

低维生素 B6 血症与动脉粥样硬化

李自力 综述, 李培杰, 陈天铎, 杨 兰 审校

(兰州医学院第二附属医院兰州急救中心, 甘肃省兰州市 730030)

[主题词] 维生素 B6 缺乏病; 动脉粥样硬化; 心血管疾病

[中图分类号] R591.425

[文献标识码] A

20 世纪 60 年代发现, 动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的发生与维生素 B6 的缺乏存在着某种关系^[1]。最近的研究资料表明, 血中维生素 B6 浓度越低, 其作为心血管疾病(CVD)独立危险因素的预测值越大, 血中维生素 B6 水平的降低已成为动脉粥样硬化的独立危险因素之一^[2-4]。低维生素 B6 血症引起动脉粥样硬化及心血管疾病危险性增加的确切机制尚不十分清楚。本文就其可能的机制加以综述。

1 低维生素 B6 血症与炎症反应过程

动脉粥样硬化是心脑血管疾病的病理基础, 越来越多的证据表明, 局部和全身炎症反应在动脉粥样硬化的发生、发展及并发症的发生中起着重要作用^[5-7]。Simonetta 等^[4]报道, 血浆中作为炎症标记物的 C 反应蛋白(CRP)与维生素 B6 的活性形式 5-磷酸吡哆醛(PLP)水平高度相关, 且这种关系不依赖于血浆中同型半胱氨酸(tHcy)的总水平。观察结果显示, 炎症反应过程中维生素 B6 的利用增加; 已知维生素 B6 作为一种辅酶, 全面参与氨基酸及核酸代谢, 炎症反应过程中细胞因子及其它多肽类介质的产生均增加了维生素 B6 的利用, 炎症反应过程越强, 维生素 B6 的利用越多, 血中维生素 B6 的水平降低越明显^[4], 因此其作为心血管疾病危险因素的预测值也就越大^[2-4]。Meydani 等^[8]报告维生素 B6 缺乏改变了产生的调节, 在不同程度上破坏了炎症反应的平衡过程。由此可以推断, 血中低维生素 B6 水平在动脉粥样硬化时发生的炎症反应病理过程中起着重要作用。已有实验证实, 每天补充维生素 B6 可预防和改善动脉粥样硬化的发生和发展, 也能使动脉粥样硬化基础上形成血栓的机会减少^[9, 10]。

2 低维生素 B6 血症与高同型半胱氨酸血症

近年来的研究已经肯定, 血中同型半胱氨酸(HCY)是闭

塞性血管疾病的独立危险因素, 是导致冠心病的独立危险因素, 不需要其它因素介导^[11-14]。同型半胱氨酸是一种含硫氨基酸, 在细胞内由蛋氨酸代谢脱去甲基后形成, 同型半胱氨酸代谢途径有 3 条: ①再甲基化途径, 同型半胱氨酸被重新甲基化形成蛋氨酸, 此过程需要蛋氨酸合成酶参与, 维生素 B12 及叶酸为其辅酶; ②转硫化途径, 同型半胱氨酸与丝氨酸缩合成胱硫醚, 反应由胱硫醚合成酶催化, 维生素 B6 为其辅酶; ③在细胞内形成后直接释放到血中参与循环。维生素 B6 是胱硫醚-β-合成酶和胱硫醚-γ-裂合酶的辅酶, 维生素 B6 缺乏, 该酶的活性受到影响, 干扰胱硫醚代谢, 引起血中同型半胱氨酸、甲硫氨酸、胱硫醚的堆积, 是产生高同型半胱氨酸血症的原因之一。高同型半胱氨酸血症导致动脉粥样硬化的机制十分复杂: 包括对血管内皮的损伤, 增强血小板的活性, 增加血小板聚集^[15], 同型半胱氨酸还可以激活蛋白激酶 C, 促进 C-fos 和 c-myc 基因在血管内平滑肌细胞中的表达^[16, 17], 促进平滑肌细胞迁移和增殖。Vermeulen 等^[9]用叶酸加维生素 B6 治疗早期动脉栓塞性疾病, 可降低血中同型半胱氨酸浓度, 减少运动心电图试验异常的发生率, 降低冠状动脉硬化事件的危险性。缺乏维生素 B6 的恒河猴可出现广泛的大小血管硬化性损伤^[11]。因此认为, 低维生素 B6 水平引起动脉粥样硬化的原因之一可能是通过干扰同型半胱氨酸代谢, 产生高同型半胱氨酸血症, 从而介导动脉粥样硬化的发生。

