

# 高同型半胱氨酸血症 基础与临床

主 编 姜怡邓 张鸣号



科学出版社

感谢国家自然科学基金(81200118,81360053,81360073,  
81360063,31560288)对本书的支持与帮助

# 高同型半胱氨酸血症 基础与临床

主 编 姜怡邓 张鸣号  
副主编 聂黎虹 张慧萍 马胜超  
编 者 (以姓氏笔画为序)  
马胜超 王 楠 田 珏 朱光荣  
刘现梅 孙 岳 杨安宁 李桂忠  
张鸣号 张竞文 张慧萍 和杨杨  
赵 丽 姜怡邓 聂黎虹 徐 华  
惠淑宁

科 学 出 版 社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

## 内 容 简 介

同型半胱氨酸是甲硫氨酸代谢的中间产物,其代谢异常所导致的高同型半胱氨酸血症已被许多研究相继证实,与心脑血管疾病、外周血管疾病、神经系统退行性疾病、糖尿病、妊娠高血压综合征、肝硬化、慢性肾病相关。影响同型半胱氨酸异常的因素有遗传、营养、性别、年龄和药物,其主要机制包括血管内皮细胞损伤、刺激平滑肌细胞增生、凝血功能异常和脂代谢异常等。国内外学者进行广泛研究,在发病机制和临床防治等方面取得了大量研究成果,对临床降低和消除同型半胱氨酸血症具有显著效果,并且对减少心脑血管等疾病的发生具有重要意义,但仍需进一步研究。本书较为系统地就同型半胱氨酸的研究进展、同型半胱氨酸与表观遗传学的关系、高同型半胱氨酸血症与心脑血管疾病的研究进展等内容进行阐述,特别对于同型半胱氨酸与心脑血管疾病及其相关疾病发生发展的作用以及机制给予了详尽的介绍。

## 图书在版编目(CIP)数据

高同型半胱氨酸血症基础与临床 / 姜怡邓,张鸣号主编. —北京:科学出版社,2015. 10

ISBN 978-7-03-045278-8

I. ①高… II. ①姜… ②张… III. ①半胱氨酸-心脏血管疾病-诊疗 ②半胱氨酸-脑血管疾病-诊疗 IV. ①R54 ②R743

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第176476号

责任编辑:王 颖 / 责任校对:张怡君

责任印制:徐晓晨 / 封面设计:陈 敬

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京科印技术咨询服务公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2015年10月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2016年1月第二次印刷 印张:12

字数:280 000

定价:75.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

# 前 言

遗传是生命重要的特征之一,一般是指亲代的性状在下代又表现的现象,即亲代与子代或子代个体间性状的相似。性状是指生物体表现出来的形态结构、生理和行为方式的特征,在遗传学中,把生物个体所表现出来的性状叫做表现型即表型。在同种生物中,一种性状的不同表现类型称为相对性状(relative character)。例如,绵羊的毛色有白毛与黑毛、豌豆的花色有白色和红色、大麦的耐旱性与非耐旱性、小麦的抗锈病与易染锈病、人的单眼皮和双眼皮等都属于一对相对的不同表现类型。遗传是变异的对应词,亲代性状在子代只是保持其相对稳定性,子代与亲代绝对不会完全相同,子代与亲代及子代各个体间性状上的差异称变异。变异有可遗传和不可遗传之分。遗传性状是指生物体能够世代相传的一切生理性状、生化特性、形态特征、代谢类型、行为本能及病理现象等的统称。

遗传学(genetics)是研究生物遗传与变异规律的一门学科。遗传学研究的主要内容有遗传物质的本质、遗传物质的传递和遗传信息的实现(遗传物质的表达)三个方面。遗传学的深入研究,对于人类遗传病的防治、诊断、人类种族延续及健康等均有重大意义。

1865年,孟德尔首次报道了性状遗传的自由结合律和分离率,为解释这些遗传现象,孟德尔提出了决定遗传性状的遗传因子学说。1909年,约翰森(Johannsen WL)首次提出基因是遗传学最基本的概念,并用来表示遗传的独立单位,相当于孟德尔提出的遗传因子。后来,基因的概念不断被修正并发展。1953年,詹姆斯·杜威·沃森(James Dewey Watson)和弗朗西斯·哈里·康普顿·克里克(Francis Harry Compton Crick)提出DNA的双螺旋结构后,基因被定义为具有特定遗传效应的DNA片段,从而阐明了基因的化学本质。基因的本质确定以后,人们又把研究焦点转移到基因传递遗传信息的过程上来。1958年,克里克单独提出中心法则学说,遗传信息传递的流程大致可描述为:DNA制造RNA,RNA制造蛋白质,蛋白质反过来协助前两项流程,并协助DNA的自我复制。1965年,科学家发现RNA也可复制(如烟草花叶病毒);1970年,科学家发现逆转录酶(某些致癌病毒);1982年,科学家发现一种结构异常的蛋白质可引起疯牛病。某些病毒RNA的自我复制和以RNA为模板逆转录成DNA的过程是对中心法则的重要补充。

中心法则通常认为一种遗传性状是由DNA序列决定的。但是,许多遗传现象是中心法则无法解释的,例如,同卵双生的双胞胎DNA序列相同,但却存在表型、疾病易感性及不同组织特异性基因表达的差异。克隆动物可表现出生长发育异常甚至死亡。这些差异并不是由DNA序列不同造成的。随着研究的逐步深入,科学家们发现,存在大量除基因组DNA外的遗传学信息调控着基因的表达,这些信息可在不改变DNA序列的情况下改变基因组的修饰,这种修饰不仅可以影响表型,还具有可遗传性。一个新的学科——表观遗传学(epigenetics)应运而生。

沃丁顿(Waddington)于1942年在Endeavour杂志上第1次提出表观遗传学的概念。在遗传学中,把生物个体表现出来的性状叫做表型,与表型相关的基因组成叫做基因型。沃丁顿在研究生物体的表型与基因型之间的关系时提出,基因型的遗传是遗传学的研究主旨,而基因型产生相应表型的过程则属于表观遗传学的研究范畴。当时,许多生物学家认

为,细胞之所以发生分化是由于基因组的组成发生了改变。例如,生成肾细胞或肌肉细胞的基因丢失了一部分非必需基因后分化生成了肝细胞。也就是说,细胞基因组内基因增删导致了细胞表型的改变。沃丁顿否认这种说法,他认为各种类型的细胞在产生时,细胞的基因组是始终保持恒定的,差别在于不同类型细胞内的基因处于不同的工作状态。所以,沃丁顿最初用表观遗传来阐述基因表达与分化发育之间的关系。当时,表现遗传学仅是一个模糊的概念,目前认为表现遗传学是一门研究表观遗传方式的学科,表观遗传是指编码蛋白质的基因核苷酸序列不发生改变地向子代的传递信息。表观遗传有3个与其密切相关的要素:①可遗传性,即可通过有丝分裂或减数分裂使改变在细胞或个体世代相传;②可逆的调控基因表达;③不伴有DNA序列的变化或不能用DNA序列的变化来解释。综上所述,表观遗传学是指在DNA序列不发生改变的情况下,基因表达发生可遗传的可逆的、改变。这种改变是细胞内遗传信息以外的其他可遗传的物质发生改变,即表型却发生了改变而基因型未发生变化。

表观遗传学的研究内容分为两大类:基因选择性转录调控与基因转录后调控。在这两种情况下都存在一个共同问题,即在DNA序列中未包含的基因调控信息如何传递到(细胞或生物体的)下一代。在西方文字中 epigenetics 是指除了包含在DNA中的遗传信息以外,附加的遗传信息(希腊文前缀 epi-)。基因选择性转录调控包括:基因组印记、DNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑等;基因转录后调控包括非编码RNA等。

