

同型半胱氨酸、尿酸与高血压性脑出血的相关性研究进展

丁兆政 李爱民 孙勇

【中图分类号】 R743.34 【文献标识码】 A

【文章编号】 1007-0478(2018)05-0611-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.05.032

高血压病、高同型半胱氨酸(HHcy)和高尿酸(HUA)是脑出血的危险因素。在我国伴有高同型半胱氨酸的高血压病占我国高血压病患者的 75%。血同型半胱氨酸水平升高人群中血尿酸水平升高患者可达 24.9%。因此,深入研究同型半胱氨酸、尿酸与高血压性脑出血的相关性对管理脑出血有着重要的意义。本研究从多方面对国内外同型半胱氨酸、尿酸与高血压性脑出血的关系研究进展进行综述,为进一步研究其相关性提供更可靠、更有价值的参考依据。

H 型高血压病是指伴有血同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平升高($\geq 10 \mu\text{mol/L}$)的高血压病。在我国高血压病人群中 H 型高血压患病率约为 75%,这构成了我国高血压病人群的一大特征^[1]。尿酸是体内嘌呤代谢产物,男性和绝经后女性血尿酸水平 $>415 \mu\text{mol/L}$ 、绝经前女性血尿酸水平 $>356 \mu\text{mol/L}$ 可诊断为 HUA。高血压性脑出血是一种神经外科常见急症,指原发性非外伤性脑实质内的出血,占所有脑卒中患病率的 10%~15%,其病死率和致残率较高,发病后 1 个月内病死率为 35%~52%,其中半数死于 48 h 以内,6 个月後仅有 20%的幸存者能够生活自理^[2]。因此,高血压病患者中同型半胱氨酸水平与尿酸水平的控制有着非常重要的意义。

1 Hcy 与高血压病作用机制

有文献报道血 Hcy 水平升高是心脑血管事件的独立危险因素,且从 $0 \mu\text{mol/L}$ 开始血 Hcy 水平与心脑血管事件的发生呈线性相关^[3]。更重要的是,高血压病与血 Hcy 水平升高($\geq 10 \mu\text{mol/L}$)在导致心脑血管事件尤其在脑卒中发生中具有明显协同作用^[4]。目前我国高血压病人群中血 Hcy 水平 $10 \sim 15 \mu\text{mol/L}$ 和 $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ 的比例分别约 50%和 25%^[5]。

1.1 许多因素可导致血浆 Hcy 水平升高 Hcy 为人体内含硫氨基酸,主要为甲硫氨酸的重要代谢中间产物,因此饮食中甲硫氨酸水平过高是导致血浆 Hcy 水平升高的因素;其次遗传因素导致的 Hcy 代谢关键酶 N5-甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)和胱硫醚 B 合成酶(CBS)发生基因突变导致酶活性下降,使蛋氨酸代谢降低,从而使 Hcy 水平升高。另外, Hcy 的代谢有 3 条途径:(1)在维生素 B6 的参与下由胱硫醚缩合酶与胱硫醚酶催化合成半胱氨酸;(2)在甲硫氨酸

合成酶的催化下与巯基氧化结合生成高胱氨酸;(3)在叶酸和维生素 B12 作用下合成甲硫氨酸,因此维生素 B6、叶酸、维生素 B12 等辅助因子的缺乏可影响其代谢过程中的酶活性,进而导致 Hcy 水平增高;其他因素还包括激素水平改变以及一些药物如利尿药、抗癫痫药等也可引起血浆 Hcy 水平升高^[6-8]。

