

综述

不对称二甲基精氨酸在慢性肾脏病患者动脉粥样硬化发生和发展中的作用

陈胜男, 申 燕

西安交通大学医学院第一附属医院肾脏病医院肾脏内科, 西安 710061

[摘要] 不对称二甲基精氨酸 (asymmetric dimethylarginine, ADMA) 是内源性一氧化氮合酶抑制剂, 与动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 发病率相关。慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 患者体内 ADMA 水平升高。作为 CKD 早期内皮功能失调的预测指标及 AS 的血清学标志物, ADMA 可直接导致或间接促进 AS 发生和发展, 且其体内浓度较稳定, 不易受其他因素的影响而波动, 对 CKD 患者 AS 及其不良事件的预测价值极高, 不仅可用于早期发现 AS, 也可通过监测其动态变化了解早期干预的有效性 & 患者对治疗的反应性, 有助于了解疾病进展及预测预后。文章综述了 CKD 患者体内 ADMA 升高的原因 & 其在促进 AS 发生 & 发展中的作用。

[关键词] 不对称二甲基精氨酸; 慢性肾脏病; 动脉粥样硬化

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2020.08.022 **[中图分类号]** R692 **[文献标志码]** A

Effect of asymmetric dimethylarginine on development of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease

CHEN Sheng-nan, SHEN Yan

Department of Nephrology, Kidney Hospital, the First Affiliated Hospital of Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

[Abstract] Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is an endogenous nitric oxide synthase inhibitor and is associated with the incidence of atherosclerosis (AS). ADMA is increased in patients with chronic kidney disease (CKD), which is a predictor of early endothelial dysfunction in CKD and a serologic marker of AS. ADMA can directly lead to or indirectly promote AS, and the concentration of ADMA *in vivo* is relatively stable, not being easily influenced by other factors. So the prediction value of ADMA for AS and its adverse events in CKD patients is extremely high. ADMA can not only be used for early detection of AS but also be used for reflecting the effectiveness of early intervention and patients' response to treatment by monitoring its dynamic changes, helping in understanding the progress and predicting the prognosis of the disease. This paper reviews the causes of the increase of ADMA and its role in promoting the development of AS in CKD patients.

[Key words] asymmetric dimethylarginine; chronic kidney disease; atherosclerosis

不对称二甲基精氨酸 (asymmetric dimethylarginine, ADMA) 是由含精氨酸残基的蛋白质经蛋白精氨酸甲基转移酶 (protein arginine methyltransferase, PMRT) 翻译后甲基化形成的^[1], 可直接经肾脏排泄, 也可经酶分解代谢清除。健康人血浆 ADMA 浓度为 $(1.0 \pm 0.1) \mu\text{mol/L}$, 并随肾功能减弱而升高^[2]。肾功能轻度异常时, ADMA 升高主要是二甲基精氨酸二甲胺水解酶 (dimethylarginine dimethylaminohydrolase, DDAH) 活性下降的结果, 故

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 早期肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 正常时即已出现血浆 ADMA 升高^[3]。ADMA 是内源性一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 抑制剂, 可与 L-精氨酸 (L-arginine, L-Arg) 竞争性结合 NOS 而阻止一氧化氮 (nitric oxide, NO) 合成^[2], 导致各器官灌注不良^[4], 致肾缺血并诱导氧化应激和缺血再灌注损伤^[5], 导致内皮功能障碍及动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 发生和

[基金项目] 国家自然科学基金 (81200541); 中央高校基本科研业务费专项资金 (1191329725); 陕西省重点研发计划项目 (2020KW-043); 陕西省卫生和计划生育委员会计划项目 (2016D064); 西安市科技计划项目 (201805095YX3SF29); 国家留学基金 (201506285033)。

[作者简介] 陈胜男 (1995—), 女, 硕士生; 电子信箱: 18231084201@163.com。

[通信作者] 申 燕, 电子信箱: shenyan66@126.com。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (81200541); Fundamental Research Fund for the Central Universities of China (1191329725); Key Research and Development of Shaanxi Province (2020KW-043); Project of Shaanxi Health and Family Planning Commission (2016D064); Xi'an Science and Technology Project (201805095YX3SF29); China Scholarship Fund (201506285033)。

[Corresponding Author] SHEN Yan, E-mail: shenyan66@126.com。

发展^[6], 与 CKD 患者心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 严重程度^[7] 及 AS 风险^[8] 呈正相关, 而 CVD 是影响 CKD 预后的最重要因素, 也是 CKD 的首位死因^[9]。故早期检测 CKD 患者体内 ADMA 水平变化, 不仅可用于预测 CKD 进展, 也可用于早期发现 CKD 患者心血管并发症及 AS 的发生和发展, 从而采取早期干预措施, 改善 CKD 患者的预后及生存质量。

