

氧化应激与高同型半胱氨酸血症的关系探讨

梁涛¹ 向梦茜¹ 张德太¹

【摘要】 目的:探讨氧化应激与高同型半胱氨酸血症(HHcy)的关联性,浅析 HHcy 可能致病机制。方法:于 2014-10-2015-05 连续收集 67 例 HHcy 患者,另筛选 34 例健康体检者(对照组)。分别进行血清超氧化物歧化酶(SOD)、总抗氧化能力(T-AOC)、丙二醛(MDA)水平检测,并进一步分析 SOD、T-AOC、MDA 与 Hcy 之间的相关性。结果:HHcy 患者血清 MDA、T-AOC 水平均高于正常对照组($U=471.5, P<0.01; U=186, P<0.01$),而 SOD 含量低于正常对照组($U=194, P<0.01$)。HHcy 病情中度组相比轻度组间,仅 MDA 水平升高($U=245, P=0.006$),其他指标在 2 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。此外,研究结果表明 Hcy 水平与 MDA、T-AOC 呈正相关性,与 SOD 呈负相关性。结论:HHcy 患者体内氧化作用与抗氧化作用失衡,导致清除自由基能力明显降低,致使自由基在体内大量蓄积,进一步促进细胞或组织的损伤,通过对 SOD、T-AOC、MDA 氧化应激指标的检测,可为 HHcy 患者的致病机制、预防及抗氧化治疗奠定基础。

【关键词】 氧化应激;高同型半胱氨酸血症;血清超氧化物歧化酶;总抗氧化能力;丙二醛

doi:10.13201/j.issn.1004-2806-b.2016.04.003

【中图分类号】 R555 **【文献标志码】** A

Study of relationship between oxidative stress and hyperhomocysteinemia

LIANG Tao XIANG Mengxi ZHANG Detai

(Department of Clinical Laboratory, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: ZHANG Detai, E-mail: detaizhangwh@163.com

Abstract Objective: To explore the relationship between oxidative stress and hyperhomocysteinemia (HHcy), and analyze the possible pathogenic mechanisms of HHcy. **Method:** Sixty-seven HHcy patients and 34 healthy subjects (healthy control group) were collected from October of 2014 to May of 2015. The level of serum superoxide dismutase (SOD), total antioxidant capacity (T-AOC) and malondialdehyde (MDA) were detected, and the correlation between SOD, T-AOC, MDA and Hcy were further analyzed. **Result:** The levels of serum MDA and T-AOC were both higher than those of healthy control group ($U=471.5, P<0.01; U=186, P<0.01$). The level of serum SOD was lower than that of healthy control group ($U=194, P<0.01$). Compared severe group with mild group in HHcy patients, the level of serum MDA was only increased ($U=245, P=0.006$). The other indexes were not significantly different between the two group ($P>0.05$). In addition, we found that the correlation of Hcy with MDA, T-AOC was positive ($P<0.05$) and the correlation of Hcy with SOD was negative ($P<0.01$). **Conclusion:** In HHcy patients, the oxidation and antioxidant imbalance leads to that the ability to scavenge the free radicals is evidently reduced, leading to the free radical accumulation, which destroys the cells and tissue. By detecting of the oxidative stress indicators of SOD, T-AOC and MDA, we can provide the foundation for the pathogenic mechanism, prevention and antioxidant therapy in HHcy patients.

Key words oxidative stress; hyperhomocysteinemia; SOD; T-AOC; MDA

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是人体内一种含硫氨基酸,是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中重要的中间产物,其代谢产物具有重要的生理功能。目前的研究表明^[1],高浓度 Hcy 可抑制胞内抗氧化酶谷胱甘肽过氧化物酶或胞外超氧化物歧化酶,使超氧化物灭活减少,导致活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)在体内异常蓄积,可通过直接或间接作用诱导内皮细胞结构或(和)功能的改变,在心血管病变,尤其是动脉粥样硬化过程

中扮演重要角色。高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)患者体内 Hcy 长期维持较高水平,被视为心脑血管疾病的独立危险因素。尽管目前众多研究表明 HHcy 与临床心脑血管性疾病的发生显著相关,但高同型半胱氨酸通过何种机制作用导致其疾病发生的高风险性目前临床研究较少,尤其是氧化应激性指标在 HHcy 中的潜在临床价值仍需关注。因此本研究以氧化应激性指标 SOD、MDA、T-AOC 为出发点,初步探讨了其在 HHcy 患者体内的表达水平,以期为深入揭示 HHcy 致病机制及临床抗氧化治疗奠定基础。