DNA甲基化(DNA methylation)是最早发现的表观遗传修饰方式之一,大量研究表明,DNA甲基化能够引起DNA构象、染色质结构、DNA与蛋白质相互作用方式及DNA稳定性的改变,从而控制基因的表达。所谓DNA甲基化是指在DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的催化下,由S-腺苷甲硫氨酸(SAM)提供甲基,将甲基转移到特定碱基上的过程。DNA甲基化可发生在胞嘧啶的N-4位、腺嘌呤的N-6位、胞嘧啶的C-5位或鸟嘌呤的N-7位等。但在哺乳动物中,DNA甲基化位点主要位于5-CpG-3'的C上,生成5-甲基胞嘧啶(5-mC)。人类的CpG有两种存在形式:一种散布于DNA序列中,另一种则呈现高度聚集状态,人们称之为CpG岛(CpG island)。在正常组织中,70%~90%散在的CpG是处于甲基化状态,而CpG岛则处于非甲基化状态。CpG岛主要分布于基因的启动子区(promotor)和第一外显子区域,约60%以上的基因启动子区含有CpG岛,其长度超过200bp,GC含量大于50。

基因组印记(genomic imprinting)又被称为遗传印记,是指基因随亲代的不同而表达有所不同,即来自父方和母方的等位基因通过精子和卵子向子代传递给时发生了修饰,使带有亲代印记的等位基因具有不同的表达特性。印记基因的存在使细胞中的两个等位基因一个表达而另一个不表达。印记的基因可能不超过人类基因组中的5%,但在胎儿的生长和发育中却起着关键作用。目前对肿瘤的研究认为,印记缺失可能是引起肿瘤最常见的遗传学因素之一。基因组印记可以是非共价标记(DNA-RNA相互作用、DNA-蛋白质相互作用、核基因组定位),也可以是共价标记的(DNA甲基化)。

染色质重塑(chromatin remodeling)是指基因在复制和重组等过程中,核小体中的组蛋白及对应的DNA分子、染色质的包装状态发生改变的分子机理。DNA的复制、转录、重组和修复在染色质水平发生,在这些过程中,染色质重塑可使核小体的位置和结构发生变化进而引起染色质变化。重塑具有多样性,一般是指染色质的特定区域对核酶的稳定性发生变化。

组蛋白修饰(histone modification)是指组蛋白在相应酶的作用下发生甲基化、乙酰化、

腺苷酸化、磷酸化、泛素化、ADP 核糖基化等修饰的过程。组蛋白是构成真核生物染色体的基本结构蛋白,是 DNA 折叠形成染色质的关键蛋白。一个核小体由分子 H2A、H2B、H3 及 H4 各两分子组成的八聚体和缠绕在其外面的 147bpDNA 组成。核小体组蛋白的核心部分大致呈均一状态,而游离在外的 N 端则可发生各种各样的修饰,包括组蛋白甲基化、乙酰化、泛素化、磷酸化、ADP 核糖基化等,这些修饰都会使基因的转录活性受到影响。

DNA 修饰和组蛋白修饰都是基因活性调节的中间参与者,真正诱导基因活性改变最大的可能是功能性非编码 RNA。非编码 RNA 在调节基因转录、基因表达、表观遗传记忆、调整染色质结构、蛋白质翻译及 RNA 的选择性剪接中都发挥关键作用。不仅如此,在保护机体免受外来核酸侵扰的过程中,RNA 也扮演了重要的角色,因此 RNA 被认为是最古老的免疫体系。非编码 RNA 可依据其大小分为短链非编码 RNA 和长链非编码 RNA,前者主要在转录后水平对基因表达进行调控,后者主要在基因簇乃至整个染色体水平发挥顺式调节作用,甚至可介导单条染色体的失活。长链非编码 RNA 介导的一个十分重要的表观遗传学现象就是由 RNA 引导的 DNA 甲基化和组蛋白修饰共同参与的 X 染色体失活。哺乳动物的雌性个体仅有一条随机的 X 染色体有活性,失活的 X 染色体是自身的一个失活中心调控的。X 染色体的失活过程大致可描述为: X 染色体上的失活基因编码出相应的 RNA,这些 RNA 包裹 X 染色体,当达到一定水平后,在 DNA 甲基化和组蛋白修饰的共同参与下导致并维持 X 染色体的失活。短链非编码 RNA 主要有两种:小干扰 RNA (siRNA) 和微小 RNA (miRNA),它们是 RNA 干扰的主要参与者。当 mRNA 异常表达时,RNA 依赖的 RNA 聚合酶首先识别异常的单链 mRNA,而后以其为模板合成双链 RNA,最终加工成为 siRNA。RNA 依赖的 RNA 聚合酶还可以 siRNA 为引物,以目标 mRNA 为模板,生成大量新的 siRNA 以快速降解靶 mRNA。siRNA 不仅发挥降解 mRNA 的功能,还可招募特定的蛋白质来激活异染色质某些区域基因的活性。此外它还参与着丝粒异染色质结构的形成以及染色质失活。最近研究发现,在不同发育阶段 RNA 干扰也受到调控,同时发现有组织特异的 miRNA 存在。RNA 干扰是研究基因组功能的重要工具,它可轻易降解特定基因的 mRNA 而导致基因沉默。微小 RNA 是一族存在于真核细胞中,进化十分保守的非编码小片段 RNA,大小为 18~24bp,通过碱基互补配对来影响靶基因 mRNA 的稳定性或抑制其翻译,从而调控蛋白表达。微小 RNA 是一种特别重要的基因调控物质,人类大约 30% 的基因转录受其调控。微小 RNA 控制着细胞的增殖、分化和程序性死亡等多种重要的生理过程,虽然其精细的调控过程还有待阐明,但现已表明微小 RNA 最主要的沉默机制是抑制 mRNA 的翻译。如 Lee 等的研究表明 lin-14 仅可降低其蛋白的表达水平,但不影响其 mRNA 的含量,提示微小 RNA 是通过抑制翻译过程,此外,微小 RNA 也可诱导靶 mRNAs 帽子结构的去处、脱腺苷化和降解。微小 RNA 与表观遗传学调控二者之间存在着复杂的交互作用:一方面,组蛋白修饰和 DNA 甲基化等经典表观遗传方式调控微小 RNA 的表达受到;另一方面,微小 RNA 靶基因众多,一些微小 RNA 可通过改变 DNA 甲基化水平或调节组蛋白修饰等途径参与形成表观遗传调控网络。

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)又被称为高半胱氨酸,是一种含硫氨基酸,是甲硫氨酸(又称蛋氨酸)代谢的中间产物,影响并调控机体表观遗传学修饰是 Hcy 致病的重要机制,同时体内 Hcy 水平也是表观遗传学修饰重要的调控因素。Hcy 是甲硫氨酸代谢的中间产物,其代谢的第一步是从饮食中摄取的甲硫氨酸在三磷酸腺苷的作用下形成 S-腺苷-L-甲硫氨酸(S-Adenosyl-L-methionine, SAM),SAM 为许多转甲基反应提供的甲基,SAM 在 SAM 甲基转移酶的作用下去甲基后形成 S-腺苷-L-同型半胱氨酸(S-adenosyl-L-homocysteine,

SAH)。高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)可通过改变 SAM、SAH 含量影响 DNA 甲基化水平。HHcy 也可影响功能性非编码 RNA 的表达及组蛋白修饰。因此, HHcy 可从多方面参与表观遗传学调控。表观遗传学修饰改变与多种疾病的发生发展密切相关,与表观遗传学相关的疾病主要有心血管疾病、肿瘤、自身免疫系统性疾病等。本书重点介绍了 Hcy 的研究进展, Hcy 与表观遗传学的关系, 高同型半胱氨酸血症与心脑血管疾病的研究进展。

