

- tions[J]. PLoS One, 2017, 12(5):e0177627.
- [20] MAUBON D, DARD C, GARNAUD C, et al. Profile of GenMark's ePlex® blood culture identification fungal pathogen panel[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2018, 18(2): 119-132.
- [21] TZIOLOS N, GIAMARELLOS-BOURBOULIS E J. Contemporary approaches to the rapid molecular diagnosis of sepsis. [J]. Expert Rev Mol Diagn, 2016, 16(11):1201-1207.
- [22] DARK P, BLACKWOOD B, GATES S, et al. Accuracy of LightCycler® SeptiFast for the detection and identification of pathogens in the blood of patients with suspected sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(1):21-33.
- [23] JORDANA-LLUCH E, CAROLAN H E, GIMÉNEZ M, et al. Rapid diagnosis of bloodstream infections with PCR followed by mass spectrometry[J]. PLoS One, 2013, 8(4):e62108.
- [24] VINCENT J L, BREALEY D, LIBERT N, et al. Rapid diagnosis of infection in the critically ill, a multicenter study of molecular detection in bloodstream infections, pneumonia, and sterile site infections[J]. Crit Care Med, 2015, 43(11):2283-2291.
- [25] TASSINARI M, ZANNOLI S, FARABEGOLI P, et al. Rapid diagnosis of bloodstream infections in the critically ill; Evaluation of the broad-range PCR/ESI-MS technology[J]. PLoS One, 2018, 13(5):e0197436.
- [26] DECUYPERE S, MEEHAN C J, VAN PUYVELDE S, et al. Diagnosis of bacterial bloodstream infections: a 16S metagenomics approach[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2016, 10(2):e0004470.
- [27] PARIZE P, MUTH E, RICHAUD C, et al. Untargeted next-generation sequencing-based first-line diagnosis of infection in immunocompromised adults: a multicentre, blinded, prospective study [J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 23(8):574.
- [28] CLANCY C J, NGUYEN M H. T2 magnetic resonance for the diagnosis of bloodstream infections: charting a path forward. [J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(suppl_4):v2-5.
- [29] MYLONAKIS E, CLANCY C J, OSTROSKY-ZEICHNER L, et al. T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial [J]. Clin Infect Dis, 2015, 60(6):892-899.

(收稿日期:2018-10-26 修回日期:2019-01-20)

• 综 述 •

同型半胱氨酸在冠心病发病机制中的研究进展*

易帆¹, 曾召琼¹, 李萍², 宁兴旺²综述, 谢小兵^{2△}审校

(1. 湖南中医药大学, 湖南长沙 410208; 2. 湖南中医药大学第一附属医院医学检验与病理中心, 湖南长沙 410007)

摘要:同型半胱氨酸(Hcy)作为冠心病(CHD)的独立危险因素, 已经得到了广泛的临床重视。Hcy在CHD中的相关研究不断在进展, 但是Hcy引起CHD的发病机制还有待进一步研究。本文就当前Hcy在CHD发病机制中的研究进展做一综述, 旨在探讨Hcy在CHD发病过程中的作用以及相关影响。

关键词:同型半胱氨酸; 冠心病; 发病机制

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.11.020

文章编号:1673-4130(2019)11-1365-04

中图法分类号:R541.4

文献标识码:A

Research progress of homocysteine in the pathogenesis of coronary heart disease*

YI Fan¹, ZENG Zhaoqiong¹, LI Ping², NING Xingwang², XIE Xiaobing^{2△}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Center for Medical Test and Pathology, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

Abstract: Homocysteine (Hcy), as an independent risk factor for coronary heart disease (CHD), has received extensive clinical attention. The related research on Hcy in CHD is progressing, but the pathogenesis of CHD caused by Hcy remains to be further studied. This article reviews the current research progress of Hcy in the pathogenesis of CHD, and aims to explore the role of Hcy in the pathogenesis of CHD and its related effects.

* 基金项目: 国家高技术研究发展计划(863计划)子课题(2011AA02A111)。

△ 通信作者, E-mail: xxiaobing888@163.com。

本文引用格式: 易帆, 曾召琼, 李萍, 等. 同型半胱氨酸在冠心病发病机制中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(12):1365-1368.

