

同型半胱氨酸在慢性肾脏病中的研究进展

杨 澜, 梅 峰

青海大学临床医学院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月25日; 录用日期: 2023年5月19日; 发布日期: 2023年5月26日

摘 要

随着慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)发病率的逐年增加, CKD已经成为全球性健康挑战, 严重影响患者的生活质量及预期寿命。同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)是日常饮食中甲硫氨酸代谢的中间产物, 其代谢平衡受叶酸、B族维生素等辅助因子及基因突变等因素的影响。在CKD患者中可以发现多数患者存在血Hcy水平的升高。高同型半胱氨酸血症(Hyperhomocysteinaemia, HHcy)近年来一直被认为是CKD患者的一个严重危险因素, 同时也是心脑血管疾病(Cardiovascular disease, CVD)的独立危险因素, 而CVD是终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)患者死亡的主要原因。合理补充B族维生素、叶酸是控制Hcy水平, 预防其相关疾病的有效措施。随着关于Hcy、叶酸、B族维生素与CKD研究的逐渐深入, Hcy与CKD间的关系仍需要更多的研究进一步证实, 而叶酸与B族维生素降低Hcy水平对降低CKD患者CVD风险的有效性也尚不明确。本文旨在对目前已发表的Hcy与CKD的相关研究进行综述, 以期为CKD的治疗和预防提供参考。

关键词

同型半胱氨酸, 高同型半胱氨酸血症, 叶酸, B族维生素, 慢性肾脏病

Research Progress of Homocysteine in Chronic Kidney Disease

Lan Yang, Feng Mei

Clinical Medical College, Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 25th, 2023; accepted: May 19th, 2023; published: May 26th, 2023

Abstract

With the increasing incidence of chronic kidney disease (CKD) year by year, CKD has become a global health challenge, which seriously affects the quality of life and life expectancy of patients. Homocysteine (Hcy) is an intermediate product of methionine metabolism in daily diet. Its meta-

bolic balance is affected by folic acid, B vitamins and other cofactors as well as gene mutations. Elevated Hcy levels can be found in most patients with CKD. Homocysteine acid hematic disease (Hyperhomocysteinaemia, HHcy) in recent years has always been considered a significant risk factor in patients with chronic kidney disease (CKD), as well as the independent risk factors of cardiovascular diseases (CVD). And CVD is the leading cause of death in patients with end-stage renal disease (ESRD). Reasonable supplement of B vitamins and folic acid is an effective measure to control the level of Hcy and prevent its related diseases. With the gradual deepening of studies on Hcy, folic acid, B vitamins and CKD, the relationship between Hcy and CKD still needs to be further confirmed by more studies, and the effectiveness of folic acid and B vitamins in reducing the risk of CVD in patients with CKD is still unclear. This paper aims to review the published studies on Hcy and CKD, in order to provide reference for the treatment and prevention of CKD.

Keywords

Homocysteine, Hyperhomocysteinemia, Folic Acid, B Vitamins, Chronic Kidney Disease

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 概述

随着经济的不断发展, 人类社会的生存环境日趋恶化, 不健康的生活方式也日趋普遍, CKD 患病率逐年升高, CKD 已经成为了一个全球性的健康挑战。《柳叶刀》公布的一项全球 CKD 流行病学报告显示, 截止到 2017 年, 全球 CKD 患者人数达 6.975 亿, 其中中国患病人数达 1.323 亿[1]。CKD 不仅可以导致肾功能损害, 也会并发多系统疾病, 如心功能衰竭、消化道出血、中枢神经系统障碍、贫血、感染等各种症状。中国疾病预防控制中心周脉耕研究员与南方医科大学南方医院侯凡凡院士团队依托第六次中国慢性病和危险因素监测(CCDRFS)结果分析的中国 CKD 流行病学结果显示: CKD 患者合并症的不同患病率, 高血压的患病率最高, 为 60.5%, 其次是血脂异常(50.5%)、糖尿病(31.3%)和高尿酸血症(21.5%) [2]。随着 CKD 的病情进展, 最终发展为 ESRD 危及患者生命, 需要通过肾脏替代治疗、肾移植等手段来维持生命。因此, 早期发现、防治 CKD 及其并发症的发生是延缓慢性肾病进展为 ESRD 的关键。至此, 积极采取干预措施控制危险因素成为近年来持续关注的研究领域。传统的风险因素, 如: 年龄、血压、糖尿病、蛋白尿、血脂异常(如胆固醇、甘油三酯升高等)以及吸烟等均与肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降相关, 通过治疗和预防这些风险因素尽管可以达到一些效果, 但 CKD 患病依旧逐年升高, 这就使得一些非传统的风险因素逐渐进入了人们的研究领域, 如 Hcy, 通过观察 CKD 患者可以发现, 部分 CKD 患者合并有血 Hcy 水平的升高, HHcy 可以引起严重的氧化应激, 导致血管内皮损伤、脂质过氧化, 诱发炎症反应, 最终使得心血管、肾脏等脏器功能受损, 而通过降低 Hcy 水平能否延缓肾功能进展, 降低心血管事件发生导致的死亡风险目前仍尚不明确。

2. 同型半胱氨酸(Hcy)

含硫氨基酸对细胞代谢有着重要作用, 主要包括: 甲硫氨酸、半胱氨酸和 Hcy [3]。Hcy 最早发现是在一例遗传性同型半胱氨酸尿症的死亡儿童尸检中发现的, 是一种广泛存在于人体细胞的含硫非必须氨基酸, 由甲硫氨酸代谢产生。血浆中 Hcy 主要有两种存在形式[4]: 氧化型和还原型, 其中约 70%~80% 通过二硫键与血浆蛋白结合, 主要是白蛋白, 其次为血红蛋白; 剩余 20%~30% 的游离型半胱氨酸与自身