由于编者水平有限,书中难免有不妥之处,望广大读者批评指正。

姜怡邓 张鸣号

2015 年 8 月

# 目 录

## 前言

|                                           |       |
|-------------------------------------------|-------|
| 第一章 同型半胱氨酸的研究进展 .....                     | (1)   |
| 第一节 同型半胱氨酸的代谢 .....                       | (3)   |
| 第二节 高同型半胱氨酸血症 .....                       | (5)   |
| 第二章 同型半胱氨酸与表观遗传学 .....                    | (11)  |
| 第一节 同型半胱氨酸与 DNA 甲基化 .....                 | (11)  |
| 第二节 同型半胱氨酸与组蛋白修饰 .....                    | (37)  |
| 第三节 同型半胱氨酸与 MicroRNAs .....               | (55)  |
| 第四节 同型半胱氨酸与染色质重塑 .....                    | (62)  |
| 第三章 高同型半胱氨酸血症与心脑血管疾病 .....                | (87)  |
| 第一节 概述 .....                              | (87)  |
| 第二节 高同型半胱氨酸血症致心脑血管病的机制 .....              | (88)  |
| 第三节 高同型半胱氨酸血症与常见心血管疾病 .....               | (112) |
| 第四节 同型半胱氨酸及 MTHFR 基因多态性与常见心脑血管疾病的关系 ..... | (127) |
| 第五节 高同型半胱氨酸血症的治疗 .....                    | (129) |
| 第六节 结语与展望 .....                           | (134) |
| 第四章 高同型半胱氨酸血症与相关疾病的研究进展 .....             | (136) |
| 第一节 高同型半胱氨酸与神经系统疾病的关系 .....               | (136) |
| 第二节 高同型半胱氨酸与糖尿病的关系 .....                  | (142) |
| 第三节 高同型半胱氨酸与妊娠相关性疾病的关系 .....              | (147) |
| 第四节 同型半胱氨酸与炎症的关系 .....                    | (153) |
| 第五节 高同型半胱氨酸与勃起功能障碍的关系 .....               | (155) |
| 第六节 高同型半胱氨酸与风湿性疾病的关系 .....                | (158) |
| 第七节 高同型半胱氨酸与血栓形成性疾病的关系 .....              | (160) |
| 第八节 高同型半胱氨酸与肾脏疾病的关系 .....                 | (161) |
| 第九节 高同型半胱氨酸与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的关系 .....         | (165) |
| 第十节 高同型半胱氨酸与骨质疏松的关系 .....                 | (166) |
| 第十一节 高同型半胱氨酸与肿瘤的关系 .....                  | (168) |
| 第十二节 高同型半胱氨酸与精神疾病的关系 .....                | (171) |
| 第十三节 高同型半胱氨酸与青光眼的关系 .....                 | (172) |
| 第十四节 高同型半胱氨酸与血液系统功能的关系 .....              | (173) |
| 第十五节 高同型半胱氨酸与眩晕的关系 .....                  | (174) |
| 参考文献 .....                                | (175) |

# 第一章 同型半胱氨酸的研究进展

## 一、概 述

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)又被称为高半胱氨酸,是一种含硫氨基酸,是甲硫氨酸(又称蛋氨酸)的中间代谢产物(图 1-1),调控并影响机体表观遗传学修饰,是 Hcy 致病的重要机制,同时体内 Hcy 水平也是表观遗传学调控的重要因素。本章对体内 Hcy 代谢及其与疾病的关系作一介绍。

## 二、同型半胱氨酸及其生物化学原理

### (一) Hcy 的研究历史

1931 年,科学家文森特·杜·维格诺德(Vincent du Vigneaud)首次从膀胱结石中分离得到 Hcy。1955 年,维格诺德获诺贝尔化学奖,他的研究方向为有机硫化合物及其代谢,主要包括含硫氨基酸及其激素。由于他对生物化学中重要含硫化合物的研究,特别是第一次合成了多肽激素而获奖。1962 年美国的 Gerritsen 和 Waisman 在一名 1 岁先天性智力障碍儿童发生致死性肺栓塞的病例中发现同型半胱氨酸尿症,2 年后人们认识到由于胱硫醚- $\beta$ -合成酶缺陷导致了同型半胱氨酸尿症的发生,并且这些患者易患血栓性疾病,后来人们又发现严重的细胞内维生素  $B_{12}$  代谢障碍及亚甲基四氢叶酸还原酶缺陷均可引起与同型半胱氨酸尿症相似的临床症状。但是 Hcy 理论的真正奠基人并不是维格诺德,而是美国哈佛大学的病理学家 Kimer S. McCully。McCully 在 1969 年首次提出 Hcy 可能是脑血管疾病的危险因素。McCully 在翻阅医院历史资料时发现一个奇特的病例,一名 8 岁男孩的死因是动脉粥样硬化造成的颈动脉狭窄,McCully 注意到这个男孩尿中含有大量 Hcy。McCully 在 1969 年向外界公布了他的研究成果:脂质代谢紊乱不是造成心脑血管疾病的真正原因,而是血中 Hcy 含量过高。1976 年, Wicken 通过流行病学调查提出 Hcy 是心血管疾病的独立危险因子。遗憾的是,McCully 的理论被整整忽略了 26 年,McCully 本人也因哈佛大学不允许他以哈佛的名义发表“异端邪说”而辞去了麻省总医院和哈佛大学的职务。在哈佛公共卫生学院对 8 万人跟踪研究 14 年得出的结论证明了 McCully 的理论之后,以 1995 年 McCully 阐述 Hcy 的理论专著《心脏革命》一书的出版和第一届 Hcy 国际学术会议的召开为标记,Hcy 理论被医学界正式接受。近年来,证实高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)不仅是心脑血管疾病的独立危险因素,也与其他多种疾病有关,如认知功能减退、阿尔茨海默病、类风湿关节炎、骨质疏松症等。

### (二) 同型半胱氨酸的分子结构及其相关分子结构

Hcy 的分子式为  $C_3H_7NO_2S$ , 结构式为  $HSCH_2(NH_2)COOH$ , 分子量为 121.15。Hcy 可溶于稀无机酸和碱性溶液,易溶于水(0.011g/100ml, 25℃),难溶于乙醇,不溶于氯仿和醚。Hcy 为含硫  $\alpha$ -氨基酸之一,遇硝普盐(nitroprusside)呈紫色(因 SH 而显色),存在于多种蛋白质、谷胱甘肽中,与  $Ag^+$ 、 $Hg^{2+}$ 、 $Cu^{2+}$  等金属离子形成不溶性硫醇盐(mercaptide)。即  $R-S-M'$ ,  $R-S-M''-S-R$  ( $M'$  为 1 价金属离子、 $M''$  为 2 价金属离子)。Hcy 与半胱氨酸(cysteine, Cy)的分子结构极为相似,区别

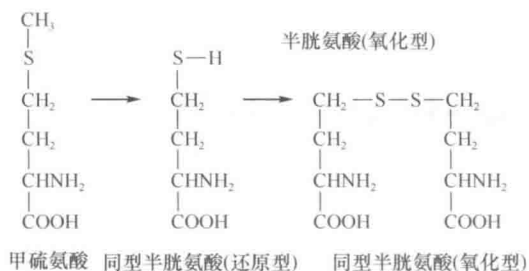


图 1-1 同型半胱氨酸、甲硫氨酸化学结构

成。甲硫氨酸转变成 Hcy 是体内 Hcy 的唯一来源,甲硫氨酸是一种人体必需氨基酸,人体内不能合成,必须由食物供给。富含甲硫氨酸的食物包括肉类、蛋类、奶类、小麦和花生等。

**2. Hcy 的存在形式** Hcy 主要存在于细胞中,正常人每天产生 15~20mmol/L Hcy,大部分在细胞内代谢分解,约有 1.5mmol/L Hcy 释放到血浆中。

血浆中 Hcy 有 4 种存在形式:70%~90% 的 Hcy 以蛋白结合形式存在;其余 3 种形式为:

