

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0949

文章编号 1671-8852(2026)04-0552-05

同型半胱氨酸与骨质疏松发生发展的研究进展

张莫愁¹ 井源²

¹山东第二医科大学临床医学院 山东 潍坊 261000;

²胜利油田中心医院全科医学科 山东 东营 257000

摘要 骨质疏松是一种与年龄相关的骨代谢疾病,其特征是骨矿物质的降低和骨强度受损。同型半胱氨酸是一种含硫氨基酸,其在心血管疾病、高血压及动脉硬化等疾病的发展过程中扮演了重要角色。最新研究结果表明,同型半胱氨酸和骨质疏松症关系密切。本文就同型半胱氨酸介导骨质疏松生物学机制、干预措施以及研究进展作一综述,旨在为探索骨质疏松新的诊疗靶点提供新的思路和策略。

关键词 同型半胱氨酸;高同型半胱氨酸血症;骨质疏松症

中图分类号 R641.1

文献标志码 A

Research progress on the relationship between homocysteine and the development of osteoporosis

ZHANG Mochou¹, JING Yuan²

¹School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang 261000, Shandong, China;

²Department of General Medicine, Shengli Oilfield Central Hospital, Dongying 257000, Shandong, China

Abstract

Osteoporosis is an age-related bone metabolic disorder characterized by reduced bone mineral density and impaired bone strength. Homocysteine is a sulfur-containing amino acid that plays a significant role in the development of cardiovascular diseases, hypertension, and arteriosclerosis. Recent research findings indicate a significant association between homocysteine and osteoporosis. This article reviews the biological mechanism, interventions and research progress of homocysteine-mediated osteoporosis, aiming to provide new ideas and strategies for exploring new therapeutic targets for osteoporosis.

Key Words Homocysteine; Hyperhomocysteinemia; Osteoporosis

骨质疏松(osteoporosis, OP)是常见的骨骼代谢性疾病,主要表现为多种原因所致的骨密度和骨质量进行性下降,骨微结构破坏,导致骨脆性增加,从而发生骨折,严重影响患者的生活质量^[1]。2001年美国国立卫生研究院(National Institute of Health, NIH)将骨质疏松定义为以骨强度下降和骨折风险增加为特征的骨骼疾病,其中骨量降低是骨

质疏松性骨折的主要危险因素^[2]。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种硫氨基酸代谢产物,其水平受遗传、营养、肾脏功能等多种因素影响。研究^[3-5]发现,血浆Hcy升高是多种疾病的独立危险因素,血浆Hcy升高与不良妊娠结局、心血管疾病、动脉硬化、肥胖、肾脏疾病、孤独症谱系障碍(ASD)、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、神经退行性疾病等

课题来源:山东省医药卫生科技计划项目(编号202003100467)。

作者简介:张莫愁,女,1999—,医学硕士生,主要从事骨质疏松疾病相关研究,E-mail:15117562194@163.com。

通信作者:井源,E-mail:jingyuan0419@126.com。

疾病相关。

骨质疏松作为一种慢性全球性公共卫生问题,在世界范围内患病率逐年增加^[6]。近年来,Hcy与骨骼的关系及影响逐渐成为研究热点。研究^[7]显示同型半胱氨酸水平的升高与骨质疏松关系密切,血浆同型半胱氨酸水平的轻度升高即可增加破骨细胞活性,加速骨吸收,抑制骨形成^[8]。本文旨在对同型半胱氨酸和骨质疏松两者间的相互作用关系、作用机制及研究进展进行综述。

1 Hcy及其代谢

Hcy是一种含硫氨基酸,既不存在于膳食蛋白中,也不用于内源蛋白质的合成,是蛋氨酸代谢过程中的一种中间体。蛋氨酸作为一种必需氨基酸,则存在于各种食物蛋白中。Hcy的代谢途径包括转甲基化、再甲基化和转硫化途径。关键酶为胱硫醚-β-合成酶(cystathionineβ synthase, CBS)和亚甲基-4-氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)。由于关键酶的活性影响着血浆中Hcy水平,随着年龄增长或疾病的发生,关键酶的活性下降,从而导致血浆中Hcy代谢受阻,Hcy在血浆中蓄积,形成高同型半胱氨酸血症(Hyperhomocysteinemia, HHcy),成为一些疾病的独立危险因素。另外,蛋氨酸合成酶(MTR)、5-甲基四氢叶酸-同型半胱氨酸甲基转移酶还原酶(MTRR)、甜菜碱-同型半胱氨酸-甲基转移酶(BHMT)等酶的活性和辅助因子(维生素B6、B12和叶酸)的水平也会影响血同型半胱氨酸水平^[3]。

