

• 综 述 •

高同型半胱氨酸血症与炎症反应疾病研究进展*

殷 玲 综述,肖炜明[△]审校
(扬州大学附属医院消化内科,江苏扬州 225000)

摘 要:同型半胱氨酸(Hcy)是一种非必需的 α -氨基酸,多年来研究发现,Hcy 与多种疾病存在内在联系,不仅是公认的心脑血管疾病的独立危险因素,还影响多系统疾病的发生发展。其对多系统多器官造成影响的本质是各种介质的炎性反应,高同型半胱氨酸血症通过上调促炎因子表达,增加氧化应激,促进血管、组织形态重构,导致内皮细胞功能障碍,从而影响各种系统的功能。本文拟通过对高同型半胱氨酸血症与炎症反应疾病相关性的综述,进一步系统地认识高同型半胱氨酸血症。

关键词:同型半胱氨酸; 炎症反应疾病; 高同型半胱氨酸血症; 心脑血管
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.02.025 **中图法分类号:**R589.3
文章编号:1673-4130(2020)02-0228-05 **文献标识码:**A

Research progress of hyperhomocysteinemia and inflammatory reaction diseases*
YIN Ling, XIAO Weiming[△]
(Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Yangzhou University,
Yangzhou, Jiangsu 225000, China)

Abstract: Homocysteine (Hcy) is a kind of nonessential α -amino acid. Over the years, studies have found that Hcy has an internal relationship with a variety of diseases. It is not only recognized as an independent risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases, but also affects the occurrence and development of multi system diseases. The essence of its effect on multi system and multi organ is inflammatory response of various media. Hyperhomocysteinemia can increase oxidative stress, promote the reconstruction of blood vessel and tissue morphology by up regulating the expression of pro-inflammatory factors, leading to endothelial cell dysfunction, thus affecting the function of various systems. In this paper, we will review the correlation between hyperhomocysteinemia and inflammatory response diseases, and further understand the hyperhomocysteinemia.

Key words: homocysteine; inflammatory reaction disease; hyperhomocysteinemia; cardio cerebrovascular

同型半胱氨酸(Hcy)是蛋氨酸代谢为胱氨酸过程中产生的一种含硫氨基酸, Hcy 水平 $>15\text{ }\mu\text{mol/L}$ 可定义为高同型半胱氨酸血症。近年来发现高同型半胱氨酸血症与多种炎症反应疾病密切相关,现对高同型半胱氨酸血症在不同炎症反应疾病中的作用及机制制作一综述。

1 高同型半胱氨酸血症和全身性血管炎症

高同型半胱氨酸血症影响冠状动脉和外周动脉,甚至静脉血管疾病,导致血管舒缩功能障碍和血栓形成,因此,发病率和病死率增加。其主要机制有以下 2 个方面:(1)一氧化氮通路功能障碍导致动脉或小动脉的舒张功能减弱;(2)血管和血小板的血栓素 A2(TXA2)增加。以上均导致还原型辅酶 II(NADPH)

氧化应激增加,最终导致炎症过程,表现为炎症因子表达增加,基因表达的改变及血管的形态学重构,促进大动脉粥样硬化,微血管运动功能障碍,高血压和血栓形成^[1]。

1.1 动脉粥样硬化 高同型半胱氨酸血症是动脉粥样硬化的独立危险因素。高同型半胱氨酸血症刺激平滑肌细胞生长,降低内皮细胞生长,使内皮细胞松弛,降低高密度脂蛋白的合成^[2]。炎症反应是动脉粥样硬化早期的特征性表现,包括炎症因子[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-11、IL-6]的释放和血管细胞黏附分子 1(CAM1)及化学因子[单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)、巨噬细胞炎性蛋白-1 α]的表达^[3]。促炎物质的增加导致氧化应激上调,加速了脂

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81873866)。
[△] 通信作者, E-mail: wmxiao@yzu.edu.cn。
本文引用格式:殷玲,肖炜明. 高同型半胱氨酸血症与炎症反应疾病研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(2): 228-232.

