

论 著

109 例高同型半胱氨酸血症与叶酸和维生素 B12 水平的关系分析

唐恩跃 李学银 左成竹 付纯梅 江益婷

作者单位: 678000 云南保山, 保山市人民医院检验科

通讯作者: 唐恩跃, Email: teny232@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2017.03.015

【摘要】 目的 研究高同型半胱氨酸(Hcy)血症与叶酸、维生素 B12 水平的关系。**方法** 将 2015 年 9 月至 2016 年 9 月在保山市人民医院就诊的 109 例高 Hcy 血症门诊和住院患者作为观察组,以同期 65 例 Hcy 正常的体检者作为对照组,比较两组血清 Hcy、叶酸、维生素 B12 水平的差异并进行相关性分析。**结果** 对照组维生素 B12 和叶酸水平高于高 Hcy 组[维生素 B12 (ng/L): 563.7 ± 303.8 比 345.9 ± 220.1 , 叶酸 ($\mu\text{g/L}$): 11.5 ± 4.5 比 8.1 ± 4.50 , 均 $P < 0.01$], 观察组 Hcy 与叶酸、维生素 B12 水平呈负相关($r_1 = -0.527$, $r_2 = -0.562$, 均 $P < 0.01$), 对照组 Hcy 与叶酸、维生素 B12 水平相关性不显著(均 $P > 0.05$)。分析高 Hcy 组的 Hcy、叶酸、维生素 B12 发现,维生素 B12 正常而叶酸不足或缺乏均能引起 Hcy 升高,但升高幅度没有维生素 B12 减低组患者(即使叶酸正常)Hcy 升高的幅度大。**结论** 在 Hcy 代谢过程中维生素 B12 和叶酸缺一不可;维生素 B12 可以提高叶酸利用率,维生素 B12 缺乏导致叶酸变成不能利用的形式,可能也是诱发高 Hcy 血症的重要因素之一,所以在高 Hcy 血症时动态监测血清叶酸、维生素 B12 水平对指导临床用药等方面应该具有重要的临床意义。

【关键词】 高 Hcy 血症; 维生素 B12; 叶酸

Analysis of the relationship between the levels of serum homocysteine and folic acid and vitamin B12 in 109 cases

Tang Enyue, Li Xueyin, Zuo Chengzhu, Fu Chunmei, Jiang Yiting. Department of Laboratory Medicine, Baoshan City People's Hospital, Baoshan 678000, Yunnan, China

Corresponding author: Tang Enyue, Email: teny232@126.com

【Abstract】 Objective To study the relationship between homocysteine (Hcy) and folic acid and vitamin B12 levels. **Methods** From September 2015 to September 2016, 109 cases of patients with high Hcy in Baoshan People's Hospital were selected as the observation group, 65 cases with normal physical examination were used as control group. The serum levels of Hcy, folic acid and vitamin B12 were retrospectively analyzed in two groups. Correlation analysis between Hcy and folic acid, vitamin B12 was performed. **Results** Vitamin B12 and folic acid levels in the control group were higher than those of vitamin B12 and folic acid levels [vitamin B12 (ng/L): 563.7 ± 303.8 vs. 345.9 ± 220.1 , folic acid ($\mu\text{g/L}$): 11.5 ± 4.5 vs. 8.1 ± 4.50 , both $P < 0.01$], Hcy and folic acid, vitamin B12 levels were negatively correlated ($r_1 = -0.527$, $r_2 = -0.562$, $P < 0.01$) in the control group, while there were no significant difference for Hcy and folic acid, vitamin B12 levels in control group ($P > 0.05$). Hcy, folic acid, vitamin B12 in the high Hcy group were found that lack of normal folic acid vitamin B12 can cause Hcy elevation, but no vitamin B12 reduction of patients (even if folic acid normal) Hcy increased significantly. **Conclusions** In the process of Hcy metabolism, vitamin B12 and folic acid are indispensable; vitamin B12 may improve the utilization of folic acid, vitamin B12 deficiency led to the uselessness of folic acid, and may also be one of the important factors to induce high Hcy, so the dynamic monitoring of serum folic acid, vitamin B12 levels in the high Hcy blood disease should have important clinical significance to guide clinical medication and so on.