① Hcy 二聚体(双硫同型胱氨酸);②以二硫键相连的同型半胱氨酸-半胱氨酸;③游离型 Hcy。以上四种形式称为总 Hcy (tHcy),通常所说的血浆 Hcy 水平是指总 tHcy 含量(图 1-2)。

tHcy 又可分为还原型 Hcy 和氧化型 Hcy。还原型 Hcy 中游离的巯基活性很高,容易氧化,从而形成二硫化物;氧化型以二硫化物或与蛋白质共价结合的形式存在。血浆中 Hcy 的主要存在形式是氧化型,还原型仅占 1% 左右,测定 tHcy 时需用还原剂将氧化型 Hcy 还原为还原型,然后测定的 Hcy 即为 tHcy。

### 3. Hcy 的生成——关键酶和维生素

Hcy 代谢的第一步是从饮食中摄取的甲硫氨酸由三磷酸腺苷催化形成 S-腺苷-L-甲硫氨酸(S-Adenosyl-L-methionine, SAM),SAM 为许多转甲基反应提供甲基。SAM 在 SAM 甲基转移酶作用下去甲基后生成 S-腺苷-L-同型半胱氨酸(S-adenosyl-L-homocysteine, SAH),SAH 在 S-腺苷同型半胱氨酸水解酶(SAHH)催化下水解为腺苷和 Hcy(图 1-3)。

#### (1) 关键酶

1) S-腺苷-L-甲硫氨酸(SAM),亦叫做 S-腺苷甲硫氨酸,化学名为:(3S)-5'-[(3-Amino-3-carboxylatopropyl) methylsulphonio]-5'-deoxyadenosine;分子式:C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S。由 Cantoni 于 1951 年发现,SAM 带有一个活化甲基基团,是一种转甲基反应的辅酶,存在于所有真核细胞中。人体内大部分的甲基化反应及半数的甲硫氨酸代谢在肝脏中进行,因此肝脏是 SAM 产生和利用最重要的器官,SAM 参与体内多种生化反应,目前已知 SAM 具有转甲基、转丙胺基及转巯基等作用,同时也是半胱氨酸牛磺酸谷胱甘肽(glutathione, GSH)辅酶 A 等物质的作用底物或前体,其主要的生物学作用有:①SAM 是体内最重要的甲基供体,已发现 SAM 为 35 种甲基转移反应提供甲基,如细胞膜磷脂的甲基化,有利于 Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>转运活性及胆汁排泄、恢复膜的流动性,甲基化作用可灭活雌激素及儿茶酚胺,防止雌激素对胆汁的胆盐成分造成不良影响,恢复肝脏细胞 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶活性;②SAM 能够通过转巯基反应生成高半胱氨酸,并分解代谢成半胱氨酸,再生成 GSH (S-腺苷甲硫氨酸)。在哺乳动物体内,甲硫氨酸与三磷酸腺苷(ATP)在甲硫氨酸腺苷转移酶(me-

仅在于碳链上多一个甲基。血浆中 Cy 与 Hcy 均存在两种形式,即还原型和氧化型 Hcy,还原型含巯基而氧化型含二巯基(图 1-1)。

## (三) Hcy 的生物化学原理

**1. Hcy 的来源** Hcy 本身并不参与蛋白质合成,且食物中仅含有微量 Hcy,也没有特殊的 DNA 序列进行编码,且包含有 Hcy 的蛋白质会自行降解,所以 Hcy 不参与蛋白质合

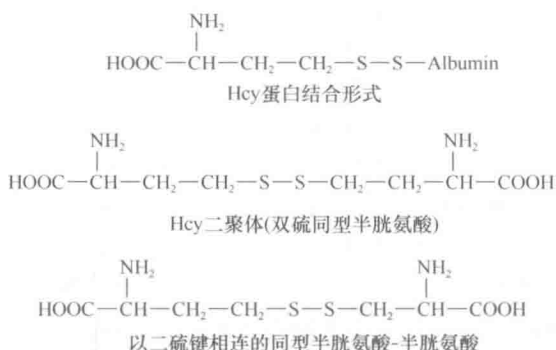


图 1-2 Hcy 的存在形式

thionine adenosyltransferase, MAT, SAM 合成酶) 的催化下生成 SAM。目前已知的哺乳动物有 3 种: MAT I、MAT II、MAT III, MAT I 和 MAT III 是 MAT I A 基因的产物, 而 MAT II 是 MAT2A 基因的产物。

2) 甘氨酸-N-甲基转移酶 SAM 通过甘氨酸-N-甲基转移酶 (GNMT) 来完成其药理作用, 肝中含量最高的甲基转移酶即为 GNMT, 是甲硫氨酸代谢的一个重要酶, SAM 在 GNMT 的催化下生成 S-腺苷同型半胱氨酸 (SAH), 并最终生成谷胱甘肽等一系列重要分子, 参与体内多种生物学反应。研究发现, GNMT 缺乏时血浆中 SAM 的含量会增高数倍。Wang 等的研究表明 GNMT 能够提高叶酸的水平, 并能够增加叶酸依赖的 SAH 的表达, 但其机制尚未阐明。

(2) 维生素: 维生素  $B_6$  是  $\beta$ -胱硫醚合成酶和  $\gamma$ -胱硫醚裂解酶的辅酶, 体内维生素  $B_6$  缺乏, 会导致这两种酶的合成障碍; 维生素  $B_{12}$  是  $N_5$ - $CH_3$ -FH<sub>4</sub> 转甲基酶的辅酶, 而  $N_5$ -甲基四氢叶酸是体内甲基的间接供体, 两者的缺乏使  $N_5$ - $CH_3$ -FH<sub>4</sub> 的甲基无法转移, 阻碍甲硫氨酸的再生成, 同时造成 Hcy 的蓄积。

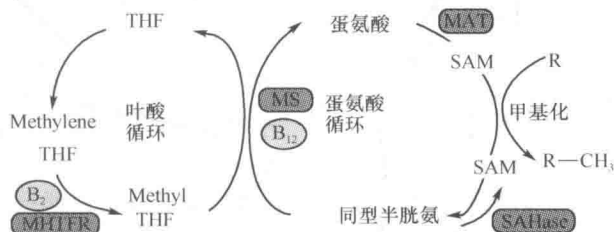


图 1-3 Hcy 的生成

## 第一节 同型半胱氨酸的代谢

### 一、各条代谢途径

同型半胱氨酸在体内的代谢途径共有五种: 转甲基途经, 包括以  $N_5$ -甲基四氢叶酸为甲基的供体、以甜菜碱为甲基的供体两条途径; 转硫途经; 直接释放到细胞外液; 重金属离子存在下, 自身氧化。(下面介绍其中四种途径)

1. 同型半胱氨酸的转甲基途经 Hcy 可发生甲基化重新生成甲硫氨酸, 有两种转甲基途经。分别由  $N_5$ -甲基四氢叶酸和甜菜碱提供甲基。

(1) 以  $N_5$ -甲基四氢叶酸为甲基供体在甲硫氨酸合成酶 (methionine synthase, MS) 及其辅酶甲基钴胺素 (维生素  $B_{12}$  的一种形式) 的催化下为 Hcy 提供一个甲基生成甲硫氨酸, 体内任何组织均可发生这一过程。  $N_5$ ,  $N_{10}$ -甲基四氢叶酸还原酶 (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) 催化四氢叶酸产生  $N_5$ -甲基四氢叶酸。

(2) 以甜菜碱为甲基供体 Hcy 在甜菜碱-同型半胱氨酸甲基转移酶 (betaine-homocysteine methyltransferase, BHMT) 的催化下生成二甲基甘氨酸及甲硫氨酸。这一途径又被称为甲基化的替代途径, 此过程仅可在肝进行。