Key words: shomocysteine; coronary heart disease; pathogenesis

近年来,随着人们的物质生活水平不断提高,冠心病(CHD)已经成为了威胁我国人民生命健康的重要疾病之一。目前,在我国 CHD 发病率和病死率逐年上升,发病人群也越来越年轻化,由 CHD 引起的死亡人口居疾病引起的死亡人口中的第 2 位^[1]。同型半胱氨酸(Hcy)是一种含硫氨基酸,为蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中产生的重要中间产物。高血脂、高血压、吸烟等作为 CHD 的传统致病因素,已广泛被人们所认知。当前,Hcy 作为 CHD 的新型独立危险因子也引起了人们的关注,血清 Hcy 水平检测对 CHD 的诊断、治疗有着重要的意义^[2],但 Hcy 引起 CHD 的发病机制还有待进一步完善。本文就 Hcy 在冠心病发病机制中的作用以及相关影响进行综述。

1 引起血管内皮细胞损伤和凋亡

血管系统的正常功能需要血管内皮细胞的调节和维持。血管内皮细胞是血管内表面的单层扁平细胞,它不仅分泌多种血管活性物质,而且还能保护血管平滑肌。CHD 患者动脉粥样硬化伴内皮功能障碍的严重程度在稳定型心绞痛(SAP)至不稳定型心绞痛(UAP)和急性心肌梗死(AMI)的病理过程中不断变化和逐渐增加^[3]。LIU 等^[4]研究发现高同型半胱氨酸血症(HHcy)与 CHD 的严重程度独立相关,HHcy 的患病率从非冠心病对照组的 5.0%显著增加至 SAP 组的 66.0%,UAP 组为 81.9%,AMI 组为 93.15%,说明血清 Hcy 可反映冠心病的严重程度。在 CHD 的形成过程中,血管内皮细胞的损伤具有始动作用。Hcy 通过其本身的血管毒性作用,使血管内皮细胞受损。当 Hcy 氧化时,能产生自由基和过氧化氢,HHcy 使氧自由基的清除速度减缓,增强过氧化物积聚,而过氧化物对内皮细胞有毒性作用。并且高水平 Hcy 可以抑制一氧化氮合成酶的作用,抑制一氧化氮合成及其活性,使血管内皮受损,从而损伤血管内皮细胞^[5]。研究表明 Hcy 硫内酯可上调血管内皮细胞中内质网应激标记蛋白 Bip 和 Chop 的表达,并且通过内质网应激诱导血管细胞黏附因子 1 及细胞间黏附因子 1 的 mRNA 表达,从而损伤血管内皮功能,使内皮功能产生紊乱^[6]。WU 等^[7]发现高 Hcy 水平通过破坏内质网氧化还原体内平衡,导致血管内皮功能障碍。

在 Hcy 引起血管内皮细胞损伤和凋亡的过程中,高 Hcy 水平也能减弱细胞内线粒体的作用,促进血管内皮细胞的损伤^[8]。ZHANG 等^[9]发现高 Hcy 水平会引起线粒体功能失衡促进细胞凋亡并促成人脐静脉内皮细胞内质网应激的激活,该应激系统的过度激活会促成 Hcy 诱导人脐静脉内皮细胞凋亡。并且 YANG 等^[10]发现 Hcy 通过抑制线粒体活性损害血管内皮细胞,同时 Hcy 抑制细胞色素 c 氧化酶(COX)活

性,使 COX 17 的表达下调,提高细胞内活性氧水平并增强内皮细胞的凋亡,并且可以通过叶酸来恢复。微小 RNA(miRNA)与高 Hcy 水平诱导的内皮细胞凋亡也密切相关。LI 等^[11]研究发现 miRNA-30b 通过上调 Caspase 3 的表达,参与高水平 Hcy 诱导人冠状动脉内皮细胞凋亡这一过程,而且 miRNA-30b 的过度表达可以通过下调 Caspase-3 的表达来缓解高浓度 Hcy 诱导的人冠状动脉内皮细胞凋亡。

2 促进血小板聚集

血小板聚集是血栓形成过程的关键因素。Hcy 促进血小板聚集的机制有以下几种:(1)Hcy 通过阻碍血小板合成一氧化氮,增强血小板活性和聚集^[12];(2)Hcy 可以增强凝血因子 V、X 活性,提高血小板黏附性及聚集性,减弱抗凝和纤溶系统功能的作用,易于形成血栓^[13];(3)Hcy 通过产生具有强氧化作用的物质,增强血小板释放 Ca^{2+} ,最终导致血小板聚集,引发血栓;(4)引起花生四烯酸动员,并且在 TX 合成酶作用下生成极不稳定的 TXA₂,而 TXA₂ 是腺苷酸环化酶的重要抑制剂,能促进血小板聚集,还能收缩血管^[14]。综上所述,Hcy 促进血小板聚集、提高血小板活性是多种机制相互作用的结果,以致血栓形成,促进 CHD 的发生和发展。