1.2 血 Hcy 水平升高可能通过多种途径促进高血压病的发生和发展 主要包括①氧化应激: Hcy 的巯基团在氧化还原反应中促进氧化剂过氧化氢的生成,抑制细胞中抗氧化剂酶的活性(如谷胱甘肽过氧化物酶活性),使机体处于氧化应激状态,直接导致内皮损伤和血管壁增厚^[9];②内皮功能紊乱: Hcy 通过抑制内皮细胞中 DNA 甲基转移酶 1(DNMT1)活性从而抑制内皮细胞的 DNA 合成,且其合成与 Hcy 水平呈剂量依赖性降低;内源性松弛因子如一氧化氮等产生减少及生物利用度降低,促进诱导型一氧化氮合酶表达^[10];③降低血管弹性,血管僵硬程度增加;活化基质金属蛋白酶,促进胶原和弹性蛋白溶解,导致血管僵硬度升高^[11];④作用于肾素-血管紧张素系统: Hcy 水平升高可以促进血管紧张素转换酶(ACE)活性,并与血管紧张素 II 起协同作用,引起脉管系统损伤并导致内皮功能的恶化。更高水平的同型半胱氨酸能显著减少缓激肽引起的变化,进而改变血流和血管阻力^[12-13]。Li 等^[14]的一项横断面研究显示,在受试的 7 130 例患者中其血 Hcy 水平升高与男性患有高血压病显著相关($OR = 1.50, 95\%CI = 1.01 \sim 2.23$)。

2 HUA 与高血压病作用机制

2.1 尿酸是嘌呤在体内代谢的最终产物 人体内嘌呤主要由核酸分解产生(约占 80%),食物摄取约占 20%。嘌呤水解生成黄嘌呤或次黄嘌呤,次黄嘌呤在关键酶黄嘌呤氧化酶(Xanthine oxidase, XO)催化下氧化生成黄嘌呤,继之再次在黄嘌呤氧化酶作用下氧化生成尿酸。一般情况下人体内摄入及产生的尿酸与排出的尿酸保持平衡状态,当人摄入嘌呤过多、关键酶活性增高时可引起血尿酸水平增高。正常情况下血尿酸水平约为 $398.7 \mu\text{mol/L}$,男性和绝经后女性血尿酸水平 $>415 \mu\text{mol/L}$ 、绝经前女性血尿酸水平 $>356 \mu\text{mol/L}$ 可诊断为 HUA^[15]。HUA 的危险因素包括乙醇,特别是蒸馏酒、啤酒、海鲜等的摄入,血管转化酶抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂的使用,利尿剂的使用及高血压病和肥胖^[16-17]。高尿酸可引起痛风、尿酸性肾病和尿路结石等,常与高血压病、糖尿病、血脂血症等疾病并存。

2.2 HUA 引起高血压病 HUA 引起血压升高的具体机

基金项目:江苏省重点研发计划(社会发展)(BE2015657)

作者单位:222000 江苏省连云港市第一人民医院[丁兆政 李爱民 孙勇(通信作者)]

制尚未完全明了,考虑与下列因素有关,即①内皮功能紊乱及一氧化氮合成受损:尿酸作为一种可溶性物质在细胞内外功能不同,在细胞外液中尿酸作为抗氧化因子,能够清除多余自由基;进入细胞内尿酸可促进炎症活动及诱导氧化应激。细胞内增多的尿酸通过增强还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(nicotinamideadeninedinucleotidephosphateoxidase, NADPH)活性而诱导细胞内氧化应激反应,干扰自由基生成,直接影响血管壁内皮细胞功能、一氧化氮的合成及释放。一氧化氮作为血管舒张因子,其生成减少进一步引起血管内皮依赖性舒张功能的障碍,血管收缩,血压升高。血尿酸水平的升高亦可激活血小板凝集,进一步诱导内皮功能紊乱^[18-19];②血管平滑肌细胞增殖及炎症反应:血管平滑肌细胞自身不表达尿酸受体,而通过有机阴离子转运途径吸收血尿酸,尿酸进入血管平滑肌细胞后通过诱导环氧化酶2(cyclooxygenase-2, COX-2)及血栓素生成,上调血小板源性生长因子A(Platelet-derived growth factor A, PDGFA)及p-g-PDGFA受体mRNA水平,从而激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK),最终加速血管平滑肌细胞增殖。尿酸激活MAPK后亦可进一步激活各种核转录因子刺激单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)合成。MCP-1作为炎症趋化因子,在血管病及血管粥样硬化中起重要作用。血尿酸刺激MCP-1合成的同时诱导单核细胞合成白细胞介素1 β , 白细胞介素6及肿瘤坏死因子- α ^[19-20]。早在1997年Netea等^[21]就发现在小鼠体内输注尿酸可显著上调TNF- α 水平,在动物或人体中尿酸均具有诱导炎症释放炎症因子的作用。