2. 同型半胱氨酸的转硫途经 Hcy 和丝氨酸在胱硫醚- $\beta$ -合成酶 (cystathionine $\beta$ -synthase, CBS) 催化下, 以维生素  $B_6$  为辅助因子, 不可逆结合巯基, 生成胱硫醚。胱硫醚- $\gamma$ -裂解酶 (CSE) 催化胱硫醚水解生成半胱氨酸、 $\alpha$ -酮丁酸及氨, CSE 是一种维生素  $B_6$  依赖的酶。新生成的半胱氨酸与蛋白质结合, 或转换成水和硫酸排入尿中, 这一方式占人体排出甲硫氨酸的 70%。半胱氨酸也可与 Hcy 结合形成二硫化物半胱氨酸-Hcy。

3. Hcy 直接释放到细胞外液 细胞内 Hcy 浓度受到精确调控, 过剩的 Hcy 被转运到血浆中参加循环, 这部分与血浆 Hcy 浓度密切相关。释放到细胞外 Hcy 的增加反映了其生成和代谢紊乱。有研究表明, 甲硫氨酸的浓度可以影响 Hcy 的释放, 在低浓度时, 细胞释放受到甲硫氨酸合成酶的影响; 而高浓度时, 细胞释放则受到胱硫醚合成酶的影响。

**4. Hcy 在重金属离子存在下的自身氧化** Tyagi 等研究发现, Hcy 在过度金属离子 ( $\text{Fe}^{3+}$  或  $\text{Ca}^{2+}$ ) 的存在下易发生自身氧化, 生成多种强氧化产物如超氧化物、过氧化氢和羟自由基等, 产生氧化应激反应(图 1-4)。

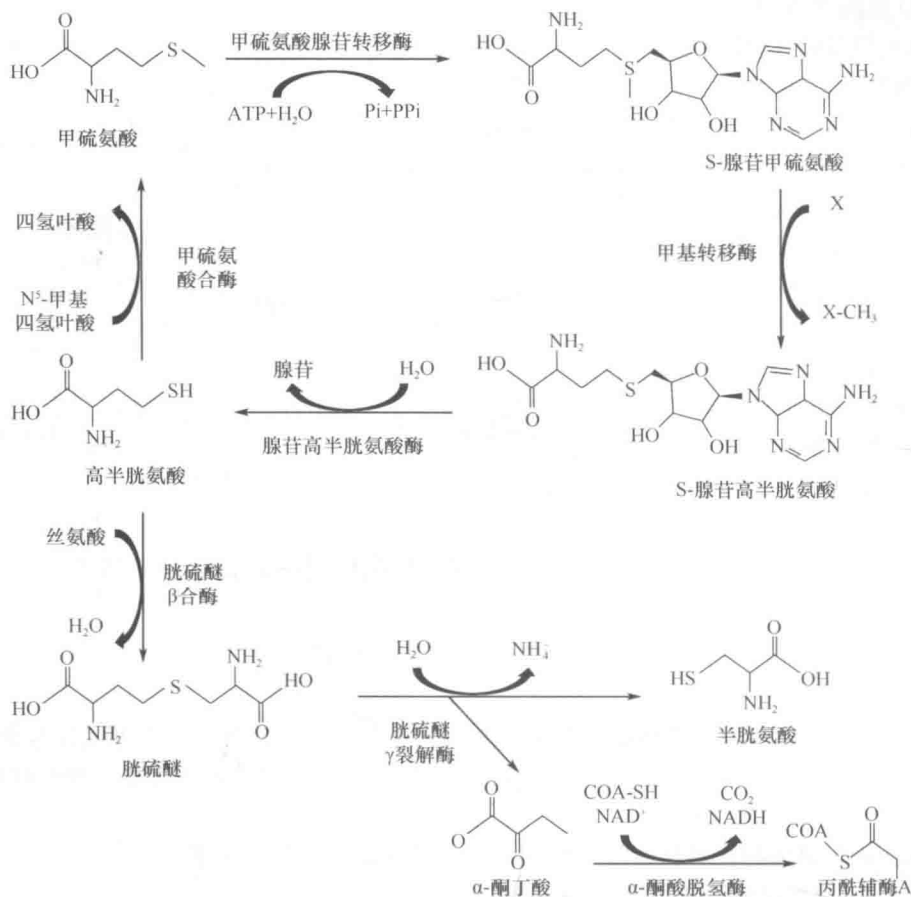


图 1-4 同型半胱氨酸在体内代谢

## 二、同型半胱氨酸代谢的调节

**1. 转甲基和转硫基途径的相互调节** Hcy 在体内的转甲基和转硫基途径并不是独立的, 而是在一定的调节机制下相互协调和相互制约。机制有两种, SAM 对 MTHFR 有抑制作用而对 CBS 有激活作用。CBS 和 MTHFR 分别是 Hcy 转硫基和转甲基过程的重要酶, 所以 SAM 可通过改变上述两个酶的活性来调节 Hcy 的两条代谢途径; SAM 在协调两条代谢途径的同时, 它本身也受一定机制的调节。SAM 是一个活泼的甲基供体, 据统计体内有 50 多种物质需要 SAM 供给甲基。在肌酸的合成过程中, SAM 通过甘氨酸  $\text{N}_5$ -甲基转移酶 (the glycine  $\text{N}$ -methyltransferase, GNMT) 的催化将甲基转给甘氨酸生成肌酸, 而 GNMT 的活性也受  $\text{N}_5$ -甲基四氢叶酸的抑制。当 SAM 的浓度增加, MTHFR 的活性就会受抑制,  $\text{N}_5$ -甲基四氢叶酸浓度减少, Hcy 的再甲基化过程受到抑制。此时  $\text{N}_5$ -甲基四氢叶酸对 GNMT 的抑制减弱, GNMT 活性增高, 从而使 SAM 的浓度降低。SAM 浓度的增加, 还可使 CBS 活性升高, 转硫基途径增强。反之, Hcy 再甲基化途径升高, 转硫基途径受到抑制。通过 SAM 浓度的改变调节 Hcy 的代谢平衡。

**2. 同型半胱氨酸到细胞外液的调节** 释放到细胞外液是处理细胞内 Hcy 的途径之一,该过程与细胞内甲硫氨酸的浓度有关,其释放受甲硫氨酸合成酶(methionine synthase, MS)活性和 CBS 活性的影响。甲硫氨酸处于低浓度时,MS 影响 Hcy 的释放;高浓度时,CBS 影响 Hcy 排出。维生素 B<sub>6</sub>、维生素 B<sub>12</sub> 和叶酸参与 Hcy 的代谢。维生素 B<sub>6</sub>、维生素 B<sub>12</sub> 分别是 CBS、 $\gamma$ -胱硫醚酶和 MS 的辅酶成分,而叶酸还原生成四氢叶酸在体内携带一碳单位,生成 N<sub>5</sub>-甲基四氢叶酸。Hcy 再甲基化的甲基供体之一是 N<sub>5</sub>-甲基四氢叶酸,它由 N<sub>5</sub>,N<sub>10</sub>-亚甲基四氢叶酸在 N<sub>5</sub>,N<sub>10</sub>-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)催化下生成。体内 N<sub>5</sub>,N<sub>10</sub>-亚甲基四氢叶酸有两个来源:①是丝氨酸与四氢叶酸在丝氨酸甲基转移酶催化下生成,以及甘氨酸与四氢叶酸在甘氨酸裂解酶的作用下生成;②是通过氧化还原反应由 N<sub>10</sub>-甲酰四氢叶酸、N<sub>5</sub>亚氨基四氢叶酸和 N<sub>5</sub>,N<sub>10</sub>-次甲基四氢叶酸转变而来。

### 三、半胱氨酸的分解

半胱氨酸的分解是在厌氧条件下,通过脱硫氢酶的作用分解成丙酮酸、硫化氢和氨,或是通过转氨基作用,经由中间产物  $\beta$ -巯基丙酮酸分解成为丙酮酸和硫黄。在氧化条件下,氧化成半胱氨酸亚硫酸后,可经转氨基作用分解成为丙酮酸与亚硫酸,以及由脱羧基作用分解成为亚牛磺酸及牛磺酸等。此外,半胱氨酸是不稳定的化合物,容易氧化还原,与胱氨酸相互转换。还可与有毒的芳香族化合物缩合成硫醚氨酸(mercapturic acid)而起解毒作用。