质沉积和血小板聚集从而导致动脉粥样硬化。Nod 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎性小体在高同型半胱氨酸血症的载脂蛋白 E (ApoE) (—) 小鼠的动脉粥样硬化中有着重要作用。实验表明, 相比于对照组, 高同型半胱氨酸血症小鼠的炎症因子表达增加, 慢病毒沉默 NLRP3 后, 显著抑制小鼠血清中炎症因子的表达, 改善动脉粥样硬化。活性氧在 NLRP3 激活中具有关键作用, 抗氧化剂 N-乙酰-L-半胱氨酸抑制 NLRP3 炎症细胞活化和改善高同型半胱氨酸血症引起动脉粥样硬化^[4]。

1.2 腹主动脉瘤 腹主动脉瘤, 即永久性腹主动脉扩张, 好发于 65 岁以上的男性 (8%), 腹主动脉瘤具有强烈的氧化应激、炎性反应、基质降解和平滑肌细胞凋亡作用。在小鼠腹主动脉瘤中, 高同型半胱氨酸血症增加外膜的巨噬细胞诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 的表达, 加重血管外膜巨噬细胞炎性激活, 从而促进成纤维细胞转化为肌纤维母细胞, 线粒体活性氧参与了 Hcy 诱导巨噬细胞炎性体的活化。阻滞巨噬细胞炎性体改善 Hcy 诱导的腹主动脉瘤的严重程度。叶酸也可以逆转高同型半胱氨酸血症导致的腹主动脉瘤^[5]。

1.3 高血压 一项试验组是父母有高血压病史的儿童, 对照组是父母血压正常的儿童的研究显示, 虽然 2 组平均收缩压和舒张压均在正常范围内, 但是试验组的血压和 Hcy 水平均明显高于对照组^[6]。由此可以发现, 高血压和高同型半胱氨酸血症的关系是密不可分的。临床实践中, H 型高血压指的是原发性高血压与高同型半胱氨酸血症并存。一项纳入 2 258 例高血压患者的病例对照研究表明, H 型高血压患者的收缩压明显高于对照组, 进一步研究发现, 血糖越高, 收缩压、舒张压越高, 发生卒中的风险越高, 因此, 合并高同型半胱氨酸血症的高血压患者发生卒中的风险越高^[7]。同样, 一项纳入 6 529 例样本量的横断面研究显示, H 型高血压患病率为 45.1%^[8]。相关文献报道, 高同型半胱氨酸血症引起高血压主要是通过 Toll 样受体 4 (TLR-4) 介导的血管炎性反应, TLR-4 是一种细胞膜蛋白, 广泛表达于所有类型的血管细胞。高同型半胱氨酸血症通过促进 TLR-4 驱动上调炎症细胞因子 (IL-1 β 、IL-6、TNF- α) 的表达和诱导线粒体功能障碍, 使线粒体过度分裂和凋亡, Hcy 氧化过程中产生强氧化物质, 损伤细胞功能, 降低动脉弹性, 从而使动脉壁结构和功能发生变化, 随后出现高血压。另外, Hcy 促进内膜中层平滑肌细胞增殖分化, 导致顺应性下降。Hcy 还可导致血中内皮素、一氧化氮水平失衡, 血管平滑肌细胞内钙离子水平升高, 导致血管收缩, 血压升高^[9]。

1.4 静脉溃疡 一项关于慢性静脉浅溃疡患者的研究显示, 其中高同型半胱氨酸血症的患病率为 62.06%, 试验组为患有高同型半胱氨酸血症的患者,

接受基础治疗及叶酸治疗, 对照组为无高同型半胱氨酸血症的患者, 只接受基础治疗, 随访 2~7 年, 叶酸治疗后, Hcy 血浆水平明显下降, 试验组的慢性浅溃疡治疗疗效也明显优于对照组^[10]。这项研究表明, 高同型半胱氨酸血症和慢性静脉浅溃疡之间存在密切的相关性。其主要机制一方面可能是由于高同型半胱氨酸血症上调促炎因子和氧化应激表达导致内皮功能紊乱; 另一方面, 赖氨酰氧化酶是参与细胞外基质成熟的酶, 高同型半胱氨酸血症可引起赖氨酰氧化酶的下调, 干扰细胞外基质的合成。此外, 高同型半胱氨酸血症对血管平滑肌也有额外的作用, 因为它可能增加金属蛋白酶的分泌, 这可能引起细胞外基质的降解和重塑。