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院检验科(武汉, 430022)

通信作者:张德太, E-mail: detaizhangwh@163.com

1 资料与方法

1.1 资料

连续收集 2014-10-2015-05 入住我院的 HHcy 患者 67 例,其中男 37 例,女 30 例;年龄 42~65 岁。以空腹血清 Hcy $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ 为诊断 HHcy 的标准。根据 Hcy 升高的程度将 HHcy 分为轻度组 38 例(15~30 $\mu\text{mol/L}$)、中度组 29 例(31~100 $\mu\text{mol/L}$)。收集 34 例健康体检人群作为对照组,其中男、女各 17 例;年龄 40~60 岁。所有入选对照组体检者肝功能、肾功能、心功能等各项指标正常。2 组间性别与年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 试剂与仪器

血清 Hcy 测定试剂盒、质控品及校准品由北京九强生物技术股份有限公司提供,血清 SOD、MDA、T-AOC 测定试剂盒及校准品均由南京建成生物工程公司提供;贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪,紫外/可见分光光度计,恒温水浴加热箱。

1.3 方法

1.3.1 样本采集与处理 所有研究对象均清晨空腹抽取静脉血 3 ml,送至检验科生化室离心分离血清后进行生化指标检测,所筛选出的 HHcy 患者,其血清于 -20°C 保存待测。

1.3.2 检测方法 血清 Hcy 采用贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪以速率法检测,SOD 采用贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪以黄嘌呤氧化酶速率法检测,MDA 采用紫外/可见分光光度计以硫代巴比妥酸比色法检测,T-AOC 采用紫外/可见分光光度计以比色法进行检测。所有检测均按试剂说明书进行标准操作。

1.4 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,数据符合正态性分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布数据以[中位数(P50),25 百分位数至 75 百分位数(P25~P75)]表示,各组间比较采用 Mann-Whitney U 非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HHcy 患者组与对照组血清 Hcy、SOD、MDA、T-AOC 水平比较

HHcy 患者体内 MDA、T-AOC 水平明显高于对照组,SOD 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。见表 1。

2.2 HHcy 患者轻度组与中度组血清 Hcy、SOD、MDA、T-AOC 水平比较

轻度组 MDA 水平明显低于中度组,差异有统计学意义($P < 0.01$);轻度组 SOD 和 T-AOC 水平与中度组差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 2 组 Hcy、SOD、MDA、T-AOC 水平比较

分组	例数	Hcy	SOD	MDA	T-AOC
病例组	67	25.30(22.10~41.20) ¹⁾	101.50(82.3~113.8) ¹⁾	5.78(4.95~7.54) ¹⁾	13.50(9.60~15.47) ¹⁾
对照组	34	7.25(5.55~9.00)	140.00(125.8~153.5)	4.43(3.80~5.23)	7.25(5.55~9.00)

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.01$ 。

表 2 轻度组与中度组血清 HCY、SOD、MDA、T-AOC 水平比较

分组	例数	Hcy	SOD	MDA	T-AOC
轻度组	38	23.0(21.3~24.6)	101(81.5~112.5)	5.44(4.16~6.66)	13.69(8.51~15.16)
中度组	29	43.3(35.8~59.6) ¹⁾	102(94.0~121.5)	6.84(5.21~10.43)	13.32(10.43~15.73)

与轻度组比较,¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.3 HHcy 患者血清 Hcy 与 SOD、MDA、T-AOC 相关性分析

HHcy 患者血清 Hcy 水平与 MDA、T-AOC 均呈正相关性,其相关系数分别为 $r = 0.32$, $P < 0.01$; $r = 0.28$, $P < 0.05$ 。与 SOD 呈负相关性,其相关系数为 $r = -0.34$, $P < 0.01$ 。

3 讨论

目前 HHcy 继高血压、高血脂、高血糖等因素之后成为心脑血管疾病又一重要的独立危险因素。研究表明,血清 Hcy 水平与心血管疾病风险性呈剂量依赖关系,Hcy 每升高 5 $\mu\text{mol/L}$,脑卒风险升高