在人体蛋白质合成过程中,甲硫氨酰-tRNA合成酶(methionyl-tRNA synthetase, MetRS)参与的反应错误地将Hcy作为催化底物,产生Hcy的毒性代谢产物Hcy-硫代内酯,该化合物通过化学性修饰蛋白质进而损害其正常功能,产生N-同型半胱氨酸化(N-Hcy)蛋白质,导致蛋白质功能的丧失,最终致使该蛋白质的多聚和沉积^[3, 9]。N-Hcy蛋白质具有促炎、促血栓形成及细胞毒性等特点,促进了高同型半胱氨酸血症个体心血管、骨骼、神经系统等疾病的发生^[10]。

影响机体Hcy浓度的因素众多,主要包括饮食中的叶酸、维生素B6、维生素B12的摄入水平,富含蛋氨酸蛋白质的摄入水平,不健康的生活方式如酗酒、高咖啡摄入量、吸烟、使用可能干扰维生素利用的药物等。由于Hcy影响因素众多,因此到目前为

止,关于Hcy的界值尚未有统一的标准,JACOBSEN^[8]认为人类理想的Hcy水平为5~25 μmol·L⁻¹(0~100岁),空腹Hcy水平为4.7~14.6 μmol·L⁻¹以及蛋氨酸负荷后6 h的Hcy水平为18.8~49.7 μmol·L⁻¹。

2 Hcy与骨质疏松

2.1 Hcy与骨质疏松的关系 HHcy是导致骨骼疾病发生的机制之一,HHcy在疾病早期可以表现为同型半胱氨酸尿(homocystinuria, HCU),起病隐匿,早期诊断困难^[9]。目前认为HHcy诊断标准及程度为:轻度HHcy, 15~30 μmol·L⁻¹;中度HHcy, 30~100 μmol·L⁻¹;重度HHcy, >100 μmol·L⁻¹^[11-12]。

荷兰B-PROOF研究^[13]显示,在高浓度Hcy(>15.1 mmol·L⁻¹)的治疗组中,通过补充维生素B12,骨折发生率降低,提示B族维生素在Hcy代谢中发挥着重要作用,补充维生素B12有助于减少HHcy个体的骨折风险。我国张琳等^[14]研究显示,补充维生素B12和叶酸可改善绝经后骨质疏松女性的Hcy水平,但对于降低绝经后女性骨质疏松的发生风险并未见明显影响。美国的一项荟萃分析^[15]也显示补充B族维生素(叶酸和维生素B12)可降低Hcy水平,但并未显著降低骨折风险。

我国一项旨在评估Hcy和B族维生素浓度之间的关系及两者对普通人群肥胖和肌肉骨骼相关疾病影响的孟德尔随机化研究^[16]显示,血清中VitB12和Hcy水平均与脂肪和肌肉骨骼疾病存在明显的因果关系。涉及欧洲人群的孟德尔随机化研究^[17]显示,血清Hcy与足跟-骨矿物质密度(H-BMD)之间存在因果关系,但Hcy与骨骼肌-骨矿物质密度(F-BMD)和腰椎-骨矿物质密度(L-BMD)之间并不存在因果关系。

2.2 Hcy与骨质疏松的生物学机制

2.2.1 Hcy与骨细胞及骨骼肌 血Hcy水平的增加增强了破骨细胞活性,促进骨吸收;同时血Hcy水平的增加可通过抑制骨基质胶原蛋白交联形成,影响骨基质形成,并通过促进成骨细胞的蛋白合成进而减弱成骨细胞功能^[18]。有相关报道^[19]发现,Hcy升高使骨骼肌血管连接蛋白的表达受到抑制,导致血管舒张及组织灌注能力下降,进而骨骼肌缺血缺氧,最终导致骨骼肌坏死及减少。