1 CKD 患者体内 ADMA 升高的机制

1.1 肾脏排泄减少

ADMA 相对分子质量较小, 可自由通过肾小球滤过膜经肾脏排出, 也可在肾脏经 Na-乙酰化作用, 形成不对称性 Na-乙酰二甲基精氨酸 (asymmetric Na-acetyldimethylarginine, Ac-ADMA) 后由肾脏排泄, 故 CKD 患者滤过排泄障碍时 ADMA 排出减少, 至 CKD 无尿期时 ADMA 及 Ac-ADMA 的肾脏直接清除途径被完全阻断, 导致血浆 ADMA 升高。动物实验结果与人类不同, 双侧肾切除后, 小鼠血浆 ADMA 水平变化不大, 而 Ac-ADMA 显著升高^[10-11]。这可能是因为小鼠体内 ADMA 浓度极低, 而在肝脏、小肠、脾脏内发生乙酰化形成 Ac-ADMA 后主要通过肾脏排泄, 因此血浆 ADMA 升高不显著, Ac-ADMA 仍显著升高。而由于人体内 ADMA 浓度远高于小鼠, 且人类仅有 10% ~ 20% 的 ADMA 直接经肾脏滤过作用后经尿排泄, 约 80% 的 ADMA 在肾脏经 DDAH 分解为瓜氨酸和二甲胺而清除^[11-12], 故目前研究一致认为人类肾脏对维持 ADMA 稳态至关重要。

1.2 酶代谢异常

PMRT 代谢异常是 CKD 患者 ADMA 升高的原因之一。CKD 患者肾小球滤过屏障受损, 蛋白漏出增多, 机体抗氧化能力降低, 加之慢性炎症的存在和氧化应激增强可致 II 型营养不良, 体内蛋白质处于高分解代谢状态, 甲基化蛋白的水解速度加快, 直接刺激 PMRT 表达上调、活性增强^[3]。PMRT 以 S-腺苷-甲硫氨酸 (S-adenosylmethionine, SAM) 为甲基供体, 水解含精氨酸残基的蛋白质, 催化精氨酸甲基化形成甲基精氨酸^[1], 同时 SAM 脱甲基形成 S-腺苷同型半胱氨酸。精氨酸甲基化即将甲基转移到精氨酸多肽末端鸟嘌呤氮原子上与之连接。若连接 1 个甲基称为单甲基精氨酸 (monomethylarginine, L-NMMA), I、II 型 PMRT 均可催化此进程; 若 2 个甲基同时转移到精氨酸多肽末端的同一个氮原子上即为 ADMA, 由 I 型 PMRT 催化; 若每个

氮原子都连接 1 个甲基则为对称二甲基精氨酸 (symmetric dimethylarginine, SDMA), 由 II 型 PMRT 催化。因此, 每合成一分子 ADMA 需 SAM 脱 2 次甲基产生两分子同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy)。Hcy 既可直接抑制 DDAH 酶致 ADMA 降解减少, 也可直接或通过氧化作用导致内质网应激^[13], 诱发细胞凋亡, 加速体内的蛋白水解, 上调 PMRT 基因表达, 进一步促进精氨酸甲基化, 从而促进 ADMA 合成与释放。增加的 ADMA 可进一步增强 PMRT 活性, 抑制 DDAH 活性, 形成正反馈使 ADMA 水平进一步升高。催化 ADMA 生成的 I 型 PMRT 主要表达于心脏、平滑肌、内皮细胞, 是参与蛋白精氨酸甲基化反应的主要成员 (约占 85%), 在受到血管剪切力损伤和低密度脂蛋白增加时表达增多。CKD 并存的高血压可通过核转录因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 途径使血流对血管壁剪切力增加致血管内皮损伤^[14], 同时上调 PMRT 致 ADMA 生成增加^[6]。高脂血症时, 脂蛋白增多可致 I 型 PMRT 表达增加, 故上述 CKD 代谢异常均可导致甲基精氨酸升高且以 ADMA 升高最明显, 升高的 ADMA 可致血管钙化^[15], 血管壁僵硬增加而易受血流动力学损伤, 致肾缺血性损伤而加重 ADMA 清除及代谢障碍。