结合或与硫醇结合, 如与半胱氨酸结合形成半胱氨酸-同型半胱氨酸二硫化物(Cys-S-S-Hcy)。血浆中氧化型和还原型 Hcy 的总和称为总同型半胱氨酸(total homocysteine, tHcy)。

Hcy 主要由蛋氨酸代谢产生, 蛋氨酸在 S-腺苷甲硫氨酸合酶(S-adenosylmethionine synthetase)的作用下转化为 S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosyl methionine, SAM)。SAM 是各种甲基化反应的主要甲基供体。当甲基通过甲基转移酶转移到各自的受体时, SAM 转化为腺苷同型半胱氨酸(S-adenosylhomocysteine, SAH), 然后被 SAH 水解酶水解形成 Hcy 和腺苷。SAM 与 SAH 的比率决定了细胞的甲基化潜能[5]。Hcy 可以通过两种替代途径代谢, 即再甲基化(remethylation, RM)和反硫化(transsulfuration, TS)途径。

1、再甲基化(RM)途径

RM 途径也称为叶酸循环。当甲硫氨酸缺乏时, 亚甲基四氢叶酸还原酶(Methylene Tetrahydrofolate Reductase, MTHFR)还原 5,10-亚甲基四氢叶酸(5, 10-methylene tetrahydrofolic acid, 5,10-MTHF)生成 5-甲基四氢叶酸(5-methylene tetrahydrofolic acid, 5-MTHF), 后者作为甲基供体与 Hcy 在甲硫氨酸合成酶(methioninesynthetase, MS)的催化下以叶酸和维生素 B₁₂为辅助因子再生形成蛋氨酸。RM 的另一途径是以甜菜碱直接供给 Hcy 甲基, 在甜菜碱同型半胱氨酸甲基转移酶(Betaine homocysteine methyltransferase, BHMT)的作用下生成蛋氨酸。BHMT 主要在肝脏和肾脏中表达[6] [7]。

2、反硫化(TS)途径

当甲硫氨酸充足时, Hcy 在胱硫醚-β-合酶(cystathionone-β-synthase, CBS)和 γ-胱硫醚酶的催化发生硫化反应。在这个途径中, Hcy 首先在胱硫醚-β-合酶的催化下, 以维生素 B₆为辅助因子, 与丝氨酸缩合形成胱硫醚。然后, 胱硫醚被 γ-胱硫醚酶分解成半胱氨酸。最后, 半胱氨酸被代谢成牛磺酸和硫酸盐或转移成谷胱甘肽。

Bostom 等人[8]的一项通过测定大鼠离体肾小管对 Hcy 的清除状况实验显示, 大鼠 Hcy 的代谢主要通过 TS 途径生成胱硫醚后再生成半胱氨酸, Hcy 几乎全部在肾小管重吸收, 通过 RM 和 TS 途径降解和清除。

3. 高同型半胱氨酸血症(Hyperhomocysteinaemia, HHcy 血症)

各种原因导致的血 Hcy 水平升高, 当血 Hcy > 15 μmol/L 即为 HHcy 血症, 也称高血同。根据血液中 Hcy 的水平又分为轻、中、重三度, 即轻度 15~30 μmol/L, 中度 30~100 μmol/L, 重度 > 100 μmol/L。来自 36 项研究, 涉及 60,754 名受试者的 Meta 分析表明[9], 中国人群的 Hcy 水平较高, HHcy 血症总体患病率达 27.5%, 并且具有遗传、环境和生活习惯等多方面的特点。2020 年《高同型半胱氨酸血症诊疗专家共识》[10]中提到我国成人血 Hcy 的几何均值在 13~14 μmol/L 之间, 男性高于女性。从地理位置来看, 中国北方地区的 HHcy 血症患病率较高, 内陆地区高于沿海地区[11]。HHcy 使得机体的甲基化和抗氧化能力下降, 从而影响到人体的各个器官, 因此 HHcy 血症与 CVD、神经系统疾病、糖尿病、慢性肾脏疾病等多种疾病有关, 近年来逐渐受到重视。

(一) 高同型半胱氨酸血症的形成

Hcy 代谢途径中的任何一个环节出现问题均可以导致血 Hcy 水平的升高, 如酶的遗传变异、营养因子的缺乏及基因突变等。常见的影响因素包括遗传因素、营养因素、个体因素等。

1、遗传因素

Hcy 的遗传性主要与其代谢途径中的多种酶及辅助因子相关。Hcy 再甲基化途径中 MTHFR 的基因多态性就与 Hcy 的水平密切相关, 尤其是低叶酸饮食条件下 MTHFR C677T 基因多态性是 HHcy 最常见的遗传决定因素。MTHFR C677T 突变可导致 MTHFR 酶的活性和耐热性下降[12]。据报道, 677T 等位基因和 677TT 基因型的频率从中国北方到南方呈下降趋势[13], 而中国人群中 677TT 基因型频率高于其他国家人群[14]。其他如甲硫氨酸合酶(Methionine synthase, MS)、反硫化途径的 CBS、一碳单位代谢的

S-腺苷甲硫氨酸合成酶 1 型(S-adenosyl methionine synthase type 1, MAT1A)等酶的基因突变都可以影响 Hcy 水平, 导致严重的 HHcy 血症($>100 \mu\text{mol/L}$)。对于单纯 HHcy 血 tHcy 水平在 $30\sim 50 \mu\text{mol/L}$ 时反映了个体不太严重的遗传缺陷[15]。