2.2.2 Hcy与甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH) 在Hcy所致骨密度降低的过程中,PTH起

着一定的作用,PTH浓度影响着维生素D、钙及磷的代谢,促进骨吸收从而导致骨密度降低^[20]。

2.2.3 Hcy与雌激素 绝经后女性在雌激素水平下降的同时,伴随着Hcy水平的增加,进而骨质疏松发生率增加,主要因为机体氧化应激的作用加强^[17],但雌激素水平与Hcy的关联性需更多的研究证实。

2.2.4 Hcy与基因多态性 甲硫氨酸合成酶(methionine synthase,MS)、MTHFR和CBS编码基因的各种多态性导致了参与Hcy清除的蛋白质活性降低或不存在,从而影响循环Hcy水平。据研究^[3,10]报道,至少5种常见的功能多态性降低了与Hcy代谢有关酶的活性,主要包括亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)677C>T和1298A>C、甲硫氨酸合成酶(MS)2756A>G、胱硫醚-β-合成酶(CBS)844ins68和蛋氨酸合成酶还原酶66A>G。

2.2.5 Hcy与叶酸及一氧化氮(NO) 叶酸不仅参与核酸及蛋白质的甲基化,也影响着人体内NO的合成过程,机体的NO主要由骨细胞产生,NO供体的减少可减少骨吸收,促进骨形成,一定程度上减少骨质流失。有研究^[8,21]显示补充叶酸不仅能够降低Hcy水平,还能通过影响NO代谢降低骨质疏松风险。

2.2.6 Hcy与赖氨酸氧化酶(Lox) Lox的作用是催化赖氨酸和羟赖氨酸脱胺反应为丙氨酸醛,是胶原和弹性蛋白交联的关键酶,对骨骼和血管的抗张强度至关重要。体外试验研究^[9,11,16]表明,高浓度的Hcy会抑制Lox活性,刺激破骨细胞的活性,促进骨质疏松的发生发展,同时高浓度的Hcy可抑制骨组织Lox mRNA表达,对骨基质的形成产生负面影响。此外,抑制Lox活性会导致血管病变,引起骨骼的血液供应减少,进一步造成骨质减少。

2.2.7 Hcy与DNA甲基化 高浓度的同型半胱氨酸还会导致DNA甲基化能力降低,从而导致基因表达的改变,进而影响骨密度^[8]。

3 HHcy的治疗

3.1 限制蛋氨酸/蛋白质饮食 有研究^[22]显示,限制食物中蛋氨酸的摄入可减少Hcy的产生,这种方法对全球大约近半数的HHcy患者有效。但是,通过大幅度减少饮食中天然蛋白质的摄入来减少蛋氨酸的摄入会致使机体的氮平衡难以维持,尚需通过其他氨基酸及微量元素来补充。因此,需要更多

的研究来探寻便于服用同时适于监测的氨基酸类营养补充剂或药物。

3.2 补充B族维生素(叶酸、维生素B6和维生素B12) 研究^[23-24]发现,补充B族维生素对降低同型半胱氨酸浓度是有效的。在强化补充B族维生素时,高浓度叶酸的补充具有两面性,一方面补充叶酸可有效降低同型半胱氨酸浓度,另一方面叶酸可能通过一碳单位代谢途径影响细胞DNA复制和分裂进而促进癌症的发生。目前针对HHcy的治疗,叶酸的常规补充剂量为每日5~15 mg。但从营养学角度看,每日0.4 mg的叶酸补充已满足推荐膳食供给量(Recommended Dietary Allowance,RDA)。研究^[25]显示,300 μg(0.3 mg)叶酸与氧脯氨酸(氧叶酸)联合使用也可有效降低Hcy水平。因此,B族维生素的每日安全、有效的摄入量仍需要更多的临床试验来证实。

3.3 酶降解 通过酶降解方法降低血液中积累的Hcy水平已成为目前治疗HHcy的新型治疗方式。Pegtibatinas,亦称为PEG-CBS、OT-58或TVT-058,是一种基因工程CBS蛋白,也是HHcy最先进的酶治疗方案,皮下注射后可将Hcy代谢为血液中的胱硫醚;Pegtarviliase,原名AGLE-177、AEB-4104或ACN00177,是一种人工胱硫醚γ裂解酶(cystathionine gamma lyase,CGL),可将胱硫醚转变为能够在体外降解还原和氧化的Hcy(即巯基同型半胱氨酸和二硫同型半胱氨酸^[22,26])。目前,降解Hcy相关酶学的研究尚在探索阶段,或许今后该治疗方式将能够应用于临床实践。