酶代谢异常的第二因素是 DDAH 和碱性氨基酸转运蛋白-1 (cationic amino acid transporters-1, CAT-1)。DDAH 能够水解循环中的 ADMA^[16]。因染色体基因编码不同, DDAH 有 DDAH I 和 DDAH II 两种亚型, 其血管分布不同但生物活性相同。DDAH I 是降解 ADMA 的主要亚型^[17], 存在于富含神经源型 NOS 的大脑、肺、肾脏组织中, 其中肾脏是 DDAH I 表达最高、活性最强的组织 (主要在近端小管)^[2, 16]。DDAH II 主要存在于富含内皮型 NOS 的心血管、胎盘、肾脏等组织中。动物实验表明, 肾脏疾病时 DDAH I mRNA 及 DDAH II mRNA 表达均下调^[18], 且 CKD 与 CVD 有共同的危险因素, CKD 是 CVD 的高危人群^[19]。因此, CKD 患者经心血管系统合成的 DDAH II 也明显减少, 导致 ADMA 代谢清除障碍, 血浆 ADMA 升高。研究^[11]表明: 内皮细胞 DDAH 敲除小鼠的 ADMA 较不敲除小鼠无明显差异, 证实了 DDAH 不仅存在于内皮细胞, 也广泛存在于肝细胞、肾近端小管细胞和脂肪细胞。而 CKD 患者在内皮功能不全的基础上常合并胰岛素抵抗致糖、脂代谢紊乱, 故 CKD 患者 DDAH 降低更加明显, 体内 ADMA 显著升高。DDAH 结构域中的游离半胱氨酸残基是 DDAH 发挥催化活性的必需部分; 而半胱氨酸中的氧敏感性巯基, 在氧化应激条件下易形成二硫键致 DDAH 被氧化而失活, 阻断 DDAH 活性位点与 ADMA 的结合。CKD 患者氧化型低密度脂蛋白 (oxidized

low density lipoprotein, ox-LDL) 增高、肿瘤坏死因子 α 分泌增多、高 Hcy、高血糖等可导致氧化应激增强的因素均可降低 DDAH 活性^[12], 抑制 DDAH 对 ADMA 的降解作用^[3,5]。CAT-1 是 L-精氨酸和 ADMA 跨膜转运的最主要转运载体, 可将循环 ADMA 摄取至细胞内被 DDAH 降解。CKD 时 CAT-1 表达下调致 ADMA 转运、清除障碍, ADMA 升高。

酶代谢异常的第三因素是 AGXT2。极少量内源性 ADMA 也可被表达于肾小管髓袢升支粗段上皮细胞的肾脏线粒体酶丙氨酸-乙醛酸转氨酶 2 (alanine-glyoxylate aminotransferase 2, AGXT2) 降解产生 α -酮基- δ -二甲基鸟嘌呤戊酸 (α -keto- δ -N,N-dimethylguanidino valeric acid, DMGV), 这一作用在 ADMA 含量正常时并不显著; 而在 ADMA 超负荷时, AGXT₂ 可代偿性地增强表达和上调活性而发挥降解 ADMA 的作用^[20]。而 CKD 患者 ADMA 超负荷的同时肾小管 AGXT₂ 表达减少, AGXT₂ 对 ADMA 的代偿性清除作用减弱, 故 CKD 患者 ADMA 蓄积尤为显著。

2 CKD 患者体内 ADMA 升高致 AS 的机制

血管内皮结构和功能完整性是决定 AS 发生和发展的关键因素。血 ADMA 升高是 CVD 和内皮功能障碍的独立危险因素^[21-22], 与 AS 直接相关^[11], 主要表现为血管内皮功能障碍、血管内膜慢性炎症、纤维组织增生以及血栓形成。

2.1 ADMA 抑制 NO 合成

L-Arg 经 NOS 分解形成 NO。NO 是血管内皮依赖性舒张因子, 是相对分子质量小、半衰期短且极不稳定的脂溶性气体分子生物自由基, 可自由穿透细胞膜, 与细胞内 NO 内源性受体——可溶性鸟苷酸环化酶 (guanylate cyclase, GC) 中的亚铁血红素结合, 形成 NO-亚铁血红素-GC 复合物, 从而活化 GC, 催化鸟苷三磷酸 (guanosine triphosphate, GTP) 转化为细胞内第二信使环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine-3',5'-monophosphate, cGMP), 增强 cGMP 依赖的蛋白激酶 (protein kinase, PK) 或蛋白激酶 G (PKG) 的磷酸化作用, 使 Ca^{2+} 敏感的钾通道磷酸化、 K^{+} 外流, 同时通过 L 型电压门控钙离子通道抑制钙离子内流^[23], 降低细胞内 Ca^{2+} 浓度, 导致平滑肌松弛、血管舒张及血流增加, 抑制平滑肌细胞增殖, 预防纤维化, 抑制血小板聚集及白细胞黏附而抗炎、抗血栓, 调节心肌收缩力及血压、血流分布, 减轻血管血流剪切力所致内皮损伤, 并可抑制脂蛋白氧化从而减少脂质沉

