

深圳地区营养性巨幼细胞性贫血 与同型半胱氨酸水平的相关性研究*

何涛君^{1a}, 赵洁^{1b}, 王余雪², 但巧云^{1a}, 姜鸿媛^{1a}, 莫凡^{1a}

(1. 广东医学院附属深圳市福田区人民医院 a. 检验科; b. 外科, 深圳 518033;

2. 广东医学院重点临床实验室, 广东东莞 523808)

摘要:目的 探讨血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平与营养性巨幼细胞性贫血(megaloblastic anemia, MA)之间的关系, 评价检测 Hcy 在 MA 诊断治疗、预后及监测等方面的应用。方法 检测实验组(192例营养性 MA 患者其中包括单纯叶酸缺乏贫血患者 69 例、单纯维生素 B12 缺乏贫血患者 60 例, 同时缺乏叶酸和单纯维生素 B12 缺乏贫血患者 63 例)、对照组(200 例来自深圳市福田区人民医院体检且体检结果正常的健康人)和治愈组(已治愈实验组的 192 例单纯营养性 MA 患者)叶酸、维生素 B12、Hcy 水平。结果 实验组与对照组做比较, 血清中的叶酸、维生素 B12、Hcy 水平比较差异均有统计学意义($t=3.56, 3.21, 2.78, P<0.01$); 对照组与治愈组做比较, 血清中的叶酸、维生素 B12、Hcy 水平比较差异无统计学意义($t=1.23, 0.98, 0.77, P>0.05$); 营养性 MA 患者不同缺乏物质各组间 Hcy 水平差异无统计学意义($t=1.42, P>0.05$)。结论 营养性 MA 患者血清中的 Hcy 水平高于健康人血清中的 Hcy 水平, 高水平 Hcy 与营养性 MA 存在相关性, 可通过监测血清中 Hcy 的水平变化指导营养性 MA 的治疗。

关键词:同型半胱氨酸水平; 营养性巨幼细胞性贫血; 叶酸; 维生素 B12

中图分类号:R556.2; R446.112 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2016)01-083-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.01.024

Correlation between Nutritional Megaloblastic Anemia and Homocysteine in Shenzhen

HE Tao-jun^{1a}, ZHAO Jie^{1b}, WANG Yu-xue², DAN Qiao-yun^{1a}, JIANG Hong-yuan^{1a}, MO Fan^{1a}

(1a. Department of Clinical Laboratory; 1b. Department of Surgery, the Affiliated Shenzhen Futian People's Hospital of the Medical College of Guangdong, Shenzhen 518033, China; 2. the Specializing in Clinical Laboratory of Medical College of Guangdong, Guangdong Dongguan 523808, China)

Abstract: **Objective** To discuss the correlation between nutritional megaloblastic anemia and homocysteine, in order that evaluate the application of homocysteine in some aspects that detection and treatment of megaloblastic anemia. **Methods** The study was divided into three groups, included case group (MA group, $n=192$, including megaloblastic anemia of vitamin B12 deficiency, $n=60$; megaloblastic anemia of folic acid deficiency, $n=69$; megaloblastic anemia of folic acid and vitamin B12 deficiency, $n=63$), matched group (heathy persons, $n=200$) and treated group (persons who recovered from megaloblastic anemia, $n=192$). **Results** The difference on homolevel in plasma between case group and matched group had statistical significance ($t=3.56, 3.21, 2.78, P<0.01$). The difference on homocysteine level in plasma between treated group and matched group had no statistical significance ($t=1.23, 0.98, 0.77, P>0.05$). The Hcy levels of folic acid deficiency vitamin B12 deficiency, vitamin B12 deficiency and folic acid and vitamin B12 deficiency had no statistical significance ($t=1.42, P>0.05$). **Conclusion** The homocysteine level of patients who had nutritional megaloblastic anemia higher than heathy persons. High level of homocysteine had correction between the nutritional megaloblastic anemia. The lack of some nutrition factors (eg: folic acid, vitamin B12) can lead to high homocysteine disease. Detecting the change of homocysteine level in plasma can guide the treatment of nutritional megaloblastic anemia.

