

# 血浆同型半胱氨酸、叶酸及维生素 B<sub>12</sub> 联合检测在 治疗脑梗死患者中的临床应用

李致远, 姜瑞霞

(首都医科大学附属北京朝阳医院 100043)

**摘要:**目的 探讨血浆同型半胱氨酸、叶酸及维生素 B<sub>12</sub> 与脑梗死的关系以及应用叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 干预治疗对于高同型半胱氨酸血症脑梗死患者体内血清同型半胱氨酸水平的影响。方法 选择急性脑梗死患者 135 例作为病例组, 70 例健康体检者作为对照组。对病例组及对照组分别空腹抽血测定血浆叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 及同型半胱氨酸, 对于高同型半胱氨酸的脑梗死患者进行补充叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 治疗, 1 个月后复查血清同型半胱氨酸水平。结果 在病例组中, 高同型半胱氨酸患者占 63%, 明显高于对照组 14% ( $P < 0.01$ ); 病例组患者中同型半胱氨酸平均水平  $(20.42 \pm 6.39) \mu\text{mol/L}$ , 显著高于对照组中同型半胱氨酸  $[(8.78 \pm 3.88) \mu\text{mol/L}]$  平均水平, 血浆叶酸水平为  $(7.42 \pm 4.36) \text{ng/mL}$ , 显著低于对照组  $[(13.45 \pm 3.25) \text{ng/mL}, P < 0.01]$ , 维生素 B<sub>12</sub> 水平为  $(324.56 \pm 167.85) \text{pg/mL}$ , 显著低于对照组  $[(488.44 \pm 255.75) \text{pg/mL}, P < 0.01]$ ; 高同型半胱氨酸血症脑梗死患者中高同型半胱氨酸水平与叶酸及维生素 B<sub>12</sub> 水平呈负相关 ( $r = -0.345, r = -0.587$ ); 对病例组中高同型半胱氨酸水平患者补充叶酸及维生素 B<sub>12</sub> 治疗 1 个月后同型半胱氨酸水平较之前有显著降低。结论 脑梗死患者血清同型半胱氨酸水平高于对照组, 叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 水平低于对照组, 补充叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 可有效降低高同型半胱氨酸血症脑梗死患者体内血清同型半胱氨酸水平, 对预防和治疗脑梗死具有重要意义。

**关键词:** 同型半胱氨酸; 叶酸; 维生素 B<sub>12</sub>; 脑梗死

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.15.050

**文献标识码:** B

**文章编号:** 1673-4130(2012)15-1898-02

脑梗死是心血管系统的常见和多发疾病。同型半胱氨酸代谢异常导致的高同型半胱氨酸血症同传统的高血压、高血脂、糖尿病、吸烟等危险因素一样, 是脑梗死的独立危险因素<sup>[1]</sup>。高同型半胱氨酸和脑梗死的关系受到人们的日益重视, 高同型半胱氨酸的代谢过程与叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 密切相关。本研究旨在观察脑梗死患者体内高同型半胱氨酸、叶酸及维生素 B<sub>12</sub> 水平的变化以及叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 的干预作用。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 病例组为 2010 年 5~9 月在本院神经内科住院的急性脑梗死患者共 135 例, 其中男 89 例, 女 67 例; 年龄 45~83 岁, 平均年龄  $(64.5 \pm 15.1)$  岁。所有病例均经头颅 CT 或 MRI 确诊, 符合第四届全国脑血管病会议修订的诊断标准<sup>[2]</sup>。对照组 70 例, 其中男 39 例, 女 31 例; 年龄 45~78 岁, 平均年龄  $(62.5 \pm 12.8)$  岁, 均经体检排除心脑血管疾病。病例组与对照组在年龄与性别等方面无明显差异。两组人员近期内均未服用左旋多巴、茶碱、维生素 B<sub>6</sub>、维生素 B<sub>12</sub>、叶酸、抗氧化剂及抗癫痫药物, 并排除严重肝肾肾功能异常、严重心功能异常、甲状腺功能异常、痛风、自身免疫系统疾病、肿瘤和严重的感染等。

**1.2 方法** 所有受试人员空腹 12 h, 于次日清晨空腹抽血 4 mL, 在 Beckman Coulter Access 2 化学发光分析仪上检测叶酸和维生素 B<sub>12</sub>, 试剂及质控分别由 Beckman Coulter 及伯乐公司提供; 在 Beckman Coulter LX20 全自动生化分析仪上采用循环酶法检测高同型半胱氨酸, 试剂及质控由北京九强公司提供。高同型半胱氨酸血症(血浆高同型半胱氨酸水平大于  $15 \mu\text{mol/L}$ ) 的脑梗死患者除常规治疗外加用叶酸 5 mg, 每日 3 次, 维生素 B<sub>12</sub> 1.0 mg 静脉滴注, 每日 1 次。治疗 4 周后抽取静脉血检测高同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B<sub>12</sub>, 检测方法同前。