积于血管内皮, 抑制 AS 的启动。NO 也可通过 S-亚硝基化作用^[16]使半胱氨酸残基硝基化, 激活转录因子 NF- κ B 和 AP-1 等信号分子, 调节降解 cGMP 的磷酸二酯酶 5 (phosphodiesterase 5, PDE5) 的稳定性及 G 蛋白偶联受体信号转导, 抑制钙离子通道, 减少舒张期钙离子外流, 调节血管舒张反应, 发挥抗 AS 作用。

ADMA 可通过多种机制阻断 NO 合成, 影响 NO 表达, 抑制 NO 活性, 导致内皮舒张功能不全、血管壁压力负荷增加, 血流动力学冲击直接导致血管内皮损伤, 影响内皮源性血管活性物质的合成与释放, 致 NO 维持血管内皮细胞功能及抗 AS 作用减弱, 促发 AS 进程。

生理情况下, NO 主要由内皮型 NOS (eNOS) 以 L-Arg 为底物合成。L-Arg 主要由肾皮质近端小管合成, CKD 患者 L-Arg 合成减少致 L-Arg 来源减少, 加之 ADMA 是尿毒症毒素, 可直接抑制胃肠道吸收 L-Arg, 高浓度的 ADMA 也可竞争性抑制 CAT 转运体, 影响 L-Arg 跨膜转运而抑制细胞摄取、吸收 L-Arg。以上均导致 NO 的合成原料 L-Arg 缺乏, 致 NO 合成不足。

ADMA 也可通过竞争性抑制作用抑制 NO 的合成释放, 干扰 NO 的生物活性。ADMA 与 L-Arg 结构相似, 具有相同的离子通道, 是内源性 NOS 抑制剂, 可直接与 L-Arg 竞争 NOS 的结合位点及干扰脂联素对 NOS 的激活而抑制 NO 合成、释放。四氢生物蝶呤 (BH_4) 是 eNOS 的辅基, eNOS 与 BH_4 及 L-Arg 偶联, 促进内皮细胞合成 NO。ADMA 升高可使还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 介导超氧阴离子 O_2^- 与 NO 反应生成过氧亚硝基阴离子, 氧化 BH_4 , 也可促进三磷酸鸟苷环化水解酶降解, 使 BH_4 减少, 导致 eNOS 解偶联; 电子在 NOS 的 2 个催化位点之间流动减弱, 不能催化 L-Arg 的双电子氧化生成 NO, 而以分子中的氧为单电子受体生成 O_2^- 等氧自由基, 在抑制 NO 合成的同时加重氧化应激, 使 GC 的血红素基团——还原血红素铁 (Fe^{2+}) 氧化为血红素铁 (Fe^{3+}), 血红素集团活性降低, 与 GC 解离; GC 对 NO 的敏感性降低, NO 与 GC 结合受阻, 抑制上述 NO-GC-cGMP 途径的抗 AS 作用。 O_2^- 也可使 NO 转变为过氧亚硝酸盐, 氧化 eNOS, 使 NOS 解偶联产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 使 NO 合成进一步减少, 导致内皮细胞功能紊乱, 而内皮功能不全是 AS 的始动环节^[24]。

ADMA 还可通过正反馈机制促进肾功能恶化, 加重 NO 代谢紊乱而加速 AS 进程。ADMA 损伤肾小球滤过膜, 加重肾损害, 引起肾小管周围毛细血管收缩和微循环障碍, 诱发小管间质缺血致 DDAH 表达减少^[5]、肾慢性缺氧, 促发肾小管间质纤维化, 加速肾损伤致 ADMA 进一

步升高, 导致 NO 进一步降低而促进 AS 发生和发展。

2.2 诱导氧化应激

氧化应激是抗氧化剂(如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶)和 ROS(如 O_2^- 、 OH^- 或 H_2O_2) 之间平衡失调的表现。ADMA 可使 NOS 传递电子给氧产生过氧化物, 导致氧化应激, 且可浓度依赖性地增加 O_2^- 的生成, 增强氧化应激的同时, 所产生的 ROS 可诱导 NOS 解偶联^[14], 使 NOS 从胞质膜转位至线粒体, 增加线粒体蛋白硝化水平, 导致线粒体合成障碍。而 ATP 减少可降低热休克蛋白 90 (HSP90) 的活性, 阻止 HSP90-eNOS 相互作用, 诱导 eNOS 解偶联, 加重线粒体功能障碍, 氧化应激增强, 产生更多的 ROS。ROS 增加 PRMT-1 并抑制 DDAH 活性, 进一步导致 ADMA 增加^[14]。

