

# 同型半胱氨酸与炎症性肠病相关性血栓疾病的研究现状

张爽 张旭 梅俏

**【摘要】** **目的** 探讨同型半胱氨酸(Hcy)对炎症性肠病(IBD)患者的影响,为 IBD 相关性血栓疾病的深入研究提供参考。**方法** 在 PubMeb、Medline、EMbase、CNKI、CBM 数据库中检索 1993 年 1 月—2013 年 12 月关于 Hcy 与 IBD 相关性血栓疾病的研究成果,进行分析总结。**结果** IBD 患者因反复炎症活动及高凝状态,增加了血栓形成的风险。高同型半胱氨酸血症(HHcy)在 IBD 相关性血栓疾病损伤机制中,主要通过氧化损伤血管内皮和体内抗凝系统失衡参与 IBD 相关性血栓形成的病理生理过程。HHcy 是血栓形成的独立危险因素之一。**结论** IBD 患者血栓形成是一个复杂的病理过程,受多因素影响。Hcy 在 IBD 相关性血栓疾病损伤机制中具有重要作用,其确切机制有待进一步研究。

**【关键词】** 同型半胱氨酸; 炎症性肠病; 炎症性肠病相关性血栓疾病

## Research progress on homocysteine and inflammatory bowel disease-related thrombotic disease

Zhang Shuang, Zhang Xu, Mei Qiao. Department of Gastroenterology, the Third People's Hospital of Bengbu, Bengbu 233000, China

Corresponding author: Zhang Shuang, Email: 13909621052@163.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the correlation between homocysteine (Hcy) and inflammatory bowel disease (IBD)-related thrombotic diseases, and to provide a reference with regard to further studies of IBD-related thrombotic disease. **Methods** The related literatures in the PubMeb, Medline, EMbase, CNKI and CBM databases were systematically reviewed from January 1993 to December 2013 in order to elucidate any potential association between Hcy and IBD-related thrombotic diseases. **Results** Patients with IBD have an increasing risk of thrombosis because of repeated inflammatory activity and the hypercoagulable state. Hyperhomocysteinemia (HHcy) is involved in the pathophysiological process of IBD-related thrombotic diseases. Oxidative damage to endothelium and imbalance in the body of anticoagulant system can be the major contributing factors to IBD-related thrombotic diseases. HHcy is an independent risk factor of thrombosis. **Conclusions** The present data indicate that Hcy plays a role in the complex pathogenesis in patients with IBD, affected by multiple factors. Similarly, Hcy plays an important role in IBD-related thrombotic diseases, which needs further study to clarify the definite mechanism of patients with IBD.

**【Key words】** Homocysteinemia; Inflammatory bowel disease; Inflammatory bowel disease-related thrombotic diseases

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD),不仅毁损消化道,还可引起多种全身并发症。IBD 患者存在高凝状态,动静脉血栓的发生率高于正常人群<sup>[1]</sup>。高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)是血栓形成的独立危险因素之一<sup>[2]</sup>。关于同型半胱氨酸(homocysteinemia, Hcy)与 IBD 相关性血栓疾病国内研究较少,近年备受关注,现就其研究现状作一综述。

## 1 Hcy 代谢通路及测定

Hcy 是甲硫氨酸(methionine, Met)循环的中间代谢产物,主要由饮食中 Met 脱甲基后形成。体内 Met 过剩时,主要通过转硫途径使 Hcy 不可逆的生成半胱氨酸,该途径限速酶是依赖维生素 B<sub>6</sub> 的胱硫醚 β 合成酶。体内 Met 负平衡时,肝脏中 Hcy 主要被甜菜碱 Hcy 甲基转移酶再甲基化生成 Met;其它组织中 Hcy 被甲硫氨酸合酶催化为 Met,维生素 B<sub>12</sub> 是辅酶,甲基四氢叶酸(methylenetetrahydrofolate, MTHF)是底物。形成 MTHF 需要依赖维生素 B<sub>12</sub> 的亚甲基四氢叶酸还原酶催化,该酶对 Hcy 再甲基化生成 Met 起重要作用,其基因多态性对体内 Hcy 水平亦有重要影响<sup>[3]</sup>。