2、营养因素

营养因素是导致普通人群中 Hcy 水平中度升高($30\sim 100 \mu\text{mol/L}$)的一个常见因素。Hcy 的唯一代谢来源是甲硫氨酸, 因此当人群饮食结构中摄入过多蛋氨酸时也会引起 Hcy 水平的升高。同时, 叶酸、维生素 B₁₂、维生素 B₆ 等辅助因子的缺乏或代谢障碍也会导致 Hcy 代谢酶活性的降低, 造成 Hcy 水平升高。另外, 吸烟、饮酒等不良生活习惯也会引起 Hcy 升高[16]。

3、个体差异

年龄、性别、种族等个体差异也对 Hcy 水平有一定的影响。Morris MS 等[17]发现, 随年龄的增长, 血 Hcy 水平逐渐升高。另外, 雌激素也影响着 Hcy 水平, 男性血同水平高于女性, 女性绝经后高于绝经前。

4、疾病状态

一些疾病状态也会影响 Hcy 水平, 如甲状腺功能减退, 严重贫血, 恶性肿瘤、肾功能不全、糖尿病、高血压、脑卒中等疾病可以使得 Hcy 水平升高[18]。当肾脏功能受损时, 由于 GFR 下降, 循环中 Hcy 水平升高。但 Van 等人[19]持相反观点, 他们认为 GFR 下降、肾脏对 Hcy 的清除率减少可能不是导致 HHcy 血症的主要机制。Van 等人[20]认为肾脏清除血浆 Hcy 主要取决于肾血浆流量, 而不是 GFR, 当肾血浆流量从 $600\sim 650 \text{ mL/min}$ 降到 400 mL/min 时, Hcy 的肾脏清除量从约 70 mL/min 迅速降至接近 0, 晚期 CKD 患者 Hcy 清除量从约 100 mL/min 至约 30 mL/min 。这说明 HHcy 血症的发生不光与肾小球滤过功能降低有关, 同时与肾血浆流量下降密切相关。此外, 由于维生素 B₆ 和维生素 B₁₂ 及叶酸等微量元素在透析过程中的部分丢失, 也可以使得 Hcy 水平升高。

5、药物

应用利尿药、二甲双胍、甲氨蝶呤、抗癫痫药、卡马西平、苯肼吡嗪等药物的患者中也可以发现血 Hcy 水平的升高[21]。

(二) 高同型半胱氨酸的致病机制

HHcy 主要的病理生理致病机制包括: 损伤血管内皮细胞, 刺激血管平滑肌增生, 参与动脉粥样硬化进展; 促进血小板激活, 增强凝血功能导致血栓形成; 干扰谷胱甘肽合成, 引起氧化应激反应; 形成 Hcy 内酯等有害代谢产物, 氧化修饰低密度脂蛋白、纤维蛋白原等; 影响体内的转甲基化反应, 产生基因毒及细胞毒作用等[22] [23]。这些致病机制影响人体的各种器官组织, 直接或间接导致多种临床疾病的发生, 如高血压、心血管疾病、脑卒中、肾损害、糖尿病、神经系统疾病等影响人体健康。本篇将主要对 HHcy 引起肾损害的相关研究进行阐述。

4. 同型半胱氨酸与慢性肾脏病

(一) 同型半胱氨酸导致肾损伤的细胞分子机制

目前对于 Hcy 引起肾损伤的细胞分子学机制的研究主要有: 氧化应激、内质网应激、感染、蛋白质同型半胱氨酸化和去甲基化。

1、氧化应激

Hcy 可以通过自氧化产生大量的活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)。Hcy 含有硫醇基团, 在氧和金属离子(铁、铜)的存在下迅速发生自氧化反应, 生成超氧阴离子、过氧化氢和羟自由基等强活性氧。其次, Hcy 氧化抑制内皮细胞 NO 的生成和释放, 使得组织超氧阴离子水平升高, 导致内皮细胞受损, 肾小球内氧化自由基生成过多, 造成肾小球过氧化损伤。Hcy 还可以激活 NADPH 氧化酶, NADPH 氧化酶

是哺乳动物超氧化物的主要来源。研究显示 Hcy 增加内皮细胞 NADPH 氧化酶 mRNA 水平, 同时增加 ROS 的产生[24]。这些研究都支持 Hcy 介导的氧化应激反应是导致肾功能受损的机制之一。

2、内质网应激

内质网是细胞的重要细胞器, 对脂质和糖类的合成以及钙离子的储存和释放起到重要作用。在病理刺激下, 错误折叠的蛋白聚集在内质网使得内质网形态及功能发生紊乱。内质网应激激活时主要通过三种补救措施来释放内质网压力[25], 这三种保护机制中最重要的是未折叠或错误折叠的蛋白质诱发未折叠蛋白反应(Unfolded protein reaction, UPR), 包括 UPR 反应基因的表达增加、蛋白质整体翻译减少和未折叠蛋白降解。适度的刺激下, UPR 反应可以恢复内质网稳态及生理功能, 而长时间过度刺激则又介导了 UPR 诱导细胞凋亡, 加重细胞和组织内 ROS、炎症和 Ca^{2+} 超载, 使组织损伤进一步加重[26]。UPR 反应的分子通路机制主要依赖内质网膜于 GR94、GR78 及 GADD153 等基因的结合, 而研究显示细胞内 Hcy 水平升高可以增加部分内质网应激基因如 GR94、GR78 及 GADD153 的表达[27]。同时, 内质网应激还可以直接激活氧化应激、炎症反应、线粒体障碍等反应。因此, 高水平的 Hcy 可以通过激活内质网应激而进一步加重肾损伤。