Keywords: nutritional megaloblastic anemia; homocysteine; folic acid; vitamin B12

营养性巨幼细胞性贫血(megaloblastic anemia, MA)是由于脱氧核糖核酸(DNA)合成障碍所引起的一组大细胞性贫血, 主要是体内缺乏维生素 B12 或叶酸所致, 叶酸缺乏的病因可能为摄入不足、需要增加、药物的影响以及先天性缺乏 5,10-甲酰基四氢叶酸还原酶。而维生素 B12 缺乏可能是

由于摄入减少、内因子缺乏、胰腺外分泌不足等所导致吸收不良以及先天性转钴蛋白缺乏等^[1~3]。叶酸和维生素 B12 是同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)代谢过程中的重要辅酶, 维生素 B12、叶酸分别为 Hcy 变为蛋氨酸的代谢循环中一碳单位的传递体、蛋氨酸合成酶的辅酶, 因此营养因素

* 作者简介: 何涛君(1981—), 女, 硕士, 副主任检验技师, 主要从事生化及免疫检验工作, Tel: 15986686103, E-mail: hetaojun2005@126.com。

代谢辅助因子如叶酸、维生素 B12 缺乏,均可导致高 Hcy 血症^[4,5]。本文研究的主要为摄入不足、需要增加、无肠道以及其他疾病影响的营养性 MA,通过研究 MA 与血清中 Hcy 水平之间的关系,期待通过监测血清中 Hcy 的水平变化指导营养性 MA 的治疗。

1 材料和方法

1.1 研究对象 选择 2012 年 1 月~2015 年 6 月来我院就诊的营养性 MA 患者 192 例(其中包括单纯叶酸缺乏贫血患者 69 例、单纯维生素 B12 缺乏贫血患者 60 例,同时缺乏叶酸和单纯维生素 B12 缺乏贫血患者 63 例)为实验组,平均年龄 22.16 ± 11.45 岁;无其他疾病史或家族遗传病史。诊断严格依照营养性 MA 的临床诊断标准(包括实验室检查以及临床表现等);选择来我院体检且体检结果均正常的健康人血标本 200 例为对照组,平均年龄 25.16 ± 9.12 岁,无其他疾病史或家族遗传病史;上述实验组的 192 例营养性 MA 患者通过治疗愈后的血标本为治愈组,治愈标准为血象正常。

1.2 方法 采用化学发光微粒子技术检测实验组与对照组的 Hcy 水平,仪器为 BECKMAN 公司的 DXC800 全自动生化分析仪;采用化学发光免疫技术检测实验组与对照组的叶酸和维生素 B12 水平,仪器为 BECKMAN 公司的 DXI800 全自动化学发光免疫分析仪。试剂均为 BECKMAN 公司的检测试剂盒,严格按照试剂盒说明书要求操作。

表 2 实验组内不同物质缺乏组 Hcy 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 叶酸(nmol/L) | 维生素 B12(pmol/L) | Hcy(μ mol/L) |
|----------------------------|------------------|---------------------|-------------------|
| 叶酸缺乏组($n=69$) | 4.96 ± 1.25 | 329.57 ± 160.26 | 20.20 ± 6.07 |
| 维生素 B12 缺乏组($n=60$) | 13.52 ± 8.03 | 108.86 ± 11.02 | 27.84 ± 10.27 |
| 叶酸和维生素 B12 同时缺乏组($n=63$) | 4.27 ± 0.54 | 136.43 ± 11.03 | 27.97 ± 12.79 |

2.3 MA 患者血清 Hcy 水平与维生素 B12 水平、Hcy 水平与叶酸水平的相关性分析 MA 患者血清 Hcy 水平与维生素 B12 水平进行相关分析结果呈负相关($r = -0.62, P < 0.01$);MA 患者血清 Hcy 水平与叶酸水平进行相关分析结果呈负相关($r = -0.55, P < 0.01$)。

3 讨论 巨幼细胞贫血的发病原因主要是由于叶酸或(及)维生素 B12 缺乏。孕前或孕中缺乏维生素 B12 或者叶酸可能会患上一种名为巨幼红细胞性贫血的疾病。在我们的研究中发现,深圳地区巨幼细胞贫血的患者血清中叶酸、维生素 B12 缺乏组的 Hcy 水平比较差异有统计学意义($t = 3.56, 3.21, 2.78, P < 0.01$),营养性 MA 患者比较普通人的 Hcy 水平较高、叶酸和维生素 B12 水平较低。

1.3 统计学分析 采用 SPSS17.0 统计软件。统计资料数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料均数比较采用 t 检验,以 $P < 0.01$ 为差异有统计学显著性意义。