1.5 血栓形成 研究表明, 静脉血栓形成患者的高同型半胱氨酸血症阳性率明显高于对照组, 证明高同型半胱氨酸血症是导致血栓形成的重要原因之一^[11]。静脉血栓栓塞可能是高同型半胱氨酸血症的第一个征兆。患有同型半胱氨酸尿症的儿童表现出早期动脉粥样硬化和动静脉血栓栓塞。高同型半胱氨酸血症导致血小板聚集和凝血增加, 这不仅是由于内皮功能障碍, 而且是血小板功能和肝功能的改变 (纤维蛋白溶解减少), 进一步导致血管功能障碍和促进动脉粥样硬化血栓形成事件^[1]。另外有文献报道, 同型半胱氨酸硫代内酯对纤维蛋白原的改变增加了对纤维蛋白溶解的抵抗, 导致血栓形成^[12]。高同型半胱氨酸血症与血栓形成风险增加、微血管血栓形成和毛细血管周围纤维蛋白袖形成密切相关。在小鼠实验研究中, Hcy 阻断膜联蛋白 A2 复合物 (一种纤维蛋白溶解剂), 阻断血管周围纤维蛋白溶解, 导致内皮细胞诱导的微血管功能障碍^[10]。但是, 也有实验表明, Hcy 水平降低并没有减少患者继发性血管事件的风险。尽管 Tg1278T Cbs (—/—) 的高同型半胱氨酸血症小鼠的血小板计数显著增加, 但是, 单独的胱硫醚 β -合成酶缺乏导致的高同型半胱氨酸血症并不增加小鼠对动脉及静脉血栓的易感性^[13]。

1.6 高同型半胱氨酸血症对糖尿病患者心血管的影响 糖尿病患者血浆 Hcy 水平与心血管死亡率呈正相关^[14]。研究发现, 高同型半胱氨酸血症可增加 STZ (糖尿病小鼠模型) 小鼠血糖, 这种效应一方面可能是由于肾功能受损减缓了葡萄糖进入尿液的排出, 从而增加了血糖水平; 另一方面, 高同型半胱氨酸血症加速高血糖诱导的动脉粥样硬化和病变区域的单核细胞和巨噬细胞的累积。高同型半胱氨酸血症和高糖在骨髓、外周血和脾脏中协同提高炎症单核细胞亚群, 并且增加血浆 MCP-1 水平, MCP-1 是调节单核细胞和巨噬细胞对炎症反应的迁移和浸润关键的趋化因子之一, 可以激活 IL-18 并从炎性体中释放出来。在体外, 脂多糖刺激后产生更高水平的促炎细胞因子 TNF- α 和超氧阴离子。Hcy 水平降低具有逆转高糖

诱导的动脉粥样硬化的趋势^[15]。

高血糖和高同型半胱氨酸血症均可导致糖尿病性心肌病,糖尿病患者血浆 Hcy 与左心室肥厚呈正相关,在糖尿病中,高同型半胱氨酸血症拮抗过氧化物酶增殖物激活受体 γ (PPAR γ)并诱导产生氧自由基,从而上调基质金属蛋白酶 9(MMP-9)表达并抑制金属蛋白酶组织抑制剂 4(TIMP-4)表达,引起基质重塑,内皮细胞和心肌细胞解偶联和纤维化,从而损伤舒张功能。PPAR γ 激动剂和 tempol(抗氧化剂)可减轻氧化应激,改善糖尿病患者的舒张功能障碍^[16]。

2 高同型半胱氨酸血症与肾小球硬化及肾功能损伤

炎性体是一种多蛋白复合物,被认为是炎症的细胞内机制,由 NLRP3、凋亡相关的斑点样蛋白(ASC)和半胱天冬酶(Caspase)1 或 5 组成,其功能是开启炎症过程。其中,NLRP3 炎性体是哺乳动物中最广泛表达的一种。一项以 NLRP3 基因缺陷的小鼠为基础的研究表明,NLRP3 基因缺失消除了高同型半胱氨酸血症诱导的炎症小体形成,避免了肾小球和足细胞损伤^[17]。ZHANG 等^[18]发现无叶酸饮食诱导的高同型半胱氨酸血症小鼠有着严重的清蛋白尿,且以时间依赖性方式增加 NLRP3 与 ASC 和 Caspase1 的聚集(正常在肾小球中低表达),当沉默 ASC 基因及抑制 Caspase1 时,Caspase1 和 IL-1 β 的活性显著减少,小鼠的清蛋白尿也显著改善。其机制主要是高同型半胱氨酸血症诱导足细胞损伤和细胞外基质积聚并抑制其在肾小球中降解,最终导致肾小球硬化和肾功能丧失。