正常成人空腹血浆 Hcy 的浓度范围是 5 ~ 15 μmol/L。由于酶缺陷或维生素缺乏可影响 Hcy 代谢途径,可导致 Hcy 水平升高,当 Hcy 浓度 > 15 μmol/L 则为 HHcy。根据血浆

Hcy 水平, HHcy 分为轻度 (15 ~ 30  $\mu\text{mol/L}$ )、中度 (31 ~ 100  $\mu\text{mol/L}$ ) 和重度 (> 100  $\mu\text{mol/L}$ )。所有 HHcy 患者中, 营养失调者占 2/3, 主要包括 Hcy 代谢所需的维生素辅助因子叶酸 (folic acid, FA)、维生素 B<sub>6</sub>、维生素 B<sub>12</sub> 等缺乏。

## 2 Hcy 与 IBD 相关性血栓疾病

临床研究发现, IBD 患者存在动静脉血栓者占 4%, 而尸检存在动静脉血栓可达 30% 以上<sup>[2]</sup>。亦有研究报道, IBD 患者门静脉 - 肠系膜静脉血栓形成 (portomesenteric vein thrombosis, PMVT) 发生率高达 62% (31/50), 其中近半数有过外科治疗的经历; 同时, 40% 存在血栓前状态的 IBD 患者中, HHcy 占 82% (14/17)<sup>[4]</sup>。UC 患者血栓并发症有逐年增高趋势, 血栓栓塞性疾病作为一项严重并发症, 已成为 UC 患者第三大死因<sup>[5]</sup>。

结肠是调节血浆 Hcy 的关键部位<sup>[6]</sup>。Morgenstern 等<sup>[7]</sup>检测 IBD 患者横结肠及乙状结肠黏膜 Hcy 含量, 结果显示患者肠黏膜 Hcy 水平均显著高于对照组。Danese 等<sup>[8]</sup>研究亦发现, IBD 患者肠黏膜和血浆 Hcy 水平同时升高。Canero 等<sup>[2]</sup>研究显示, 26.7% 的 IBD 患者血浆 Hcy 水平高于正常范围, 且与病程、疾病严重程度及病变累及范围无关联。由此提示, IBD 患者血栓形成可能是一个多因素参与的复杂过程。

## 3 HHcy 在 IBD 相关性血栓疾病损伤机制中的作用

目前, HHcy 在 IBD 相关性血栓疾病损伤机制中的作用, 主要通过氧化损伤血管内皮和体内抗凝系统失衡参与 IBD 相关性血栓形成的病理生理过程。

### 3.1 HHcy 对血管内皮的损伤

3.1.1 对内皮依赖性血管舒张 (endothelium-dependent vasodilation, EDVD) 功能的损伤 内皮功能异常主要是内皮一氧化氮系统/可溶性鸟苷酸环化酶/环鸟苷酸依赖通路异常及主要信号分子一氧化氮生物利用率降低所致。研究发现, HHcy 与 EDVD 功能损伤相关, 血中 Hcy 浓度升高可直接或间接损伤血管内皮细胞 (endothelial cells, EC) 功能, 引起脂蛋白和胆固醇在血管壁沉积, 灭活一氧化氮, 促进动脉粥样硬化和血栓形成<sup>[9]</sup>。亦有研究显示, Hcy 通过降低谷胱甘肽过氧化物酶活性, 选择性损伤 EC, 使一氧化氮更易被氧化失活<sup>[10]</sup>。

3.1.2 对 EC 屏障和再生功能的损伤 EC 是维持血液与组织结构功能的必需屏障。EC 再生能力和局部功能降低易形成血栓和动脉硬化。有研究显示, Hcy 和硫酸铜与 EC 孵育后, 穿过 EC 单层的白蛋白增多, EC 选择性通透功能发生障碍, 可引起脂蛋白和胆固醇在血管壁沉积, 促进动脉粥样硬化形成<sup>[11]</sup>。除屏障功能受损外, Hcy 亦可通过羧基甲基化、膜活性变化等抑制血管 EC 的细胞周期<sup>[12]</sup>。