3 H型高血压病与HUA对脑血管的损害

3.1 高血压病被认为是脑血管病的首要危险因素,有研究显示约54%的脑卒中发病与高血压病有关,关于高血压病引起脑卒中的病理生理机制及相关临床证据相对较多,而血管内皮的损伤及粥样硬化是其病理基础^[22],高Hcy血症及高血压病对血管壁的损伤互相促进,进一步加速动脉硬化,三者互相协同,形成恶性循环,从而加速心脑血管疾病的进展。许多流行病学的报告也认为HHcy是脑血管疾病、心血管疾病、痴呆等的独立危险因素。Schaffer等^[23]调查了3056例进行血管造影的患者(诊断标准,堵塞>50%血管),并测量了禁食后的Hcy水平,表明高水平的Hcy与年龄和性别明显相关,可能作为冠心病的独立危险因素。Fu等^[24]通过荟萃分析,13项研究发现,在纳入的1206例脑梗死患者和1202例健康对照者中脑梗死患者血清水平和异常率均明显高于对照组,表明Hcy与脑梗死有明显关联。王冬梅等^[25]分析了318例脑梗死患者和100例脑出血患者后发现,脑出血患者Hcy和胆固醇水平或异常率无明显差异,且两者指标与年龄无关。提示血清Hcy水平与脑出血的相关性仍存在争议,需要进一步证实。

3.2 近期有研究认为,脑血管病与血尿酸升高有关,孟令民等^[26]通过一项对成年男性76183人的队列研究结果显示,在校正传统危险因素的多因素COX风险比例回归模型后血尿酸四分位组脑出血的HR(95%CI)分别为1.043(0.756~

1.439)、1.021(0.743~1.403)、1.000(参照)、1.393(1.041~1.863),提示高水平血尿酸是男性脑出血的危险因素。HUA引起脑血管病(如脑出血)被认为与内皮功能紊乱、氧化应激及血小板黏附与聚集有关。目前关于尿酸对血管内皮是保护作用还是损害作用尚有争论。大部分人认为尿酸具有抗氧化及促氧化的双重作用。Min-A YU等^[27]实验发现当血尿酸水平>0.09 g/L时将导致血管内皮细胞凋亡,但当血尿酸低于0.06 g/L时尿酸对内皮细胞并无促凋亡作用,因此认为尿酸在正常范围内对血管内皮细胞无损害作用,而高尿酸血症对心血管疾病有促进作用。陈海霞等^[28]发现随着尿酸刺激水平的增加,内皮细胞凋亡率也随之增加,且在尿酸水平为0.2 g/L时细胞凋亡率达到最大值,而在尿酸水平>0.3 g/L时其对内皮细胞的损害以促进细胞坏死为主,非促进细胞凋亡。尿酸的代谢与体内各种氧化物(ROS)的生成有着密切的联系。尿酸是核酸的分解及食物中摄入的嘌呤在XO的作用下降解产生的,在生成尿酸的同时有大量的ROS产生。ROS包括O $_2^{\cdot-}$ 、羟自由基及过氧化氢等,它们表达的增加说明机体氧化应激的增加。O $_2^{\cdot-}$ 能与NO反应生成氧化性更强的过氧化亚硝基,继而硝基化蛋白、脂质及DNA而损害细胞。当NO减少时O $_2^{\cdot-}$ 在超氧歧化酶的作用下转变为更为稳定的过氧化氢等^[29-30]。研究发现尿酸可刺激血管内皮细胞产生氧化剂。Min-A YU等^[27]实验发现尿酸水平>0.09 g/L时血管内皮细胞氧化应激反应即可发生。尿酸的抗氧化作用主要在细胞外,在细胞内则取决于细胞内环境。尿酸抗氧化机制为尿酸与超氧阴离子或过氧化亚硝酸盐有很好的亲和力,可缓解氧化剂对细胞的损害作用。另外,超氧歧化物(SOD)是超氧阴离子变成H $_2$ O $_2$ 的重要催化剂,继而保持NO水平,保护细胞功能。Hink等^[31]发现尿酸能阻止细胞外SOD的降解。

