

高同型半胱氨酸血症与认知功能障碍

艾力克木·阿不都玩克 综述, 周晓辉 审校

(新疆医科大学附属第一医院心脏中心, 新疆乌鲁木齐市 830054)

[关键词] 同型半胱氨酸; 高同型半胱氨酸血症; 认知功能障碍

[摘要] 高同型半胱氨酸血症是心脑血管疾病的独立危险因素, 亦是认知功能障碍的一个新的危险因素, 其可通过多种机制影响认知功能。本文就同型半胱氨酸的代谢、影响因素和高同型半胱氨酸血症在认知功能障碍中可能的作用机制进行综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Hyperhomocysteinemia and Cognitive Impairment

AILIKEMU and ZHOU Xiaohui

(Department of Heart Center, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang 830054 China)

[KEY WORDS] Homocysteine; Hyperhomocysteinemia; Cognitive Impairment

[ABSTRACT] Hyperhomocysteinemia has been demonstrated to be an independent risk factor of cerebrovascular disease and a new risk factor in the genesis of cognitive impairment. This article reviewed hyperhomocysteinemia in metabolism, influential factors and possible mechanism of action in cognitive disorder.

轻度认知功能障碍是介于正常老化与老年痴呆之间的一种过渡阶段的认知障碍, 是老年痴呆的高危因素, 是进行预防性干预的最佳阶段。多项临床及基础研究证实, 高同型半胱氨酸血症 (hyperhomocysteinemia, Hcy) 可致动脉硬化, 其为心脑血管疾病的独立危险因素之一^[1,2]。Hcy是认知功能障碍及痴呆的又一个独立危险因素, 其可通过多种机制影响认知功能。本文就同型半胱氨酸 (Hcy) 的代谢、影响因素和 Hcy在认知功能障碍中可能的作用机制进行综述。

1 Hcy和Hhcy的来源及生物化学代谢特点

Hcy又称高半胱氨酸, 是一种含硫基的氨基酸, 为蛋氨酸循环的重要环节和蛋氨酸代谢的中间产物。蛋氨酸循环的重要生理意义在于提供甲基以合成多种生理活性物质, 并参与蛋白质的合成。Hcy具体合成过程是: 蛋氨酸首先形成S-腺苷蛋氨酸 (SAM), SAM去甲基生成S-腺苷同型半胱氨酸, 在脱腺苷生成Hcy。血浆中主要包括Hcy、Hcy-Hcy、同型半胱氨酸-胱氨酸二硫化物 (Hcy-Cys) 三种形式, 大部分以蛋白结合形式存在, 其余小部分以游离形式存在, 不论是结合形式或游离形式Hcy都统称为总Hcy (Hcy)。体内Hcy主要有两条代谢途径^[3]: 一是再甲基化生成蛋氨酸, 从而完成蛋氨酸循环, 由SAM不断提供甲基满足生理需要。这一过程需要N5-甲基四氢叶酸提供甲基, N5,N10-亚甲基四氢

叶酸还原酶 (MTHFR) 的催化和辅酶维生素B12的参与。二是转硫基途径, Hcy可与丝氨酸在β-胱硫醚合成酶 (CBS) 的催化及辅酶维生素B6的辅酶下缩合生成胱硫醚, 胱硫醚再裂解为半胱氨酸参与代谢^[4]。

代谢途径中酶的遗传代谢障碍或营养物质的缺乏都可导致血浆Hcy水平升高而形成Hhcy。酶缺陷中最典型的是由CBS活性降低或基因突变引起的CBS缺乏, 其次是编码MTHFR的基因在677位发生点突变, 碱基T置换了碱基C, 其编码的氨基酸由缬氨酸替代了丙氨酸, MTHFR活性明显降低, 造成血浆Hcy浓度升高^[5]。营养物质主要是Hcy代谢所需的维生素辅助因子如叶酸、维生素B12、维生素B6等的缺乏。一些疾病状态如甲状腺功能低下、慢性肾功能不全等和某些药物如氨甲喋呤、异烟肼等也可以引起Hhcy。最近研究发现Hcy随着年龄增长而升高, 而且男性大于女性, 女性在绝经前水平较低, 绝经后显著升高, 可能与雌激素水平的变化有关; 缺乏运动、肥胖亦可引起Hcy升高。

