

非对称性二甲基精氨酸与心血管疾病关系的研究进展

何显著, 廖树森

【摘要】 非对称性二甲基精氨酸 (ADMA) 通过竞争性抑制内源性一氧化氮合酶而减少一氧化氮生成及内皮祖细胞数量, 引起血管内皮功能不全, 导致动脉粥样硬化、冠心病、高血压、高脂血症、肺动脉高压等心血管疾病的发生发展。本文对 ADMA 导致心血管疾病的机制、ADMA 与心血管疾病的关系及 ADMA 的代谢途径进行综述, 旨在为心血管疾病的治疗提供参考。

【关键词】 心血管疾病; 非对称性二甲基精氨酸; 综述

【中图分类号】 R 54 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.03.001

何显著, 廖树森. 非对称性二甲基精氨酸与心血管疾病关系的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (3): 1-3. [www.syxnf.net]

He XJ, Liao SS. Progress on correlation between asymmetric dimethylarginine and cardiovascular disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (3): 1-3.

Progress on Correlation Between Asymmetric Dimethylarginine and Cardiovascular Disease HE Xian-jing, LIAO Shu-sen. Department of Cardiovascular Medicine, People's Hospital of Beihai, Beihai 536000, China

【Abstract】 Asymmetric dimethylarginine can reduce the generation of nitric oxide and endothelial progenitor cells by competitive inhibiting endogenous nitric oxide synthase, lead to vascular endothelial dysfunction, result in occurrence and development of atherosclerosis, coronary heart disease, hypertension, hyperlipidaemia, pulmonary hypertension and so on. This paper reviewed the mechanism of asymmetric dimethylarginine-induced cardiovascular disease, correlation between asymmetric dimethylarginine and cardiovascular disease, and metabolic pathways of asymmetric dimethylarginine, to provide references for the treatment of cardiovascular disease.

【Key words】 Cardiovascular diseases; Asymmetric dimethylarginine; Review

研究显示, 非对称性二甲基精氨酸 (asymmetric dimethylarginine, ADMA) 能竞争性抑制内源性一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 生成, 进而减少一氧化氮 (nitric oxide, NO) 生成及抑制内皮祖细胞 (EPC) 增殖, 导致血管内皮功能不全, 引发心血管疾病。研究发现, ADMA 与动脉粥样硬化、冠心病、高血压、高脂血症、肺动脉高压等心血管疾病的发生发展有关, 因此降低 ADMA 水平可能成为防治心血管疾病的一种新途径。目前国内外关于 ADMA 与心血管疾病关系的研究结论不尽相同, 且存在争议。本文对 ADMA 导致心血管疾病的机制、ADMA 与心血管疾病的关系及 ADMA 的代谢途径进行综述。

1 ADMA 导致心血管疾病的机制

1.1 NO 合成减少 NO 是维持血管结构和功能的主要分子。ADMA 通过竞争性抑制 NOS 生成而降低 NO 水平。Wilkinson 等^[1] 研究指出, 血浆 ADMA 水平每增加 2 $\mu\text{mol/L}$, 非致死性和致死性心血管事件发生率会增加 37%。分析原因可能为 NO 水平降低引起血管结构和功能发生改变, 从而引发心血管疾病。

1.2 EPC 数量减少 研究显示, ADMA 具有抑制 EPC 增殖的

作用, 从而使 EPC 数量减少。Thum 等^[2] 研究结果显示, 冠心病患者血浆 ADMA 水平与 EPC 数量呈负相关, 且 ADMA 能抑制 EPC 的运动、分化及功能, 从而促进心血管疾病的发生。

1.3 血管内皮功能不全 在有害物质刺激下血管内皮通过一种表型的调整而处于非适应状态, 该非适应状态即为内皮功能不全。Thum 等^[2] 研究指出, ADMA 水平升高会导致血管内皮功能不全, 且血管内皮功能受损会导致动脉粥样斑块的形成及发展, 进而引发心血管疾病。

2 ADMA 与心血管疾病的关系

2.1 ADMA 与动脉粥样硬化的关系 Wever 等^[3] 研究表明, NO 是内皮抗动脉粥样硬化的主要因子, 且可以影响动脉粥样硬化进展, 因此降低 NO 水平会加速动脉粥样硬化的发生发展。徐雪晶等^[4] 研究指出, ADMA 可能通过激活核转录因子 κB (NF- κB) 途径而上调诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 的表达, 从而促进动脉粥样硬化的发生发展。