3.3 越来越多的证据表明,HHcy和HUA可能在高血压性脑出血中起关键作用。Cohen等^[32]研究发现高同型半胱氨酸血症患者和正常人群中高尿酸血症分别占24.9%和14.6%($P<0.001$)。同型半胱氨酸血清水平与尿酸血清水平之间存在正相关。与同型半胱氨酸血清水平正常的受试者相比,高同型半胱氨酸血症患者的高尿酸血症的危险比(OR)为1.7(95%CI=1.5~1.9)和1.6(95%CI=1.1~2.5),男性和女性都是如此。因此,可以推测高血压性脑出血可能是这两个因素的综合作用的后果,但仍需进一步大样本分析。

尽管服用叶酸和B维生素治疗大大降低了同型半胱氨酸水平,但随机安慰剂对照临床试验的结果测试了维生素治疗对这些疾病的结果的影响是混合的。因此,尽管叶酸、B6和B12-维生素补充剂在降低循环同型半胱氨酸水平方面的疗效并没有争议,仍需甄别最有可能从这种治疗中获益的患者是继续研究的对象。性别、年龄、吸烟、维生素B12和叶酸缺乏、高甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇和尿酸水平是主要的危险因素。维生素B12和叶酸补充,伴随的生活方式改变,包括戒烟和降脂治疗可能有助于降低血浆总Hcy水平。同时有大量研究表明,降尿酸水平治疗可以有效地治疗几种心血管和代谢疾病。关于药物治疗,目标是保持血清尿酸水

平 <6.0 mg/dL。目前用于降低 HUA 的两种主要药物是别嘌醇和菲诺贝斯特。菲诺贝斯特比降胆固醇在降低血清尿酸水平方面更有效,可能通过更有效地阻断 ROS 的产生^[33]和抑制内皮相关的黄嘌呤氧化酶^[34],并且可以安全地应用于肾脏损伤患者,且不需要剂量调整,必要时也可以使用别嘌醇。

4 结束语与展望

综上所述,伴有同型半胱氨酸水平增高的高血压病在我国有着较高的发病率。与此同时,尿酸水平的增高也占据相当比重。因此,研究同型半胱氨酸、尿酸与高血压性脑出血相关性有着重要的意义。在高血压性脑出血中血 Hcy 及 UA 水平与其相关性尚不明确,二者是否对高血压性脑出血具有协同作用尚不明,需要剖析复杂机制,并对大规模试验进行评估。

参 考 文 献

- [1] 李建平,卢新政,霍勇,等. H 型高血压诊断与治疗专家共识[J]. 中国医学前沿杂志:电子版,2016,8(5):23-28.
- [2] Li Y, Fang W, Tao L, et al. Efficacy and safety of intravenous nimodipine administration for treatment of hypertension in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11(11):1231-1238.
- [3] Stranger O, Herrmann W, Pietraik K, et al. DACH-LIGA homo-cysteine(German, Austrian and Swiss): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases; guidelines and recommendations[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2003, 41(11):1392-1403.
- [4] Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B. Pronounced association of elevated serum homocysteine with stroke in subgroups of individuals; a nationwide study[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 298(1/2):153-157.
- [5] 李建平. H 型高血压诊断标准解读[J]. 中华高血压杂志, 2017, [In press].
- [6] Škovierová H, Vidomanová E, Mahmood S, et al. The molecular and cellular effect of homocysteine metabolism imbalance on human health[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(10):1733.
- [7] Friso S, Choi SW, Girelli D, et al. A common mutation in the 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase gene affects genomic DNA methylation through an interaction with folate status[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(8):5606-5611.
- [8] Lehotský J, Tothová B, Kovalská M, et al. Role of homocysteine in the ischemic stroke and development of ischemic tolerance[J]. *Front Neurosci*, 2016, 10(3389):538.
- [9] Faraci FM, Hyperhomocysteinemia LS, Stress O. And cerebral vascular dysfunction[J]. *Stroke*, 2004, 35(2):345-347.
- [10] Sen U, Mishra PK, Tyagi N, et al. Homocystein to Hydrogen sulfide or hypertension[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2010, 57(2/3):49-58.
- [11] Upchurch GR, Welch GN, Fabian AJ, et al. Stimulation of endothelial nitric oxide production by homocyst(e)ine[J]. *Atherosclerosis*, 1997, 132(2):177-185.
- [12] Yen CH, Ma YH, Yu HP, et al. Reduction of superior mesen-

teric hemodynamic responsiveness to [Sar1, Thr8]-angiotensin II and bradykinin, but not Sodium nitroprusside, in the presence of homocysteine infusion[J]. *Chin J Physiol*, 2010, 53(1):45-51.

