

· 综 述 ·

## 非对称性二甲基精氨酸与认知障碍的关系

郑秀海, 范 鹰\*

(哈尔滨医科大学附属第二医院老年病科, 哈尔滨 150001)

**【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。研究表明,ADMA可能通过参与脑血量减低、动脉粥样硬化、脑白质稀疏和氧化应激,导致记忆障碍和痴呆的发生和发展。干扰ADMA的合成或代谢可能为防治认知障碍开辟一条新途径。

**【关键词】**非对称性二甲基精氨酸; 认知障碍; 内皮; 功能障碍

**【中图分类号】** R741 **【文献标识码】** A **【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2014.000110

### Asymmetric dimethylarginine and cognitive impairment

ZHENG Xiu-Hai, FAN Ying\*

(Department of Geriatrics, the Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

**【Abstract】** Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is an inhibitor of endogenous nitric oxide synthase (NOS), which inhibits the formation of vasoactive substance, nitric oxide (NO), and further results in endothelial dysfunction. Some studies have shown that ADMA may cause the occurrence and development of memory impairment and dementia through being involved in cerebral blood flow reduction, atherosclerosis, leukoaraiosis and oxidative stress. So, interference of synthesis or metabolism of ADMA may bring forward a new means to prevent and treat cognitive impairment.

**【Key words】** asymmetric dimethylarginine; cognitive impairment; endothelium; 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)竞争性地结合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<sup>[1]</sup>,继而引起脑血流慢性低灌注,促使其在记忆障碍和痴呆的发生发展中起重要作用。这一观点逐渐得到学者们的认同<sup>[2,3]</sup>。目前,关于ADMA导致的视空间障碍、计算力障碍、失语、失用及失认等认知障碍鲜见报道,本文将对ADMA的生物学特性及与部分认知障碍的关系作一综述。

### 1 ADMA的生物学特性

ADMA是一种甲基化精氨酸,其细胞内浓度高于血中浓度。ADMA作为一种内源性L-Arg类似物,能竞争性地抑制NOS的3种亚型[神经元型(nNOS),

诱导型(iNOS)和内皮型(eNOS)NOS],使血管内皮细胞NO合成减少。ADMA还能使eNOS解偶联,使血管eNOS源性过氧化物生成增加,阻止NO生成<sup>[4]</sup>。而NO作为重要的细胞内信使分子,参与一系列心血管系统调节机制,不但可以维持血管张力,而且可产生抗炎、抗血栓形成和抗细胞凋亡效应<sup>[5]</sup>。另外,NO还可减少超氧离子的生成,防止低密度脂蛋白胆固醇的氧化。体内约90%的ADMA经二甲基精氨酸二甲胺水解酶(dimethylarginine 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。DDAH对ADMA的分解代谢可防止ADMA在体内过量积聚。

### 2 ADMA与记忆功能障碍

Miralbell等<sup>[6]</sup>选取747名年龄≥50岁、都有一定程度血管高危因素、但没有卒中或冠状动脉疾病的

研究对象,通过视空间的技能/速度、语言记忆力、语言流畅性3种认知功能进行研究,用多元线性回归分析评估其认知功能和循环标志物(包括炎症标志物、C反应蛋白、内皮功能紊乱、ADMA、纤溶酶原激活物抑制剂-1和传统的血管危险因素、代谢综合征等)的关系,调整了年龄、性别、教育年限和抑郁症状。结果发现,ADMA水平的增加和语言记忆减低相关,说明增加ADMA的水平可能加重记忆功能障碍。McEvoy等<sup>[7]</sup>调研了澳大利亚社区老年人的记忆损害状况,内容包括临床表现、生活方式、人口特征、血清ADMA和对称性二甲基精氨酸、L-Arg。他们用主观和客观两种方式评价记忆,客观用音频记录认知筛选(audio recorded cognitive screen, ARCS)神经心理成套测验,主观用记忆主诉问卷(Memory Complaint Questionnaire, MAC-Q),结果发现高血清ADMA与主观记忆缺损明显相关。Hopper等<sup>[8]</sup>研究表明,ADMA水平升高导致NO的合成减少,不但影响突触的可塑性,而且阻碍海马的长时程增强,损害与学习记忆有关的神经元。记忆障碍和痴呆是有区别的:如未达到痴呆的血管性认知障碍可有记忆力下降,只是未达到痴呆的诊断标准;而痴呆患者的记忆力障碍则达到了诊断标准<sup>[9]</sup>。