3 低维生素 B6 血症与血栓形成

维生素 B6 具有抗血栓形成的作用^[15, 18, 19]。有资料表明^[18], 当血中维生素 B6 浓度大于 0.8 mmol/L 时, 能完全抑制 ADP、凝血酶原和肾上腺素引起的小血小板第二相聚集反应; 当浓度大于 1.5 mmol/L 时, 能完全抑制胶原和凝血酶原引起的小血小板聚集; 当浓度大于 2.0 mmol/L 时能使 ADP、凝血酶原和胶原引起的小血小板聚集发生解聚, 同时也能延长凝血时间和凝血酶原时间。维生素 B6 抗血栓形成的机制尚不清楚, 其可能的机制是^[18]: 维生素 B6 与血小板表面的特殊蛋白结合, 抑制血小板聚集反应; ④维生素 B6 通过影响血小板 cAMP 系统, 使血小板中 AMP 浓度增加, ADP 浓度减少, 从而间接抑制血小板聚集; ⑤维生素 B6 能抑制血小板释放 ADP, 从而减少血小板第二时期, 即不可逆性聚集; 维生素

[收稿日期] 2002-04-02

[修回日期] 2002-11-16

[作者简介] 李自力, 男, 1967 年 5 月出生, 甘肃渭源人, 主治医师硕士研究生, 主要研究方向为危重病急救。李培杰, 男, 1962 年 4 月出生, 甘肃兰州人, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 甘肃省医学会急诊学会委员兼秘书。陈天铎, 男, 1943 年 12 月出生, 甘肃兰州人, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 中华急诊医学学会常务委员, 全国急诊医学危重病学会委员, 甘肃省医学会急诊学会主任委员。

B6 与凝血酶原及纤维蛋白结合,起到延长凝血时间和凝血酶原时间的作用,减少血栓的发生。文献[9,10,19,20]报道,每天补充维生素 B6 能预防和改善动脉粥样硬化的发生和发展,也能抑制血小板聚集,使动脉粥样硬化基础上形成血栓的机会减少。因此,低维生素 B6 血症可通过加速动脉粥样硬化形成和发展,促进血栓形成等途径,增加了心血管疾病的危险性。

4 低维生素 B6 血症与胆固醇代谢

维生素 B6 缺乏可干扰胆固醇的代谢^[19,21],维生素 B6 影响牛磺酸的生物合成和甘氨酸的分解代谢,调节胆酸与甘氨酸、牛磺酸的结合;当结合胆酸排泄增加时,胆固醇转变为胆酸的速度加快,从而降低体内胆固醇的水平;体内维生素 B6 缺乏时,则导致胆固醇水平的增高。实验表明^[19],每日口服 5 mg/kg 维生素 B6,可以显著降低血脂和胆固醇水平,增加高密度脂蛋白水平,抑制血小板聚集。

总之,血浆维生素 B6 浓度降低是动脉粥样硬化的独立危险因素之一,低维生素 B6 血症通过参与炎症反应过程,影响同型半胱氨酸代谢,干扰胆固醇代谢,抑制血小板聚集等多种机制促进动脉粥样硬化的发生和发展,促进动脉粥样硬化及血栓形成,增加心脑血管及外周血管疾病的危险性,补充维生素 B6 能有效降低动脉粥样硬化的发生率,降低心脑血管及外周血管疾病的发生率及死亡率。

