文献

- [1] 孙晓,牛爱军,胡成进.同型半胱氨酸与精神分裂症的关系[J].中国医药导报,2013,27(1):28-30.
- [2] 纪庆丽,宋海波.30 例精神分裂症患者血清同型半胱氨酸检测的临床意义[J].中国现代医生,2013,9(1):89-90.
- [3] 程德君,张桂艳,冯艳国.血清同型半胱氨酸在精神分裂症中的检测及临床意义[J].现代预防医学,2013,5(8):980-981.
- [4] 刘洪光,叶昌斌,王元彬.精神分裂症症状与血清同型半胱氨酸的相关性分析[J].现代预防医学,2012,24(60):6458-6460.
- [5] Petronijevic ND, Radonjic NV, Ivkovic MD, et al. Plasma homocysteine levels in young male patients in the exacerbation and remission phase of schizophrenia[J]. Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry, 2008, 32(18): 1921-1926.
- [6] Michele H, Kelsey S, Sarah J. Folate supplementation in schizophrenia: A possible role for MTHFR genotype[J]. Schizophr Res, 2011, 27(1): 41-45.
- [7] 杨忠,严新淳,许建君,等.精神分裂症患者血清同型半胱氨酸水平的相关性分析[J].海南医学,2013,24(3):337-339.
- [8] 隋淑娟.同型半胱氨酸的研究进展[J].中国医疗前沿,2010,20(1):74.
- [9] 王晶晶,张国富,陶伟,等.同型半胱氨酸与精神分裂症的关联性[J].国际精神病学杂志,2013,40(2):101-104.
- [10] 易峰,毛静宇,张洋洋,等.精神分裂症患者血浆同型半胱氨酸水平的 Metal 分析[J].中国神经精神疾病杂志,2013,39(4):463-468.
- [11] 史健.精神分裂症患者血清同型半胱氨酸测定的意义[J].医学理论与实践,2011,24(16):1893-1895.
- [12] Dominguez LJ, Galioto A, Pineo A, et al. Age, homocysteine, and

- oxidative stress: relation to hypertension and type 2 diabetes mellitus[J]. J Am Coll Nutr, 2010, 29(1): 1-6.
- [13] Shearling TB, Rogers E. Folate quenches oxidative damage in brains of apolipoprotein E-deficient mice: augmentation by vitamin E[J]. Mol Brain Res, 2002, 108(1): 1-6.
- [14] 冯磊光, 邵春青, 祁萍萍, 等. 同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B<sub>12</sub>与精神分裂症的关系[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2009, 35(1): 40-41.
- [15] 王海鹏, 朱润秀. 中年人轻度认知功能障碍与血浆同型半胱氨酸水平的相关性研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 4(1): 68-70.
- [16] Kim WK, Pan YS. Involvement of N-methyl-d-aspartate receptor

## · 综述 ·

# 糖基化异常的 IgA1 分子与 IgA 肾病

李振<sup>1,2</sup> 综述, 徐元宏<sup>2△</sup> 审校

(1. 芜湖市第一人民医院检验科, 安徽芜湖 241000; 2. 安徽医科大学第一附属医院检验科, 安徽合肥 230000)

**关键词:** IgA1; 异常糖基化; 自身免疫; IgA 肾病; 发病机制

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.23.037

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2014)23-3236-03

IgA 肾病(IgA nephropathy, IgAN)是常见的原发性肾小球疾病之一, 以反复发作的肉眼血尿或镜下血尿及蛋白尿为主要临床表现, 部分患者可出现高血压或肾功能不全, 它是导致肾功能衰竭的主要原因之一。IgAN 为一种自身免疫性疾病, 涉及感染、遗传、自身免疫等多种因素, 其准确的致病机制却仍不清楚。本文对 IgAN 的发病特点、IgA1 的分子结构、IgA1 的异常糖基化及其致病方式等作一综述。