3 诱导血管平滑肌细胞(VSMC)增殖

VSMC 增殖会减弱血管平滑肌弹性,增厚血管壁,导致血管狭窄,从而聚集凝血因子和血小板,形成血栓,促使动脉冠状硬化。高水平 Hcy 可以上调血小板衍生生长因子(PDGF)的表达,使 PDGF 的促有丝分裂作用加强,增强 PDGF 刺激 VSMC 增殖的作用^[15]。miRNA 为表观遗传学的组成部分,也参与着 Hcy 诱导 VSMC 增殖的过程。例如在 VSMC 由分化表型向增殖表型转化过程中 miRNA-143 发挥着重要的作用。杨晓玲等^[16]研究发现血清 Hcy 水平升高引起 VSMC 活性增强,当细胞转染 miRNA-143 的抑制物后,则可以增强细胞增殖活性。此外,MA 等^[17]发现 Hcy 影响动脉粥样硬化相关基因的甲基化和介导细胞增殖的全局甲基化状态,这可能是用 Hcy 诱导 VSMC 增殖的特征。这也为 Hcy 诱导 VSMC 增殖提供了证据,并且可为 Hcy 诱导动脉粥样硬化提供一个新的视角。

4 影响脂质代谢

脂质代谢异常是引起动脉粥样硬化的重要因素之一,高 Hcy 水平、血脂异常和动脉粥样硬化三者之间存在着密切联系。研究发现 Hcy 与低密度脂蛋白(LDL)^[18]、高密度脂蛋白(HDL)^[19]之间存在着相互作用的关系。Hcy 水平升高会造成血脂代谢异常,使 LDL 氧化,促进氧化型低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)形成,致使机体 LDL-C 水平升高,刺激生成泡沫细

胞,促进氧化型 LDL-C 在泡沫细胞中堆积^[20],同时会大量消耗 HDL,从而抑制其逆向转运胆固醇至肝脏进行代谢处理的能力^[21],造成动脉血管堵塞,导致 CHD 的发生和发展。这可能是高 Hcy 水平引起脂质代谢异常而促进 CHD 发病的重要机制。HDL 具有预防动脉粥样硬化的作用,有助于血管内壁脂质沉积减少。张秦凤等^[22]研究发现 Hcy 可能通过降低对氧磷酶水平减弱 HDL 的抗氧化功能,从而促进 CHD 的发生和发展。

5 影响机体甲基化

Hcy 来源于甲硫氨酸,具有合成 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)、转化 Hcy 和 S-腺苷高半胱氨酸(SAH)的作用。SAH 作为 Hcy 的前体物质,在 SAH 水解酶作用下转化成 Hcy,该反应是可逆的,Hcy 水平升高可增强 SAH 合成反应,导致其增高。李莉等^[23]研究发现冠心病患者的血浆 Hcy 水平和 SAH 水平均显著增高,相关性分析表明 Hcy 与 SAH 呈正相关。SAM 是唯一的一个碳单位甲基供体,用于超过 100 种不同的甲基转移反应,包括 DNA 和 RNA 甲基化。研究发现,在 Hcy 引起动脉粥样硬化基因组 DNA 甲基化中,SAM 和 SAH 发挥着重要作用,可作为一个血管动脉粥样硬化的生物学诊断指标^[24]。

DNA 甲基化是在 DNA 甲基转移酶的作用下,以 SAM 为甲基供体,在胞嘧啶的第五位碳原子上将活化的甲基引入,在 DNA 碱基序列不变的基础上使 DNA 修饰发生变化,从而调控基因的表达。研究表明 HHcy 能引起 DNA 甲基化修饰而促进动脉粥样硬化形成^[25]。血清中高水平 Hcy 会使机体甲基化减弱,使 DNA 损伤,减弱细胞的发育及分化,并且降低体内的转甲基化反应,这可能是 Hcy 通过影响机体甲基化引起 CHD 发病的关键因素。YANG 等^[26]研究发现 Hcy 诱导的动脉粥样硬化与血管中诱导的低甲基化状态密切相关,并且该过程部分由 LOX-1 DNA 甲基化介导。而 Hcy 引起 VSMC 增殖,也可能是动脉粥样硬化相关基因的甲基化和介导细胞增殖的全局甲基化状态所引起的^[17],这也是 Hcy 引起甲基化参与动脉粥样硬化形成的机制之一。

