

S-腺苷同型半胱氨酸与动脉粥样硬化

欧三桃综述

【摘要】 同型半胱氨酸(Hcy)一直被视为心血管疾病的一个独立危险因素,但近年来的研究发现高 Hcy 很可能不是引起血管损伤的真正致病因素,而只是一个伴随现象。Hcy 的前体物质 S-腺苷同型半胱氨酸(SAH)可由 Hcy 逆向合成,SAH 升高能诱导血管内皮细胞的损伤,参与动脉粥样硬化的形成,其机制与抑制 DNA 甲基化有关。SAH 可能是较 Hcy 更敏感的预测心血管疾病风险的指标。

【关键词】 S-腺苷同型半胱氨酸;动脉粥样硬化;危险因素

已有较多的研究证实,高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)血症不仅与冠状动脉粥样硬化性心脏病有关,也是缺血性脑血管病的一个独立危险因素。然而,近年有研究发现其前体物质 S-腺苷同型半胱氨酸(S-adenosylhomocysteine, SAH)可能才是血管疾病的真正致病因素,而 Hcy 升高可能只是一个伴随现象^[1,2]。这使 Hcy 是动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的独立危险因素这一学说受到了极大挑战。

1 蛋氨酸代谢循环

SAH 与 Hcy 均为蛋氨酸的中间代谢产物,而 SAH 为 Hcy 的前体物质。进入人体的蛋氨酸三磷酸腺苷(ATP)作用下由蛋氨酸腺苷转移酶催化转变成 S-腺苷蛋氨酸(S-adenosylmethionine, SAM),后者在甲基转移酶作用下脱去甲基形成 SAH,再在 SAH 水解酶(SAH Hydrolase, SAHH)的作用下水解脱去腺苷转变成 Hcy。Hcy 有 3 条代谢途径:(1)是在胱硫醚 β 合成酶和胱硫醚 γ 裂解酶的催化下生成胱硫醚和半胱氨酸,这一过程需要维生素 B₆ 作为辅助因子,然后分解为丙酮酸、硫酸和水,最终随尿排出体外。(2)在辅助因子叶酸和维生素 B₁₂ 的作用下,再甲基化重新合成蛋氨酸,参与蛋氨酸循环。此过程需蛋氨酸合成酶的催化,并且必须有 5-甲基四氢叶酸作为甲基的供体,后者是四氢叶酸经 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶催化而产生。(3)Hcy

可逆向转化成 SAH。因此膳食摄入高蛋氨酸或维生素 B₁₂、B₆、叶酸缺乏等均可导致血浆中 Hcy 升高,从而逆向使 SAH 升高(见图 1)。

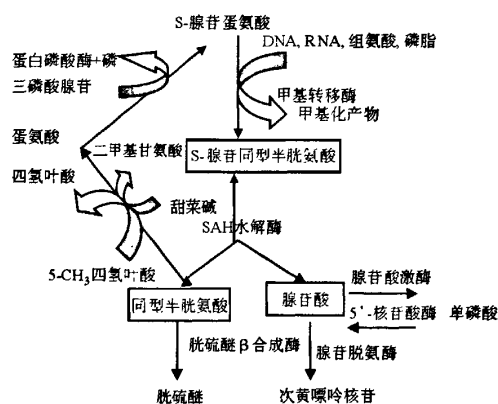


图 1 蛋氨酸代谢循环

2 Hcy 与 SAH 的检测

在血中,大约 80% 的 Hcy 以二硫键与蛋白相结合,只有小部分在循环中以游离形式存在。正常人血浆 Hcy 呈正偏态性分布,正常值为 5~15 μmol/L。目前应用较多的是高效液相色谱和气相色谱质谱联用法。SAH 的检测则较困难,血浆 SAH 水平约为 20 nmol/L^[3],大约只有 Hcy 的 1/500。近年来,有学者发明了一种快速免疫分析法检测人血浆 SAH^[4]。

3 SAH 与动脉粥样硬化

3.1 SAH 能更敏感地预测 AS

有相当多的流行病学资料和实验研究结果显示,Hcy 升高是血管疾病的主要原因,而且是心血管疾病的一个独立危险因素^[5]。尽管如此,

基金项目:四川省教育厅基金(川教函[2007]618 号)

作者单位:646000 四川省泸州医学院附属医院肾内科

Hcy 损伤血管的具体机制以及是否降低了 Hcy 水平就可减少心血管疾病的发生目前尚不明确。Troen 等^[6]发现, apoE^{-/-}小鼠 AS 病变程度与血浆 Hcy 水平并无相关性^[6]。另一与高 Hcy 血症相关的致血管损伤的机制可能与 SAH 有关^[7]。临床研究显示, AS 血管损伤程度与 SAH 升高或 SAM/SAH 的比值呈正相关, 而 SAM/SAH 比值主要由 SAH 决定。SAH 是 Hcy 唯一的前体物质, 由于 Hcy 与 SAH 的转换是可逆的, 高 Hcy 血症时常伴随血浆 SAH 的升高。但是由于难以大规模开展血浆 SAH 的检测, 仅有很少的研究直接比较了 Hcy 与 SAH 对 AS 的预测作用^[8]。