3、感染

许多研究都证明 Hcy 和炎症状态之间的联系。有实验表明, 在蛋氨酸诱导的 HHcy 大鼠中, 肾脏中肾小球单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 蛋白和 mRNA 水平增加[28], 而 MCP-1 是一种由星形胶质细胞分泌的促进炎症反应的蛋白质, 所以通过评估 Hcy 对 MCP-1 表达的影响, 可以了解 HHcy 介导肾脏炎症反应的机制。高水平的 Hcy 通过氧化应激介导核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B), 诱导 MCP-1 的表达及其 mRNA 水平[29]。炎症细胞胞质中存在一种称为核苷酸结合寡聚结构域 2 (NOD2) 的物质, 对原发性免疫反应起重要作用。这种物质在肾脏中也有高表达, 包括肾近端小管上皮细胞、肾小球单核巨噬细胞、内皮细胞和足细胞[11]。Yi 的研究[30]显示 HHcy 小鼠肾脏中 NOD2 的表达明显增加, 同时白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、细胞内黏附分子-1 等多种促炎细胞因子表达也增加。还有研究显示 CKD-3 期患者的血清 Hcy 水平和 C 反应蛋白水平明显高于 CKD-1 期患者[31]。因此, HHcy 与炎症状态之间的联系是确定的。

4、蛋白质同型半胱氨酸化

蛋白质同型半胱氨酸化是一种新的 Hcy 诱导各种组织及细胞毒性的机制。蛋白质同型半胱氨酸化指 Hcy 对靶蛋白进行共价修饰, 使得靶蛋白分子构形改变及功能改变甚至丧失。如纤维蛋白同型半胱氨酸化会破坏纤维黏连蛋白-纤维蛋白之间的相互反应, 导致细胞外基质代谢异常, 促进组织硬化。这些都说明蛋白质的同型半胱氨酸化参与了肾组织硬化[32]。另外也有研究表示[33]蛋白质同型半胱氨酸化产生的错误折叠的蛋白质聚集在内质网, 激活内质网应激, 引起肾脏损伤, 同时活化应激蛋白应答, 使得血管内皮细胞高表达固醇调节元件结合蛋白-1 等, 使胆固醇及三酯酰甘油合成及摄取增加, 促进泡沫细胞形成造成动脉粥样硬化, 严重时则会导致细胞凋亡。另外蛋白质同型半胱氨酸化还能产生自身抗体, 使得机体发生抗原抗体反应, 当这种反应发生在血管内皮细胞中时, 抗原抗体复合物会造成血管内皮损伤。这些研究可以表明, 蛋白质同型半胱氨酸化参与了肾脏损害。

5、去甲基化

SAH 是由 SAM 转化而来, 因此是 SAM 的强效竞争性抑制剂。Hcy 水平升高使得 SAH 转化增多, 从而抑制 SMA 的甲基转移到其受体上, 导致低甲基化的发生[34] [35]。有实验证明外周血单核细胞中的 DNA 甲基化与血浆 tHcy 浓度有关[36]。Hcy 诱导的低甲基化被认为是诱导血管损伤的重要机制。Wang 的研究小组[37]证明 Hcy 通过去甲基化启动子上的 CpG 岛来抑制细胞周期蛋白 A (cyclin A) 转录, 从而抑制内皮细胞生长。在 ESRD 患者中, 可以检测到细胞蛋白质和 DNA 的低甲基化状态, 表现为细胞内 SAH

浓度高, SAM/SAH 浓度比值低[38]。

(二) 同型半胱氨酸与 CKD 的相关性研究

Hcy 主要通过肾脏进行代谢, 那么 Hcy 的升高是否为 CKD 的独立危险因素? 2014 年, Levi A 等人[39]报道了一项涉及 3602 名估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)正常且无蛋白尿的受试对象在 2000 年至 2012 年间的回顾性队列研究, 研究显示: Hcy 水平 $> 15 \mu\text{mol/L}$ 组 eGFR 年下降率与 Hcy 水平 $\leq 15 \mu\text{mol/L}$ 组相比高 25%。Heinz 等人[40]的一项前瞻性研究显示, Hcy 水平每增加 5 mol/L , ESRD 患者死亡率增加 7%。Mallamaci F 等人[41]也发现, Hcy 水平 $> 37.8 \mu\text{mol/L}$ 的肾透析患者 5 年生存率不足 65%, 而 Hcy 水平 $< 22.9 \mu\text{mol/L}$ 的肾透析患者 5 年生存率可以超过 95%。这些研究都提示 Hcy 是 CKD 进展的独立危险因素。肾功能障碍与高水平的 Hcy 两者相互作用, 加重肾损伤, 严重影响 CKD 患者的生存质量及生存时间。

Hcy 是动脉粥样硬化的危险因素。随着 CKD 进展, CVD 成为患者死亡的主要原因, 尤其是 ESRD 患者。一项[42]纳入了 175 名 ESRD 患者的研究显示(平均随访时间 29 个月), Hcy 每增加 $10 \mu\text{mol/L}$, CVD 发生率增加 20%。Peng 等人[43]在对共涉及 23,623 名受试者的 12 项前瞻性观察研究(随访 4.1~14 年)的荟萃分析显示, 与 Hcy 水平最低人群相比, Hcy 水平最高的人群全因死亡风险增加 93%, 冠状动脉死亡风险增加 66%, CVD 死亡风险增加 68%。研究结果表明血浆 Hcy 水平升高是 CVD 及各种原因死亡风险增加的一个独立预测因素。