2 Hhcy导致认知功能障碍的机制

2.1 Hhcy导致认知功能障碍的血管机制

研究表明, Hhcy主要通过损伤血管内皮细胞、促进血管平滑肌细胞增殖、破坏机体凝血和纤溶之间平衡导致脂代谢紊乱及动脉硬化等作用机制影响机体微循环, 造成大脑供血不足, 引起葡萄糖和氧气的运输障碍, 并可能由此导致神经细胞生物合成及突触传递的代谢崩溃, 使神经元、突触、神经递质的功能活动不稳, 最后可导致早期认知功能损害, 最终可能导致持久或进展性认知与神经功能障碍^[6]。

2.1.1 对血管内皮细胞的损伤作用 内皮细胞不仅对血管平滑肌起保护作用, 还能够分泌多种血管活性物质, 对血

[收稿日期] 2010-08-06 [修回日期] 2010-11-01

[基金项目] 国家自然科学基金 (3096402); 新疆维吾尔自治区自然科学基金 (200821152)

[作者简介] 艾力克木·阿不都玩克, 硕士研究生, 住院医师, 主要从事老年性疾病临床及科研工作, Email: ailikemu62@126.com。通讯作者周晓辉, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事老年性疾病临床及科研工作。

管舒缩功能的调节、凝血及抗凝血有着重要作用。Hhcy在体内可自身氧化,产生羟自由基、过氧化氢等氧自由基,同时可特异地抑制谷胱甘肽过氧化物酶,削弱机体抗氧化保持机制,引起链式脂质过氧化反应,使内皮细胞胞浆与膜蛋白及某些酶交联成聚合物,导致整个细胞丧失活性。Sauls等^[17]认为 Hhcy通过氧化应激机制导致血管内皮细胞凋亡。血管内皮细胞可分泌多种血管活性物质,如一氧化氮、内皮素 1、前列环素等。Hhcy可导致上述血管活性物质的分泌异常,如一氧化氮合酶受到抑制,内皮依赖性血管舒张因子产生减少,生物活性下降,使内皮依赖性血管舒张作用严重受损。有研究表明,Hhcy可使体外培养的内皮细胞、IL-8和 MCP-1合成增加,单核细胞与内皮细胞黏附增多,从而有利于其在内皮下积聚,促进动脉硬化的形成。Hhcy可改变内皮细胞的基因表达,诱导细胞凋亡。同型半胱氨酸硫内酯也可使血管内皮细胞发生凋亡,且它所需要的浓度比 Hhcy诱导细胞凋亡所需要的浓度低得多^[18]。

2.1.2 刺激血管平滑肌细胞增殖 Oguz等^[19]研究认为,Hhcy可直接诱导血管平滑肌细胞增殖,与 Fos基因、ras基因、促有丝分裂原、促丝裂素激酶等均有关,并通过信号传导方式,干扰血管平滑肌细胞的正常功能。另外 Hhcy与平滑肌细胞的迁移及增殖有密切关系。Hhcy可通过促进钙离子内流和细胞内线粒体钙离子的释放,促进平滑肌细胞增殖^[10],Hhcy水平与小血管平滑肌细胞的损害有密切相关^[11]。Hhcy还可加速低密度脂蛋白(LDL)的氧化,削弱高密度脂蛋白的保护性作用,从而增加泡沫细胞形成,引起血管壁增厚和粥样硬化斑块的形成。

2.1.3 致栓作用 Hhcy抑制纤溶酶活性物与血管内皮结合,从而干扰了血管内皮纤溶活性。Hhcy还能增强血小板聚集功能和组织因子活性,激活凝血酶原等,促进凝血的发生^[12]。在 Hhcy存在的条件下,血小板 NO 合成的两个限速步骤,左旋精氨酸转运、一氧化氮合酶活性均受到影响,从而导致 NO 形成减少。由于 NO 形成减少,对血小板黏附聚集功能的负反馈调节功能降低,血小板反应性增加,其黏附聚集功能增强,以上机制均可使机体处于血栓前状态,最终促进血栓形成^[13]。

