

· 综 述 ·

非对称性二甲基精氨酸与血管病变的关系

李 君, 高 强, 范 鹰*

(哈尔滨医科大学附属第二医院老年病科, 哈尔滨 150086)

【摘 要】非对称性二甲基精氨酸(ADMA)是内源性一氧化氮合酶(NOS)抑制剂,可以抑制血管活性物质一氧化氮(NO)生成,导致内皮功能障碍,是一种新的内皮功能障碍预测因子。研究表明,ADMA是动脉粥样硬化、高血压、缺血性脑卒中的危险因素,ADMA可能通过引起脑血流自我调节障碍、慢性低灌注和血脑屏障受损参与脑白质疏松的发生和发展。干扰ADMA的合成或代谢可能为防治血管病变开辟一条新途径。

【关键词】非对称性二甲基精氨酸;一氧化氮;内皮功能障碍

【中图分类号】 R543

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00140

Relationship of asymmetric dimethylarginine with vasculopathy

LI Jun, GAO Qiang, FAN Ying*

(Department of Geriatrics, Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

【Abstract】 Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is an endogenous inhibitor of endothelial nitric oxide synthase (NOS), which inhibits the formation of vasoactive substance, nitric oxide (NO), and further results in endothelial dysfunction. It is considered as a new predictor for endothelial dysfunction. Some researches have shown that ADMA is a risk factor of atherosclerosis, hypertension and ischemic stroke. In recent years, studies also showed that ADMA may cause cerebral blood flow autoregulation dysfunction, chronic low perfusion and blood-brain barrier damage, and is involved in the incidence and development of leukoaraiosis. Interference of the synthesis or metabolism of ADMA may bring forward a new means for the prevention and treatment of vasculopathy.

【Key words】 asymmetric dimethylarginine; nitric oxide; endothelial dysfunction

Corresponding author: FAN Ying, E-mail: fanyingyan@163.com

非对称性二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)是由内皮细胞产生的一种内源性一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)抑制剂,可与左旋精氨酸(L-arginine, L-Arg)竞争性结合NOS活性部位,使血管活性物质一氧化氮(nitric oxide, NO)生成减少,导致内皮功能障碍,在动脉粥样硬化、高血压及缺血性脑卒中的发生、发展中起重要作用,逐渐被认为是一种新的内皮功能障碍的预测因子^[1]。有研究表明,ADMA与脑小血管病关系密切,可能参与脑白质疏松(leukoaraiosis, LA)的发生、发展^[2,3]。本文将对ADMA的生物学特性及与血管病变的关系作一综述。

1 ADMA的生物学特性

1.1 ADMA的合成

ADMA是一种主要由内皮细胞产生的甲基化精

氨酸,其细胞内浓度高于血中浓度。L-Arg残基以S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)为甲基供体,由蛋白精氨酸甲基转移酶(protein-arginine methyltransferase, PRMTs)所催化,然后水解产生甲基化精氨酸。PRMTs有两种活性形式,其中I型PRMT能对多种蛋白质起作用,在体内广泛分布,催化生成ADMA和NG-单甲基-L-精氨酸(L-NMMA);II型PRMT只有一种已知的底物,即髓磷脂碱性蛋白,催化生成L-NMMA和对称性二甲基精氨酸(symmetric dimethylarginine, SDMA)。ADMA和L-NMMA都能抑制NOS的活性,而SDMA则对NOS无抑制作用。ADMA血浆浓度大约是L-NMMA的20倍,故ADMA在抑制NOS方面起着主要作用。