我国高血压人群中 75% 伴有 HHcy 血症[44]。伴有血浆 Hcy 浓度 $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ 的高血压称为 H 型高血压。研究认为 Hcy 是高血压的独立危险因素之一, 当高血压出现早期肾脏损害时(如微量蛋白尿), 血 Hcy 水平就会升高, 且随着血 Hcy 水平的增高, 尿微量蛋白量也会增加。Stehouwer 的研究小组[45]对 316 名观察对象根据年龄、性别和糖耐量进行分层抽样后完成了一项前瞻性研究(平均随访 6.1 年)。Logistic 回归分析显示与 Hcy 水平 $< 9.1 \mu\text{mol/L}$ 组相比, 当 Hcy 水平 $> 19.0 \mu\text{mol/L}$ 时, (微量)白蛋白尿的发生 Hcy 升高显著相关。Hcy 水平每升高 $5 \mu\text{mol/L}$, (微量)白蛋白尿的发生风险就随之增加。这表明 Hcy 水平升高比(微量)蛋白尿的发生要早。2015 年 Xie 等人[46]对 2387 名无 CKD 的高血压成年人进行了前瞻性研究, 发现血浆 Hcy 浓度升高会导致高血压患者肾功能的下降, 这项研究提示 HHcy 与高血压协同促使了肾脏功能的损害。

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者中也常发现 HHcy 血症的发生。陆菊明等人的研究认为[47], 血浆 Hcy 的水平可能在糖尿病微血管病变(如糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD))出现之前就已经升高, 并且其水平会随着病程的进展而逐渐升高, 且其水平与尿蛋白排泄率正相关。中国一项病理诊断为糖尿病肾病的研究认为, 高同型血症是糖尿病肾病发生的原因, 是 T2DM 患者发生 DKD 的强预测因子, 血 Hcy 每升高 $5 \mu\text{mol/L}$, DKD 发生率增加 4 倍[48]。这些研究都为 Hcy 与 DKD 的关联提供了相应的证据。

尽管上述证据均证明 Hcy 与 CKD 之间联系紧密, 但在临床中仍可以发现一些 CKD5 期患者并不存在 Hcy 水平的升高, 而一些早期慢性肾病患者却合并有 HHcy 血症。Jabs 等[49]通过对 2~18 岁的无糖尿病、原发性高血压及透析或肾移植治疗的肾脏病患儿的研究发现 GFR 虽然与 Hcy 无明确关系, 但与 SAH 有高度相关性。因此, Hcy 与 CKD 的关系仍有争议。

5. 高同型半胱氨酸血症的治疗

HHcy 血症的干预措施包括调整生活方式、合理营养摄入、积极治疗合并疾病、调整可能影响 Hcy 代谢的药物、补充 B 族维生素和叶酸等。

(一) 改善生活方式

研究表明通过戒烟、戒酒、合理膳食、增加运动量改善生活方式可以降低血 Hcy 水平[50]。

(二) 药物治疗

叶酸主要通过抑制转甲基化降低 Hcy 水平, 还可以减轻氧化应激及炎症反应。一项 2020 年的《高同型半胱氨酸专家诊疗共识》[10] 建议单纯 HHcy 患者每日补充 0.8 mg 叶酸降低血 Hcy。Pecoits-Filho 的一项 Meta 分析显示[51], 给予 CKD 或 ESRD 患者持续超过 24 个月的叶酸治疗, 血 Hcy 水平可以降低 20% 以上。中国卒中一级预防试验(CSPPT)纳入了无卒中或心肌梗死史的成人高血压患者 20,702 例, 对叶酸治疗的临床获益进行评价。在对肾脏亚研究分析时比较了依那普利联合叶酸治疗或单用依那普利治疗对高血压人群肾功能下降风险的影响[52]。该研究纳入 eGFR > 30 mL/min/1.73m² 的患者 15,104 例, 随机接受依那普利 10 mg 联合叶酸 0.8 mg 或单用依那普利 10 mg 治疗。与非 CKD 患者相比, CKD 患者基线血清 Hcy 水平更高。经过 4 年随访后, 与依那普利组相比, 依那普利联合叶酸组 CKD 进展风险降低 21%, eGFR 下降率降 10%。可以认为使用叶酸降低 CKD 患者 Hcy 水平是有临床意义的。

维生素 B₁₂ 及维生素 B₆ 是 Hcy 代谢的重要辅酶, 叶酸联合 B 族维生素降低 Hcy 也能获得一定的疗效。HOST 试验[53] 是一项双盲、安慰剂对照试验, 2056 例 eGFR ≤ 30 mL/min/1.73m² 的 CKD 患者被随机分配到高剂量叶酸(40 mg)联合维生素 B₁₂ (2 mg)、维生素 B₆ (100 mg) 治疗组或安慰剂对照组, 中位随访 3.2 年, 维生素治疗组 Hcy 水平显著降低。但有研究显示 B 族维生素对延缓 CKD 进展意义不大, DIVINE [54] 试验纳入 238 名 DKD 患者, 随机分配至 2.5 mg 叶酸、25 mg 维生素 B₆、1 mg 维生素 B₁₂ 治疗组或安慰剂对照组, 结果显示随访 2.6 年后, 与安慰剂对照组相比, 维生素治疗组 GFR 降低更多, 心血管事件增加。

随着 CKD 进展, CVD 风险逐渐增加, 叶酸联合 B 族维生素对降低心血管事件发生率的临床受益似乎也并不明确。Heinz 等[55] 设计了一项针对 650 例维持性血液透析患者的多中心研究, 患者随机分为治疗组(5 mg 叶酸、50 μg 维生素 B₁₂、20 mg 维生素 B₆) 和安慰剂对照组, 每周 3 次透后服用, 随访 2 年后, 两组间全因死亡率、致命或非致命的心血管事件发生率无明显差异, 但治疗组患者不稳定型心绞痛发生率显著降低。而李俊等人[56] 的一项评价联合应用叶酸、维生素 B₆ 和维生素 B₁₂ 降低 Hcy 水平是否会影 响 CVD 发生风险的 Meta 分析表明, 维生素组与安慰剂组之间的心血管事件、冠心病、心肌梗死和心因性死亡发生率差异均无统计学意义。Cochrane 数据库一项包含 12 项随机对照研究, 纳入 47,429 例研究对象的分析[57] 也显示, 单独或联合补充维生素 B₆、叶酸或维生素 B₁₂ 并不能降低心肌梗死和全因死亡的风险。出现这些结果的原因可能与叶酸、维生素基线水平、补充剂量不同以及研究对象差异有关。尽管叶酸、维生素 B₆ 和维生素 B₁₂ 联合应用可以降低心血管病或高危患者的 Hcy 水平, 但在降低 CVD 的发生风险方面却还没有达成共识。

