

• 综 述 •

高同型半胱氨酸血症和类风湿关节炎的关系

杨旭颖, 高 飞 综述, 刘彦虹[△] 审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院检验科, 黑龙江哈尔滨 150086)

关键词: 同型半胱氨酸; 高同型半胱氨酸血症; 类风湿关节炎**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.05.023**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2016)05-0635-02

同型半胱氨酸(Hcy)是一种含硫非必需氨基酸,同型半胱氨酸代谢酶的活性受损,叶酸、维生素 B₆、B₁₂ 的缺乏等因素使人体内 Hcy 水平升高形成高同型半胱氨酸血症(HHcy)。Hcy 升高可以激活类风湿关节炎(RA)患者的免疫系统,而免疫炎性反应可能导致 HHcy,其可以促进 RA 患者动脉粥样硬化的发生,是动脉粥样硬化的独立危险因素。RA 是一种导致多关节功能障碍的炎症性自身免疫性疾病。近年发现,因心血管疾病(CVD)引起 RA 患者的死亡数占 RA 患者总死亡数的 50%~60%^[1]。有效控制 HHcy,可以控制动脉粥样硬化的发展,降低 RA 患者的病死率。本文主要对 Hcy 的生物学活性,以及 HHcy 与 RA 的关系做一综述。

1 HHcy 简介

Hcy 是甲硫氨酸和半胱氨酸代谢过程中重要的中间产物,其合成和代谢主要发生在肝脏,健康人体血浆内游离 Hcy 很少,仅占 1%,大部分与蛋白质相结合,大约占 70%,游离形式与结合形式统称为总 Hcy。健康人群血浆中 Hcy 浓度为 5~15 μmol/L,当浓度高于正常范围后,称为 HHcy。HHcy 和心血管疾病具有密切的关系。研究发现,Hcy 和血管病变之间呈现剂量依赖关系,是动脉粥样硬化独立的危险因素,Hcy 每升高 3 μmol/L,脑卒中风险升高 19%,缺血性心脏病风险升高 11%^[2],而对 Hcy 的适当控制可以有效地预防心血管疾病的发生^[3]。

2 HHcy 和 RA

2.1 HHcy 可以激活 RA 患者的免疫系统 RA 是一种自身免疫性疾病,Hcy 可作为一种免疫调节分子引起炎症的发生。Nowakowska-Plaza 等^[4]发现 RA 患者 Hcy 水平明显高于健康对照组。临床研究表明,20%~40% RA 患者存在 HHcy,升高的 Hcy 可以作为一种促炎因子和免疫刺激分子参与到 RA 的发病机制中^[5]。在 Hofmann 等^[6]研究的小鼠体内实验中,Hcy 升高时,小鼠体内血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、组织因子的表达升高,对小鼠进行维生素补充,Hcy 水平降低,同时 VCAM-1、组织因子的表达也受到抑制。Desai 等^[7]证实了 Hcy 可以诱导人血管细胞及单核细胞产生的细胞因子,主要包括白细胞介素-8(IL-8)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和细胞因子受体,使其表达升高。Hcy 可以刺激机体产生其他细胞因子和炎性因子,主要包括白细胞介素-1β(IL-1β)^[8]、白细胞介素-6(IL-6)^[9]、C 反应蛋白(CRP)^[10],以及黏附分子^[10],其中包括 P-选择素、E-选择素、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)。Lazzerini 等^[11]证实了在 RA 患者的滑膜细胞中 Hcy 刺激产生白细胞介素-6(IL-6)和 IL-8 是通过核因子-κB(NF-κB)这一途径,

Hcy 升高可以使活性氧(ROS)的产生增加,在还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶的刺激下激活 NF-κB。升高的 Hcy 通过 NF-κB 途径刺激细胞因子的产生,从而激活 RA 患者的免疫系统。临床研究发现,在 166 例 RA 患者中,Hcy 水平与巨噬细胞活化标记物新喋呤的浓度呈正相关($P=0.002$)^[12]。在 33 例 RA 患者中,Hcy 水平和免疫系统活化标志物肿瘤坏死因子-R75(TNF-R75)的浓度呈正相关($P<0.01$),并且新喋呤及 TNF-R75 的浓度在 Hcy 高值组(Hcy>15 μmol/L)和低值组(Hcy≤15 μmol/L)间具有明显差异^[13],说明免疫系统的激活和 HHcy 具有某种联系。在 39 例 RA 患者中,Hcy 水平和可溶性白细胞介素 2 受体 α(IL-2sRα)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)具有明显相关性^[14],也说明 T 淋巴细胞及内皮细胞的活化与 Hcy 水平具有密切的关系。