### 3 ADMA引起痴呆的机制

#### 3.1 ADMA、脑血量减低与痴呆

Arlt等<sup>[10]</sup>研究了阿尔茨海默病和年龄、性别匹配的对照组各80名患者血清的ADMA,以及另外53名阿尔茨海默病和20名对照组患者脑脊液的ADMA,发现阿尔茨海默病患者的ADMA血清值升高而脑脊液值减低。他们认为,增加血清ADMA可能减慢脑脊液的微灌注,而减少脑脊液ADMA可增加NO、过氧亚硝基的生成和蛋白质氧化损伤的破坏。因此,血清和脑脊液ADMA不同的水平都可能导致痴呆。Selley<sup>[2]</sup>研究了25名阿尔茨海默病患者,发现增加同型半胱氨酸可以抑制DDAH的活性,导致ADMA增加、NOS减少,因此间接致NO合成减少。曾有研究表明,ADMA减慢了静息状态下的脑血流量,减弱由乙酰胆碱介导的血管舒张反应,还对脑血管结构有内源性调节作用,这些可能会加重阿尔茨海默病的发展。Kielstein等<sup>[11]</sup>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,比较注射ADMA与安慰剂组,结果发现ADMA显著降低脑灌注及血管顺应性,证明ADMA在痴呆发病中起到了一定的作用。White等<sup>[12]</sup>在NOS抑制剂对脑血流自身调节的研究中,证明了

NO参与脑血流动力学的自我调节,它的释放减少损伤脑血流自我调节,可能减慢脑血流量。因此ADMA可能参与了痴呆的发生。Pikula等<sup>[13]</sup>研究了平均年龄58岁的当地居民,调整传统的卒中危险因素后,发现ADMA与无症状型脑梗死发病率的增加相关,尽管机制尚不完全清楚。但脑内深部小血管的破裂,可能导致脑慢性缺血、髓鞘脱失、轴突丧失、神经胶质细胞的炎症。因此,ADMA可作为亚临床脑血管损伤的潜在标志物,亚临床脑血管损伤可能与血管性认知障碍有重要的相关性。Mamatha等<sup>[3]</sup>发现年轻患者缺血性脑卒中血浆ADMA的浓度显著高于对照组;调整血管危险因素后,血浆ADMA浓度仍与缺血性脑卒中相关,因此认为随着血浆ADMA浓度增加,年轻患者缺血性脑卒中的风险也相应增加。目前机制尚不明确,可能与ADMA的增加抑制了NO的活性有关。因为NO可以抑制血小板黏附和聚集,减弱单核细胞附着力和渗透,抑制黏附分子的表达,抑制平滑肌细胞的增殖。NO也可减弱动脉硬化的进程,所以NO数量及活性减少会导致血流不畅;另外,ADMA可改变血管内皮细胞的基本生化过程,影响化学反应酶的参数变化,增强或减弱这些酶的活性会导致细胞内疾病,这也间接增加了痴呆的风险性。

#### 3.2 ADMA、动脉粥样硬化与痴呆

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。Zhang等<sup>[14]</sup>研究发现,ADMA可以通过ROS/NF- $\kappa$ 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,继而导致痴呆。Kielstein等研究发现ADMA可减慢脑血流量和增加动脉硬化程度,可致大脑动脉痉挛,使大脑半球处于低灌注状态,基本的神经中枢减少、动脉损伤、脑氧代谢率降低,因此造成思维缓慢、记忆力下降等认知功能障碍。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<sup>[15]</sup>。徐雪晶等<sup>[16]</sup>发现,ADMA可能是通过NF- $\kappa$ 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,这些也间接促进了痴呆的发生。Asif等<sup>[17]</sup>阐述了ADMA可以抑制NO合成,这有利于氧化应激和血管损伤,并减少了内皮NO合成和可用性,至少可通过以下两种机制导致痴呆:(1)有利于动脉粥样硬化、血管收缩和受损脑血流量监管的发生发展;(2)减少神经保护。他们还进