## 第二节 高同型半胱氨酸血症

### 一、概 述

**1. 定义** 正常空腹状态下,血浆 tHcy 浓度为 5~15  $\mu\text{mol/L}$ ,遗传或获得性因素使得血浆 tHcy 浓度持续高于正常值,即称为高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)。根据美国心脏协会(AHA)和 Kang 等的推荐,将 HHcy 按血浆 Hcy 升高水平的不同分为轻、中、重三种程度:轻度高同型半胱氨酸血症, tHcy 16~30  $\mu\text{mol/L}$ ;中度高同型半胱氨酸血症, tHcy 31~100  $\mu\text{mol/L}$ ;重度高同型半胱氨酸血症, tHcy >100  $\mu\text{mol/L}$  (表 1-1)。研究报道,轻、中度 HHcy 可见于 5%~10% 的健康成人,以及 20%~40% 的心梗、中风或静脉血栓栓塞患者;重度 HHcy 比较少见,主要见于参与叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 代谢的酶遗传缺陷患者。

近年来大量临床研究和流行病学调查证实,HHcy 是导致心脑血管疾病新的、独立的危险因素。1969 年,McCully 从遗传性同型半胱氨酸尿症死亡儿童尸检中发现,其体循环内存在广泛的动脉血栓形成及动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的病理表现,由此提出 HHcy 可导致动脉粥样硬化性血管性疾病的假说。此后,各国学者对 Hcy 与心脑血管疾病的关系做了大量研究。

表 1-1 空腹血浆或血清同型半胱氨酸正常值上限

| 人群          | 服用叶酸                 | 未服用叶酸                |
|-------------|----------------------|----------------------|
| 儿童(<15 岁)   | 8 $\mu\text{mol/L}$  | 10 $\mu\text{mol/L}$ |
| 成人(15~65 岁) | 12 $\mu\text{mol/L}$ | 15 $\mu\text{mol/L}$ |
| 老年人(>65 岁)  | 16 $\mu\text{mol/L}$ | 20 $\mu\text{mol/L}$ |
| 孕妇          | 8 $\mu\text{mol/L}$  | 10 $\mu\text{mol/L}$ |

**2. 影响血浆 tHcy 水平的因素** 影响血浆 Hcy 水平的因素主要包括:①性别和年龄:血浆 tHcy 水平存在男女性别差异,可能与雌激素调节 Hcy 的代谢有关,研究发现女性的水平低于男

性。Jacobsen 等应用高效液相色谱法检测健康男性血浆 tHcy 水平  $9.26 \pm 1.88 \mu\text{mol/L}$ , 女性水平为  $7.85 \pm 2.29 \mu\text{mol/L}$ 。绝经前女性水平 ( $8.9 \pm 1.0 \mu\text{mol/L}$ ) 低于绝经后女性水平 ( $10.2 \pm 2.5 \mu\text{mol/L}$ ), 因此有人认为绝经前女性较低的 Hcy 水平是动脉粥样硬化和心血管疾病的预防因素之一, 是年龄越大其 Hcy 水平越高。②饮食和药物: 高动物蛋白饮食中甲硫氨酸含量较高, 摄入过多易引起 Hcy 水平升高。蔬菜和水果中叶酸和维生素 B 含量高, 往往有助于降低 Hcy 水平。药物中如长期口服避孕药的女性易致维生素 B<sub>6</sub> 缺乏, 氨甲蝶呤、三乙酸氮尿苷等抗肿瘤药物由于抑制叶酸代谢可引起 Hcy 水平升高, 而青霉胺可降低血浆 Hcy 水平。③某些疾病状态: 慢性肾功能不全患者血浆 Hcy 水平升高, 并且与血清肌酐值呈正相关。接受肾脏移植的患者测定 Hcy 水平也高于正常对照组。甲状腺功能低下、肝病、牛皮癣等患者均可有轻、中度高半胱氨酸水平升高。血浆 tHcy 的水平受到很多因素的影响, 如参与 Hcy 代谢酶的基因遗传变异、肾功能损害、B 族维生素或叶酸缺乏、服用抗叶酸或 B 族维生素药物、器官移植、雌激素缺乏、缺乏运动、肥胖症、吸烟、酒精和咖啡、年龄及性别等。

(1) 遗传因素: Hcy 代谢的某些关键酶, 如 MTHFR、CBS, 由于遗传因素导致基因缺陷, 酶活性降低, 可导致 Hcy 代谢障碍, 从而产生 HHcy。

1) cbs 基因变异: CBS 定位于胞浆, 由四个相同的亚基构成同源四聚体, 相对分子量为 63kD, 是一种磷酸吡哆醛 (PLP) 依赖的酶, CBS 活性中心由第 37 位的谷氨酸 (Glu) 到第 413 位精氨酸 (Arg) 的多肽构成, 该序列高度保守。当 CBS 缺乏或者突变时, 其活性可能降低或丧失, 从而影响 Hcy 血浆浓度。人 cbs 基因定位于 21 号染色体靠近端粒的位置 (21q22.3), cbs 基因突变有多种, 不同地理和种族间各种突变的频率有差异。Aras 报道携带等位基因 699T 的个体 (不论是纯合子或是杂合子个体) 甲硫氨酸负荷和 Hcy 水平高于 C/C 基因型的个体。Kruger 等报道 99C-T、1080T-C 突变有提高叶酸水平降低 tHcy 作用。他们的研究同时也发现位于密码子第三位上这两种多态性位点有较强的连锁不平衡 (linkage disequilibrium), 推断它们可能与 CBS 中其他未被发现的突变有关。Liver 分析了 cbs 基因的 699C-T、1080C-T 多态性和 -5697GT 短连续片断 (STR) 后发现, 这两个单核苷酸多态性与 STR 的连锁不平衡很高, 但是认为任何一种多态性都与 Hcy 浓度升高不相关。cbs 基因有一个 68bp 的插入多态性 844ins68, Tsai 报道 68bp 插入的个体甲硫氨酸负荷后 Hcy 水平较低。Zhang 也报道 cb844ins68 可能是血栓性疾病的保护因素。然而, silate 对不同基因型和补充叶酸降低 Hcy 治疗研究后认为 cbs844 ins68 并不影响血浆 tHcy 的浓度和饮食补充叶酸的作用。cbs 非编码区 DNA 序列的突变被认为会降低 CBS 的表达而提高血浆 Hcy 的浓度。cbs 基因中有一个 31bp 的 VNTR (variable number tandem repeat)。第一个 VNTR 从外显子距离 5' 末端的第 12 个碱基开始, 一直延续到内含子 13 的第 19 个碱基。VNTR 的重复数一般在 15~20 之间。Yang 研究发现, 在他们的研究对象中 17/17 是最普遍的一个基因型。其他两种基因型 16/17 和 17/18 相对于 17/17 基因型具有显著低的 Hcy 水平, 提示 16、18 重复单倍体可能与一种上调 cbs 基因转录的调节性因素具有连锁不平衡现象。Liveres 研究也发现 CBS 的酶活性随着 31bp 单元重复数的上升而下降。

2) ms 基因变异: ms 基因定位于染色体 1q43, 靠近长臂端粒区。人 ms cDNA 含有一个开放阅读框, 由 3798 个核苷酸组成。1 个 4kb 的外显子, 位于长开放阅读框架开始部位的 428 和 429 残基。编码长度为 1265 个氨基酸的多肽链, 编码蛋白的分子量为 140kD。对 ms 基因的初步结构及功能研究发现, bp2727-3547 部位可能与 MS  $\alpha$  螺旋、 $\beta$  片状结构密切相关, 且此部位可能含编码腺苷甲硫氨酸及辅因子钴胺素 (B<sub>12</sub>) 的结合区, 可能突变位置常发生在 3' 端, 影响 MS 的催化性能、信息转录或蛋白的稳定性。与 MS 相关的遗传疾病被分为两类①cb1E: 表现为 MS 所必需的还原系统的缺陷; ②cb1G: 由于 MS 主酶的缺陷, 表现为钴胺素与 MS 结合区的基因缺失。在 cb1G 中存在三种基因突变, 分别为 A2756G、C2758G 和 BP2640-2642, 三者的突变均可造成