2.2 免疫炎症发生可导致 RA 患者 HHcy Hcy 可以激活免疫系统促进炎症的发生,在 RA 患者中,免疫系统的激活和炎症又可以促进 Hcy 水平的增高,使其发生 HHcy。Schroeksnadel 等^[15]报道辅助性 T 淋巴细胞 1(Th1)参与 RA 患者的自身免疫反应,在 Th1 细胞免疫应答中,活化的 T 淋巴细胞可以释放大量的干扰素-γ(IFN-γ),IFN-γ 可以刺激 ROS 的产生,引起内皮细胞损伤,由于免疫系统激活和炎症反应发生,抗氧化剂如过氧化氢酶、谷胱甘肽等抑制作用受到影响,导致 ROS 产生增加,使得对氧化作用敏感的维生素 B 族被氧化。除了氧化应激反应,免疫细胞的增殖也可使维生素 B 族的消耗增加,从而使 RA 患者血浆 Hcy 水平升高。Kerekes 等^[16]研究的 52 例 RA 患者中,CRP 与 Hcy 具有明显的相关性($P=0.002$);Lopez-Olivo 等^[17]发现 152 例 RA 患者中,Hcy 高值组(Hcy>15 μmol/L)和低值组(Hcy≤15 μmol/L)CRP 水平比较差异有统计学意义($P=0.04$);Lazzerini 等^[5]研究发现,在使用大剂量糖皮质激素后 RA 患者体内 Hcy 水平下降高达 26%,同时 CRP 的浓度也随之下降,并且这种效应持续 6 个月以上,支持了 RA 患者的炎症状态和 HHcy 的产生具有关联性。

2.3 HHcy 促进 RA 患者动脉粥样硬化的发生 近年来文献报道,由动脉粥样硬化引起的心血管疾病是导致 RA 患者病死率升高的主要原因^[18]。然而 RA 患者合并心血管疾病较为隐匿,临床症状不十分明显,这为早期诊断带来了一定困难。HHcy 可以促进 RA 患者动脉粥样硬化的发生,其致病作用可能主要和炎症活动、血管内皮细胞受损这两个方面有关。在 RA 患者中,炎性因子和类风湿因子可以加快动脉粥样硬化的形成,Hcy 可以促进 IL-6、IL-8 等细胞因子及血管平滑肌细胞产生的 VCAM-1 的增加,也可以诱导外周血单个核细胞中

NF- κ B 的活化,出现核易位。HHcy 诱导 NF- κ B 激活途径可能是 RA 患者发生动脉粥样硬化的始动机制之一。HHcy 也是导致 RA 患者内皮功能损伤的重要因素之一,可对血管内皮细胞产生毒性作用。由一氧化氮(NO)介导的内皮细胞依赖性血管舒张功能随着 Hcy 水平的升高而明显受损,导致内皮功能紊乱,血管内皮细胞的损伤又加速 RA 患者动脉粥样硬化的发生^[19]。

2.4 补充叶酸、维生素 B₁₂ 可治疗 RA 患者的 HHcy 研究报道,在 37 例 RA 患者中 Hcy 不仅和 CRP 等炎症因子及红细胞沉降率(ESR)具有一定的相关性,甲硫氨酸过高引起的 Hcy 水平升高与 RA 患者关节疼痛和肿胀的数量等疾病活动性指标也具有一定关联^[20]。RA 患者血浆 Hcy 水平与叶酸、维生素 B₁₂ 水平呈负相关,这些说明 RA 患者可能在免疫系统的活化中消耗叶酸及维生素 B₁₂。而在 Berglund 等^[21]对 RA 患者的 6 年随访中发现,对 RA 患者进行叶酸补充,可以有效地降低患者 Hcy 水平,并且使用甲氨蝶呤的患者其 Hcy 水平也明显降低。但也有文献报道,使用低剂量的甲氨蝶呤可导致 RA 患者 HHcy 的发生^[22],产生相反结果可能和患者的基因有关。可以通过叶酸和维生素 B₁₂ 的补给来有效控制 RA 患者体内 Hcy 水平。