1.2 ADMA的代谢

体内约90%的ADMA经二甲基精氨酸二甲胺水

解酶 (dimethylaniline dimethylaminohydrolase, DDAH) 水解生成L-瓜氨酸和二甲胺进行代谢, 只有少部分经肾的二甲基精氨酸丙酮酸转移酶或肝的乙酰化作用代谢, 而DDAH对SDAM无水解作用。DDAH对ADMA的分解代谢可防止ADMA在体内过量积聚。DDAH存在2种异构体: DDAH-1和DDAH-2。DDAH-1主要分布在表达神经性一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)的组织中, 如肝、肾和肺等。DDAH-2主要分布在表达内皮性一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)和诱导性一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的组织中, 如心血管内皮、胚胎和肾。ADMA通过DDAH来调节自身代谢, DDAH活性降低或缺陷可引起局部ADMA蓄积及胞内ADMA的释放, 从而导致疾病的发生。

1.3 ADMA的生物学效应

NO是血管内皮细胞衍生的重要血管活性介质之一, 主要由NOS家族催化L-Arg合成。NOS主要有3种亚型: nNOS、iNOS和eNOS。NO参与一系列心血管系统调节机制, 不仅可以维持血管张力, 而且本身作为重要的细胞内信使分子, 可产生抗炎、抗血栓形成和抗细胞凋亡效应^[4]。另外, NO还可减少超氧离子的生成, 防止低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)的氧化。ADMA作为一种内源性L-Arg类似物, 能竞争性抑制上述3种NOS亚型, 使血管内皮细胞NO合成减少。ADMA还能使eNOS解偶联, 使血管eNOS源性的过氧化物生成增加, 阻止NO生成^[5]。NO生成减少, 内皮功能障碍, 可以促进动脉粥样硬化及其临床并发症的发生和发展。

2 ADMA在某些疾病中的作用

2.1 ADMA与动脉粥样硬化

血管内皮细胞损伤、平滑肌细胞迁移增殖及巨噬细胞转化为泡沫细胞是粥样斑块形成的3个重要环节。NO是体内强有力的内源性抗动脉粥样硬化分子, 在维持血管内皮功能的稳定上起着重要作用。ADMA作为eNOS的内源性抑制剂, 可以抑制NO合成, 导致血管内皮功能障碍, 因此ADMA是一种血管内皮功能失调的危险因子, 也可能是一种前致动脉粥样硬化分子^[6]。Santilli等^[7]研究表明, 血管假性血友病因子(vWF)和血栓素A₂(TXA₂)代谢物与血浆ADMA水平存在直接相关性, 而vWF和TXA₂与血小板的聚集和黏附存在直接关系, 可见ADMA与血小板之间关系密切, 而血小板在动脉粥样硬化

中也起着重要作用, 提示ADMA可能参与动脉粥样硬化发生。Zhang等^[8]研究发现, ADMA可以通过ROS/NF- κ B通路激活单核细胞系统, 导致炎症反应, 促进单核细胞与内皮细胞黏附, 从而促进动脉粥样硬化的发生和发展。新近的研究表明, ADMA通过Rho/ROCK和ERK1/2信号交联诱导血管平滑肌细胞迁移和表型转化, 促进动脉粥样硬化发生^[9]。徐雪晶等^[10]发现, ADMA可能是通过NF- κ B途径增强LOX-1表达而促进巨噬细胞转化为泡沫细胞, 促进动脉粥样硬化的发生、发展。

2.2 ADMA与高血压

原发性高血压的具体发病机制尚不明确, 但血管内皮功能不全可能是其中一个重要原因, 这可能与ADMA有关。Sasser等^[11]的实验表明, 给大鼠注射ADMA可以显著提高其平均动脉压, 而用血管紧张素II喂养的高血压大鼠, 在血压增高的同时, 其体内ADMA水平也显著增高。Xia等^[12]观察71例未经治疗的高血压患者, 发现血浆ADMA浓度与C反应蛋白呈正相关, 与肱动脉血流介导的血管舒张作用呈负相关; 经包括心血管危险因素的多元回归分析发现, 血浆ADMA是降低肱动脉血流介导血管舒张作用的唯一预测因子。研究发现, 无冠状动脉疾病的高血压组患者血浆ADMA水平明显高于健康对照组, 高血压组L-Arg/ADMA比值显著低于对照组, 血浆ADMA水平随着高血压分级的升高而增加, 血浆ADMA水平与收缩压独立相关, 提示ADMA的异常增高可能与高血压发病有关^[13]。