【Key words】 High homocysteine disease; Vitamin B12; Folic acid

近年来认为高同型半胱氨酸(Hcy)血症是缺血性脑卒中、心血管疾病、周围血管性疾病的独立危险因素^[1]。多项研究已经表明,血清 Hcy 水平升高与脑梗死、高血压、冠心病、舒张性心力衰竭、帕金森病、老年性痴呆等疾病的发生有关^[2-7]。同时流行病学资料证明,我国 H 型高血压发病率高达 75%,其中伴有高 Hcy 血症的高血压患者发生心脑血管事件的危险性为正常人 25~30 倍^[8]。血浆总 Hcy 水平每升高 5 $\mu\text{mol/L}$,冠状动脉疾病危险度就增加 33%,脑血管疾病危险度就增加 59%,外周血管疾病危险度则增加 60%^[9],所以降低 Hcy 水平可以降低患各种心脑血管疾病的风险。本研究将讨论血清 Hcy 与叶酸、维生素 B12 的关系及内在联系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 将 2015 年 9 月至 2016 年 9 月保山市人民医院 109 例高 Hcy 血症的门诊住院患者作为观察组,以同期 Hcy 正常的 65 例体检者作为对照组,进行回顾性分析。高 Hcy 组:男性 63 例(占 58%),女性 46 例(占 42%);平均年龄(61.5 ± 18.1)岁。对照组:男性 37 例(占 57%),女性 28 例(占 43%);平均年龄(60.4 ± 13.2)岁。各组受试者性别构成比、年龄等基线资料的差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

1.2 判定标准 血清 Hcy 水平正常参考值为 5~15 $\mu\text{mol/L}$,大于 15 $\mu\text{mol/L}$ 者则被判定为高 Hcy 血症^[10]。叶酸正常参考值:4.2~19.9 $\mu\text{g/L}$ 。VB12 正常参考值:211~911 $\mu\text{g/L}$ 。

1.3 仪器和材料 抽取受试者空腹血 4~5 mL,3000 r/min 离心 10 min 分离血清。应用西门子 ADVIA2400 全自动生化分析仪(德国)检测 Hcy(酶法),Hcy 试剂盒、校准品和质控品均由北京九强公司生产;用罗氏 e601 全自动化学发光免疫分析仪(瑞士)血清检测维生素 B12 和叶酸,叶酸和维生素 B12 试剂盒质控品校准品由罗氏公司生产,所有操作严格按照说明书进行。质控品的准确度偏差应不超过 $\pm 15\%$,精密度应不大于 15%。

1.4 统计学处理 数据采用 SPSS 17.0 软件分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组间数据比较采用完全随机设计资料的单因素方差分析(one-way, ANOVA),两两比较采用 LSD 分析,相关性分析用 Spearman 相关检验。以 $P < 0.05$ 判断差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组叶酸和维生素 B12 比较 高 Hcy 组叶酸和维生素 B12 水平明显低于对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$)。见表 1。

表 1 高 Hcy 组与 Hcy 正常对照组血清 Hcy、叶酸和维生素 B12 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	叶酸($\mu\text{g/L}$)	维生素 B12($\mu\text{g/L}$)
正常对照组	65	10.33 $\pm$ 3.02	11.5 $\pm$ 4.5	563.7 $\pm$ 303.8
高 Hcy 组	109	28.09 $\pm$ 15.50 ^a	8.1 $\pm$ 4.5 ^a	345.9 $\pm$ 220.1 ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$

2.2 相关性分析 在高 Hcy 组中,Hcy 水平与叶酸、维生素 B12 水平呈显著负相关($r_1 = -0.527$, $r_2 = -0.562$,均 $P < 0.01$)。对照组人群 Hcy 水平与叶酸、维生素 B12 水平相关性不显著(均 $P > 0.05$)。将高 Hcy 组 109 例患者分成 4 组:叶酸和维生素 B12 同时低于参考值下限的 12 例患者为 A 组,叶酸单独低于参考值下限的 5 例患者为 B 组,维生素 B12 单独低于参考值下限的 22 例患者为 C 组,余下的为 D 组。各组 Hcy、叶酸和维生素 B12 检测结果见表 2。