3.1.3 对内皮黏附功能的影响 形成动脉粥样硬化早期的变化是内皮下单核细胞沉积。Dudman 等<sup>[13]</sup>研究发现, Hcy 使体外培育的 EC 释放白细胞介素-8 和单核细胞趋化蛋白-1 增多, 进而使单核细胞和 EC 黏附增多。推测 HHcy 可通过上述机制加速 IBD 患者血管内皮损伤及血栓形成。

### 3.2 HHcy 导致体内凝血系统失衡

3.2.1 HHcy 激活血小板 (platelet, PLT) 体外实验发现, Hcy 可使 PLT 黏附及聚集增加, 易形成血栓, 其可能机制包括 Hcy 影响 PLT-L-精氨酸系统, 使 PLT 黏附及聚集增加; Hcy 通过抑制二磷酸腺苷酶活性, 诱导 PLT 聚集作用增强; 血栓烷 A<sub>2</sub> (thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>) 具有收缩血管和 PLT 聚集作用等<sup>[14-15]</sup>。Hcy 还可影响花生四烯酸代谢, 使 TXA<sub>2</sub> 合成增加。这可能与 IBD 患者高凝状态有关。

3.2.2 HHcy 对凝血/抗凝血系统的影响 HHcy 可通过影响凝血因子含量与活性, 促进血栓形成。Durand 等<sup>[14]</sup>研究证实, HHcy 增加凝血酶诱导血栓素合成, 增强脂多糖介导的组织因子活性。另一方面, Hcy 通过抑制凝血酶调节蛋白在 EC 表面表达及活性, 进一步抑制内皮抗凝物质蛋白 C 活性, 损伤 EC, 改变血液凝固状态, 影响 PLT 功能, 促进低密度脂蛋白氧化, 刺激血管平滑肌细胞增殖, 增加胶原生成和沉积, 诱发血管狭窄, 参与动脉粥样硬化的发生发展并加速血栓形成<sup>[16]</sup>。Hcy 还可抑制抗凝血酶 (antithrombin, AT)-III 与 EC 结合, 减弱 EC 表面磷酸肝素蛋白多糖对 AT-III 的活化作用, 从而抑制 AT-III 抗凝血活性<sup>[14]</sup>。IBD 患者存在凝血系统/抗凝血系统失衡, 推测可能与 HHcy 存在关联。

3.2.3 HHcy 抑制纤溶系统 Durand 等<sup>[14]</sup>体外实验显示, Hcy 有抗纤溶特性, 包括 Hcy 增强脂多糖与纤维蛋白结合, 抑制纤溶酶原激活物与 EC 结合, 干扰内皮纤溶活性。Yap 等<sup>[17]</sup>体内实验亦显示, Hcy 作用 EC 后, 使 EC 纤溶酶原激活物抑制物-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 活性增高, 同时 PAI-1 mRNA 水平随 Hcy 浓度呈剂量依赖性增加。以上研究结果均提示 HHcy 破坏机体凝血和纤溶平衡, 使机体处于血栓前状态。

综上所述, IBD 患者血栓形成是一个复杂的病理过程, 受多因素影响。Hcy 在 IBD 相关性血栓疾病损伤机制中具有重要作用, 其确切机制尚未完全阐明, HHcy 作为 IBD 相关性血栓疾病的危险因素有待进一步研究。