2.3 ADMA与缺血性脑卒中

缺血性脑卒中的危险因素包括动脉粥样硬化、高血压、血脂障碍等, 这些因素都与内皮功能障碍有关。ADMA可能通过降低NO合成和利用度, 导致内皮功能障碍, 增加脑梗死的患病风险。国外有文献报道, 高浓度的血浆ADMA与亚临床脑梗死的患病率增加有关, ADMA可能是亚临床脑血管损伤一个潜在的新的生物标记, 其与血管性认知损害和脑卒中的患病风险具有相关性^[14]。另一研究发现, 缺血性脑卒中组血浆ADMA浓度显著高于对照组, 在调整了血管危险因素后, 血浆ADMA浓度仍与缺血性脑卒中相关, 从而认为随着血浆ADMA浓度增加, 年轻患者患缺血性脑卒中的风险也相应增加^[15]。这些证据提示血浆ADMA水平升高在缺血性脑卒中发病过程中发挥作用, 其可能是脑卒中新的危险因子。

2.4 ADMA与LA

LA属脑小血管病变的一个类型, 是由加拿大神

经病学家Hachinski等在1987年提出的一个影像诊断学术语,指脑室周围或皮质下脑白质的斑点状或斑片状改变。CT上呈低密度影,MRI T1加权像上显示等信号或低信号,T2加权像和液FLAIR像均显示为高信号。各种原因导致的脱髓鞘、水肿、缺血、缺氧和微梗死均可引起白质异常改变。研究证实,脑血流自我调节障碍、慢性低灌注^[16]和血脑屏障受损^[17]是LA的重要发生机制,动脉粥样硬化、高血压均可使脑白质局部缺血而引发LA。血管内皮功能障碍不仅是动脉粥样硬化和高血压发生的一个重要病理生理基础,而且可引起血流动力学改变以及血脑屏障受损^[18]。内源性NO在脑血流调节、血管舒张及血管平滑肌细胞增殖的抑制功能中起重要作用,ADMA抑制内源性NO生成,导致血管内皮功能障碍,血管呈收缩状态,血管壁平滑肌细胞增殖及脑血流调节障碍,因此ADMA被引入了LA发生机制的相关研究。

White等^[19]在NOS抑制剂对脑血流自我调节的研究中证明了NO参与脑血流动力学的自我调节机制,NO释放减少可损伤脑血流自我调节,因此作为非特异性NOS抑制剂的ADMA可能参与了LA的发生。Kielstein等^[20]在一个随机、双盲、安慰剂对照的临床研究中,将ADMA经静脉注入健康自愿者体内,注射ADMA组与注射安慰剂组相比,ADMA显著降低脑灌注及血管顺应性,证明ADMA在LA发病机制中起到了一定的作用。Hoth等^[21]在老年心血管病患者中发现,内皮依赖血管舒张反应与脑白质高信号体积呈显著负相关,非内皮依赖血管舒张反应与脑白质高信号体积无相关性,得出血管内皮功能损伤可能是导致脑白质病变发展的重要机制之一,提示ADMA与脑白质病变具有相关性。Khan等^[22]对47例脑小血管病患者和38例对照组患者进行血浆ADMA与高同型半胱氨酸水平检测,并通过脑白质病变程度及腔隙性脑梗死数量对脑小血管病进行分级,在矫正年龄、性别、肌酐清除率等影响因素后,发现脑小血管病患者的平均血浆ADMA浓度高于对照组,脑白质病变程度与血浆ADMA及高同型半胱氨酸水平相关;而腔隙性脑梗死与血浆ADMA浓度无相关性。Notsu等^[23]在一项关于712例微血管病相关的脑损伤(MARCD,包括腔隙性脑梗死和脑白质病变)研究中发现,其中经头颅MRI检查证实MARCD的146例(腔隙性脑梗死68例、脑白质病变54例、既有腔隙性脑梗死又有脑白质病变的24例),MARCD组的血浆ADMA水平高于无MARCD组,血总同型半胱氨酸水平无差异;在调整了年龄、高血