ADMA 可干扰肝脏 X 受体 α (liver X receptor α , LXR α) 的表达和活性而下调 ATP 结合转运体 A1 (ABCA1) 和 ATP 结合转运体 G1 (ABCG1) 的表达, 从而降低胆固醇逆向转运能力, 抑制 ABCA1、ABCG1 对胆固醇的清除作用, 并可激活 NADPH 氧化酶/ROS 途径抑制胆固醇代谢, 导致高脂血症及动脉壁胆固醇沉积^[25]。高脂血症、ADMA 升高均可使机体氧化应激增强, 诱导低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-Ch) 内大量多价不饱和脂肪酸在过量氧自由基的作用下发生过氧化反应, 生成丙二醛 (malondialdehyde, MDA)。MDA 与载脂蛋白 B (Apo-B) 中的赖氨酸残基结合发生化学修饰, 被氧化修饰为 ox-LDL。ox-LDL 可直接剂量依赖性地抑制 NOS 表达, 抑制 NO 合成^[26], 也是氧化应激的生物标志物。磷脂酰胆碱 (lysophosphatidylcholine, LPC) 是 ox-LDL 的主要活性成分, 具有强细胞毒性, 可直接损伤血管内皮, 导致内皮功能不全, 比极低密度脂蛋白胆固醇有更强的致 AS 毒性。血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体-1 (lectin-like receptor-1, LOX-1) 是 ox-LDL 的特异性受体, 主要在内皮细胞表达, 可特异性结合、吞噬 ox-LDL, 同时也含有 NF- κ B 的结合位点。升高的 ox-LDL 可致 NADPH 氧化酶活性升高, 上调 PRMT 基因表达并抑制 DDAH 活性, 致 ADMA 合成增多、分解减少(且无法被抗氧化剂抑制)。ox-LDL 与 ADMA 增加均可增强 LOX-1 的表达, 诱导 LOX-1 与 ox-LDL 结合, 激活丝裂素活化的蛋白激酶, 并激活与 AS 进程直接相关的 NF- κ B 途径, 活化单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)^[27] 和 T 细胞趋化因子, 从而诱导内皮细胞炎症因子表达, 促进趋化因子及细胞黏附分子等合成^[26], 趋化白细胞聚集并贴壁黏附于内皮下病灶部位, 致局部炎症及内

皮损伤、通透性增加, 脂质渗入内皮下, 同时单核细胞迁移进入受损的血管内皮下层并增殖分化为巨噬细胞, 形成 ADMA 所致的 ox-LDL 诱导的巨噬细胞聚集效应^[25]。巨噬细胞吞噬脂质形成泡沫细胞, 沉积于血管内膜, 导致内膜下脂质沉积, 形成早期脂质条纹。上述形成的泡沫细胞又可进一步促进氧化应激, 激活 NF- κ B、VCAM-1、MCP-1, 导致内皮黏附、炎症纤维化 (ADMA 致内皮细胞 NOS 和 Flk1 的表达减少, 肌钙蛋白和纤维蛋白原表达增加, 促使内皮细胞向平滑肌细胞和间充质细胞转化, 破坏血管平滑肌的正常结构, 致血管纤维化重塑、血管壁僵硬增加), 形成以“纤维帽”覆盖的脂质内核, 即典型的 AS 斑块。上述分泌因子也可刺激血管内膜下平滑肌细胞增殖, 摄取脂质转变为泡沫细胞。血管平滑肌表型转化是 AS 的病理生理基础, 可启动 AS 进程并引起血管狭窄。升高的 oxLDL 也可下调 DDAH 表达, 致 ADMA 代谢清除减少, ADMA 进一步升高, 形成级联效应, 加速 AS 进程^[25]。rs 9267551 基因多态性通过降低小 C 等位基因的功能抑制 DDAH 活性导致 AS, 从基因层面证实了 ADMA 与 AS 具有同构性内在关联^[28]。