炎性体激活主要包括溶酶体破裂、离子通道门控、活性氧激活几种机制。通过增加活性氧激活 NLRP3 炎性体,是被广泛接受并且被认为最合理的机制,表明炎性体是细胞氧化应激变化的传感器。多项研究得出结论,高同型半胱氨酸血症病理链反应的最初步骤之一是活性氧水平的增加^[19-20],O₂ 的潜在血管来源包括黄嘌呤氧化酶、环加氧酶、iNOS 和 NADPH 氧化酶,其相对重要性可在血管床和疾病状况之间变化。ABAIS 等^[21]研究发现,足细胞内炎性体的活性氧活化可能是高同型半胱氨酸血症期间肾小球损伤的早期启动机制。内源性产生的 O₂ 和 H₂O₂ 导致小鼠肾小球中 NLRP3 炎症小体的形成和激活,从而导致肾小球损伤和硬化。ABAIS 等^[22]进一步研究发现,硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)与 NLRP3 的结合是高同型半胱氨酸血症诱导 NLRP3 炎症形成和激活及随后肾小球损伤的关键信号机制。通过抑制 NADPH 氧化酶,抑制了高同型半胱氨酸血症诱导的 NLRP3 炎性体激活,导致足细胞损伤和肾小球硬化^[23]。

3 高同型半胱氨酸血症与自身免疫疾病

3.1 骨关节炎 众所周知,线粒体消耗大部分细胞氧并产生活性氧,线粒体功能障碍后超氧化物歧化酶

2 的下调和活性氧的上调导致了骨关节炎的发生,Hcy 可诱导线粒体功能障碍并干扰骨代谢,沉默信息调节因子 1(SIRT1)和腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)是调节线粒体生物发生的 2 个关键传感器,已被公认为治疗骨关节炎的治疗靶点。高同型半胱氨酸血症通过抑制 SIRT1,诱导 AMPK、PGC-1 α 磷酸化,上调核因子 κ B,下调 PPAR- γ 的表达,从而使人 MMP-13、环氧化酶 2、IL-8 表达升高诱导氧化应激,导致软骨细胞凋亡^[24]。

3.2 系统性红斑狼疮 Hcy 能激活免疫系统并诱导促炎因子的表达,诱导人血管细胞和单核细胞趋化因子和趋化因子受体表达,包括 IL-10 β 、IL-6、IL-8、IL-12、IL-18、IL-1 受体拮抗剂,C 反应蛋白、黏附分子和 MMPs。有研究表明,系统性红斑狼疮患者血清 Hcy 水平高于对照组,并且患者系统性红斑狼疮的严重程度与血清 Hcy 呈正相关^[25]。

4 高同型半胱氨酸血症与消化系统疾病

4.1 肠道炎症 克罗恩病是一种多因素疾病,其特征是慢性炎症可发生在胃肠道的任何部分,由过度的细胞外基质沉积引起的肠纤维化是克罗恩病常见但严重的并发症。Hcy 可以促进三硝基苯磺酸(TNBS)/乙醇诱导的大鼠的结肠炎肠纤维化,其机制可能与其增加炎症损伤,促进促纤维化细胞因子表达和影响的 MMPs/TIMPs 平衡有关。在病理条件下,由于 TIMP 表达增加导致细胞外基质沉积增加,致使肠纤维化。实验发现,同时予以 Hcy 和 TNBS 诱导结肠炎的大鼠血清中生长转化因子 1 β (最有效的促纤维化细胞因子)、CTGF(刺激结缔组织沉积并增加促炎因子的表达)、MMP-2、MMP-9 水平显著增加^[26]。