行了流行病学调查,发现ADMA对认知损害有预测作用。因此,ADMA间接导致了动脉硬化,从而引起脑血流灌注障碍,间接促发了痴呆的发生。

### 3.3 ADMA、脑白质稀疏与痴呆

White等<sup>[12]</sup>在NOS抑制剂对脑血流自身调节的研究中证明,NO参与脑血流动力学的自我调节机制,它的释放减少可损伤脑血流自我调节,进而在急性脑卒中和慢性脑白质改变过程起重要的作用。因此ADMA可能参与脑白质稀疏和痴呆的发生。李君等<sup>[18]</sup>总结近年来的相关研究发现,ADMA与脑白质稀疏有密切关联,其机制可能是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、脑血流和血脑屏障破坏,间接得出ADMA可促进痴呆的发生。Hoth等<sup>[19]</sup>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显著负相关,而非内皮依赖血管舒张反应与脑白质高信号体积无相关,因此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,而NO是调节血管舒张反应的重要组分,提示ADMA与脑白质病变和痴呆具有相关性。Verdelho等<sup>[20]</sup>选取了639名平均年龄在74.1岁的对象,他们评估了90名痴呆患者,147名非痴呆但有认知功能损害的患者,发现抑郁和脑白质稀疏可以促进痴呆的发生,机制可能是过度活跃的下丘脑-垂体-肾上腺轴和增强的肾上腺素效应引起的负反馈、糖耐量减低、心率减慢、血小板活性降低、促炎症蛋白质的再次出现,从而因素导致了抑郁,以上反应都和NO减少相关。他们也指出了这些患者生活方式不良和药物依从性差,从而间接增加了痴呆的风险。Di Paola等<sup>[21]</sup>通过3个临床记忆组(38名轻度认知障碍、38名轻度阿尔茨海默病和40名健康对照者)结合基于体素的形态测量学和弥散张量成像,检查了胼胝体的脑白质,发现胼胝体的脑白质变化开始出现在轻度认知障碍和阿尔茨海默病的患者;在轻度阿尔茨海默病的患者中,有两种不同的机制可导致脑白质的改变:胼胝体后亚区的沃勒变性和胼胝体前亚区的老年性改变。Frederiksen等<sup>[22]</sup>调查了28名早期阿尔茨海默病和50名年龄相关的脑白质改变但不痴呆的患者,发现轻度阿尔茨海默病和年龄相关的患者胼胝体后部的改变不相关。可能机制是大脑皮质第三层的工作神经沃勒变性,因此推断胼胝体后部的改变可能和认知减退相关。Wang等<sup>[23]</sup>研究了63名帕金森病的患者,认知功能用简化智能评分表、临床痴呆评定量表、画钟测验量表、言语流畅性测

试、剑桥痴呆检测表(中国版)等进行评估,发现脑白质稀疏影响帕金森病的认知功能障碍,尤其执行功能方面明显。可能作用机制为位于皮质或皮质下的深部白质破坏了皮质和皮质间或额叶皮质下神经网络,同时也阻断了走行于扣带回内侧和外囊外侧的胆碱能纤维。这间接说明了ADMA与痴呆有关的神经病理学机制。

### 3.4 ADMA、氧化应激与痴呆

Corzo等<sup>[24]</sup>通过研究99名痴呆和55名年龄匹配的非痴呆组,发现与对照组比较,阿尔茨海默病和血管性痴呆组NO都有不同的减少,由高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)介导的NO有助于减慢痴呆的进展,目前机制尚不清楚,可能是HDL-C刺激激酶级联和钙离子的激活、反应性星形胶质细胞的形成,进而诱导iNOS。减少的NO水平可加重脑血流量功能障碍、突触破坏和增加氧化应激,间接促进痴呆的发生。Cai等<sup>[25]</sup>研究大鼠的记忆模型,发现降低血管性痴呆大鼠脑组织iNOS表达、增强eNOS表达、抑制氧化应激反应、增加NO合成,可减少血管性痴呆的发生过程,发挥脑保护作用。Aliev等<sup>[26]</sup>研究发现,脑组织的持续灌注不足和氧化应激,促使脑细胞各种亚型的NOS和内皮素-1的表达,进而促使血脑屏障瘫痪和脑实质细胞损伤,导致NO在痴呆早期过度产生,且早于淀粉样蛋白的产生。Bennett等<sup>[27]</sup>研究发现,NO可导致氧化应激的水平增加,而氧化应激可促使β淀粉样蛋白的血管收缩物质的增加,导致了退行性神经病理改变,继而增加了痴呆的风险。

## 4 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,而后者参与了记忆障碍、痴呆的发生和发展。研究表明,静脉注射维生素B<sub>12</sub>联合口服叶酸可以显著降低患者血浆ADMA水平<sup>[28]</sup>,继而间接抑制记忆障碍和痴呆的发生。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<sup>[29]</sup>,间接防止记忆障碍和痴呆发生。他汀类药物能通过降低低密度脂蛋白胆固醇水平而减少缺血性脑卒中患者血清ADMA生成<sup>[30]</sup>,间接阻止记忆障碍和痴呆疾病的发生。因此,药物干预ADMA的合成或代谢来调整体内ADMA水平,从而改善内皮功能,可能为防治部分认知障碍开辟一条新途径。