6 激活炎症细胞因子

动脉粥样硬化是由多种炎症细胞因子共同导致的慢性炎症病变,“炎症反应学说”是动脉粥样硬化病变的主要学说之一^[27]。高水平 Hcy 可以促进氧化型 LDL-C 形成,引起 VSMC 增殖和钙化,激活单核巨噬细胞、中性粒细胞和内皮细胞等炎症细胞,使白细胞介素(IL)-6 的表达上调,促进炎症因子释放,推进动脉粥样硬化;还可以通过激活核因子 B(NF- κ B)使单核细胞趋化蛋白及炎症细胞的 IL-8 表达上调,参与动脉粥样硬化进程中的炎症反应,推进动脉粥样硬化进程。研究表明 Hcy 通过诱导 miRNA-33 激活 NF- κ B 途径上调肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 IL-6 的表达,增

加炎症反应,促进动脉粥样硬化^[28]。并且 WANG 等^[29]通过研究发现高水平 Hcy 可以激活巨噬细胞中活性氧依赖性通路中的 NLRP3 炎性体,导致炎症和动脉粥样硬化加重。因此,Hcy 可以激活多种炎症因子,引起动脉粥样硬化。

7 总 结

综上所述,Hcy 已经成为引起 CHD 的一个新型独立危险因素,血清 Hcy 水平与 CHD 的病变程度显著相关。Hcy 引起 CHD 的发生和发展存在多种机制,主要包括:促进血管内皮细胞损伤和凋亡、促进血小板聚集、促进 VSMC 增殖、引起脂质代谢异常、激活炎症因子和降低机体甲基化等多种机制,彼此之间相互联系、相互作用,进而引起和促进 CHD 的发生和发展。目前 Hcy 引起和促进 CHD 发病的具体机制还存在许多问题,下一步研究仍然是 Hcy 与冠心病发病机制的深层次探讨,例如:Hcy 如何通过影响 DNA 甲基化参与冠心病的发病过程;DNA 甲基化在冠心病的发病过程中发挥怎样的作用;基因多态性是如何通过影响 Hcy 参与冠心病发病过程等等。随着研究的不断深入和医学技术的不断提高,Hcy 的检测对于冠心病诊断、治疗和预后评估的指导作用和临床意义将会越来越重要,将会更好地应用于冠心病的防治,对提高人们的健康水平有着重要意义。

参考文献

- [1] 刘玉薇,万楠.血清同型半胱氨酸水平与冠心病相关性研究[J].国际检验医学杂志,2018,39(19):2373-2375.
- [2] 张贞,宁兴旺,匡敏,等.冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血浆同型半胱氨酸水平检测研究的进展[J].中华检验医学杂志,2016,39(9):726-728.
- [3] MATSUZAWA Y, LERMAN A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment[J]. Coron Artery Dis, 2014, 25(8): 713-714.
- [4] LIU C, YANG Y, PENG D, et al. Hyperhomocysteinemia as a metabolic disorder parameter is independently associated with the severity of coronary heart disease[J]. Saudi Med J, 2015, 36(7): 839-846.
- [5] QIN X, QIN L, LUO J, et al. Correlation analysis between 25-hydroxyvitamin D3, vitamin B12 and vitamin C and endothelial function of patients with CHD[J]. Exp ther med, 2019, 17(1): 418-422.
- [6] YANG F, QI X, GAO Z, et al. Homocysteine injures vascular endothelial cells by inhibiting mitochondrial activity. [J]. Exp Ther Med, 2016, 12(4): 2247-2252.
- [7] WU X, ZHANG L, MIAO Y, et al. Homocysteine causes vascular endothelial dysfunction by disrupting endoplasmic reticulum redox homeostasis[J]. Redox Biol, 2019, 20(3): 46-59.
- [8] 黄宁江,黄海,姜卓,等.同型半胱氨酸硫内酯-内质网应激途径促进 HUVECs 黏附[J].基础医学与临床,2018,38(9):1274-1279.