6. 总结与展望

虽然许多研究证实 Hcy 与 CKD 关系密切, 两者相互作用加剧肾功能恶化, 但临床中也存在部分 Hcy 水平与 CKD 分期不一致的案例。另外, 通过采取积极的干预措施如联合应用叶酸及 B 族维生素尽管可以显著降低肾病患者 Hcy 水平, 但能否降低心血管事件风险也有待于更多的研究进一步证明。综上所述, Hcy 与 CKD 之间的关系仍不十分明确。因此, 有必要对 Hcy 与 CKD 分期的相关性进行更进一步的研究, 为早期干预降低同型 Hcy 水平, 降低心血管事件风险提供更多的临床证据, 协助 CKD 的诊治, 延缓肾病进展, 提高患者生存质量。

参考文献

- [1] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration (2020) Global, Regional, and National Burden of Chronic Kidney Disease, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, **395**, 709-733.
- [2] Wang, L., Xu, X., Zhang, M., et al. (2023) Prevalence of Chronic Kidney Disease in China: Results from the Sixth

- China Chronic Disease and Risk Factor Surveillance. *JAMA Internal Medicine*, **183**, 298-310. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.6817>
- [3] 周思蓓. 同型半胱氨酸与冠心病合并房颤的关系探讨[D]: [硕士学位论文]. 衡阳: 南华大学, 2018.
- [4] Wierzbicki, A.S. (2007) Homocysteine and Cardiovascular Disease: A Review of the Evidence. *Diabetes & Vascular Disease Research*, **4**, 143-149. <https://doi.org/10.3132/dvdr.2007.033>
- [5] Dardiotis, E., Arseniou, S., Sokratous, M., et al. (2017) Vitamin B12, Folate and Homocysteine Levels and Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, **17**, 190-197. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.08.004>
- [6] Cacciapuoti, F. (2013) Lowering Homocysteine Levels with Folic Acid and B-Vitamins Do Not Reduce Early Atherosclerosis, but Could Interfere with Cognitive Decline and Alzheimer's Disease. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **36**, 258-262. <https://doi.org/10.1007/s11239-012-0856-x>
- [7] Ntaios, G., Savopoulos, C., Grekas, D. and Hatzitolios, A. (2009) The Controversial Role of B-Vitamins in Cardiovascular Risk: An Update. *Archives of Cardiovascular Diseases*, **102**, 847-854. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2009.07.002>
- [8] Bostom, A., Brosnan, J.T., Hall, B., Nadeau, M.R. and Selhub J. (1995) Net Uptake of Plasma Homocysteine by the Rat Kidney *In Vivo*. *Atherosclerosis*, **116**, 59-62. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(95\)05522-X](https://doi.org/10.1016/0021-9150(95)05522-X)
- [9] Yang, B., Fan, S., Zhi, X., Wang, Y., Wang, Y., Zheng, Q. and Sun, G. (2014) Prevalence of Hyperhomocysteinemia in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, **7**, 74-90. <https://doi.org/10.3390/nu7010074>
- [10] 中国营养学会骨健康与营养专业委员会, 中华医学会肠外肠内营养学分会, 中国老年医学学会北方慢性病防治分会. 高同型半胱氨酸血症诊疗专家共识[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2020, 7(3): 283-288.
- [11] Long, Y. and Nie, J. (2016) Homocysteine in Renal Injury. *Kidney Diseases*, **2**, 80-87. <https://doi.org/10.1159/000444900>
- [12] Lynn, B. 叶酸对健康和疾病的作用[M]. 贝利, 郝玲, 等, 译. 北京: 北京大学医学出版社, 2014.
- [13] Yang, B., Liu, Y., Li, Y., Fan, S., Zhi, X., Lu, X., Wang, D., Zheng, Q., Wang, Y., Wang, Y. and Sun, G. (2013) Geographical Distribution of *MTHFR* C677T, A1298C and *MTRR* A66G Gene Polymorphisms in China: Findings from 15357 Adults of Han Nationality. *PLOS One*, **8**, e57917. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057917>
- [14] Zhou, B.S., Bu, G.Y., Li, M., Chang, B.G. and Zhou, Y.P. (2014) Tagging SNPs in the *MTHFR* Gene and Risk of Ischemic Stroke in a Chinese Population. *International Journal of Molecular Sciences*, **15**, 8931-8940. <https://doi.org/10.3390/ijms15058931>
- [15] Perry, I.J., Refsum, H., Morris, R.W., Ebrahim, S.B., Ueland, P.M. and Shaper, A.G. (1995) Prospective Study of Serum Total Homocysteine Concentration and Risk of Stroke in Middle-Aged British Men. *The Lancet*, **346**, 1395-1398. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)92407-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)92407-8)
- [16] Silva, A.S. and da Mota, M.P.G. (2014) Effects of Physical Activity and Training Programs on Plasma Homocysteine Levels: A Systematic Review. *Amino Acids*, **46**, 1795-1804. <https://doi.org/10.1007/s00726-014-1741-z>
- [17] Morris, M.S., Jacques, P.F., Selhub, J. and Rosenberg, I.H. (2000) Total Homocysteine and Estrogen Status Indicators in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Epidemiology*, **152**, 140-148. <https://doi.org/10.1093/aje/152.2.140>
- [18] Guilliams, T.G. (2004) Homocysteine—A Risk Factor for Vascular Diseases: Guidelines for the Clinical Practice. *JANA*, **7**, 1-24.
- [19] van Guldener, C. and Stehouwer, C.D. (2003) Homocysteine Metabolism in Renal Disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **41**, 1412-1417. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2003.217>
- [20] van Guldener, C., Donker, A.J., Jakobs, C., Teerlink, T., de Meer, K. and Stehouwer, C.D. (1998) No Net Renal Excretion of Homocysteine in Fasting Humans. *Kidney International*, **54**, 166-169. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00983.x>
- [21] 谢志娟, 谭小进. 同型半胱氨酸与冠心病相关性研究进展[J]. 中国心血管病研究, 2007, 5(9):701-704.
- [22] Ganguly, P. and Alam, S.F. (2015) Role of Homocysteine in the Development of Cardiovascular Disease. *Nutrition Journal*, **14**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-14-6>
- [23] Osunkalu, V., Onajole, A., Odeyemi, K., Ogunnowo, B., Sekoni, A., Ayoola, G., Adediran, A., Akinde, O. and Adeyemo, A. (2010) Homocysteine and Folate Levels as Indicators of Cerebrovascular Accident. *Journal of Blood Medicine*, **1**, 131-134. <https://doi.org/10.2147/JBM.S9529>
- [24] Tyagi, N., Sedoris, K.C., Steed, M., Ovechkin, A.V., Moshal, K.S. and Tyagi, S.C. (2005) Mechanisms of Homocysteine-Induced Oxidative Stress. *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **289**, H2649-H2656. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00548.2005>
- [25] Chen, X. and Cubillos-Ruiz, J.R. (2021) Endoplasmic Reticulum Stress Signals in the Tumour and Its Microenviron-