MS 酶的缺陷。有研究显示,cb1G 患者的 ms 基因突变是 3804C→T、468 G→A 及 2926 A→2928T 的缺失,具体哪一个特定的突变位点与酶的活性关系密切,还尚未作出定论。

3) 甲硫氨酸合成酶还原酶变异:甲硫氨酸合成酶还原酶(methionine synthase reductase, MTRR)的作用是保持 MS 辅酶的活化形式-甲基钴胺素适当的水平,以维持 MS 活性,从而保证 Hcy 再甲基化的顺利进行。研究报道,当缺乏 MTRR 时,猪的 MS 活性为 0,因此 MTRR 对于维持 Hcy 在无毒性水平有重要作用。人 MTRR 基因位于 5 号染色体短臂(5p15.31),该基因包含 15 个外显子,14 个内含子。Gaugan 报道 MTRR66AA 基因型的个体 tHcy 水平较高。认为 A66G 突变会显著影响血浆 tHcy 的水平。并且 66AA 基因型提高血浆 tHcy 的作用独立于血浆叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 及维生素 B<sub>6</sub> 水平。

4) mthfr 变异:MTHFR 是一种黄素依赖酶。黄素腺苷二核苷酸(FAD)是它的辅酶。MTHFR 由两个相同的 77kD 亚基组成,N 端为催化区,C 端为调节区。MTHFR 能将 N<sub>5</sub>,N<sub>10</sub>-亚甲基四氢叶酸还原成 N<sub>5</sub>-甲基四氢叶酸,后者是 Hcy 甲基化的甲基供体。mthfr 基因有两种较为常见的突变:677C-T 和 1298A-C。这两种突变的分布有一定的地理和人种差别。一些研究认为 mthfr 基因突变与血浆 tHcy 浓度升高和心血管疾病有关。有研究报道 mthfr TT 基因型的个体比 mthfr CT 和 mthfr CC 基因型的个体 Hcy 水平高。现研究的实验结果与 Andreassi 的研究结果相一致。Fodinger 报道 mthfr 677T 等位基因是 tHcy 水平独立的预测因素。Livers 报道 mthfr 1298A-C 对禁食和甲硫氨酸负荷后 Hcy 的水平无影响。Meisel 认为 mthfr 等位基因变异体(677C、677T、1298A、1298C)对血浆 Hcy 水平无显著影响。

5) 胸腺苷合酶变异:胸腺苷合酶(thymidylate synthase, TS)催化脱氧尿苷酸转甲基成为胸苷酸,甲基供体是 N<sub>5</sub>,N<sub>10</sub>-亚甲基四氢叶酸。所以 TS 会与 MTHFR 竞争叶酸,间接参与 Hcy 的代谢。TS 的基因含有 5'端一个 28bp 串联的重复多态性片段。Trinh 研究报道新加坡的华人 TS 3/3 基因型与血浆低叶酸(在饮食缺乏叶酸的个体中)和血浆高 Hcy 相关,而且这种多态性与 mthfr C677T 基因突变对血浆和叶酸浓度的影响不相关。

6) 钴胺素转运蛋白变异:钴胺素转运蛋白(transcobalamin, TC)是血浆中的一种转运蛋白,是维生素 B<sub>12</sub> 在循环系统中的载体,也可以把钴胺素转运到细胞内。维生素 B<sub>12</sub> 是 MS 的辅酶,所以 TC 功能变化会影响维生素 B<sub>12</sub> 的转运从而影响 MS 的功能。Livers 研究了多种 tc 基因的突变发现 P259R 突变与血浆 Hcy 浓度有关,259PP 纯合子血浆 Hcy 浓度低于 259PR 和 259RR 的个体,推断 259PP 个体对于提高维生素 B<sub>12</sub> 水平来降低血浆 tHcy 的治疗敏感。

7) 谷氨酸羧基肽酶 II 变异:从食物中摄取的叶酸是决定血液中叶酸水平的主要因素。食物中的叶酸是多谷氨酰叶酸(polyglutamylated folates),它们会在多聚谷氨酸羧基肽酶(FGCP)的作用下被消化成为单谷氨酰叶酸。FGCP 位于小肠刷状缘细胞上,是 GCP II 基因表达的产物。Devlin 在健康高加索人群中发现了 GCP II 的 H475Y 多态性,认为等位基因 H475Y 突变会影响对食物中叶酸的吸收,导致血中叶酸水平降低,从而继发 HHcy。Livers 研究发现 1561TT 基因型的空腹和甲硫氨酸负荷后血浆 Hcy 水平都较低。而 1561CT 与 1561CC 基因型个体的 Hcy 水平相比没有显著性,认为 1561C-T 多态性显著提高了红细胞和血浆叶酸水平。Fodinger 分析了 120 名晚期肾脏疾病病例的还原性叶酸载体(RFC1)80G-A 和 GCP II 1561C-T 多态性后发现 GCP II 1561C-T 是红细胞叶酸水平的预测因素,但这两种突变对晚期肾脏疾病患者的 tHcy 都不起主要影响作用。

8) Hcy 硫基内酯酶变异:Hcy 的代谢产物 Hcy 硫基内酯(Hcy thiolactonase)可以通过修饰蛋白质的赖氨酸残基而影响蛋白质,这可能是 Hcy 相关的心血管疾病的基础之一。一种高密度脂蛋白竞争物,Hcy 硫基内酯酶(HTase)可以水解硫基内酯生成 Hcy。HTase 是多态性基因 PON1 的一种产物,它也与器官磷酸酯合成酶的解毒作用和心血管疾病有关。PON1 多态性会影响

PON1 的解毒活性。Jakubowski 研究发现,HTase 的高活性与等位基因 L55 和 R192 相关,低活性与等位基因 M55 和 Q192 相关。这种相关性在黑人中较在白人中更普遍。高活性 HTase 在保护蛋白质防止其被同型半胱氨酸化方面较低活性 HTase 更有效。并认为,HTase 的多态性可能与 Hcy 相关的心血管疾病有关。

(2) 营养因素及饮食习惯:Hcy 代谢过程所需的辅因子叶酸、维生素 B<sub>6</sub>、维生素 B<sub>12</sub> 会影响 Hcy 代谢关键酶的活性,从而调控 Hcy 的代谢转化。如果这些因素发生障碍也可以导致 HHcy, Remacha 等的研究结果显示,B 族维生素不足的现象在 HHcy 和血栓栓塞患者中普遍存在,这些患者体内维生素的吸收障碍,可能是导致 HHcy 的原因,其治疗应从肠外补充维生素为主。某些不健康的饮食习惯也会引起血浆 Hcy 浓度升高,例如大量饮酒,可引起维生素的肠吸收功能障碍,肝脏摄入减少,加之随尿液排出量的增加,导致维生素 B<sub>12</sub>、叶酸和磷酸吡哆醛缺乏,最终引起 HHcy。长期饮酒还可引起肝细胞甲硫氨酸合成酶活性下降,从而造成 HHcy。吸烟者由于倾向于吃叶酸含量不足的水果和蔬菜,引起体内叶酸缺乏,吸烟也可影响维生素及叶酸的吸收,从而使 Hcy 浓度升高;甚至被动吸烟的人群血浆 Hcy 水平也显著升高。此外,遗传因素可能影响饮酒和吸烟对血浆 Hcy 含量的影响程度。大量饮用咖啡也可影响维生素及叶酸吸收,也可引起 Hcy 浓度升高。饮食中甲硫氨酸含量过高可引起 Hcy 浓度升高,有报道认为高动物蛋白、低植物蛋白饮食可能是 HHcy 的危险因素之一。