## 1 IgA N 的发病特点

IgA N 以青壮年人群发病为主, 男性多于女性, 易见无痛性血尿, 且与上呼吸道或消化系统等黏膜感染相关, 全球各地均有发病, 是发达国家最常见的原发性肾小球肾炎, 也是导致肾衰竭的重要原因之一。IgA 肾病的诊断和组织损伤程度的评估主要依靠肾脏病理确诊。通过免疫荧光法检测到活检标本中存在大量免疫复合物沉积, 其中最主要的是 IgA 分子, 而异常糖基化的 IgA1 分子为其主要形式, 其中多达 60% 的肾脏活检标本同时存在 IgG 沉积。在少数患者中, IgA1 是唯一被检测到的免疫球蛋白。可见, 含有异常糖基化的 IgA1 分子的免疫复合物的形成在 IgA 肾病的发病机制中起重要作用。有研究发现在一些特殊的扁桃体炎病例中, 针对黏膜感染的 B 细胞可以产生这种 IgA1 分子<sup>[1]</sup>。然而, 仅仅是 IgA1 的产生并不足以导致 IgA 肾病, 抗异常 IgA1 分子的 IgG 抗体, 以及 IgA1-IgG 免疫复合物的出现才是关键。并且, IgA1 特异性 IgG 水平的高低与 IgA 肾病患者蛋白尿的严重程度相关<sup>[2]</sup>。

## 2 IgA1 的分子结构

在血浆和外分泌物中, IgA 存在 IgA1 和 IgA2 两个在结构和功能上明显不同的亚型, 人类的 IgA1 分子在结构和功能上与 IgM、IgG 等免疫球蛋白也有所不同<sup>[3]</sup>。在人血清中单体形式的 IgA1 分子约占总 IgA 的 85%, 这也同时反映了骨髓中产生 IgA1 的细胞所占的比例。IgA1 在重链 1 区(CH1)和 2 区(CH2)存在着一个富含脯氨酸、丝氨酸和苏氨酸的延伸区域,

and free radical in homocysteine-mediated toxicity on rat cerebellar granule cells[J]. Neurosci Lett, 1996, 216(2): 117-120.

[17] 朱祖欣, 熊鹏, 贾敏, 等. 首发精神分裂症患者的血清同型半胱氨酸水平及其与 P300 的关系[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2010, 3(3): 355-357.

[18] Kim TH, Moon SW. Serum homocysteine and folate levels in Korean schizophrenic patients[J]. Psychiatry Investig, 2011, 8(2): 134-140.

(收稿日期: 2014-05-07)

这个延长的铰链区使其更具有灵活性。IgA1 的每一条重链包含 2 个 N-聚糖, 其中一个在 CH2 区域, 另一个在附属部分(尾端)。正常的 IgA1 分子中存在简单的核心 O-聚糖, 这种聚糖由带有 1,3-连接半乳糖的 N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)组成, 每一种聚糖均可以发生唾液酸化。而正常血清 IgA1 分子铰链区 O-聚糖均为高度糖基化<sup>[4]</sup>。

## 3 IgA1 的异常糖基化

正常 IgA1 的 O-聚糖基化反应发生在高尔基体中, 这种作用受到一系列连续、特殊的糖基转移酶的影响。IgA 肾病患者循环中的 IgA1 分子存在 O-糖基的异常, 尤其是一些 IgA1 分子出现铰链区 O-聚糖糖基化缺陷, 这种 IgA1 分子由末端 GalNAc 或者唾液酸化的 GalNAc 组成。众多证据表明 IgA 肾病沉积在肾小球系膜区的主要为多聚 IgA1<sup>[5]</sup>。通过多种方法检测进一步发现患者血清和肾组织洗脱的 IgA1 分子均存在铰链区半乳糖基化缺陷<sup>[6]</sup>。其基本的变化是 IgA1 铰链区 O-位点半乳糖基化降低, 导致 GalNAc 和唾液酸化 GalNAc 在 O-位点暴露频率增加。异常半乳糖基化的 IgA1 分子有自发聚集并且与 IgG 形成抗原抗体复合物的倾向。

## 4 IgA1 的致病方式

异常糖基化的 IgA1 分子则可能通过多种途径导致其沉积于肾小球系膜区并对肾小球造成损伤<sup>[7]</sup>: (1) 糖基化异常的 IgA1 暴露其铰链区抗原决定簇, 机体产生大量的抗 IgA1 抗体而形成免疫复合物(IgA1-IC)。血清 IgG 能特异性和缺少半乳糖的 IgA1 分子结合从而形成 IgA1-IgG-IC; 糖基化异常的 IgA1 易于发生自我聚集而形成非共价结合的多聚体。(2) 异常糖基化的 IgA1 与肾小球系膜区特异性受体的结合力增加, 促进异常的 IgA 最终在系膜区的沉积。(3) 含有 IgA1 分子的免疫复合物与系膜细胞集合触发了系膜细胞的激活与增殖、细胞因子的释放和系膜基质的增生。(4) 系膜 IgA 可通过替代途径, 主要是通过甘露糖结合凝集素(mannose-binding lectin,