2.1.4 脂代谢紊乱及动脉硬化 Hhcy可促进脂质沉积于动脉壁,使泡沫细胞增加,还可改变动脉壁糖蛋白分子纤维化结构,促进斑块钙化,同时可促进 LDL氧化,Hcy可能增强脂蛋白(a)与纤维蛋白的亲合力,抑制纤溶酶原与纤维蛋白之间的结合^[14],且自氧化所形成的超氧化物和过氧化物,还能促进 LDL氧化为 ox-LDL,影响 NO 合成和凝血酶调节蛋白的活性,使泡沫细胞形成增强,内皮功能进一步受损^[15]。Hhcy还可能通过刺激淋巴细胞和单核巨噬细胞氧化应激的免疫机制参与动脉硬化的发生。因此,轻度的 Hhcy就有可能引起 MCP-1和 IL-8在动脉壁损伤局部聚集,导致局部巨噬细胞聚集,起到促炎作用,从而促进动脉硬化的发展^[16]。

2.2 Hhcy导致认知功能障碍的非血管性机制

2.2.1 对神经元的直接毒性作用 脑内甲基化过程在神

经递质、磷脂、髓鞘、DNA 和蛋白质等物质形成中起重要作用,Hhcy能抑制 SAH 的分解而使其水平增高,而 SAH 是一种强效甲基转移酶抑制剂,能减慢脑组织中甲基化过程,使神经元对损害和凋亡更为敏感。Kennedy等^[17]研究表明,SAH 可能是 Hhcy导致认知功能障碍的重要结合点。

由于 Hcy是甲基循环的重要中间产物,细胞内 Hcy浓度升高可使神经细胞内甲基化反应广泛受到抑制。研究表明,Hhcy可显著减少大鼠神经细胞膜上甲基酯的形成,影响细胞膜蛋白质的羧基甲基化,从而使神经递质的兴奋-分泌偶联、离子跨膜转运、突触膜上乙酰胆碱受体的功能,以及特殊分化的神经胶质细胞的兴奋性受到影响,从而影响认知功能障碍。此外研究还证实 Hhcy能激活 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体,引发钙超载和氧化自由基产生,提高神经元对兴奋性毒物的敏感性,从而通过促进凋亡和兴奋性毒物介导的细胞外毒性作用对神经产生损害^[18]。

2.2.2 加强 A β 的神经毒性及诱导 Tau 蛋白磷酸化 A β 是沉积于老年痴呆患者脑内的一种特征性蛋白,它在老年痴呆发生发展中具有重要作用。Tau 蛋白是一种细胞内微观相关的蛋白,其主要功能是促进微管蛋白聚合并稳定微管结构,进一步维持神经元的正常功能和突触传递^[19]。老年痴呆患者血 A β 水平随着 Hhcy浓度的升高而升高,这种关系不受年龄和肾功能影响^[20]。Hhcy中的巯基能与 A β 中精氨酸的胍基形成非共价连接,在这种连接的基础上 β 淀粉样蛋白形成一种折叠,从而加速 A β 的聚集和沉积^[21]。Vincenzina等^[22]通过动物实验发现 Hhcy大鼠早老素 1、A β 前提蛋白裂解酶基因表达量明显增加,SP1 A β 前提蛋白裂解酶基因表达量也明显增加,这些均提示升高的 Hhcy能加重 A β 的神经毒性。Knuman等^[23]研究发现在 Hhcy培养基中,Hhcy可直接引起海马神经元的凋亡并加强 A β 对神经细胞的毒性。A β 本身对神经元可引起可逆的氧化损伤,Hhcy协同 A β 引起不可逆损伤,导致神经细胞死亡。其机制可能为:Hhcy引起甲基供体 SAM 缺乏,导致尿嘧啶错配和影响了嘌呤和胸腺嘧啶修复 DNA 损伤的能力,从而使得神经细胞对 A β 所致细胞死亡的敏感性增强,造成 A β 对 DNA 不可能的损伤,从而导致认知功能障碍或老年痴呆的发生。Hhcy可通过两种途径引起细胞内 Tau 蛋白过度磷酸化:一方面,Hhcy可导致 SAH 依赖性羧基甲基化减少。PP2A 异三聚体的形成依赖 SAM 甲基化的发生,当细胞内 Hhcy使 SAM 生产减少,低浓度的 SAM 会引起 PP2A 活性降低进而抑制 Tau 蛋白去磷酸化^[24]。另一方面,Hhcy可通过细胞内 NMDA 受体引起细胞内钙超载,导致 Tau 蛋白过度磷酸化^[18]。Tau 蛋白过度磷酸化会影响 Tau 蛋白在细胞内分布及其与细胞膜的联系,破坏细胞的正常骨架,Tau 蛋白相互缠绕形成线团状结构,不能正常输送营养物质,导致神经元末端的轴突和树突营养不良而变短和萎缩^[25],进而影响认知功能障碍及老年痴呆的发生发展。