表 2 高 Hcy 各组 Hcy、叶酸、维生素 B12 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	叶酸($\mu\text{g/L}$)	维生素 B12($\mu\text{g/L}$)
A 组	12	48.40 $\pm$ 16.3	3.39 $\pm$ 0.5	115.6 $\pm$ 46.38
B 组	5	28.61 $\pm$ 18.7 ^a	3.77 $\pm$ 0.2 ^a	481.1 $\pm$ 328.47 ^a
C 组	22	38.42 $\pm$ 18.5 ^a	9.24 $\pm$ 5.5 ^{ab}	145.8 $\pm$ 43.60 ^b
D 组	70	21.32 $\pm$ 7.6 ^{ac}	8.78 $\pm$ 4.0 ^{ab}	443.1 $\pm$ 183.58 ^{ac}

注:与 A 组比较,^a $P < 0.05$;与 B 组比较,^b $P < 0.05$;与 C 组比较,^c $P < 0.05$

3 讨论

Hcy 是一类在甲硫氨酸循环中产生的含硫氨基酸,Hcy 在体内主要有两条代谢途径:①甲基化途径,Hcy 在叶酸提供甲基供体、维生素 B12 作为辅酶的作用下再甲基化为蛋氨酸;②转硫化途径,Hcy 以维生素 B6 为辅酶,在胱硫醚酶的催化下与丝氨酸缩合成胱硫醚^[11]。甲硫氨酸在代谢过程中发生脱甲基等一系列反应可生产 Hcy,所生成的 Hcy 可进一步在甲硫氨酸合成酶的催化下以维生素 B12 为辅因子、以 N5-甲基四氢叶酸为甲基供体再次合成为甲硫氨酸^[12]。当维生素 B12 和叶酸含量不足时,会造成 Hcy 代谢异常^[13]。在高 Hcy 组中,相关性分析结果显示 Hcy 水平与叶酸、维生素 B12 水平呈显著负相关,高 Hcy 血症患者较非高 Hcy 血症者

血清维生素 B12、叶酸水平明显减低,这与国内某些相关研究结果一致^[2-7]。

大量 Hcy 蓄积可通过以下几方面的作用机制导致缺血性脑卒中、心血管疾病、周围血管性疾病的发生风险增加:通过产生活性氧基团来活化核转录因子(NF)并启动细胞黏附分子和趋化因子的表达,进而通过动脉内炎症反应来诱导粥样硬化的发生^[14];通过氧自由基和过氧化氢的产生造成血管内皮细胞损伤,使得血管的舒缩能力以及弹性下降^[15];修饰低密度脂蛋白影响脂质代谢过程^[16]。

叶酸是人体在利用糖分和氨基酸时的必要物质,在体内以四氢叶酸的形式起作用,是机体细胞生长和繁殖所必需的物质,对细胞的分裂生长及核酸、氨基酸、蛋白质的合成起着重要的作用。四氢叶酸在体内参与嘌呤核酸和嘧啶核酸的合成和转化。叶酸帮助蛋白质的代谢,并与维生素 B12 共同促进红细胞的生成和成熟,是制造红细胞不可缺少的物质。叶酸也作为干酪乳杆菌及其他微生物的促进增殖因子而起作用。

维生素 B12 为 B 族维生素之一,主要有两个功能:① 作为甲基转移酶的辅因子,参与蛋氨酸、胸腺嘧啶等的合成,如使甲基四氢叶酸转变为四氢叶酸而将甲基转移给甲基受体(如同型半胱氨酸),使甲基受体成为甲基衍生物(如甲硫氨酸即甲基同型半胱氨酸);维生素 B12 可促进蛋白质的生物合成。② 保护叶酸在细胞内的转移和贮存。维生素 B12 缺乏时,人类红细胞叶酸含量低,肝脏贮存的叶酸降低,这可能与维生素 B12 缺乏,造成甲基从同型半胱氨酸向甲硫氨酸转移困难有关,甲基在细胞内聚集,损害了四氢叶酸在细胞内的贮存。