- [9] ZHANG Z, WEI C, ZHOU Y, et al. Homocysteine Induces Apoptosis of Human Umbilical Vein Endothelial Cells via Mitochondrial Dysfunction and Endoplasmic Reticulum Stress[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017(1):5736506.
- [10] YANG F, QI X, GAO Z, et al. Homocysteine injures vascular endothelial cells by inhibiting mitochondrial activity. [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(4):2247-2252.
- [11] LI F, CHEN Q, SONG X, et al. MiR-30b Is Involved in the Homocysteine-Induced Apoptosis in Human Coronary Artery Endothelial Cells by Regulating the Expression of Caspase 3. [J]. *Inter J Mol Sci*, 2015, 16(8):17682.
- [12] MA Y, PENG D, LIU C, et al. Serum high concentrations of homocysteine and low levels of folic acid and vitamin B12, are significantly correlated with the categories of coronary artery diseases[J]. *Bmc Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1):37.
- [13] 李莹, 羊梅, 刘敦芳, 等. 血清尿酸和同型半胱氨酸与冠心病严重程度的相关性分析[J]. *临床合理用药杂志*. 2017. 10(36): 13-14.
- [14] DAVÍ G, DI M G, COPPOLA A, et al. Oxidative stress and platelet activation in homozygous homocystinuria. [J]. *Circulation*, 2001, 104(10):1124.
- [15] HAN X B, ZHANG H P, CAO C J, et al. Aberrant DNA methylation of the PDGF gene in homocysteine mediated VSMC proliferation and its underlying mechanism [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(2):947.
- [16] 杨晓玲, 郭凤英, 马胜超, 等. miRNA-143 在同型半胱氨酸致血管平滑肌细胞增殖中作用的研究[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(8):1097-1101.
- [17] MA S C, CAO J C, ZHANG H P, et al. Aberrant promoter methylation of multiple genes in VSMC proliferation induced by Hcy[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5):7775-7783.
- [18] CHERNYAVSKIY I, VEERANKI S, SEN U, et al. Atherogenesis: hyperhomocysteinemia interactions with LDL, macrophage function, paraoxonase 1, and exercise [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 1363(1):138-154.
- [19] MOMIN M, JIA J, FAN F, et al. Relationship between plasma homocysteine level and lipid profiles in a community-based Chinese population [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1):54.
- [20] 郭伟, 马胜超, 张辉, 等. 脂肪酸结合蛋白 4 在 Hcy 致泡沫细胞胆固醇聚积中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(8):757-762.
- [21] SCHAFFER A, VERDOIA M, CASSETTI E, et al. Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study[J]. *Thromb res*, 2014, 134(2):288-293.
- [22] 张秦凤, 秦卫伟, 李虹, 等. 冠心病患者中 HCY 与 HDL 对氧磷酶抗氧化功能的相关性研究[J/CD]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2018, 6(2):98-100.
- [23] 李莉, 高胜利, 翟晓娟, 等. 冠心病患者 Hcy 和 SAH 与外周血淋巴细胞基因组甲基化相关性研究[J]. *临床医药实践*, 2017, 26(12):899-903
- [24] 张辉, 郭伟, 高婷婷, 等. 血清 SAM/SAH 在 Hcy 引起动脉粥样硬化基因组 DNA 甲基化中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(2):129-133.
- [25] ZHOU S, ZHANG Z, XU G. Notable epigenetic role of hyperhomocysteinemia in atherogenesis[J]. *Lipids Health Dis*, 2014, 13(1):1-8.
- [26] YANG X L, TIAN J, LIANG Y, et al. Homocysteine induces blood vessel global hypomethylation mediated by LOX-1[J]. *Gen Mol Res Gmr*, 2014, 13(2):3787.
- [27] WEI G, LIU H, JIE Y, et al. Exosomes derived from mature dendritic cells increase endothelial inflammation and atherosclerosis via membrane TNF- α mediated NF- κ B pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(12):2318-2327.
- [28] 代佩, 高奋, 高宏伟, 等. 同型半胱氨酸通过诱导 miR-33 激活 NF- κ B 途径上调 RAW264.7 源性泡沫细胞 TNF- α 、IL-6 的表达[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 25(12):1239-1244.
- [29] WANG R, WANG Y, MU N, et al. Activation of NLRP3 inflammasomes contributes to hyperhomocysteinemia-aggravated inflammation and atherosclerosis in apoE-deficient mice[J]. *Lab Inv*, 2017, 97(8):922-934.

(收稿日期:2018-11-26 修回日期:2019-03-12)

• 综 述 •

自身抗体检测现状及展望*

武永康¹, 张乃丹²综述, 翟建昭¹审校

(1. 四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041; 2. 德阳市人民医院检验科, 四川德阳 618000)

摘 要:自身抗体对于自身免疫性疾病的诊断、鉴别诊断、疗效观察及预后判断具有重要意义。近年来, 随着抗体筛选新技术的应用, 更多种类的自身抗体被发现, 其应用范围除自身免疫性疾病外, 已扩展至神经系统疾病、肿瘤、消化、生殖及移植等领域。目前, 自身抗体检测仍存在试剂参比溯源、检测过程一致性、结果同质互

* 基金项目:四川省应用基础研究计划项目(2016JY0035);四川省卫生和计划生育委员会科研课题(16PJ326)。

本文引用格式:武永康, 张乃丹, 翟建昭. 自身抗体检测现状及展望[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(11):1368-1373.