**1.3 统计学处理** 采用统计软件 SPSS12.0 处理, 计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 计数资料采用  $\chi^2$  检验, 组间比较采用成组  $t$  检验, 组内比较采用配对  $t$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学

意义。

## 2 结果

**2.1 高同型半胱氨酸分布特征** 高同型半胱氨酸在病例组脑梗死患者中所占百分比(63%) 显著高于对照组(14.3%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 1。

表 1 高同型半胱氨酸血症与脑梗死的关系

组别	n	高 HCY 血症		非高 HCY 血症	
		n	百分比(%)	n	百分比(%)
病例组	135	85	63.0	50	15.0
对照组	70	10	14.3	60	85.7

**2.2 病例组与对照组高同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 水平比较** 病例组 HCY 水平为  $(20.42 \pm 6.39) \mu\text{mol/L}$ , 显著高于对照组  $[(8.78 \pm 3.88) \mu\text{mol/L}, P < 0.01]$ ; 病例组叶酸水平为  $(7.42 \pm 4.36) \text{ng/mL}$ , 显著低于对照组  $[(13.45 \pm 3.25) \text{ng/mL}, P < 0.01]$ ; 病例组维生素 B<sub>12</sub> 水平为  $(324.56 \pm 167.85) \text{pg/mL}$ , 显著低于对照组  $[(488.44 \pm 255.75) \text{pg/mL}, P < 0.01]$ , 见表 2。

表 2 病例组与对照组高同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 水平

组别	n	HCY( $\mu\text{mol/L}$ )	叶酸( $\text{ng/mL}$ )	维生素 B <sub>12</sub> ( $\text{pg/mL}$ )
病例组	135	$20.42 \pm 6.39$	$7.42 \pm 4.36$	$324.56 \pm 167.85$
对照组	70	$8.78 \pm 3.88$	$13.45 \pm 3.25$	$488.44 \pm 255.75$

**2.3 高同型半胱氨酸血症脑梗死患者中高同型半胱氨酸水平与叶酸及维生素 B<sub>12</sub> 的相关性回归分析** 将病例组中 85 例高同型半胱氨酸血症(血浆高同型半胱氨酸水平大于  $15 \mu\text{mol/L}$ ) 脑梗死患者的高同型半胱氨酸水平与叶酸及维生素 B<sub>12</sub> 的相关性回归分析结果显示, 高同型半胱氨酸血症脑梗死患者中

高同型半胱氨酸水平与叶酸及维生素 B<sub>12</sub> 水平呈负相关,见表 3。

**表 3 高同型半胱氨酸血症脑梗死患者中 HCY 水平与叶酸及维生素 B<sub>12</sub> 的相关性分析**

测试项目	r	P
叶酸	-0.345	<0.05
维生素 B <sub>12</sub>	-0.587	<0.05

**2.4 叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 干预对脑梗死患者中血浆高同型半胱氨酸的影响** 高同型半胱氨酸血症脑梗死患者除常规治疗外,加叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 进行干预,治疗 1 个月后抽血对高同型半胱氨酸复查,复查结果表明干预组治疗后血浆高同型半胱氨酸水平较治疗前明显下降(P<0.01)。见表 3。

**表 3 经叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 治疗前后血浆高同型半胱氨酸水平比较**

组别	n	高同型半胱氨酸(μmol/L)
干预前	85	22.78±5.25
干预后	85	12.58±3.89

### 3 讨论

高同型半胱氨酸是由蛋氨酸去甲基生成的一种含硫氨基酸。它在体内主要通过再甲基化、转硫作用两种途径进行代谢:(1)在蛋氨酸合成酶的催化作用下,以维生素 B<sub>12</sub> 为辅酶,以 N5-甲基四氢叶酸为甲基供体,高同型半胱氨酸被甲基化生成蛋氨酸。此过程的关键酶是以维生素 B<sub>12</sub> 为辅酶的亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR),该酶使 N5, N10-亚甲基四氢叶酸还原为 N5-甲基四氢叶酸,其作用非常重要。(2)高同型半胱氨酸与丝氨酸结合,在胱硫醚-β-合成酶(CBS)催化作用下,以维生素 B<sub>6</sub> 为辅酶,生成胱硫醚,后者再裂解为半胱氨酸和 α-酮丁酸,参与代谢,形成转硫化途径。目前研究认为,引起高同型半胱氨酸血症的原因在于蛋氨酸代谢途径发生障碍引起血浆高同型半胱氨酸增高,主要包括遗传因素和营养因素两个方面。前者主要是指与同型半胱氨酸代谢相关酶的基因突变或缺陷导致相关酶的活性降低,后者包括营养不均导致叶酸、维生素 B<sub>6</sub>、维生素 B<sub>12</sub> 等相对缺乏等。从而造成了高同型半胱氨酸在体内的蓄积引起高同型半胱氨酸血症。血清叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 水平与血浆高同型半胱氨酸水平呈负相关关系,叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 的水平越低,血浆高同型半胱氨酸水平越高。