实验表明,高同型半胱氨酸血症通过 p38/cpl2/cox2/page2 信号通路刺激 IL-17 表达加重右旋糖酐硫酸钠(DSS)诱导的结肠炎。同时采用 Hcy 和 DSS 诱导的大鼠骨髓过氧化物酶(MPO)、高同型半胱氨酸血症的血浆水平、IL-17 的 mRNA 和蛋白水平显著增加。补充叶酸下调 Hcy 诱导的 IL-17 和 ROR γ T 表达,可改善大鼠中 Hcy 加重的结肠炎^[27]。另外有实验指出,高同型半胱氨酸血症导致硫化氢(抗炎和细胞保护介质)合成受损,可能是诱导甚至加重肠炎的因素,合理的增加维生素 B6,降低 Hcy 水平,可能会改善炎症性肠病的预后^[28]。

4.2 胰腺炎 印度的病例报道显示,1 例 17 岁的男孩无明显诱因下突发急性重症胰腺炎,最后并发呼吸衰竭和心源性休克抢救无效死亡,他的 Hcy 水平为 79.33 μ mol/L,其死亡原因主要是内皮功能障碍和胰腺微血管循环受损导致的多功能障碍^[29]。

5 高同型半胱氨酸血症的治疗初探

研究结果表明,过量的 Hcy 是有毒的,因为它会降低参与不同细胞过程的蛋白质的表达,从脂质、蛋白质、碳水化合物和能量代谢到解毒及抗氧化防

御^[30]。根据 Hcy 的代谢机制,推测补充叶酸、维生素 B12、维生素 B6 可降低 Hcy 水平,高脂 ApoE(-)小鼠诱导高同型半胱氨酸血症后,补充维生素 B 对抗动脉粥样硬化有保护作用^[4]。另一种高脂小鼠(Ldlr-/CBS-)高蛋白饮食诱导严重的高同型半胱氨酸血症(275 mol/L),加量维生素后,叶酸水平增加,Hcy 水平从 244 μ mol/L 下降到 46 μ mol/L^[31]。还有研究表明,用 400 μ g 叶酸治疗炎症性肠病患者可以将血浆中 Hcy 水平显著降低^[26]。另外,选择性基因转移也能降低 Hcy 水平。一些糖、脂代谢方面的药物如他汀类调脂药、吡格列酮等降糖药及 RAS 系统抑制剂均能在一定程度上改善高同型半胱氨酸血症^[32]。尽管高同型半胱氨酸血症对人体的多种组织有着促炎作用,导致多种慢性疾病的发生,但在一些情况下也可以用于治疗,有文献报道,在急性早幼粒白血病(APL)中,诱导高同型半胱氨酸血症可以抑制纤维蛋白溶解,改善 APL 的预后^[33]。

6 结 语

炎症对于人类较多疾病的发病机制都是至关重要的,包括癌症、病毒感染、自身免疫性疾病、代谢病和心血管疾病等。随着生活水平的改善,高同型半胱氨酸血症在人群中的发病率也越来越高。Hcy 与多系统的炎症反应密切相关,尽管目前还没有特定的药物针对高同型半胱氨酸血症,但是仍有很多方法可以改善 Hcy 水平,减轻多脏器的炎症反应,不仅可以改善相关疾病的预后,还可以做好更多疾病的一级预防。

参考文献

- [1] KOLLER A, SZENASI A, DORNYEI G, et al. Coronary microvascular and cardiac dysfunction due to homocysteine pathometabolism; a complex therapeutic design[J]. Curr Pharm Des, 2018, 24(25): 2911-2920.
- [2] ZHAO J, CHEN H, LIU N, et al. Role of hyperhomocysteinemia and hyperuricemia in pathogenesis of atherosclerosis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(12): 2695-2699.
- [3] MASSEAU I, BOWLES D K. Carotid endothelial VCAM-1 is an early marker of carotid atherosclerosis and predicts coronary artery disease in swine[J]. J Biomed Sci Eng, 2015, 8(11): 789-796.
- [4] ZHOU J, MOLLER J, RITSKES-HOITINGA M, et al. Effects of vitamin supplementation and hyperhomocysteinemia on atherosclerosis in apoE-deficient mice[J]. Atherosclerosis, 2003, 68(2): 255-262.
- [5] SUN W, PANG Y, LIU Z, et al. Macrophage inflammasome mediates hyperhomocysteinemia-aggravated abdominal aortic aneurysm[J]. J Mol Cell Cardiol, 2015, 81(1): 96-106.
- [6] YILDIRIM A, KELES F, OZDEMIR G, et al. Homocysteine levels in normotensive children of hypertensive par-