2.2 ADMA 与冠心病的关系

2.2.1 ADMA 是冠心病患者心血管不良事件的预测因子 Zeller 等^[5] 通过对急性心肌梗死患者随访 1 年发现, 死亡患者 ADMA 水平高于存活患者。Schnabel 等^[6] 对 1 874 例冠心病患者平均随访 (2.6 \pm 1.2) 年发现, 发生心血管不良事件的冠心病患者 ADMA 水平高于未发生心血管不良事件的冠心病患者

者 ($P < 0.001$), 且 ADMA 与脑钠肽 (BNP)、C 反应蛋白 (CRP) 及肌酐等指标相比对冠心病心血管不良事件预测价值最高。但 Böger 等^[7]于 2009 年进行的一项流行病学调查发现, ADMA 与全因死亡率有关, 但与冠心病发病率无关。以上研究提示, ADMA 与冠心病患者心血管不良事件的发生有关, 但与冠心病发病率无关, 因此 ADMA 可能成为冠心病患者发生心血管不良事件的预测因子。

2.2.2 ADMA 与冠状动脉病变严重程度有关 曹宇等^[8]通过比较不同冠心病临床分型患者血浆 ADMA 水平发现, 急性冠脉综合征患者血浆 ADMA 水平高于非冠心病患者和稳定型心绞痛患者, 稳定型心绞痛患者与非冠心病患者血浆 ADMA 水平间无差异, 表明血浆 ADMA 水平与急性冠脉综合征的发生发展有关。何晋等^[9]研究发现, 随着 Gensini 积分及冠状动脉病变支数增加, 患者血浆 ADMA 水平明显上升, 提示 ADMA 水平与冠状动脉病变程度有关。但 Stanton 等^[10]学者认为, 外周血 ADMA 水平与外周血管病变严重程度有关, 与冠状动脉狭窄程度及 Gensini 积分无相关性。Joyal 等^[11]研究发现, 冠状动脉病变远端血管局部 ADMA 水平高于病变近端, 而冠状动脉病变近端血管局部 ADMA 水平高于外周静脉血, 即跨越冠状动脉病变血管的 ADMA 存在水平梯度, 提示冠状动脉局部 ADMA 水平升高与冠状动脉病变局部血管内皮功能不全有关, 而外周静脉血中 ADMA 水平升高则与外周血管内皮功能不全有关。由于血管中 ADMA 存在水平梯度, 因此探讨冠心病与 ADMA 的关系时需抽取冠状动脉局部动脉血进行测定。

2.2.3 ADMA 与经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 的关系 目前关于 ADMA 与 PCI 关系的研究较少。彭乔清等^[12]通过研究血浆 ADMA 水平与冠状动脉支架内再狭窄的关系发现, 支架内再狭窄组患者 PCI 术前及术后血浆 ADMA 水平均高于非支架内再狭窄组, 提示血浆 ADMA 水平升高与 PCI 术后支架内再狭窄的发生有关。

2.3 ADMA 与高血压的关系 目前研究发现 ADMA 水平升高可导致高血压。Tsuda^[13]研究发现, 高血压患者血浆 ADMA 水平高于血压正常人群, 且静脉注射 ADMA 会导致血压升高。张卫茹等^[14]通过探讨 ADMA 与慢性肾衰竭患者高血压的关系发现, 血液透析患者 ADMA 水平升高, 提示 ADMA 蓄积可能参与慢性肾衰竭患者高血压的病理生理过程。

2.4 ADMA 与高脂血症的关系 Böger 等^[15]研究发现, 高胆固醇血症患者血浆 ADMA 水平高于胆固醇正常人群, 提示 ADMA 与高脂血症的发生有关。

2.5 ADMA 与肺动脉高压的关系 Kielstein 等^[16]研究发现, 原发性肺动脉高压组患者 ADMA 水平高于对照组, 且高水平 ADMA 的原发性肺动脉高压患者存活率低于低水平 ADMA 的原发性肺动脉高压患者。分析原因可能为 ADMA 通过抑制 NOS 而减少 NO 生成, 从而影响 EPS 数量及功能, 继而引起肺动脉高压。

3 ADMA 的代谢途径

既往研究认为, 经二甲基精氨酸二甲胺水解酶 (DDAH) 水解是 ADMA 的唯一代谢途径。Dayoub 等^[17]学者认为, 90% 的 ADMA 是被 DDAH 水解。Ding 等^[18]学者认为, ADMA 会被 DDAH 水解成 L-瓜氨酸和二甲胺, 且 DDAH-1 可能是 ADMA 代谢的主要调控物质。Hu 等^[19]研究发现, DDAH-1 参与了