由同型半胱氨酸的代谢异常导致高同型半胱氨酸血症已被许多研究证实为心脑血管疾病发病的独立危险因素<sup>[3]</sup>,其发病机制尚不十分明确,可能为如下原因:高同型半胱氨酸具有血管内皮细胞毒性,能产生大量的自由基和过氧化氢,损伤血管内皮细胞,改变凝血因子功能,增加血栓形成倾向,使小动脉血管易于栓塞<sup>[4]</sup>;促进血管平滑肌细胞增生参与粥样硬化形成;加速低密度脂蛋白的氧化,增加泡沫细胞的形成,并可激发血小板的黏附和聚集,导致动脉粥样硬化和栓塞;降低血管内皮细胞一氧化氮活性,使一氧化氮合成减少,引起血管痉挛、缺血缺氧,加速细胞变性坏死<sup>[5-7]</sup>;选择性抑制血栓调节素的表达,干扰内皮蛋白 C 调节,降低抗血栓形成因子 VI 和 VII 的活性,破坏体内凝血纤溶平衡,促进血栓形成<sup>[8-9]</sup>;通过以上致病机制可发现降低高同型半胱氨酸血症患者机体内高同型半胱

氨酸水平可以降低发生脑血管疾病的危险,更值得一提的是采用补充叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 可以有效地降低血浆高同型半胱氨酸水平,而且费用低廉。

本研究发现,病例组血浆高同型半胱氨酸水平明显高于对照组,高同型半胱氨酸在脑梗死患者中所占比例显著高于对照组,差异具有统计学意义(P<0.01),同时证明了高同型半胱氨酸血症是脑梗死发生的一种独立危险因素;在对病例组中 85 例高同型半胱氨酸血症(血浆高同型半胱氨酸水平大于 15 μmol/L)脑梗死患者的高同型半胱氨酸水平与叶酸及维生素 B<sub>12</sub> 的相关性回归分析,结果显示高同型半胱氨酸血症脑梗死患者中高同型半胱氨酸水平与叶酸及维生素 B<sub>12</sub> 水平呈负相关,在对脑梗死组中高同型半胱氨酸血症患者除常规治疗外附加叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 进行干预,结果表明,干预前较干预后高同型半胱氨酸水平明显降低(P<0.01),进一步验证了甲基化过程因缺乏叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 发生代谢障碍而导致高同型半胱氨酸血症<sup>[10-12]</sup>。因此,高同型半胱氨酸、叶酸及维生素 B<sub>12</sub> 三项指标联合检测能及时地发现因缺乏叶酸及维生素 B<sub>12</sub> 而导致的高同型半胱氨酸血症患者,补充叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 能预防及降低脑梗死的发生率。

### 参考文献

- [1] Sun Y, Chien K, Hsu H, et al. Use of serum homocysteine to predict stroke, coronary heart disease and death in ethnic Chinese-12-year prospective cohort study[J]. Circ J, 2009, 73(8): 1423-1430.
- [2] 中华神经学会, 中华神经外科学会. 脑血管疾病分类及诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1999, 29(6): 379-380.
- [3] 王杨, 王金和, 程佩兰. 同型半胱氨酸的致病机制及临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(2): 137-139.
- [4] 谭红梅, 赵驰, 吴伟康, 等. 同型半胱氨酸对血管内皮细胞增殖、贴壁和迁移的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24(2): 390-392.
- [5] 刘军须, 张敬各, 王树人, 等. 同型半胱氨酸对内皮细胞一氧化氮合成酶活力及基因表达的影响[J]. 华西药理学杂志, 2007, 22(5): 508-511.
- [6] 孙娟, 谭红梅, 程超, 等. 高同型半胱氨酸诱导血管内皮功能障碍促进微循环障碍和微血栓形成[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(12): 2236-2240.
- [7] 赵高阳, 石蕴琦, 伊桐凝, 等. 同型半胱氨酸对脐静脉内皮细胞凋亡及活性氧生成的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(8): 845-846.
- [8] Faraci fm, Lentz SR. Hyperhomocysteinemia, oxidative stress and cerebral vascular dysfunction[J]. Stroke, 2004, 35(12): 345-347.
- [9] Riba R, Nicobou A, Troxler M, et al. Altered platelet reactivity in peripheral vascular disease complicated with elevated plasma homocysteine levels[J]. Atherosclerosis, 2004, 175(1): 69-75.
- [10] Vasan RS, Beiser A, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction[J]. JAMA, 2003, 289(10): 1251-1257.
- [11] Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease[J]. Indian Heart J, 2000, 52(7 Suppl): 18-26.
- [12] Van-den-Bosch MA, Bloemenkamp DG, Mali WP, et al. Hyperhomocysteinemia and risk for peripheral arterial occlusive disease in young women[J]. J Vasc Surg, 2003, 38(4): 772-778.