[参考文献]

- [1] Rinehart JF, Greenberg LD. Pathogenesis of experimental arteriosclerosis in pyridoxine deficiency with notes on similarities to human arteriosclerosis. *Arch Pathol*, 1951, **51**: 12-29
- [2] Robinson K, Arheart K, Refsum H, et al. From the European COMAC Group. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease. *Circulation*, 1998, **97** (5): 437-443
- [3] Folsom AR, Nieto JF, McGovern PG, et al. Prospective study of coronary heart disease incidence in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*, 1998, **98** (3): 204-210
- [4] Simonetta F, Paul F, Jacques, ScD, et al. Low circulating vitamin B6 is associated with elevation of the inflammation marker C-reactive protein independently of plasma homocysteine levels. *Circulation*, 2001, **103** (23): 2 788-791
- [5] Jialal I, Devaraj S. Inflammation and atherosclerosis: the value of the high-sensitivity C-reactive protein assay as a risk marker. *Am J Clin Pathol*, 2001, **116** (Suppl): S108-115
- [6] Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999, **340**: 115-126
- [7] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 2002, **105** (9): 1 135-143
- [8] Meydani SN, Ribaya-Mercado JD, Russell RM, et al. Vitamin B6 deficiency impairs interleukin-2 production and lymphocyte proliferation in elderly adults. *Am J Clin Nutr*, 1991, **53**: 1 275-280
- [9] Vermeulen EG, Stehouwer CD, Twisk JW, et al. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2000 Feb 12; 355 (9203): 517-522
- [10] Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, et al. Relationship between plasma homocysteine and vitamin status in the Framingham study population. *Public Health Rev*, 2000, **28** (1-4): 117-145
- [11] Ueland PM, Refsum H, Beresford SAA, et al. The controversy over homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr*, 2000, **72**: 324-332
- [12] Temple ME, Luzier AB, Kazierad DJ. Homocysteine as a risk factor for atherosclerosis. *Ann Pharmacother*, 2000, **34** (1): 57-65
- [13] Guthikonda S, Haynes WG. Homocysteine as a novel risk factor for atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol*, 1999, **14** (4): 283-291
- [14] Hofmann MA, Lalla E, Lu Y, et al. Hyperhomocysteinemia enhances vascular inflammation and accelerates atherosclerosis in a murine model. *J Clin Invest*, 2001, **107** (6): 675-683
- [15] Wuillemin WA, Solenthaler M. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for arterial and venous thrombosis. *Vasa*, 1999 Aug; **28** (3): 151-155
- [16] Dalton ML, Gadson PF Jr, Wrenn RW, et al. Homocysteine signal cascade: production of phospholipids, activation of protein kinase C, and the induction of c-fos and c-myc in smooth muscle cells. *FASEB J*, 1997, **11**: 703-711
- [17] Halvorsen B, Brude I, Dreven CA, et al. Effect of homocysteine on copper-catalyzed, azo compound-initiated, and mononuclear cell-mediated oxidative modification of low density lipoprotein. *J Lipid Res*, 1996, **37**: 1 591-600
- [18] Editorial. Is vitamin B6 an antithrombotic agent? *Lancet*, 1981, **1**: 1 299-300
- [19] Semet A, Aybak M, Ulak G, et al. Effect of oral pyridoxine hydrochloride supplementation on in vitro platelet sensitivity to different agonists. *Arzneimittelforschung*, 1995, **45** (1): 19-21
- [20] 三谷公瓦 ほか,高ア・ホ 4 ひ血症うつホのノレ・う 4 ひ代謝に ずちほすr-oryzanol(Hiz)の影響. *动脉硬化*, 1983, **11**: 411
- [21] Chi MS. Vitamin B6 in cholesterol metabolism. *Nutr Res*, 1984, **4**: 359-362

(此文编辑 胡必利)