## 参 考 文 献

- [1] Mouelhi L, Mekki H, Debbeche R, et al. Thrombosis in inflammatory bowel disease: mechanisms and risk factors [J]. Tunis Med, 2009, 87(5): 307-310.
- [2] Canero A, Parmeggiani D, Avenia N, et al. Thromboembolic tendency (TE) in IBD (Inflammatory bowel disease) patients [J]. Ann Ital Chir, 2012, 83(4): 313-317.
- [3] Jiang Y, Xia X, Wang W, et al. Hyperhomocysteinemia and related genetic polymorphisms correlate with ulcerative colitis in Chinese Han population in Central China [J]. Cell Biochem Biophys, 2012, 62(1): 203-210.
- [4] Landman C, Nahon S, Cosnes J, et al. Portomesenteric vein thrombosis in patients with inflammatory bowel disease [J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(3): 582-589.
- [5] Chen M, Mei Q, Xu J, et al. Detection of melatonin and homocysteine simultaneously in ulcerative colitis [J]. Clin Chim Acta, 2012, 413(1-2): 30-33.
- [6] Givimani S, Munjal C, Narayanan N, et al. Hyperhomocysteinemia decreases intestinal motility leading to constipation [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2012, 303(3): G281-G290.

- [7] Morgenstern I, Raijmakers MT, Peters WH, et al. Homocysteine, cysteine, and glutathione in human colonic mucosa: elevated levels of homocysteine in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Dig Dis Sci*, 2003, 48(10): 2083-2090.
- [8] Danese S, Sgambato A, Papa A, et al. Homocysteine triggers mucosal microvascular activation in inflammatory bowel disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(4): 886-895.
- [9] Tawakol A, Omland T, Gerhard M, et al. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans [J]. *Circulation*, 1997, 95(5): 1119-1121.
- [10] Upchurch GR Jr, Welch GN, Fabian AJ, et al. Homocysteine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(27): 17012-17017.
- [11] Berman RS, Martin W. Arterial endothelial barrier dysfunction: actions of homocysteine and the hypoxanthine-xanthine oxidase free radical generating system [J]. *Br J Pharmacol*, 1993, 108(4): 920-926.
- [12] Lee ME, Wang H. Homocysteine and hypomethylation. A novel link to vascular disease [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 1999, 9(1-2): 49-54.
- [13] Dudman NP, Temple SE, Guo XW, et al. Homocysteine enhances neutrophil-endothelial interactions in both cultured human cells and rats *in vivo* [J]. *Circ Res*, 1999, 84(4): 4409-4016.
- [14] Durand P, Lussier-Cacan S, Blache D. Acute methionine load-induced hyperhomocysteinemia enhances platelet aggregation, thromboxane biosynthesis, and macrophage-derived tissue factor activity in rats [J]. *FASEB J*, 1997, 11(13): 1157-1168.
- [15] Werstuck GH, Lentz SR, Dayal S, et al. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress causes dysregulation of the cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways [J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(10): 1263-1273.
- [16] Lazzarini PE, Capocchi PL, Selvi E, et al. Hyperhomocysteinemia, inflammation and autoimmunity [J]. *Autoimmun Rev*, 2007, 6(7): 503-509.
- [17] Yap S, Boers GH, Wilcken B, et al. Vascular outcome in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency treated chronically: a multicenter observational study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(12): 2080-2085.

(收稿日期:2014-02-11)

(本文编辑:刘宏莉)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 关于来稿中统计学方法描述的要求

(1) 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用  $t$  检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用  $\chi^2$  检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。(2) 统计学符号:按 GB3358.1—2009《统计学词汇及符号》的有关规定书写,一律采用斜体排印。(3) 资料的表达与描述:用  $\bar{x} \pm s$  表达近似服从正态分布的定量资料,用  $M(P_{25}, P_{75})$  表达呈偏态分布的定量资料;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。(4) 统计结果的解释和表达:当  $P < 0.05$  (或  $P < 0.01$ ) 时,应说对比较组之间的差异具有统计学意义,并写明所用统计学分析方法的具体名称(如:成组设计资料的  $t$  检验,两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的  $q$  检验等)、统计量的具体值(如: $t = 3.45$ ,  $\chi^2 = 4.68$ ,  $F = 6.79$  等);在用不等式表示  $P$  值的情况下,一般选用  $P > 0.05$ ,  $P < 0.05$  和  $P < 0.01$  3 种表达方式即可满足需要,无需再细分为  $P < 0.001$  或  $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出 95% 可信区间。

本刊编辑部