(3) 年龄与性别:研究发现,Hcy 随年龄增长而升高,这是由于体内维生素 B<sub>6</sub>、维生素 B<sub>12</sub> 停留时间与年龄呈负相关,同时也与老年人的 Hcy 代谢相关的一些酶活性降低、肾功能减退及激素的改变有关系。男性血浆 Hcy 浓度高于女性,且男性的 HHcy 的患病率也明显高于女性,这与性激素对甲硫氨酸代谢的影响、男性肌酐浓度较高及男性骨骼肌发达有关。女性绝经后血浆 Hcy 浓度高于绝经前,提示 Hcy 与雌激素水平变化有关。雌激素可以降低 Hcy 水平,可能与甜菜碱 Hcy 转换酶、Hcy 甲基转移酶的活性不同有关。

(4) 疾病与药物:肾衰竭、甲状腺功能减退、严重贫血、严重硬皮病及恶性肿瘤等疾病以及应用氨甲蝶呤、一氧化氮、抗癫痫药、利尿药、烟酸等药物可致血浆 Hcy 水平升高。肾脏在 Hcy 的清除中发挥了关键的作用,正常人每天产生 15~20mmol 的 Hcy,其中大部分在细胞内分解代谢,只有约 1.5mmol 的 Hcy 释放到血浆中,通过肾脏摄取和代谢,血浆中 70% 的 Hcy 得到清除。另外,Hcy 代谢有关的酶如 CBS、甲基转移酶、MTHFR 等均存在于肾组织内。肾功能受损时,这些酶缺乏或活性丧失均可导致代谢通道受阻,致血中 Hcy 累积(表 1-2)。

表 1-2 高同型半胱氨酸血症产生的原因及百分比

|   | 产生原因                                                                       | 百分比        |
|---|----------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1 | 不健康的生活方式(不良嗜好、缺乏锻炼等)                                                       | 轻中度升高 15%  |
| 2 | 营养(维生素 B <sub>6</sub> 、维生素 B <sub>12</sub> 、叶酸缺乏症)                         | 轻中度升高 40%  |
| 3 | MTHFR、β-胱硫醚合成酶、甲硫氨酸合成酶三种关键酶基因的多态性(遗传缺陷或基因突变——基因碱基突变或插入缺失)引起的酶缺陷或活性下降导致 Hcy | 中度升高 40%   |
| 4 | β-胱硫醚合成酶遗传严重缺陷                                                             | 重度升高 1%~2% |

## 二、流行病学特性

在佛明翰心脏研究的原始队列人群(年龄 67~96 岁)中,Selhub 等发现 19% 的人 Hcy>16.4μmol/L,Nygard 等在排除了高血压、糖尿病、心血管及脑血管疾病患者后,对总计 16176 人

(男性 7591 人,女性 8585 人;年龄范围 40~67 岁)的人群中,血浆 tHcy 水平进行了分析,结果发现在 12356 名 40~42 岁人群中,血浆 tHcy 的几何均数为 10.0 $\mu$ mol/L,其中男性为 10.8 $\mu$ mol/L (5918 人),女性为 9.1 $\mu$ mol/L(6348 人),在 3318 名 65~67 岁人群中,血浆 tHcy 的几何均数为 11.65 $\mu$ mol/L,男性为 12.3 $\mu$ mol/L(1386 人),女性为 11.0 $\mu$ mol/L(1932 人),男性显著高于女性,并随着年龄增长而升高。此外,在各年龄组中均发现血浆 tHcy 水平还与吸烟显著正相关,特别与吸烟女性强相关。Selhub J 等从 NHANES III 研究(third national health and nutrition examination survey III)中确定了 tHcy 水平的人群参考值,发现 40~59 岁以及 60 岁以上,HHcy(>11.4 $\mu$ mol/L)的患病率,男性分别为 28.6%和 43.2%,女性分别为 21.1% 和 46.5%。Janson J 等报道,65 岁以上人群血浆 tHcy 的评价水平为 13.2 $\mu$ mol/L(95% 可信区间:12.4~14.0 $\mu$ mol/L;范围 5.0~48.9 $\mu$ mol/L),其中男性为 15.0 $\mu$ mol/L,女性为 12.3 $\mu$ mol/L,按照 NHANES III 的参考值标准(tHcy $\geq$ 16.0 $\mu$ mol/L)发现,65 岁以上人群 HHcy 的患病率约 69.8%,其中男性为 76.2%,女性为 66.4%,HHcy 在高年龄组中更为普遍。王薇等对北京 1168 名 35~64 岁人群的调查发现,血浆 tHcy 几何均数为 13.8 $\mu$ mol/L,其中男性为 15.4 $\mu$ mol/L,女性为 12.2 $\mu$ mol/L,男性高于女性( $P<0.001$ );血浆 tHcy 分布存在着城乡差异,农村男性(18.0 $\mu$ mol/L)是城市男性(12.0 $\mu$ mol/L)的 1.5 倍( $P<0.001$ ),农村女性(12.9 $\mu$ mol/L)是城市女性(9.6 $\mu$ mol/L)的 1.3 倍( $P<0.001$ )。标准化后,农村人群 HHcy(tHcy $\geq$ 16 $\mu$ mol/L)患病率是(35.3%)是城市患病率(9.5%)的 3.7 倍( $P<0.01$ )。调整城乡构成的差异后,HHcy 患病率为 15.3%,其中轻度 HHcy(16 $\mu$ mol/L $\leq$ tHcy $\leq$ 30 $\mu$ mol/L)为 65.7%(199/303)(表 1-3)。郝凌等近期发表在 Journal of Nutrition 的文章报道,中国一般人群中 HHcy(tHcy $\geq$ 16 $\mu$ mol/L)的患病率为 17.4%(男性 25.6%,女性 9.6%),其中北方地区为 28%,而南方地区则为 7%,存在有显著的北高南低的区域性差异。

表 1-3 高同型半胱氨酸血症的诊断标准

| 作者               | Selhub    | Selhub    | Janson    | Selhub | 王薇        |
|------------------|-----------|-----------|-----------|--------|-----------|
| 观察年龄(岁)          | 40~59     | >60       | >65       | 67~96  | 35~64     |
| 标准( $\mu$ mol/L) | >11.4     | >11.4     | >16       | >16.4  | $\geq$ 16 |
| 患病率(%)           | 28.6/21.1 | 43.2/46.5 | 69.8      | 19.0   | 15.3      |
|                  | 男/女       | 男/女       | 76.3/66.3 |        |           |

三、检测方法

最早用于检测 Hcy 的方法是氨基酸分析法,Ueland 等测定血清中 Hcy,随着检测技术的不断改进,目前常用的检测方法主要包括以下几种:

1. 高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC) 1987 年,Stabler 首先报道了气相色谱-质谱法测定 Hcy,该法可同时测定半胱氨酸、甲硫氨酸、胱硫醚和甲基甘氨酸等多种物质。虽然灵敏度、特异性好,但仪器价格昂贵而不能推广。HPLC 是目前比较成熟且推广使用的方法,不足之处是样品处理、层析条件、样品检测及定量的诸多变异,使其难以标准化。Fiskerstrand 等首先于 1993 年用全自动高效液相色谱法对血浆和尿液中的 Hcy 和硫醇物进行测定。HPLC 根据衍生方式(柱前或柱后衍生)、检测方法(荧光、电化学)可分为多种方法。应用 HPLC 准确测定 Hcy 需要优良的设备、高超的技术经验和应用 HPLC 方法适当的时间,另外选择和制备内部质控也相当重要。

目前多采用柱前衍生化荧光检测技术。由于 Hcy 在血液中以多种形式存在,所以标本的收