- [13] Huang A, Pinto JT, Froogh G, et al. Role of homocysteinyl-ation of ACE in endothelial dysfunction of arteries[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308(2):H92-100.
- [14] Li Z, Guo X, Chen S, et al. Hyperhomocysteinemia independently associated with the risk of hypertension; a cross-sectional study from rural China[J]. *J Hum Hypertens*, 2016, 30(8):508-512.
- [15] 葛均波,徐永健,梅长林,等. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:856-859.
- [16] Lapi F, Azoulay L, Yin H, et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study[J]. *BMJ*, 2013, 346:e8525.
- [17] Zhu JN, Qi XY, Tan Y, et al. Dietary factors associated with hyperuricemia and glycolipid metabolism disorder in middle-aged and elderly People[J]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2016, 47(1):68-72.
- [18] Kanbay M, Solak Y, Dogan E, et al. Uric acid in hypertension and renal disease: the chicken or the egg? [J]. *Blood Purif*, 2010, 30(4):288-295.
- [19] 沈逸华,张玲玉,黄丽娟,等. 高血压合并左心室肥厚患者血管内皮舒张功能与尿酸的关系[J]. 中华高血压杂志, 2012, 20(5):442-446.
- [20] Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? [J]. *Hypertension*, 2003, 41(6):1183-1190.
- [21] Netea MG, Kullberg BJ, Blok WL, et al. The role of hyperuricemia in the increased cytokine production after lipopolysaccharide challenge in neutropenic mice[J]. *Blood*, 1997, 89(2):577-582.
- [22] Boan AD, Lackland DT, Ovbiagele B. Lowering of blood pressure for recurrent stroke prevention: topical review[J]. *Stroke*, 2014, 45(8):2506-2513.
- [23] Schaffer A, Verdoia M, Cassetti E, et al. Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study[J]. *Thromb Res*, 2014, 134(2):288-293.
- [24] Fu HJ, Zhao LB, Xue JJ, et al. Elevated serum homocysteine (Hcy) levels May contribute to the pathogenesis of cerebral infarction[J]. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2015, 56(3):553-561.
- [25] 王冬梅,胡俊,傅冬梅. 血浆中血脂类生化指标与脑血管病的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(3):315-316.
- [26] 孟令民,张彩凤,李俊娟,等. 血尿酸与男性脑出血有关[J]. 中华高血压杂志, 2014, 22(3):267-271.
- [27] Yu M, Sanchez LG, Johnson RJ, et al. Oxidative stress with an active of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction[J]. *J Hypertens*, 2010, 28(6):1234-1242.

(上接第 613 页)

- [28] 陈海霞. 尿酸对血管内皮细胞氧化应激反应的影响及其对细胞的损伤作用[C]//中华医学会第十八次全国儿科学术会议论文集,长沙,2013;373-374.
- [29] Griendling KK, Fitzgerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury; Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS[J]. *Circulation*, 2003, 108(16): 1912-1916.
- [30] Niwa K, Inanami O, Yamamori T, et al. Roles of protein kinase C delta in the accumulation of P53 and the induction of apoptosis in H₂O₂-treated bovine endothelial cells[J]. *Free Radic Res*, 2002, 36(11): 1147-1153.
- [31] Hink HU, Santanam N, Dikalov S, et al. Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase; role of uric acid in modulating in vivo activity[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(9): 1402-1408.
- [32] Cohen E, Levi A, Vecht-Lifshitz SE, et al. Assessment of a possible Link between hyperhomocysteinemia and hyperuricemia[J]. *J Investig Med*, 2015, 63(3): 534-538.
- [33] Love BL, Barrons R, Veverka A, et al. Urate-lowering therapy for gout; focus on febuxostat[J]. *Pharmacotherapy*, 2010, 30(6): 594-608.
- [34] Malik UZ, Hundley NJ, Romero G, et al. Febuxostat inhibition of endothelial-bound XO; Implications for targeting vascular ROS production[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2011, 51(1): 179-184.

(2018-01-22 收稿)