3 Hhcy与认知功能障碍相关的临床意义

研究发现 Hhcy患者在神经心理的评分中呈不同程度的

认知功能受损的表现^[26]。其主要表现在时间定向、地点定向、记忆、非文字记忆、信息处理速度等认知领域,特别是注意和执行功能障碍^[27]。Dufouil等^[28]研究表明血Hcy>15 μmol/L的人群认知受损程度是小于15 μmol/L人群的2.5倍。Ravaglia等^[29]对650例年龄>65岁的认知功能正常的人群进行MMSE量表^[30]评分和Hcy检测发现,MMSE为26~28分者血浆Hcy水平明显高于评分>28分者,MMSE评分为24~25分者血浆Hcy水平显著高于评分为26~28分者;另外,与MMSE评分>28分者相比,评分24~25分者或26~28分者出现Hhcy的风险显著增高,校正年龄、病史、饮食和生活习惯后这种相关性依然存在。Schafer等^[31]随机选择1140例50~70岁的受试者进行血Hcy检测和认知功能评分,结果表明,在校正许多混杂因素后,Hhcy与认知功能评分较差有关。主要体现在简单运动、精神运动速度、眼手协调/手工技巧、非文字记忆和学习等方面。鹿特丹筛查研究^[32]对1077例非痴呆老年人进行研究发现,血浆Hcy水平与精神运动速度、记忆功能和整体认知功能评分呈负相关,尤其是与精神运动速度的相关性最明显。由于这些研究均是在正常老年人中进行的,排除了痴呆患者,也就排除了因认知功能减退导致维生素摄入或吸收差引起Hhcy的可能,结果均支持Hhcy是认知功能障碍的独立危险因素之一。

综上所述,Hhcy是认知功能障碍的独立危险因素,并且Hcy水平升高对认知功能有影响,故对认知功能障碍患者进行血浆Hcy水平检测,以便尽早采取干预措施,能对延缓认知功能障碍的发展、预防痴呆的发生发展起到重要的作用。

[参考文献]