压影响因素后,Arg/ADMA值仍与MARCD具有显著相关性,所以Arg/ADMA值是MARCD的一个独立危险因素,这些证据也支持了ADMA在MARCD的发生和发展中起一定作用的观点。蒋超等^[24]研究发现,脑白质损伤患者及非脑白质损伤患者血浆ADMA水平有显著性差异,说明ADMA可能参与了脑白质损伤的过程,可能是导致血管内皮损伤及血脑屏障破坏的重要因素,这与国外研究的结果一致。

现有关于ADMA相关基因的研究结果并不完全一致,但也为内皮细胞参与脑白质病变的发生机制提供了一定的证据^[25]。

3 总结与展望

ADMA作为内源性NOS抑制物,可以抑制NO生成,导致内皮功能障碍,其参与了动脉粥样硬化、高血压、缺血性脑卒中及LA的发生和发展。研究表明,静脉注射维生素B₁₂联合口服叶酸可以显著降低患者血浆ADMA水平^[26]。补充外源性L-Arg后,可增加Arg/ADMA的比值,使NO的生成增加,改善血管内皮功能^[27]。他汀类药物能通过降低LDL胆固醇水平减少缺血性脑卒中患者血清ADMA生成,阻止动脉粥样硬化疾病的发生^[28]。因此,药物干预ADMA的合成或代谢,以调整体内ADMA水平,从而改善内皮功能,可能为防治血管病变开辟一条新途径。

【参考文献】

- [1] Hasegawa K, Wakino S, Tanaka T, *et al.* Dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2 increases vascular endothelial growth factor expression through Sp1 transcription factor in endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(7): 1488-1494.
- [2] Kocaman SA. Asymmetric dimethylarginine, NO and collateral growth[J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2009, 9(5): 417-420.
- [3] Wada M, Takahashi Y, Iseki C, *et al.* Plasma fibrinogen, global cognitive function, and cerebral small vessel disease: results of a cross-sectional study in community-dwelling Japanese elderly[J]. *Intern Med*, 2011, 50(9): 999-1007.
- [4] Antoniadou C, Antonopoulos AS, Bendall JK, *et al.* Targeting redox signaling in the vascular wall: from basic science to clinical practice[J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(3): 329-342.
- [5] Antoniadou C, Shirodaria C, Leeson P, *et al.* Association of plasma asymmetrical dimethylarginine(ADMA) with elevated vascular superoxide production and endothelial nitric oxide synthase uncoupling: implications for endothelial function in human atherosclerosis[J]. *Eur*