- ents[J]. Anatol J Cardiol, 2015, 15(12): 1008-1013.
- [7] PANG H, HAN B, FU Q, et al. Association of high homocysteine levels with the risk stratification in hypertensive patients at risk of stroke[J]. Clin Ther, 2016, 38(5): 1184-1192.
- [8] CHANG Y, LI Y, GUO X, et al. The prevalence of hypertension accompanied by high homocysteine and its risk factors in a rural population; a cross-sectional study from northeast china[J]. Int J Environ Res Public Health, 2017, 14(4). pii: E376.
- [9] FAMILTSEVA A, JEREMIC N, KUNKEL G H, et al. Toll-like receptor 4 mediates vascular remodeling in hyperhomocysteinemia[J]. Mol Cell Biochem, 2017, 433(1/2): 177-194.
- [10] DE FRANCISCIS S, DE SARRO G, LONGO P, et al. Hyperhomocysteinemia and chronic venous ulcers[J]. Int Wound J, 2015, 12(1): 22-26.
- [11] GAO L X, DING Q L, WU K X, et al. Correlation of thrombosis and prothrombotic state with coagulation factor v gene polymorphism and APCR[J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2016, 24(6): 1850-1855.
- [12] SAULS D L, LOCKHART E, WARREN M E, et al. Modification of fibrinogen by homocysteine thiolactone increases resistance to fibrinolysis: a potential mechanism of the thrombotic tendency in hyperhomocysteinemia[J]. Biochemistry, 2006, 45(8): 2480-2487.
- [13] DAYAL S, CHAUHAN A K, JENSEN M, et al. Paradoxical absence of a prothrombotic phenotype in a mouse model of severe hyperhomocysteinemia[J]. Blood, 2012, 119(13): 3176-3183.
- [14] CHENG Z, JIANG X, PANSURIA M, et al. Hyperhomocysteinemia and hyperglycemia induce and potentiate endothelial dysfunction via mu-calpain activation[J]. Diabetes, 2015, 64(3): 947-959.
- [15] FANG P, ZHANG D, CHENG Z, et al. Hyperhomocysteinemia potentiates hyperglycemia-induced inflammatory monocyte differentiation and atherosclerosis[J]. Diabetes, 2014, 63(13): 4275-4290.
- [16] MISHRA P K, TYAGI N, SEN U, et al. Synergism in hyperhomocysteinemia and diabetes; role of PPAR gamma and tempol[J]. Cardiovasc Diabetol, 2010, 9(1): 49.
- [17] XIA M, CONLEY S M, LI G, et al. Inhibition of hyperhomocysteinemia-induced inflammasome activation and glomerular sclerosis by NLRP3 gene deletion[J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 34(3): 829-841.
- [18] ZHANG C, BOINI K M, XIA M, et al. Activation of nod-like receptor protein 3 inflammasomes turns on podocyte injury and glomerular sclerosis in hyperhomocysteinemia[J]. Hypertension, 2012, 60(1): 154-162.
- [19] MOHAMED R, SHARMA I, IBRAHIM AS, et al. Hyperhomocysteinemia alters retinal endothelial cells barrier function and angiogenic potential via activation of oxidative stress[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 11952.
- [20] LEHOTSKY J, TOTHOVA B, KOVALSKA M, et al.

Role of homocysteine in the ischemic stroke and development of ischemic tolerance[J]. *Front Neurosci*, 2016, 10: 538.

[21] ABAIS J M, XIA M, LI G, et al. Contribution of endogenously produced reactive oxygen species to the activation of podocyte NLRP3 inflammasomes in hyperhomocysteinemia[J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 67(2): 211-220.

[22] ABAIS J M, XIA M, LI G, et al. Nod-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome activation and podocyte injury via thioredoxin-interacting protein (TXNIP) during hyperhomocysteinemia[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289 (39): 27159-27168.

[23] ABAIS J M, ZHANG C, XIA M, et al. NADPH oxidase-mediated triggering of inflammasome activation in mouse podocytes and glomeruli during hyperhomocysteinemia[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18(13): 1537-1548.