59%,缺血型心脏病风险升高 32%;相反,Hcy 每降低 3 $\mu\text{mol/L}$,脑卒风险降低 24%,缺血型心脏病风险降低 16%^[2]。尽管 Hcy 研究已成为临床研究的一个新热点,但众多研究主要涉及 Hcy 与心脑血管病变的关联性。目前国内外针对 HHcy 的致病机制研究报道较少。早期研究表明,HHcy 可能致病机制与对血管内皮细胞结构和功能的直接或间接损伤、自由基的毒性作用、脂质过氧化作用、血管平滑肌细胞的增殖和迁移、凝血系统异常、促进血管钙化等因素相关^[3]。这暗示 HHcy 患者体内氧化和抗氧化作用可能失衡,从而导致产生大量活性

氧簇,众多研究表明氧化应激在动脉粥样硬化、高血压、心肌缺血/再灌注损伤、心肌病等心血管疾病的发生、发展过程中起着重要作用^[4]。鉴于此,有必要进一步研究 HHcy 患者体内的氧化应激状态,揭示其氧化与抗氧化失衡情况,为进一步采用抗氧化剂在治疗心血管疾病方面奠定基础。

在本研究中,我们以氧化应激性指标 SOD、MDA、T-AOC 为出发点,初步探讨了其在 HHcy 中的表达水平。研究结果显示,HHcy 患者体内 SOD 水平明显降低,暗示其清除自由基的能力减弱,抗氧化能力降低。正常情况下,SOD 可催化 ROS,尤其是催化超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)歧化作用生成 H_2O_2 ,进而由过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化物酶使 H_2O_2 转化为 H_2O ^[5]。SOD 水平的降低可引起体内 ROS,尤其是超氧阴离子的蓄积。机体防御体系的总抗氧化能力的强弱与健康程度存在密切联系,HHcy 患者体内 T-AOC 水平较正常对照升高,可能与机体防御体系各成分之间的代偿作用相关。但在一些急性脑卒及高血压研究中发现其 T-AOC 水平降低,这暗示总抗氧化能力表现的复杂性,需进一步深入研究。MDA 为自由基作用于脂类,引发脂质过氧化反应后的较稳定代谢产物之一,其水平的高低反映机体内脂质过氧化的程度,间接地反映细胞损伤的程度。本研究结果显示,HHcy 患者 MDA 水平明显增高,且与其病情的轻、重程度呈正相关,说明其体内存在脂质氧化的倾向。总之,SOD、MDA 和 T-AOC 可直接或间接反映体内氧化和抗氧化作用,HHcy 患者体内 SOD、MDA、T-AOC 表达水平异常,在一定程度上揭示了 HHcy 患者体内氧化应激系统的异常改变可能是 HHcy 潜在的一种致病机制,即 HHcy 患者

体内氧化作用与抗氧化作用失衡,导致清除自由基能力明显降低,致使 ROS 在体内大量蓄积,进一步促进细胞或组织的损伤。这与国内学者蒋兴亮等^[6]发现 HHcy 患者血浆 SOD 水平低于正常对照组,血浆 MDA 水平则明显高于正常对照组,HHcy 患者氧化应激增强可能与 Hcy 氧化过程中产生过多 ROS 有关相类似。

综上所述,HHcy 患者体内存在较显著氧化与抗氧化失衡的状态,通过氧化应激反应广泛参与心脑血管性疾病的发生、发展及转归,也为进一步开展临床抗氧化治疗提供理论依据。

参考文献

- [1] Baszczuk A, Kopczynski Z, Thielemann A. Endothelial dysfunction in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia [J]. Postepy Hig Med Dosw, 2014, 68:91-100.
- [2] 刘君, 万云高, 孙志媛, 等. 同型半胱氨酸与心脑血管疾病相关性研究进展 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(1):116-120.
- [3] Zhou J, Austin RC. Contributions of hyperhomocysteinemia to atherosclerosis: causal relationship and potential mechanisms [J]. Biofactors, 2009, 35:120-129.
- [4] 白玉婷, 周白丽. 氧化应激与心血管疾病关系的研究进展 [J]. 医学综述, 2012, 18(2):192-194.
- [5] 陈珊, 程熠, 刘全. 超氧化物歧化酶的生物学效应和在血管性疾病中的作用 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(4):981-982.
- [6] 蒋兴亮, 刘素兰, 易婷婷. 高同型半胱氨酸血症患者氧化应激指标的研究 [J]. 检验医学, 2014, 29(2):125-128.

(收稿日期:2015-08-21)