ADMA 的代谢, 但 DDAH-2 对 ADMA 的代谢无影响。近年有研究发现, 除 DDAH 水解外, 丙氨酸乙醛酸转氨酶 2 (AGXT₂) 转氨基作用及 N-乙酰化等途径也可以清除 ADMA。Rodinov 等^[20]学者指出, ADMA 可以被 AGXT₂ 转氨基代谢形成无活性的代谢产物——非对称性二甲基肌戊酸 (ADGV)。Rodinov 等^[21]学者指出, ADMA 可以通过 N-乙酰化形成 AC-ADMA, 进而从肾脏排出体外。目前尚未有通过降低 ADMA 水平治疗心血管疾病的药物应用于临床, 有待于临床进一步研究。

4 小结

ADMA 通过竞争性抑制内源性 NOS 而减少 NO 生成及 EPC 数量, 引起血管内皮功能不全, 导致动脉粥样硬化、冠心病、高血压、高脂血症、肺动脉高压等心血管疾病的发生发展。且 ADMA 可通过 DDAH 水解、AGXT₂ 转氨基作用及 N-乙酰化途径得到清除, 因此与 ADMA 代谢途径相关的药物可能成为治疗心血管疾病的新方向。

文献检索策略:

①检索数据库: 中国知网、万方数据、重庆维普数据库、PubMed; 检索文献时间: 近 10 年文献; ③检索词: 中文检索词为非对称性二甲基精氨酸、冠心病、心血管疾病, 英文检索词为 ADMA、coronary disease、cardiovascular diseases; ④文献排除标准: 重复发表文献及与研究主题不相符的文献; ⑤质量控制: 尽量选择国内核心杂志及国外权威杂志发表的文献。

参考文献

[1] Wilkinson IB, Franklin SS, Cockcroft JR. Nitric oxide and the regulation of large artery stiffness: from physiology to pharmacology [J]. Hypertension, 2004, 44 (2): 112-116.

[2] Thum T, Bauersachs J. ADMA, endothelial progenitor cells, and cardiovascular risk [J]. Circ Res, 2005, 97 (8): e84.

[3] Wever RM, Lüscher TF, Cosentino F, et al. Atherosclerosis and two faces of endothelial nitric oxide synthase [J]. Circulation, 1998, 97 (1): 108-112.

[4] 徐雪晶, 杜广胜, 洪李峰, 等. NF-κB 介导非对称性二甲基精氨酸上调大鼠主动脉诱导型一氧化氮合酶的表 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2011, 20 (1): 66-69.

[5] Zeller M, Korandji C, Guillard JC, et al. Abstract 3745: asymmetric dimethylarginine and mortality after acute myocardial infarction [J]. Circulation, 2007 (116): II 851-II 852.

[6] Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, et al. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the atheroGene Study [J]. Circ Res, 2005, 97 (5): e53-e59.

[7] Böger RH, Sullivan LM, Schwedhelm E, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine and incidence of cardiovascular disease and death in the community [J]. Circulation, 2009, 119 (12): 1592-1600.

[8] 曹宇, 杨侃, 张志辉, 等. 非对称性二甲基精氨酸在冠心病临床分型中的应用 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2010, 35 (4): 301-306.

[9] 何晋, 郑昭芬, 郭莹, 等. 非对称性二甲基精氨酸及循环内皮祖细胞与冠状动脉病变程度的相关性 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22 (11): 1127-1131.

维生素 D 与慢性心力衰竭关系的研究进展

王一凯, 赵林凤

【摘要】 以往维生素 D 被称为“阳光维生素”, 其主要作用是维持体内钙离子代谢平衡。但最近有研究显示, 维生素 D 缺乏可能增加心血管疾病的发病风险, 包括高血压、缺血性心脏病及心力衰竭等。本文通过查阅以往的相关文献, 对维生素 D 与心力衰竭关系的研究进展进行综述。

【关键词】 心力衰竭; 维生素 D; 综述

【中图分类号】 R 541.6 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.03.002

王一凯, 赵林凤. 维生素 D 与慢性心力衰竭关系的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (3): 3-5. [www.syxnf.net]

Wang YK, Zhao LF. Progress on relationship between vitamin D and chronic cardiac failure [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (3): 3-5.