- Heart J, 2009, 30(9): 1142–1150.
- [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] Santilli F, Romano M, Rechehiuti A, *et al.* Circulating endothelial progenitor cells and residual *in vivo* thromboxane biosynthesis in low-dose aspirin-treated polycythemia vera patients[J]. *Blood*, 2008, 112(4): 1085–1090.
- [8] Zhang GG, Bai YP, Chen MF, *et al.* Asymmetric dimethylarginine induces TNF- α production via ROS/NF- κ B dependent pathway in human monocytic cells and the inhibitory effect of reinioside C[J]. *Vascul Pharmacol*, 2008, 48(2–3): 115–121.
- [9] 孙 岚, 辛文好, 于 昕, 等. 非对称性二甲基精氨酸通过Rho/ROCK信号通路介导大鼠血管平滑肌细胞迁移[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2012, 12(1): 37–42.
- [10] 徐雪晶, 何 军, 张新金, 等. NF- κ B介导ADMA上调大鼠腹腔巨噬细胞LOX-1的表达[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2010, 39(6): 771–779.
- [11] Sasser JM, Moninga NC, Cunningham MW Jr, *et al.* Asymmetric dimethylarginine in angiotensin II-induced hypertension[J]. *AM J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 298(3): R740–R746.
- [12] Xia W, Feng W, Guan M, *et al.* Increased levels of asymmetric dimethylarginine and C-reactive protein are associated with impaired vascular reactivity in essential hypertension[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2010, 32(1): 43–48.
- [13] Wang H, Liu J. Plasma asymmetric dimethylarginine and L-arginine levels in Chinese patients with essential hypertension without coronary artery disease[J]. *J Cardiovasc Dis Res*, 2011, 2(3): 177–180.
- [14] Pikula A, Boger RH, Beiser AS, *et al.* Association of plasma ADMA levels with MRI markers of vascular brain injury: Framingham offspring study[J]. *Stroke*, 2009, 40(9): 2959–2964.
- [15] Mamatha SN, Nagaraja D, Philip M, *et al.* Asymmetric dimethylarginine as a risk marker for early-onset ischemic stroke in Indian population[J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(1–2): 139–142.
- [16] Seshadri S, Wolf PA, Beiser AS, *et al.* Association of plasma total homocysteine levels with subclinical brain injury: cerebral volumes, white matter hyperintensity, and silent brain infarcts at volumetric resonance imaging in the Framingham Offspring Study[J]. *Arch Neurol*, 2008, 65(5): 642–649.
- [17] Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease-systematic review and meta-analysis[J]. *Neurobiol Aging*, 2009, 30(3): 337–352.
- [18] Hassan A, Hunt BJ, O’Sullivan M, *et al.* Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis[J]. *Brain*, 2003, 126(2): 424–432.
- [19] White RP, Val lance P, Markus HS. Effect of inhibition of nitric oxide synthase on dynamic cerebral autoregulation in humans[J]. *Clin Sci*, 2000, 99(6): 555–560.
- [20] Kielstein JT, Donnerstag F, Gasper S, *et al.* ADMA increases arterial stiffness and decreases cerebral blood flow in humans[J]. *Stroke*, 2006, 37(8): 2024–2029.
- [21] Hoth KF, Tate DF, Poppas A, *et al.* Endothelial function and white matter hyperintensities in older adults with cardiovascular disease[J]. *Stroke*, 2007, 38(2): 308–312.
- [22] Khan U, Hassan A, Vallance P, *et al.* Asymmetric dimethylarginine in cerebral small vessel disease[J]. *Stroke*, 2007, 38(2): 411–413.
- [23] Notsu Y, Nabika T, Bokura H, *et al.* Evaluation of asymmetric dimethylarginine and homocysteine in microangiopathy-related cerebral damage[J]. *Am J Hypertens*, 2009, 22(3): 257–262.
- [24] 蒋 超, 王建平. 脑白质损伤患者血液中碱性髓鞘蛋白及不对称二甲基精氨酸的表达水平[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(16): 3383–3384.
- [25] Markus HS. Genes, endothelial function and cerebral small vessel disease in man[J]. *Exp Physiol*, 2008, 93(1): 121–127.
- [26] Koyama K, Ito A, Yamamoto J, *et al.* Randomized controlled trial of the effect of short-term coadministration of methylcobalamin and folate on serum ADMA concentration in patients receiving long-term hemodialysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55(6): 1069–1078.
- [27] Blackwell S. The biochemistry, measurement and current clinical significance of asymmetric dimethylarginine[J]. *Ann CI in Biochem*, 2010, 47(1): 17–28.
- [28] Nishiyama Y, Ueda M, Otsuka T, *et al.* Statin treatment decreased serum asymmetric dimethylarginine(ADMA) levels in ischemic stroke patients[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2011, 18(2): 131–137.

(编辑: 张青山)