- ment. *Nature Reviews Cancer*, **21**, 71-88. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00548.2005>
- [26] 郑雅琴, 李慧, 丁武杰, 等. 内质网应激在急性肾损伤中的作用机制及相关治疗进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(6): 556-558.
- [27] 周映彤, 肖洪彬, 毕明刚. 活性氧与内质网应激[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(5): 597-600.
- [28] Shastry, S. and James, L.R. (2009) Homocysteine-Induced Macrophage Inflammatory Protein-2 Production by Glomerular Mesangial Cells Is Mediated by PI3 Kinase and p38 MAPK. *Journal of Inflammation*, **6**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-6-27>
- [29] Cheung, G.T., Siow, Y.L. and Karmin, O (2008) Homocysteine Stimulates Monocyte Chemoattractant Protein-1 Expression in Mesangial Cells via NF-kappaB Activation. *The Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **86**, 88-96. <https://doi.org/10.1139/Y08-002>
- [30] Han, H., Wang, Y., Li, X., Wang, P.A., Wei, X., Liang, W., Ding, G., Yu, X., Bao, C., Zhang, Y., Wang, Z. and Yi, F. (2013) Novel Role of NOD2 in Mediating Ca²⁺ Signaling: Evidence from NOD2-Regulated Podocyte TRPC6 Channels in Hyperhomocysteinemia. *Hypertension*, **62**, 506-511. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01638>
- [31] Muntner, P., Hamm, L.L., Kusek, J.W., Chen, J., Whelton, P.K. and He, J. (2004) The Prevalence of Nontraditional Risk Factors for Coronary Heart Disease in Patients with Chronic Kidney Disease. *Annals of Internal Medicine*, **140**, 9-17. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-1-200401060-00006>
- [32] 苏益迪, 王文秀. 同型半胱氨酸与肾脏病关系的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2017, 44(5):306-308.
- [33] 李婧, 冯娟, 王宪. 同型半胱氨酸对蛋白质的修饰作用研究进展[J]. 生理科学进展, 2011, 42(4): 291-295.
- [34] Bolander-Gouaille, C. (2001) Focus on Homocysteine and the Vitamins Involved in Its Metabolism. Springer, Berlin.
- [35] Zappia, V., Zydek-Cwick, R. and Schlenk, F. (1969) The Specificity of S-Adenosylmethionine Derivatives in Methyl Transfer Reactions. *Journal of Biological Chemistry*, **244**, 4499-4509. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)94346-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)94346-2)
- [36] Yi, P., Melnyk, S., Pogribna, M., Pogribny, I.P., Hine, R.J. and James, S.J. (2000) Increase in Plasma Homocysteine Associated with Parallel Increases in Plasma S-Adenosylhomocysteine and Lymphocyte DNA Hypomethylation. *Journal of Biological Chemistry*, **275**, 29318-29323. <https://doi.org/10.1074/jbc.M002725200>
- [37] Jamaluddin, M.D., Chen, I., Yang, F., Jiang, X., Jan, M., Liu, X., Schafer, A.I., Durante, W., Yang, X. and Wang, H. (2007) Homocysteine Inhibits Endothelial Cell Growth via DNA Hypomethylation of the Cyclin A Gene. *Blood*, **110**, 3648-3655. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-096701>
- [38] Perna, A.F., Capasso, R., Lombardi, C., Acanfora, F., Satta, E. and Ingrosso, D. (2005) Hyperhomocysteinemia and Macromolecule Modifications in Uremic Patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **43**, 1032-1038. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2005.181>
- [39] Levi, A., Cohen, E., Levi, M., Goldberg, E., Garty, M. and Krause, I. (2014) Elevated Serum Homocysteine Is a Predictor of Accelerated Decline in Renal Function and Chronic Kidney Disease: A Historical Prospective Study. *European Journal of Internal Medicine*, **25**, 951-955. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.10.014>
- [40] Heinz, J., Kropf, S., Luley, C. and Dierkes, J. (2009) Homocysteine as a Risk Factor for Cardiovascular Disease in Patients Treated by Dialysis: A Meta-Analysis. *American Journal of Kidney Diseases*, **54**, 478-489. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.01.266>
- [41] Mallamaci, F., Zoccali, C., Tripepi, G., Fermo, I., Benedetto, F.A., Cataliotti, A., Bellanuova, I., Malatino, L.S., Soldarini, A., CREED Investigators (2002) Hyperhomocysteinemia Predicts Cardiovascular Outcomes in Hemodialysis Patients. *Kidney International*, **61**, 609-614. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00144.x>
- [42] Wu, C.C., Zheng, C.M., Lin, Y.F., Lo, L., Liao, M.T. and Lu, K.C. (2012) Role of Homocysteine in End-Stage Renal Disease. *Clinical Biochemistry*, **45**, 1286-1294. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.05.031>
- [43] Peng, H.Y., Man, C.F., Xu, J. and Fan, Y. (2015) Elevated Homocysteine Levels and Risk of Cardiovascular and All-Cause Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *Journal of Zhejiang University-Science B*, **16**, 78-86. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1400183>
- [44] 李建平, 霍勇, 刘平, 等. 马来酸依那普利叶酸片降压、降同型半胱氨酸的疗效和安全性[J]. 北京大学学报(医学版), 2007, 39(6): 614-618.
- [45] Jager, A., Kostense, P.J., Nijpels, G., Dekker, J.M., Heine, R.J., Bouter, L.M., Donker, A.J. and Stehouwer, C.D. (2001) Serum Homocysteine Levels Are Associated with the Development of (micro)Albuminuria: The Hoorn Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, **21**, 74-81. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.21.1.74>
- [46] Xie, D., Yuan, Y., Guo, J., Yang, S., Xu, X., Wang, Q., Li, Y., Qin, X., Tang, G., Huo, Y., Deng, G., Wu, S., Wang, B., Zhang, Q., Wang, X., Fang, P., Wang, H., Xu, X. and Hou, F. (2015) Hyperhomocysteinemia Predicts Renal Function Decline: A Prospective Study in Hypertensive Adults. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 16268. <https://doi.org/10.1038/srep16268>