- [1] 宋伟. 2型糖尿病患者血浆高半胱氨酸、载脂蛋白(a)与视网膜病变的关系探讨[J]. 新医学, 2009, 40(3): 180-181.
- [2] Biswas A, Ranjan R, Meena A, et al. Homocysteine levels, polymorphisms and the risk of ischemic stroke in young Asian Indians [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009; 18(2): 103-110.
- [3] 马晓茜, 高允生, 周延萌, 等. 同型半胱氨酸的体内代谢及测定方法[J]. 泰山医学院学报, 2009, 30(1): 75-77.
- [4] Lee H, Kim M, Kim HJ, et al. Folic acid supplementation can reduce the endothelial damage in rat brain microvasculature due to hyperhomocysteinemia [J]. *J Nutr* 2005; 135(3): 544-548.
- [5] Yano H, Nakaso K, Yaqui K, et al. Mutations of the MTHFR gene (428C>T and [458G>T+459C>T]) markedly decrease MTHFR enzyme activity [J]. *Neurogenetics* 2004; 5(2): 135-140.
- [6] Horrevoets AJ. Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1): In vitro activities and clinical relevance [J]. *Br J Haematol* 2004; 125(1): 12-23.
- [7] Sauls DL, Amold EK, Bell CW, et al. Pro-thrombotic and pro-oxidant effects of diet-induced hyperhomocysteinemia [J]. *Thromb Res* 2007; 120(1): 117-126.
- [8] Zhang C, Cai Y, Adachi MT, et al. Homocysteine induces programmed cell death in human vascular endothelial cells through activation of the unfolded protein response [J]. *J Biol Chem* 2001; 276(38): 35 867-874.
- [9] Oguz K, Tansu UC, Elif M, et al. Serum homocysteine levels and cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Respiratory Medicine* 2006; 100(3): 536-541.
- [10] 田清平, 刘乃奎, 汤健, 等. 同型半胱氨酸促进平滑肌细胞增殖的内信号传递途径[J]. 中华医学杂志, 2000; 80(2): 152-154.
- [11] Seshadri S, Wolf PA, Beiser AS. Association of plasma total homocysteine levels with subclinical brain injury: cerebral volumes, white matter hyperintensity, and silent brain infarcts at volumetric magnetic resonance imaging in the Framingham Offspring Study [J]. *Arch Neurol* 2008; 65: 642-649.
- [12] Bhandell G, Jones BG, Rose FA, et al. Homocysteine mediated endothelial cell toxicity and its amelioration [J]. *Atherosclerosis* 1996; 122(2): 163.
- [13] 罗凌芳, 袁荣峰. 高同型半胱氨酸血症与血管性痴呆 [J]. 医学综述, 2007; 13(11): 857-859.
- [14] Saninani GS, Sainani R. Homocysteine and its role in the pathogenesis of atherosclerotic vascular [J]. *J Assoc Physicians India* 2002; 50(Suppl): 16-23.
- [15] Auer J, Rammer M, Berent R, et al. Lack of association between plasma lipoprotein concentrations and the presence or absence of coronary atherosclerosis [J]. *Acta Cardiol* 2002; 57(6): 409-414.
- [16] Sachdev PS. Homocysteine and brain atrophy [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29(7): 1152-161.
- [17] Kennedy BP, Bottiglieri T, Aming E, et al. Elevated S-adenosylhomocysteine in Alzheimer brain: influence on methyltransferases and cognitive function [J]. *J Neural Transm* 2004; 111: 547-567.
- [18] Ho PI, Ortiz D, Rogers E, et al. Multiple aspects of homocysteine neurotoxicity: glutamate excitotoxicity, kinase hyperactivation and DNA damage [J]. *Neurosci Res* 2002; 70(5): 694-702.
- [19] Obeid R, Hermann W. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia [J]. *FEBS Lett* 2006; 580: 2994-3005.
- [20] Jose AL, Ming X, Tang Joshua M, et al. Relation of plasma homocysteine to plasma amyloid beta level is [J]. *Neurochem Res* 2007; 32(4-5): 775-781.
- [21] Agnati LF, Genedani S, Leo G, et al. Aβ peptides as one of the crucial volume transmission signals in the trophic units and their interaction with homocysteine: Physiological implications and relevance for Alzheimer's disease [J]. *J Neural Transm* 2007; 114(1): 21-31.
- [22] Vincenzina AF, Rosaria A. B vitamin deprivation induces hyperhomocysteinemia and brain Sadenosylhomocysteine depletes brain Sadenosylmethionine and enhances PS1 and BACE expression and amyloid deposition in mice Mol Cell [J]. *Neurosci* 2008; 37(4): 731-746.
- [23] Kuman S, Kumaravel TS, Lohani A, et al. Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci* 2002; 22(5): 1752-762.
- [24] Vafai SB, Stock JB. Protein phosphatase 2A methylation: a link between elevated plasma homocysteine and Alzheimer's Disease [J]. *FEBS Lett* 2002; 518: 1-4.
- [25] 韩大雄, 杨频. 老年痴呆的分子病理机制 [J]. 化学通报, 2003; 2: 95-101.
- [26] Gorgone G, Ursini F, Altamura C, et al. Hyperhomocysteinemia, intramural media thickness and C677T MTHFR gene polymorphism: A correlation study in patients with cognitive impairment [J]. *Atherosclerosis* 2009; 106(1): 309-313.
- [27] Haan MN, Miller JW, Aiello AE, et al. Homocysteine, B vitamins and the incidence of dementia and cognitive impairment: results from the Sacramento Area Latino Study on Aging [J]. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(2): 511-517.
- [28] Dufouil C, Alrovitch A, Ducros V, et al. Homocysteine, white matter hyperintensities and cognition in healthy elderly people [J]. *An Neurol* 2003; 53(2): 214-221.
- [29] Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Homocysteine and cognitive function in healthy elderly community dwellers in Italy [J]. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(3): 668-673.
- [30] 仇成轩, Bengt W, inblad Laura, Fratiglioni et al. 瑞典斯德哥尔摩市社区人群老年痴呆和阿尔茨海默病的危险因素队列研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2005; 26: 882-886.
- [31] Schafer H, Glass TA, Bolla KI, et al. Homocysteine and cognitive function in a population-based study of older adults [J]. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 381-388.
- [32] Prins ND, Den Heijer T, Hofman A, et al. Homocysteine and cognitive function in the elderly: The Rotterdam Scan Study [J]. *Neurology* 2002; 59(9): 1375-380.

(此文编辑 文玉珊)