已有研究发现, 血浆 SAH 是较血浆 Hcy 更好的预测心血管疾病发生风险的指标。Loehrer 等^[9]发现, 与对照组相比, 终末期肾功能衰竭患者血浆 SAH 水平升高了 44 倍, 而血浆 Hcy 水平仅升高了 5 倍。Kerins 等^[10]研究发现, AS 患者与对照组相比, 血浆 SAH 水平有显著性差异, 而血浆 Hcy 水平无显著差异。这提示将 Hcy 作为血管损伤的预测因子似乎并不理想, SAH 可能是较 Hcy 更好的预测动脉粥样硬化的指标。有学者检测了 124 例慢性肾脏疾病晚期患者的血浆 SAH、Hcy 及 SAM 水平, 并分析了它们与肾功能、心血管疾病、炎症及蛋白-能量消耗 (protein-energy wasting, PEW) 的关系。结果发现这些患者的血浆 SAH、Hcy 水平与肾功能相关, 但仅有血浆 SAH 水平与心血管疾病独立相关^[11]。为了解高 Hcy 血症是否为肾功能减退所致, Jabs 等^[12]研究了一组仅有肾脏疾病的儿童患者, 结果发现血浆 Hcy 水平与肾小球滤过率 (GFR) 并无相关性, 而血浆 SAH 水平则与 GFR 呈强相关。血浆 SAH 水平与叶酸水平并无相关性, 因此, 如果 SAH 才是心血管疾病的有害因素, 那么通过补充叶酸不能降低 AS 的发生率^[13]。近来的一些流行病学研究也证实了这种可能性, 即补充叶酸后虽然 Hcy 水平下降, 但 AS 的风险并未随之降低^[14, 15]。Clarke 等^[16]对 4 个临床试验进行了荟萃分析, 发现高蛋白膳食可促进实验动物高 Hcy 血症及 AS 的形成, 在高蛋白饲料中补充维生素 B₆、B₁₂ 和叶酸虽然能使血浆 Hcy 维持在正常水平, 但并不能改善 AS 病变, 甚至粥样斑块

损伤更严重。这说明补充 B 族维生素并不能降低冠心病或中风的风险。目前还有 8 个大型的临床试验正在进行之中, 其结果可能有利于更明确地解释这一问题。

3.2 SAH 致 AS 的可能机制

AS 的发病机制较为复杂, 迄今为止提出了多种病源学说, 包括脂质浸润学说、平滑肌细胞增生学说、血栓源学说等, 但都不能对 AS 的发生发展提供较为满意的解释。DNA 甲基化这一基因组表遗传修饰现象作为基因表达沉默的重要机制逐渐被人们所认识, 基因组表遗传修饰导致 AS 相关基因转录失调在 AS 的形成过程中起重要作用。

在蛋氨酸合成反应中, 除了从甜菜碱和甲基钴胺素中转移甲基以外, SAH 还是所有以 SAM 作为甲基供体的甲基化反应的产物。SAH 是 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferases, DNMT) 的有效抑制剂, SAH 的含量增加可抑制其活性, 使机体表遗传特性发生改变, 导致基因异常表达或沉默。通过 DNA 和组蛋白甲基化对蛋白的表达进行表观调控是很重要的。组织中的 SAH 升高常伴随 SAM 的下降。有学者把 SAM 与 SAH 之比作为细胞甲基化能力的指标, 称为甲基化指数。但是在某些情形下, SAH 升高似乎较 SAM/SAH 能更好地反映甲基化的抑制程度。SAH 对 SAM 介导的反应的抑制被证实是导致代谢异常的机制。Hcy 可逆向生成 SAH, 因此人们推测 Hcy 对血管内皮细胞毒性的直接原因可能是 SAH 的增加, 而血管内皮细胞损伤是 AS 的早期病理表现。

对动物和人的体内研究发现, SAH 可以直接影响 DNA 甲基化, 而且 Hcy 诱导的内皮损伤与组织中 SAH 的含量直接相关。Carstro 等^[17]利用另一 SAH 抑制剂——二醛腺苷干预人脐静脉内皮细胞 (human umbilical veins endothelial cell, HUVEC), 发现细胞内 SAH 浓度与基因组甲基化状态呈负相关 ($r = -0.83$, $P < 0.0001$)。这项研究还发现, AS 患者血浆 Hcy 升高的同时伴随有血浆 SAH 的升高, 并且与淋巴细胞的 DNA 低甲基化相关。SAH 对 DNA 甲基化的抑制对 AS 的形成具有重要的作用。国内也有学者发现, 用 SAH 抑制剂 (3-deazaadenosine, DZA)