## 【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] Selley ML. Increased concentrations of homocysteine and asymmetric dimethylarginine and decreased concentrations of nitric oxide in the plasma of patients with Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(7): 903–907.
- [3] 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.
- [4] Antoniadis 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.
- [5] Antoniadis 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.
- [6] Miralbell J, López-Cancio E, López-Oloriz J, *et al.* Cognitive patterns in relation to biomarkers of cerebrovascular disease and vascular risk factors[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 36(2): 98–105.
- [7] McEvoy M, Schofield P, Smith W, *et al.* Memory impairment is associated with serum methylarginines in older adults[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2014, 11(1): 97–106.
- [8] Hopper RA, Garthwaite J. Tonic and phasic nitric oxide signals in hippocampal long-term potentiation[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(45): 11513–11521.
- [9] Jia JP, Chen SD, Cui LY, *et al.* *Neurology*[M]. 7th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 208–209. [贾建平, 陈生弟, 崔丽英, 等. *神经病学*[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 208–209.]
- [10] Arlt S, Schulze F, Eichenlaub M, *et al.* Asymmetrical dimethylarginine is increased in plasma and decreased in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008, 26(1): 58–64.
- [11] 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.
- [12] White RP, Vallance P, Markus HS. Effect of inhibition of nitric oxide synthase on dynamic cerebral autoregulation in humans[J]. *Clin Sci(Lond)*, 2000, 99(6): 555–560.
- [13] Pikula A, Böger 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.
- [14] Zhang GG, Bai YP, Chen MF, *et al.* Asymmetric dimethylarginine induces TNF-alpha production via ROS/NF-kappa B dependent pathway in human monocytic cells and the inhibitory effect of reinoside C[J]. *Vascul Pharmacol*, 2008, 48(2–3): 115–121.
- [15] Sun L, Xin WY, Yu X, *et al.* Asymmetric dimethylarginine induces vascular smooth muscle cells migration via the activation of Rho/ROCK signal pathway[J]. *Mol Cardiol Chin*, 2012, 12(1): 37–42. [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.]
- [16] Xu XJ, He J, Zhang XJ, *et al.* Asymmetric dimethylarginine induces the expression of LOX-1 via NF-kB pathway in peritoneal macrophages rats[J]. *Acta Med Univ Sci Technol Huazhong*, 2010, 39(6): 771–779. [徐雪晶, 何 军, 张新金, 等. NF-kB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.]
- [17] Asif M, Soiza RL, McEvoy M, *et al.* Asymmetric dimethylarginine: a possible link between vascular disease and dementia[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2013, 10(4): 347–356.
- [18] Li J, Gao Q, Fan Y. Relationship of asymmetric dimethylarginine with vasculopathy[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2013, 12(7): 553–556. [李 君, 高 强, 范 鹰. 非对称性二甲基精氨酸与血管病变的关系[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2013, 12(7): 553–556.]
- [19] 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.
- [20] Verdelho A, Madureira S, Moleiro C, *et al.* Depressive symptoms predict cognitive decline and dementia in older people independently of cerebral white matter changes: the LADIS study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(11): 1250–1254.
- [21] Di Paola M, Di Iulio F, Cherubini A, *et al.* When, where, and how the corpus callosum changes in MCI and AD: a multimodal MRI study[J]. *Neurology*, 2010, 74(14): 1136–1142.
- [22] Frederiksen KS, Garde E, Skimminge A, *et al.* Corpus callosum atrophy in patients with mild Alzheimer's disease[J]. *Neurodegener Dis*, 2011, 8(6): 476–482.
- [23] Wang L, Zhu XQ, Jiang CJ, *et al.* Influence of leukoaraiosis on the cognition of patients with Parkinson disease[J]. *Chin Med J*, 2013, 93(3): 177–181.
- [24] Corzo L, Zas R, Rodríguez S, *et al.* Decreased levels of serum nitric oxide in different forms of dementia[J]. *Neurosci Lett*, 2007, 420(3): 263–267.

- [25] Cai ZY, Yan Y, Sun SQ, *et al.* Minocycline attenuates cognitive impairment and restrains oxidative stress in the hippocampus of rats with chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Neurosci Bull*, 2008, 24(5): 305–313.
- [26] Aliev G, Palacios HH, Lipsitt AE, *et al.* Nitric oxide as an initiator of brain lesions during the development of Alzheimer disease[J]. *Neurotox Res*, 2009, 16(3): 293–305.
- [27] Bennett S, Grant MM, Aldred S. Oxidative stress in vascular dementia and Alzheimer's disease: a common pathology[J]. *J Alzheimers Dis*, 2009, 17(2): 245–257.
- [28] 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.
- [29] Blackwell S. The biochemistry, measurement and current clinical significance of asymmetric dimethylarginine[J]. *Ann Clin Biochem*, 2010, 47(Pt 1): 17–28.
- [30] 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: 李菁竹)

## · 消 息 ·

### 《中华老年多器官疾病杂志》论文优先发表快速通道

为加快重大医学研究成果的交流推广,促进医学事业的发展,本刊对符合下列条件的论文开设快速通道,优先发表:(1)国家、军队、省部级基金资助项目;(2)其他具有国内领先水平的创新性科研成果论文;(3)相关领域各类最新指南解读。凡要求以“快速通道”发表的论文,作者应提供关于论文科学性和创新性的说明。本刊对符合标准的稿件,可快速审核及刊用。

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: <http://www.mode301.cn>

E-mail: [zhln dq@mode301.cn](mailto:zhln dq@mode301.cn)