4 小结与展望

综上所述,Hcy与骨质疏松症之间存在着较为复杂的联系,降低Hcy水平对预防和治疗骨质疏松相关代谢性骨病具有一定的潜在益处。在人体不同阶段不同疾病病理过程中,Hcy作为一个预测和参与因子的作用是明确的,但是Hcy代谢的变化在多大程度上影响相关疾病的病理学进程,目前尚不清楚,需要更多的研究探寻人体内Hcy的稳态调节方式及作用机制。对于HHcy的治疗,目前世界范围内,对于补充维生素降低Hcy水平和改善病理状况的有效性尚未达成共识,也因此导致了多项营养素补充研究结论的不一致性。因此,还需要更多的基础及大型人群研究来明确Hcy在骨质疏松病理进程中的作用和机制以及针对HHcy干预的有效性

和安全性,为疾病的预防和治疗提供新的方法和手段。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] COMPSTON J E, MCCLUNG M R, LESLIE W D. Osteoporosis[J]. *Lancet*, 2019, 393(10169): 364-376.
- [2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2022, 15(6): 573-611.
Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research. Guidelines for diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2022)[J]. *Chin J Osteoporos Bone Miner Res*, 2022, 15(6): 573-611.
- [3] KLUIJTMANS L A, YOUNG I S, BOREHAM C A, et al. Genetic and nutritional factors contributing to hyperhomocysteinemia in young adults[J]. *Blood*, 2003, 101(7): 2483-2488.
- [4] DE GIUSEPPE R, TOMASINELLI C E, VINCEN-
TI A, et al. Sarcopenia and homocysteine: Is there a possible association in the elderly A narrative review [J]. *Nutrition Research Reviews*, 2022, 35(1): 98-111.
- [5] HOSHINO T, SISSANI L, LABREUCHE J, et al. Prevalence of systemic atherosclerosis burdens and overlapping stroke etiologies and their associations with long-term vascular prognosis in stroke with intracranial atherosclerotic disease [J]. *JAMA Neurology*, 2018, 75 (2): 203-211.
- [6] CHENG C, WENTWORTH K, SHOBACK D M. New frontiers in osteoporosis therapy[J]. *Annu Rev Med*, 2020, 71: 277-288.
- [7] OHISHI T, FUJITA T, NISHIDA T, et al. Factors influencing serum homocysteine levels in postmenopausal osteoporotic females - comparison to urinary collagen crosslinks [J]. *Endocr Res*, 2019, 44(3): 117-125.
- [8] JACOBSEN D W. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease[J]. *Clin Chem*, 1998, 44: 1833-1843.
- [9] ALKAISSI H, MCFARLANE S I. Hyperhomocysteinemia and accelerated aging: The pathogenic role of increased homocysteine in atherosclerosis, osteoporosis, and neurodegeneration[J]. *Cureus*, 2023, 15(7): e42259.
- [10] OSTRAKHOVITCH E A, TABIBZADEH S. Homocysteine and age-associated disorders[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 49: 144-164.
- [11] ILESANMI-OYELERE B L, KRUGER M C. B vitamins and homocysteine as determinants of bone health: A literature review of human studies[J]. *J Human Nutrition Diet*, 2023, 36(3): 1031-1044.
- [12] MORRIS A A M, KOŽICH V, SANTRA S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2017, 40(1): 49-74.
- [13] OLIAI ARAGHI S, KIEFTE-DE JONG J C, VAN DIJK S C, et al. Long-term effects of folic acid and vitamin-B12 supplementation on fracture risk and cardiovascular disease: Extended follow-up of the B-PROOF trial[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(3): 1199-1206.
- [14] 张琳, 韩颖, 石节丽, 等. 维生素B12和叶酸干预对绝经后骨质疏松症妇女的骨代谢及同型半胱氨酸水平的影响[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2020, 26(7): 996-1000.
ZHANG L, HAN Y, SHI J L, et al. Effects of vitamin B12 and folic acid intervention on bone metabolism and homocysteine levels in postmenopausal women with osteoporosis[J]. *Chin J Osteoporos*, 2020, 26(7): 996-1000.
- [15] GARCIA LOPEZ M, BARON J A, OMSLAND T K, et al. Homocysteine-lowering treatment and the risk of fracture: Secondary analysis of a randomized controlled trial and an updated meta-analysis[J]. *JBM R Plus*, 2018, 2(5): 295-303.
- [16] FU L W, WANG Y Q, HU Y Q. Causal effects of B vitamins and homocysteine on obesity and musculoskeletal diseases: A Mendelian randomization study[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 1048122.
- [17] WANG C Y, ZHANG X, QIU B. Genetically predicted circulating serum homocysteine levels on osteoporosis: A two-sample Mendelian randomization study[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 9063.
- [18] SAITO M, MARUMO K. The effects of homocysteine on the skeleton[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2018, 16 (5): 554-560.
- [19] GIVVIMANI S, NARAYANAN N, ARMAGHAN F, et al. Attenuation of conducted vasodilation in skeletal muscle arterioles during hyperhomocysteinemia[J]. *Pharmacology*, 2013, 91(5/6): 287-296.
- [20] FERRONE F, PEPE J, DANESE V C, et al. The relative influence of serum ionized calcium and 25-hydroxyvitamin D in regulating PTH secretion in healthy subjects[J]. *Bone*, 2019, 125: 200-206.
- [21] CAGNACCI A, BAGNI B, ZINI A, et al. Relation of folates, vitamin B12 and homocysteine to vertebral bone mineral density change in postmenopausal women. A five-year longitudinal evaluation[J]. *Bone*, 2008, 42(2): 314-320.
- [22] MAJTAN T, KOŽICH V, KRUGER W D. Recent therapeutic approaches to cystathionine beta-synthase-deficient homocystinuria[J]. *Br J Pharmacol*, 2023, 180(3): 264-278.