心力衰竭因高发病率及高病死率而成为世界性公共健康问题。最新流行病学调查数据显示, 发达国家成年人心力衰竭发病率为 1%~2%, 且年龄 >70 岁的肥胖及代谢综合征患者心力衰竭发病率高达 10%^[1]。近年来有关心力衰竭治疗方面的研究取得很大进展, 但慢性心力衰竭患者 5 年死亡率仍高达 50%, 因此探寻有效防治心力衰竭的新方法十分必要。已有研

究证实, 维生素 D 与慢性心力衰竭的发生发展相关。本文通过查阅以往的相关文献, 对维生素 D 与慢性心力衰竭关系、维生素 D 缺乏导致慢性心力衰竭的潜在机制、维生素 D 缺乏与补充及维生素 D 治疗慢性心力衰竭的临床疗效进行综述。

1 维生素 D 与慢性心力衰竭的关系

维生素最早于 1921 年被发现并正式命名, 目前其被认为是一种类固醇激素, 可以由内源性代谢产生或从饮食中摄取, 而后者占每日总供给量的 10%~20%^[2]。维生素家族中最重要的两个成员是维生素 D₂ 和维生素 D₃, 日光中的紫外线 B 波段照射皮肤后, 皮下 7-脱氢胆固醇可转化为维生素 D₃ 的前体物质 (即维生素 D₃ 原), 维生素 D₃ 原自发异构化而形成维

作者单位: 010110 内蒙古呼和浩特市, 内蒙古医科大学 (王一凯); 内蒙古鄂尔多斯市中心医院心内科二区 (赵林凤)

通信作者: 赵林凤, 017000 内蒙古鄂尔多斯市中心医院心内科二区; E-mail: 234436718@qq.com

- [10] Stanton KM, Rao SD, Assimes T, et al. Abstract 17062: Plasma Asymmetric Dimethylarginine Levels Correlate with Peripheral Arterial Disease Severity but not Coronary Artery Disease [J]. Circulation, 2012 (21): A17062.
- [11] Joyal D, Loya F, Obada Al - Chekatie M, et al. Presence of asymmetric dimethylarginine gradients across high - grade lesions in patients with coronary artery disease [J]. Coron Artery Dis, 2007, 18 (6): 471-475.
- [12] 彭乔清, 刘启明, 罗辉. 血浆 ADMA 与冠状动脉支架内再狭窄的相关性研究 [J]. 医学临床研究, 2011, 27 (11): 2152-2154.
- [13] Tsuda K. Asymmetric dimethylarginine and hypertension in carotid artery disease [J]. Stroke, 2009, 40: e703.
- [14] 张卫茹, 陶立坚, 陈本美, 等. 血清不对称性二甲基精氨酸浓度变化与慢性肾衰高血压相关性探讨 [J]. 中南大学学报, 2002, 27 (2): 133-134.
- [15] Böger RH, Bode - Böger SM, Brandes RP, et al. Dietary L - arginine reduces the progression of atherosclerosis in cholesterol - fed rabbits, comparison with lovastatin [J]. Circulation, 1997, 96 (4): 1282-1290.
- [16] Kielstein JT, Bode - Böger SM, Hesse G, et al. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J].

Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25 (7): 1414-1418.

- [17] Dayoub H, Rodionov RN, Lynch C, et al. Overexpression of dimethylarginine dimethylaminohydrolase inhibits asymmetric dimethylarginine - induced endothelial dysfunction in the cerebral circulation [J]. Stroke, 2008, 39 (1): 180-184.
- [18] Ding H, Wu B, Wang H, et al. A novel loss - of - function DDAH1 promoter polymorphism is associated with increased susceptibility to thrombosis stroke and coronary heart disease [J]. Circ Res, 2010, 106 (6): 1145-1152.
- [19] Hu X, Atzler D, Xu X, et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase - 1 is the critical enzyme for degrading the cardiovascular risk factor asymmetrical dimethylarginine [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31 (7): 1540-1546.
- [20] Rodionov RN, Burdin D, Brillhoff S, et al. Endothelium, Vascular Tone and Nitric Oxide: Endothelial Dysfunction [J]. Circulation, 2015, 132: A17603.
- [21] Rodionov RN, Martenslobenhoffer J, Brillhoff S, et al. Abstract 18457: Acetylation of Asymmetric Dimethylarginine - a Novel Pathway of Endogenous Methylarginines [J]. Circulation, 2014 (130): A18457.

(收稿日期: 2015-12-05; 修回日期: 2016-03-12)

(本文编辑: 谢武英)