3 小 结

Hcy 可以激活 RA 患者免疫系统促进炎症的发生,免疫炎症性反应可以促进 RA 患者产生 HHcy。在 RA 患者中,HHcy 可能主要通过炎症、血管内皮细胞功能损伤两方面促进动脉粥样硬化的发生。服用叶酸、维生素 B₁₂ 可有效降低 RA 患者的 Hcy 水平。临床上有效监测 Hcy 可以预防和延缓 RA 患者动脉粥样硬化的发生,提高患者的生活质量。

参 考 文 献

- [1] Sokka T. Long-term outcomes of rheumatoid arthritis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2009, 21(3): 284-290.
- [2] Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke; a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2002, 288(16): 2015-2022.
- [3] Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(1): CD006612.
- [4] Nowakowska-Plaza N, Potaczek DP, Gluszek P, et al. Antibodies to N-homocysteinylated albumin and haemoglobin in patients with rheumatoid arthritis: a potential new marker of disease severity[J]. *Scand J Rheumatol*, 2014, 43(1): 17-21.
- [5] Lazzarini PE, Capocchi PL, Selvi E, et al. Hyperhomocysteinemia, inflammation and autoimmunity[J]. *Autoimmun Rev*, 2007, 6(7): 503-509.
- [6] Hofmann MA, Lalla E, Lu Y, et al. Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model[J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(6): 675-683.
- [7] Desai A, Lankford HA, Warren JS. Homocysteine augments cytokine-induced chemokine expression in human vascular smooth muscle cells; implications for atherogenesis[J]. *Inflammation*, 2001, 25(3): 179-186.
- [8] Su SJ, Huang LW, Pai LS, et al. Homocysteine at pathophysiological concentrations activates human monocyte and induces cytokine

expression and inhibits macrophage migration inhibitory factor expression[J]. *Nutrition*, 2005, 21(10): 994-1002.

- [9] Holven KB, Aukrust P, Retterstol K, et al. Increased levels of C-reactive protein and interleukin-6 in hyperhomocysteinemic subjects[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2006, 66(1): 45-54.
- [10] Mansoor MA, Seljeflot I, Arnesen H, et al. Endothelial cell adhesion molecules in healthy adults during acute hyperhomocysteinemia and mild hypertriglyceridemia[J]. *Clin Biochem*, 2004, 37(5): 408-414.
- [11] Lazzarini PE, Selvi E, Lorenzini S, et al. Homocysteine enhances cytokine production in cultured synoviocytes from rheumatoid arthritis patients[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2006, 24(4): 387-393.
- [12] Rho YH, Solus J, Raggi P, et al. Macrophage activation and coronary atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Care Res*, 2011, 63(4): 535-541.
- [13] Schroeksnadel K, Frick B, Kaser S, et al. Moderate hyperhomocysteinemia and immune activation in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Chim Acta*, 2003, 338(1/2): 157-164.
- [14] Wällberg-Jonsson S, Cvetkovic JT, Sundqvist KG, et al. Activation of the immune system and inflammatory activity in relation to markers of atherothrombotic disease and atherosclerosis in rheumatoid arthritis[J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(5): 875-882.
- [15] Schroeksnadel K, Frick B, Wirleitner B, et al. Moderate hyperhomocysteinemia and immune activation[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2004, 5(1): 107-118.
- [16] Kerekes G, Szekanez Z, Dér H, et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: a multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity[J]. *J Rheumatol*, 2008, 35(3): 398-406.
- [17] Lopez-Olivo MA, Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, et al. Factors associated with hyperhomocysteinemia in Mexican patients with rheumatoid arthritis[J]. *Scand J Rheumatol*, 2006, 35(2): 112-116.
- [18] Ormseth MJ, Lipson A, Alexopoulos N, et al. Association of epicardial adipose tissue with cardiometabolic risk and metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013, 65(9): 1410-1415.
- [19] Ahmed HM, Youssef M, Mosaad YM. Antibodies against oxidized low-density lipoprotein are associated with subclinical atherosclerosis in recent-onset rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2010, 29(11): 1237-1243.
- [20] Chiang EP, Bagley PJ, Selhub J, et al. Abnormal vitamin B(6) status is associated with severity of symptoms in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Am J Med*, 2003, 114(4): 283-287.
- [21] Berglund S, Södergren A, Wällberg Jonsson S, et al. Atherothrombotic events in rheumatoid arthritis are predicted by homocysteine—a six-year follow-up study[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2009, 27(5): 822-825.
- [22] Hoekstra M, Haagsma CJ, Doelman CJ, et al. Intermittent rises in plasma homocysteine in patients with rheumatoid arthritis treated with higher dose methotrexate[J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(1): 141-143.