- [47] 陆菊明, 郭清华, 潘长玉, 等. 同型半胱氨酸对 Kkay 小鼠糖尿病肾病作用机制的探讨[J]. 中华内科杂志, 2004, 43(8): 604-607.
- [48] Ma, L., Liu, Q., Jiang, Y., Zhao, H., Zhao, T., Cao, Y., Li, P. and Niu, W. (2019) Genetically Elevated Circulating Homocysteine Concentrations Increase the Risk of Diabetic Kidney Disease in Chinese Diabetic Patients. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **23**, 2794-2800. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14187>
- [49] Jabs, K., Koury, M.J., Dupont, W.D. and Wagner, C. (2006) Relationship between Plasma S-Adenosylhomocysteine Concentration and Glomerular Filtration Rate in Children. *Metabolism*, **55**, 252-257. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.08.025>
- [50] Huo, Y., Li, J., Qin, X., Huang, Y., Wang, X., Gottesman, R.F., Tang, G., Wang, B., Chen, D., He, M., Fu, J., Cai, Y., Shi, X., Zhang, Y., Cui, Y., Sun, N., Li, X., Cheng, X., Wang, J., Yang, X., Yang, T., Xiao, C., Zhao, G., Dong, Q., Zhu, D., Wang, X., Ge, J., Zhao, L., Hu, D., Liu, L. and Hou, F.F., CSPPT Investigators (2015) Efficacy of Folic Acid Therapy in Primary Prevention of Stroke among Adults with Hypertension in China: The CSPPT Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **313**, 1325-1335. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.2274>
- [51] Pecoits-Filho, R., Lindholm, B. and Stenvinkel, P. (2002) The Malnutrition, Inflammation and Atherosclerosis (MIA) Syndrome—The Heart of the Matter. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **17**, 28-31. https://doi.org/10.1093/ndt/17.suppl_11.28
- [52] Xu, X., Qin, X., Li, Y., *et al.* (2016) Efficacy of Folic Acid Therapy on the Progression of Chronic Kidney Disease: The Renal Substudy of the China Stroke Primary Prevention Trial. *JAMA Internal Medicine*, **176**, 1443-1450. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.4687>
- [53] Jamison, R.L., Hartigan, P., Kaufman, J.S., Goldfarb, D.S., Warren, S.R., Guarino, P.D. and Gaziano, J.M., For the Veterans Affairs Site Investigators. (2007) Effect of Homocysteine Lowering on Mortality and Vascular Disease in Advanced Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, **298**, 1163-1170. <https://doi.org/10.1001/jama.298.10.1163>
- [54] House, A.A., Eliasziw, M., Cattran, D.C., Churchill, D.N., Oliver, M.J., Fine, A., Dresser, G.K. and Spence, J.D. (2010) Effect of B-Vitamin Therapy on Progression of Diabetic Nephropathy: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, **303**, 1603-1609. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.490>
- [55] Heinz, J., Kropf, S., Domröse, U., Westphal, S., Borucki, K., Luley, C., Neumann, K.H. and Dierkes, J. (2010) B Vitamins and the Risk of Total Mortality and Cardiovascular Disease in End-Stage Renal Disease: Results of a Randomized Controlled Trial. *Circulation*, **121**, 1432-1438. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.904672>
- [56] 李俊, 李彬, 齐娟飞, 等. 联用叶酸、维生素 B6 和维生素 B12 降低同型半胱氨酸水平影响心血管疾病风险的荟萃分析[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(6): 554-561.
- [57] Martí-Carvajal, A.J., Solà, I., Lathyris, D. and Dayer, M. (2017) Homocysteine-Lowering Interventions for Preventing Cardiovascular events. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **8**, CD006612. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006612.pub5>