目前,补充叶酸是降低 Hcy 常用的方式,但通过分析高 Hcy 组的 Hcy、叶酸、维生素 B12 发现,叶酸不足或缺乏均能引起 Hcy 升高,但其升高的幅度没有维生素 B12 缺乏的患者(即使叶酸正常)Hcy 升高幅度大。原因可能在于维生素 B12 能提高叶酸利用率,在叶酸参与 Hcy 的代谢过程中,维生素 B12 缺乏时,从甲基四氢叶酸上转移甲基基团的活动减少,致使叶酸变成不能利用的形式而导致 Hcy 升高。所以,在维生素 B12 缺乏的情况下,单一补充叶酸是无法降低 Hcy 水平的。

4 结论

综上所述,在 Hcy 代谢过程中,维生素 B12 和叶酸缺一不可;维生素 B12 可以提高叶酸利用率,

维生素 B12 缺乏时导致叶酸变成不能利用的形式,可能也是诱发高 Hcy 血症的重要因素之一。所以在高 Hcy 血症时动态监测血清叶酸和维生素 B12 的水平,对指导临床用药等方面应该具有重要的指导意义。

参考文献

- 1 林东,袁璧钗. 高同型半胱氨酸血症与脑梗塞的相关研究[J]. 现代医院, 2010, 10(3): 42-43.
- 2 高君丽,田静. 急性脑梗死患者同型半胱氨酸水平与血脂和颈动脉粥样硬化的关系[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(4): 385-386.
- 3 曾春燕,彭冬迪,曹瑞林,等. 中青年男性高血压患者血清同型半胱氨酸及尿酸水平变化[J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22(2): 68-69.
- 4 莫善晓. 冠心病患者血清同型半胱氨酸、尿酸水平变化及临床意义[J]. 中外医学研究, 2014, 12(3): 59-60.
- 5 陶建平,魏盟,陈歆. 同型半胱氨酸与舒张性心力衰竭的相关性[J]. 临床荟萃, 2014, 29(2): 159-161.
- 6 鲍智颖,钟小兵,康平,等. 血浆同型半胱氨酸水平与帕金森病的研究[J]. 中国实用医刊, 2014, 41(3): 24-25.
- 7 孙芹敏,王哲,曲梦琦,等. 老年痴呆患者血清同型半胱氨酸水平及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(7): 1729-1731.
- 8 Clarke R, Bennett DA, Parish S, et al. Homocysteine and coronary heart disease: meta-analysis of MTHFR case-control studies, avoiding publication bias [J]. PLoS Med, 2012, 9(2): e1001177.
- 9 Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis [J]. BMJ, 2002, 325(7374): 1202.
- 10 Sobczyńska-Malefora A, Harrington DJ, Rangarajan S, et al. Hyperhomocysteinemia and B-vitamin status after discontinuation of oral anticoagulation therapy in patients with a history of venous thromboembolism [J]. Clin Chem Lab Med, 2003, 41(11): 1493-1497.
- 11 黄华,梁红梅,罗奇智,等. 孕妇血清同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B12 水平与妊娠高血压综合征关系探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(21): 2869-2871.
- 12 张克明,雷雯,职心乐,等. 叶酸和维生素 B12、B6 对脑卒中患者血浆 Hcy、D-二聚体及血脂水平影响的研究[J]. 长治医学院学报, 2012, 26(6): 423-425.
- 13 师宁,薛艺东,高晓嵘. 脑卒中后抑郁与脑梗死部位及血浆同型半胱氨酸的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(23): 1851-1852.
- 14 Herrmann W, Obeid R. Homocysteine: a biomarker in neurodegenerative diseases [J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(3): 435-441.
- 15 朱晨. 血浆同型半胱氨酸与脑卒中的关系研究[J]. 中国实用医药, 2012, 7(11): 124-125.
- 16 Mejia MEH, Tan KS, Ali JM, et al. TT genotype of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is an important determinant for homocysteine levels in multi-ethnic Malaysian ischaemic stroke patients [J]. Ann Acad Med Singapore, 2011, 40(4): 186-191.

(收稿日期: 2017-06-16)

(本文编辑: 杨程伍 李银平)