[24] MA C H, CHIU Y C, WU C H, et al. Homocysteine causes dysfunction of chondrocytes and oxidative stress through repression of SIRT1/AMPK pathway: a possible link between hyperhomocysteinemia and osteoarthritis[J]. *Redox Biol*, 2018, 15(3): 504-512.

[25] BONCIANI D, ANTIGA E, BONCIOLINI V, et al. Homocysteine serum levels are increased and correlate with disease severity in patients with lupus erythematosus[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(1): 76-81.

[26] DING H, GAN H Z, FAN W J, et al. Homocysteine promotes intestinal fibrosis in rats with trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60 (2): 375-381.

[27] ZHU S, LI J, BING Y, et al. Diet-Induced hyperhomocysteinemia increases intestinal inflammation in an animal model of colitis[J]. *J Crohns Colitis*, 2015, 9(9): 708-719.

[28] FLANNIGAN K L, AGBOR T A, BLACKLER R W, et al. Impaired hydrogen sulfide synthesis and IL-10 signaling underlie hyperhomocysteinemia-associated exacerbation of colitis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111 (37): 13559-13564.

[29] SIRCAR S, JOSHI G G, THAKUR B S, et al. Acute pancreatitis and its association with hyperhomocysteinemia[J]. *Indian J Gastroenterol*, 2007, 26(1): 103-104.

[30] SUSZYNSKA-ZAJCZYK J, SIKORA M, JAKUBOWSKI H. Paraoxonase 1 deficiency and hyperhomocysteinemia alter the expression of mouse kidney proteins involved in renal disease[J]. *Mol Genet Metab*, 2014, 113 (3): 200-206.

[31] ZHANG D, FANG P, JIANG X, et al. Severe hyperhomocysteinemia promotes bone marrow-derived and resident inflammatory monocyte differentiation and atherosclerosis in LDLr/CBS-deficient mice[J]. *Circ Res*, 2012, 111 (1): 37-49.

[32] ZARIC B L, OBRADOVIC M, BAJIC V, et al. Homocysteine and Hyperhomocysteinemia[J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(16): 301-306.

[33] JACOMO R H, SANTANA-LEMOS B A, LIMA A S, et al. Methionine-induced hyperhomocysteinemia reverts fibrinolytic pathway activation in a murine model of acute promyelocytic leukemia[J]. *Blood*, 2012, 120 (1): 207-213.

(收稿日期: 2019-05-18 修回日期: 2019-09-25)

• 综 述 •

嵌合抗原受体 T 细胞用于系统性红斑狼疮治疗的策略与研究进展*

曾星月, 翟建昭 综述, 武永康[△] 审校
(四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041)

摘 要: 系统性红斑狼疮(SLE)是一种以产生一系列自身抗体为特征的慢性自身免疫性疾病。目前, SLE 尚不能根治, 糖皮质激素等药物治疗是临床治疗 SLE 的主要方法, 但会产生严重的不良反应。近年来, 嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)免疫疗法作为血液肿瘤的新型治疗方法已被证实效果显著。CAR-T 细胞通过识别结合 SLE 中分泌自身抗体的 B 细胞的特异性表面标志进行研究设计, 以精准杀伤上述“坏”B 细胞, 达到减少甚至避免自身抗体产生的目的, 从而改善患者病情。本文将从 B 细胞表面标志物出发, 探讨 CAR-T 细胞用于治疗 SLE 的机制及研究进展, 为探索 SLE 治愈性方法提供新的思路。

关键词: 系统性红斑狼疮; 嵌合抗原受体 T 细胞; 自身抗体; B 淋巴细胞
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2020. 02. 026 **中图法分类号:** R593. 24+1
文章编号: 1673-4130(2020)02-0232-04 **文献标识码:** A

* 基金项目: 国家老年疾病临床医学研究中心项目(Z2018C03); 四川大学华西医院学科卓越发展 135 工程项目(ZYJC18042)。
[△] 通信作者, E-mail: vipwyk@163. com。
本文引用格式: 曾星月, 翟建昭, 武永康. 嵌合抗原受体 T 细胞用于系统性红斑狼疮治疗的策略与研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(2): 232-235.