处理永生化的 HUVEC 后,细胞内 SAH 含量与培养基中 Hcy 含量呈明显的负相关($r = -0.89$, $P < 0.001$),细胞的生长增殖能力下降,观察到细胞形态学和超微结构的损伤,并出现凋亡,从而提示 SAH 升高能诱导血管内皮细胞的损伤。细胞内 SAH 水平增高与基因组 DNA 的甲基化状态呈明显负相关($r = -0.93$, $P < 0.001$),提示 DNA 甲基化状态是依赖于胞内 SAH 含量,SAH 可能是血管内皮细胞基因组 DNA 低甲基化状态的一个非常重要的生物标志物^[18]。在饲以高蛋白氨基酸饮食的 apoE^{-/-}小鼠中,SAH 可能会加重 AS 损伤的进展,其原因可能也与 SAH 对主动脉 DNA 甲基化的抑制有关^[19]。

总之,Hcy 是 AS 的独立危险因素这一理论已经受到了相当大的挑战。作为 Hcy 代谢前体物质的 SAH,可能才是真正的致病因素,其机制可能与抑制 DNA 甲基化有关。已有越来越多的证据显示,SAH 可能是较 Hcy 更敏感的预测心血管疾病风险的指标。

参 考 文 献

- [1] Wagner C, Koury MJ. S-Adenosylhomocysteine-a better indicator of vascular disease than homocysteine? [J]. Am J Clin Nutr, 2007, 86(6): 1581-1585.
- [2] Becker A, Smulders YM, Teerlink T, et al. S-adenosylhomocysteine and the ratio of S-adenosylmethionine to S-adenosylhomocysteine are not related to folate, cobalamin and vitamin B6 concentrations[J]. Eur J Clin Invest, 2003, 33(1): 17-25.
- [3] Stazka J, Luchowski P, Urbanska EM. Homocysteine, a risk factor for atherosclerosis, biphasically changes the endothelial production of kynurenic acid. [J]. Eur J Pharmacol, 2005, 517(3): 217-223.
- [4] Capdevila A, Burk RF, Freedman J, et al. A simple rapid immunoassay for S-adenosylhomocysteine in plasma[J]. J Nutr Biochem, 2007, 18(12): 827-831.
- [5] Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis[J]. BMJ, 2002, 325(7374): 1202.
- [6] Troen AM, Lutgens E, Smith DE, et al. The atherogenic effect of excess methionine intake[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(25): 15089-15094.
- [7] Christopher SA, Melnyk S, James SJ, et al. S-adenosylhomocysteine, but not homocysteine, is toxic to yeast lacking cystathionine beta-synthase[J]. Mol Genet Metab, 2002, 75(4): 335-343.
- [8] Melnyk S, Pogribna M, Pogribny IP, et al. Measurement of plasma and intracellular S-adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine utilizing coulometric electrochemical detection: alterations with plasma homocysteine and pyridoxal 5'-phosphate concentrations [J]. Clin Chem, 2000, 46(2): 265-272.
- [9] Loehrer FM, Angst CP, Brunner FP, et al. Evidence for disturbed S-adenosylmethionine: S-adenosylhomocysteine ratio in patients with end-stage renal failure; a cause for disturbed methylation reactions? [J]. Nephrol Dial Transplant, 1998, 13(3): 656-661.
- [10] Kerins DM, Koury MJ, Capdevila A, et al. Plasma S-adenosylhomocysteine is a more sensitive indicator of cardiovascular disease than plasma homocysteine[J]. Am J Clin Nutr, 2001, 74(6): 723-729.
- [11] Valli A, Carrero JJ, Qureshi AR, et al. Elevated serum levels of S-adenosylhomocysteine, but not homocysteine, are associated with cardiovascular disease in stage 5 chronic kidney disease patients[J]. Clin Chim Acta, 2008, 395(1-2): 106-110.
- [12] Jabs K, Koury MJ, Dupont WD, et al. Relationship between plasma S-adenosylhomocysteine concentration and glomerular filtration rate in children [J]. Metabolism, 2006, 55(2): 252-257.
- [13] De Vriese AS, Verbeke F, Schrijvers BF, et al. Is folate a promising agent in the prevention and treatment of cardiovascular disease in patients with renal failure? [J]. Kidney Int, 2002, 61(4): 1199-1209.
- [14] Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease[J]. N Engl J Med, 2006, 354(15): 1567-1577.
- [15] Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction[J]. N Engl J Med, 2006, 354(15): 1578-1588.
- [16] Clarke R, Lewington S, Sherliker P, et al. Effects of B-vitamins on plasma homocysteine concentrations and on risk of cardiovascular disease and dementia[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2007, 10(1): 32-39.
- [17] Castro R, Rivera I, Struys EA, et al. Increased homocysteine and S-adenosylhomocysteine concentrations and DNA hypomethylation in vascular disease[J]. Clin Chem, 2003, 49(8): 1292-1296.
- [18] 余小平, 刘 驰, 夏 敏, 等. S-腺苷同型半胱氨酸升高与人脐静脉内皮细胞损伤及整体基因组甲基化的关系分析[J]. 营养学报, 2007, 29(6): 547-551.
- [19] Liu C, Wang Q, Guo H, et al. Plasma S-adenosylhomocysteine is a better biomarker of atherosclerosis than homocysteine in apolipoprotein E-deficient mice fed high dietary methionine[J]. J Nutr, 2008, 138(2): 311-315.

(收稿: 2009-06-05 修回: 2009-07-02)

(本文编辑: 丁媛媛)