ADMA 可上调血管紧张素转换酶和血管紧张素 II 受体, 致血管紧张素合成增加, 从而增强血管内皮细胞氧化应激, 减少 PGC-1 α 表达和线粒体合成而抑制 DDAH 活性、增强 PRMT 活性, 致 ADMA 水平升高, 通过氧化应激产生自由基, 直接损伤胰岛 β 细胞, 引起胰岛素抵抗致血糖、血脂及游离脂肪酸水平升高而再次增强氧化应激^[3], 形成瀑布式正反馈致血浆 ADMA 持续性升高。氧化应激、炎症与 ADMA 之间存在正相关, 与 L-Arg 存在负相关。氧化应激增强可破坏内皮细胞, 促进脂质过氧化^[3]。ADMA 可通过抑制 GC/cGMP 途径破坏肾小球滤过屏障, 增加肾小球对白蛋白的通透性。白蛋白是抗氧化剂, 低蛋白血症状态下抗氧化物质减少, 机体抗氧化能力降低, 氧化应激进一步增强。低蛋白血症状态可刺激肝脏代偿性合成脂蛋白增加, 致高脂血症, 人类脂细胞能合成并释放 ADMA, 进一步促进 AS 发生和发展。

2.3 导致血管炎症反应

炎症细胞在动脉内膜下的募集是血管炎症反应的重要特征。ADMA 可通过上述 ROS/NF- κ B 通路激活单核细胞系统导致炎症反应, 增加炎症因子释放, 促进单核细胞黏附到受损的血管内皮, 诱导血管炎症反应, 启动 AS。ADMA 也可促进白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 的释放, 上调 CXC 趋化因子受体 2 (CXC chemokine receptor 2, CXCR2) 表达, 促进趋化因子释放, 趋化单核细胞黏

附于血管内皮而导致血管炎症反应。炎症细胞因子也可刺激 ADMA 生成和释放, 炎症指标 C-反应蛋白 (CRP) 与 ADMA 的正相关性证实了 ADMA 与炎症反应形成正反馈, 加重 ADMA 的血管炎症损害, 加速 AS 进程。

2.4 损伤血管内皮及抑制新生血管生成

ADMA 可通过尿素作用直接损伤血管内皮, 导致内皮合成、释放血管活性物质减少, 也可通过抑制 NO 合成、改变血流动力学、增强氧化应激致内皮屏障受损, 巨噬细胞及中膜平滑肌细胞移行至内膜大量增殖形成泡沫细胞; 同时, 血管性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF) 被释放入血, 血小板和单核细胞与血管内皮细胞黏附及浸润, 促发 AS。起源于骨髓的内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 是造血和内皮功能的标志物, 可受细胞因子、生长因子等刺激被动员至外周循环, 修复损伤的内皮并促进新生内皮形成, 维持内皮稳态。EPCs 的动员、分化受 NO 及 eNOS 调控。上述 ADMA 影响 NO 及 eNOS 的机制, 均可影响 EPCs 的功能。作为内源性 EPCs 抑制剂, ADMA 既可剂量依赖性地通过内质网应激途径激活 caspase-3 而诱导 EPCs 凋亡^[29], 也可通过诱导氧化应激及 ox-LDL 形成激活 NF- κ B 途径而致 EPCs 凋亡^[26], 从而抑制 EPCs 运动、分化及迁移、黏附及扩增能力, 抑制前体细胞增殖分化为新生血管内皮细胞, 抑制受损血管内膜的修复能力, 导致受损血管的再内皮化进程受损。AS 的危险因素均与循环 EPCs 减少或功能障碍有关。肾脏分泌的促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 是动员和分化 EPCs 的主要调节因子。CKD 患者 EPO 分泌减少, 以及 ADMA 升高均可导致 EPO 抵抗^[30], EPCs 调节异常, 血管内皮修复及再生能力受到抑制, 这正解释了部分肾性贫血患者对 EPO 治疗反应差的原因^[31]。ADMA 也可直接抑制血管内皮生长因子生成并增加肿瘤抑制因子 NF1 表达, 从而抑制 Ras 表达, 影响细胞周期蛋白表达, 导致血管内皮细胞增殖受损, 血管修复能力降低、生成减少^[32]。这也说明为何 CKD 患者发生 AS 的年龄较一般人群提前, 且发生 AS 后形成的侧支循环较非 CKD 人群少, 代偿作用弱, 更易发生动脉缺血性病。