- [23] YANG H T, LEE M, HONG K S, et al. Efficacy of folic acid supplementation in cardiovascular disease prevention: An updated meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(8): 745-754.
- [24] KOKLESOVA L, MAZURAKOVA A, SAMEC M, et al. Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person[J]. *EPMA J*, 2021, 12(4):477-505.
- [25] VEZZOLI A, DELLANOCE C, CAIMI T M, et al. Influence of dietary supplementation for hyperhomocysteinemia treatments[J]. *Nutrients*, 2020, 12(7): 1957.
- [26] BUBLIL E M, MAJTAN T. Classical homocystinuria: From cystathionine beta-synthase deficiency to novel enzyme therapies[J]. *Biochimie*, 2020, 173: 48-56.
- (2024-12-09 收稿)
编辑 沈建国

.....
(上接第 551 页)

- JIANG T T, WAN L X, HE H, et al. The hospital surveillance data of the pregnant women with critical illness in Jilin, 2017-2019[J]. *Mod Prev Med*, 2021, 48(7): 1198-1201.
- [10] 李桂华, 胡淑怡, 沈心荷, 等. 危重孕产妇监测医院孕产妇特征分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2020, 31(6): 738-742.
- LI G H, HU S Y, SHEN X H, et al. Analysis on the characteristics of critical pregnant women in monitoring hospitals[J]. *Chin J Woman Child Health Res*, 2020, 31(6): 738-742.
- [11] 曾金妹, 陈日玲, 何洁云, 等. 高龄初产妇妊娠并发症和不良妊娠结局分析[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2021, 41(11): 1485-1490.
- ZENG J M, CHEN R L, HE J Y, et al. Analysis of pregnancy complications and adverse pregnancy outcomes in elderly primigravida [J]. *Journal of Shanghai Jiao Tong University (Medical Edition)*, 2021, 41(11): 1485-1490.
- [12] 杨柯莉. 漳州市 2016—2018 年危重孕产妇医院监测资料分析[J]. *海峡预防医学杂志*, 2019, 25(6): 28-30.
- YANG K L. Analysis of hospital monitoring data of critically ill pregnant women in Zhangzhou City from 2016 to 2018[J]. *Strait J Prev Med*, 2019, 25(6): 28-30.
- [13] 徐冬梅, 张丽, 师灿南, 等. 2016—2019 年河南省危重孕产妇监测结果分析[J]. *中国妇幼卫生杂志*, 2022, 13(2): 32-38.
- XU D M, ZHANG L, SHI C N, et al. Analysis of the results of critical maternal surveillance in Henan Province from 2016 to 2019[J]. *Chinese Journal of Maternal and Child Health*, 2022, 13(2): 32-38.
- (2024-08-17 收稿)
编辑 沈建国