2.5 细胞衰老

ADMA 可激活氧自由基 p38 丝裂原活化蛋白激酶途径, 介导内皮细胞炎症与氧化应激反应, 增加 ROS 水平而抑制端粒酶活性, 促进内皮细胞凋亡, 激活细胞衰老 p53/p21 通路, 加快血管内皮细胞衰老; 也可通过增加微小 RNA-21 水平, 抑制抵御氧化应激损害的关键酶——超氧化物歧化酶 2 的表达及通过减少 NO 生成来抑制端粒酶反转录酶活性, 导致端粒缩短, 加速内皮细胞损伤及衰老, 促进 AS 发生和发展。ADMA 也可抑制 PI3K-AKT 通路, 促进心肌细胞自噬分子 beclin-1 蛋白表达, 通过溶酶体途径降解蛋白和细胞器, 浓度依赖性地增强心肌自噬活性, 诱导心肌细胞凋亡, 致心肌细胞数量减少, 心肌舒缩功能障碍, 心输出量减少, 冠状动脉血供减少, 产生冠状动脉缺血缺氧, 致局部腺苷、乳酸等代谢产物堆积。腺苷通过激活肾小球入球小动脉上的腺苷 A1 受体, 减少肾血流量和 GFR 并直接舒张外周血管致回心血量减少, 心输出量进一步减少, 导致全身严重而持久的缺氧, 氧化应激增强。氧化应激所产生的 ROS 类可进一步诱导细胞自噬, 加速 AS。细胞衰老时端粒长度的缩短也与 CKD 进展直接相关^[33], 致肾功能恶化, ADMA 进一步升高, 通过上述机制加速 CKD 患者 AS 的发生和发展。由此可见, CKD 患者体内 ADMA 升高对促发 AS 发挥了重要作用。

3 前景及展望

CKD 患者 CVD 的高发生率和高病死率已成为威胁人类健康的重要疾病。通过动态监测 CKD 患者 ADMA 水平变化可预测早发 AS, 早干预, 早治疗, 改善疾病管理及患者预后, 从而延缓 CKD 进程, 降低 CKD 心血管疾病患者病死率。目前, 测量 ADMA 的方法尚未统一, 不同人群的参考值范围尚不可量化, 故在未来的研究中寻找简便及标准的 ADMA 检测方法至关重要。同时, 寻找与研发抑制 ADMA 生成或拮抗 ADMA 效应的特异性拮抗剂, 用以改善内皮功能、保持 NO 生物活性, 有望成为防治 CKD 患者心血管疾病的新途径。

参 · 考 · 文 · 献

- [1] Kayacelebi AA, Langen J, Weigt-Usinger K, et al. Biosynthesis of homoarginine (hArg) and asymmetric dimethylarginine (ADMA) from acutely and chronically administered free L-arginine in humans[J]. *Amino Acids*, 2015, 47(9): 1893-1908.
- [2] Tomlinson JA, Caplin B, Boruc O, et al. Reduced renal methylarginine metabolism protects against progressive kidney damage[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(12): 3045-3059.
- [3] Kahraman A, Mutlu E, Aldağ M. ADMA, SDMA and L-arginine may be novel targets in pharmacotherapy for complications due to cardiopulmonary bypass[J]. *J Med Biochem*, 2017, 36(1): 8-17.
- [4] Ferrigno A, Di Pasqua LG, Berardo C, et al. Liver plays a central role in asymmetric dimethylarginine-mediated organ injury[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(17): 5131-5137.
- [5] Nakayama Y, Ueda S, Yamagishi S, et al. Asymmetric dimethylarginine accumulates in the kidney during ischemia/reperfusion injury[J]. *Kidney Int*, 2014, 85(3): 570-578.
- [6] Oliva-Damaso E, Oliva-Damaso N, Rodriguez-Esparragon F, et al. Asymmetric (ADMA) and symmetric (SDMA) dimethylarginines in chronic kidney disease: a clinical approach[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3668.
- [7] Willeit P, Freitag DF, Laukkanen JA, et al. Asymmetric dimethylarginine and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 22 prospective studies[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(6): e001833.
- [8] Mangiacapra F, Conte M, Demartini C, et al. Relationship of asymmetric dimethylarginine (ADMA) with extent and functional severity of coronary atherosclerosis[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 220: 629-633.
- [9] Webster AC, Nagler EV, Morton RL, et al. Chronic kidney disease[J]. *Lancet*, 2017, 389(10075): 1238-1252.
- [10] Rodionov RN, Martens-Lobenhoffer J, Brilloff S, et al. Acetylation of asymmetric and symmetric dimethylarginine: an undercharacterized pathway of metabolism of endogenous methylarginines[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(1): 57-63.
- [11] Dowsett L, Piper S, Slaviero A, et al. Endothelial dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1 is an important regulator of angiogenesis but does not regulate vascular reactivity or hemodynamic homeostasis[J]. *Circulation*, 2015, 131(25): 2217-2225.
- [12] Alpoim PN, Sousa LP, Mota AP, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) in cardiovascular and renal disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 440: 36-39.
- [13] Kirbas S, Kirbas A, Tufekci A, et al. Serum levels of homocysteine, asymmetric dimethylarginine and nitric oxide in patients with Parkinson's disease[J]. *Acta Clin Belg*, 2016, 71(2): 71-75.
- [14] Tain YL, Huang LT. Restoration of asymmetric dimethylarginine-nitric oxide balance to prevent the development of hypertension[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(7): 11773-11782.
- [15] Krzanowski M, Krzanowska K, Gajda M, et al. Asymmetric dimethylarginine as a useful risk marker of radial artery calcification in patients with advanced kidney disease[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2018, 128(3): 157-165.
- [16] Liu X, Xu X, Shang R, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as an important risk factor for the increased cardiovascular diseases and heart failure in chronic kidney disease[J]. *Nitric Oxide*, 2018, 78: 113-120.
- [17] El Assar M, Angulo J, Santos-Ruiz M, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) elevation and arginase up-regulation contribute to endothelial dysfunction related to insulin resistance in rats and morbidly obese humans[J]. *J Physiol*, 2016, 594(11): 3045-3060.
- [18] Okubo K, Hayashi K, Wakino S, et al. Role of asymmetrical dimethylarginine in renal microvascular endothelial dysfunction in chronic renal failure with hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2005, 28(2): 181-189.
- [19] 陈胜男, 申燕. 慢性肾脏病的心血管并发症研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(8): 1532-1536.
- [20] Rodionov RN, Martens-Lobenhoffer J, Brilloff S, et al. Role of alanine: glyoxylate aminotransferase 2 in metabolism of asymmetric dimethylarginine in the settings of asymmetric dimethylarginine overload and bilateral nephrectomy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(11): 2035-2042.
- [21] Schlesinger S, Sonntag SR, Lieb W, et al. Asymmetric and symmetric dimethylarginine as risk markers for total mortality and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0165811.
- [22] 刘团结, 王博, 方麒林. 他汀类药物降低缺血性脑卒中患者血清不对称二甲氨基精氨酸水平[J]. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2014, 34(12): 1775-1779.
- [23] Dasgupta A, Bowman L, D'Arsigny CL, et al. Soluble guanylate cyclase: a new therapeutic target for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 97(1): 88-102.
- [24] Schiro A, Wilkinson FL, Weston R, et al. Endothelial microparticles as conveyors of information in atherosclerotic disease[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234(2): 295-302.
- [25] Chen CH, Zhao JF, Hsu CP, et al. The detrimental effect of asymmetric dimethylarginine on cholesterol efflux of macrophage foam cells: role of the NOX/ROS signaling[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 143: 354-365.
- [26] Ji KT, Qian L, Nan JL, et al. Ox-LDL induces dysfunction of endothelial progenitor cells via activation of NF- κ B[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 175291.
- [27] Wang Y, Wang GZ, Rabinovitch PS, et al. Macrophage mitochondrial oxidative stress promotes atherosclerosis and nuclear factor- κ B-mediated inflammation in macrophages[J]. *Circ Res*, 2014, 114(3): 421-433.
- [28] Mannino GC, Pezzilli S, Averta C, et al. A functional variant of the dimethylarginine dimethylaminohydrolase-2 gene is associated with myocardial infarction in type 2 diabetic patients[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 102.
- [29] Ye S, Zhou X, Lin JF, et al. Asymmetric dimethylarginine induced apoptosis and dysfunction of endothelial progenitor cells: role of endoplasmic reticulum stress pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 6395601.
- [30] Wang T, Zhang Y, Niu K, et al. Association of the -449GC and -1151AC polymorphisms in the *DDAH2* gene with asymmetric dimethylarginine and erythropoietin resistance in Chinese patients on maintenance hemodialysis[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2017, 44(9): 961-964.
- [31] Yokoro M, Nakayama Y, Yamagishi S, et al. Asymmetric dimethylarginine contributes to the impaired response to erythropoietin in CKD-anemia[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(9): 2670-2680.
- [32] Zhang P, Xu X, Hu X, et al. DDAH1 deficiency attenuates endothelial cell cycle progression and angiogenesis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e79444.
- [33] Raschenberger J, Kollerits B, Ritchie J, et al. Association of relative telomere length with progression of chronic kidney disease in two cohorts: effect modification by smoking and diabetes[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11887.

[收稿日期] 2019-09-10

[本文编辑] 吴 洋