2 结果

2.1 各组叶酸、维生素 B12, Hcy 水平的比较 见表 1。实验组与对照组比较 Hcy, 叶酸、维生素 B12 水平差异有统计学意义($t = 3.56, 3.21, 2.78, P < 0.01$),对照组与治愈组做比较,血清中的 Hcy, 叶酸、维生素 B12 水平比较差异无统计学意义($t = 1.23, 0.98, 0.77, P > 0.05$)。

表 1 各组叶酸、维生素 B12, Hcy 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | 营养性 MA($n=192$) | | 对照组($n=200$) |
|-------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| | 实验组 | 治愈组 | |
| 叶酸(nmol/L) | 8.12 ± 6.37 | 16.92 ± 1.25 | 15.92 ± 1.45 |
| 维生素 B12(pmol/L) | 203.70 ± 122.82 | 500.97 ± 70.34 | 471.47 ± 61.53 |
| Hcy(μ mol/L) | 22.79 ± 8.50 | 10.44 ± 0.79 | 11.44 ± 0.85 |

2.2 实验组内不同物质缺乏组 Hcy 水平的比较 见表 2。实验组的 192 例营养性 MA 不同物质缺乏组之间 Hcy 水平差异无统计学意义($t = 1.42, P > 0.05$),叶酸和维生素 B12 同时缺乏性贫血组与单纯性叶酸缺乏组比较差异无统计学意义($t = 1.17, P > 0.05$);叶酸和维生素 B12 同时缺乏性贫血组与单纯性维生素 B12 缺乏性贫血组比较维生素 B12 水平差异无统计学意义($t = 1.56, P > 0.05$)。

因为患者摄入、吸收、利用叶酸和维生素 B12 障碍而导致的,而 Hcy 是甲硫氨酸的中间代谢产物,在体内通过叶酸和维生素 B12 的帮助和通过甲硫氨酸合酶和 N5 辅助-甲基四氢叶酸还原酶作用生成 Hcy^[6,7],正常情况下血清中 Hcy 水平是很低的,但如果叶酸、维生素 B12 缺乏、Hcy 积聚在血液,就会导致高 Hcy 血症,表明营养性 MA 贫血可以引发高 Hcy 血症。而对照组与治愈组做比较,血清中的叶酸、维生素 B12, Hcy 水平比较差异无统计学意义($t = 1.23, 0.98, 0.77, P > 0.05$),表明由营养性 MA 引起的高 Hcy 症可以通过合理补充叶酸和维生素 B12 能降低 Hcy 的水平,因此,通过监测血浆 Hcy,可以指导 MA 的治疗,并了解他们的预后。

通过比较实验组 192 例营养性 MA 中不同物质缺乏组,可知三组间 Hcy 水平差异无统计学意义($t=1.42, P>0.05$)。但通过各组 Hcy 水平均值,可知叶酸和维生素 B12 同时缺乏性贫血患者 Hcy 平均水平最高,单纯性维生素 B12 缺乏较单纯性叶酸缺乏性贫血患者 Hcy 水平高,因为维生素 B12 与体内四氢叶酸的循环使用有关,而后者作为一碳基团载体生成的 N5, N10-甲基四氢叶酸为 dUMP 转化为 dTMP 提供亚基^[8,9],当维生素 B12 缺乏时四氢叶酸生成发生障碍,导致维生素 B12 缺乏患者 Hcy 水平高,并且当维生素 B12 严重缺乏时,叶酸的利用将受到影响,还可导致周围神经炎的发生。三种物质中叶酸和维生素 B12 浓度水平存在较大差异,表明不同物质缺乏营养性 MA 患者间 Hcy 水平差异有待进一步研究。因此,临床上营养性 MA 患者因根据检测结果有目的、有针对性补充叶酸和维生素 B12。有研究提示,至少每天补充 0.5 mg 的叶酸同时合用相同剂量的维生素 B12 可成比例地降低约 1/4 至 1/3 的 Hcy 浓度,缺乏维生素 B12 尤其是内因子缺乏或消化吸收不良的患者,在补充叶酸的基础上每天加用 1 mg 的维生素 B12,也可望理论上避免叶酸由于无抗因子的作用而引起的神经病变的危险性^[10]。

通过对深圳地区营养性 MA 患者血清 Hcy 水平与维生素 B12,叶酸水平相关性分析,结果呈负相关。合理补充维生素 B12,叶酸水平可以有效减低 Hcy 的水平,缓解营养性 MA 症状^[11]。因此,本试验研究表明,对于 MA 患者,除了通过常规监测叶酸、维生素 B12, Hcy 也是 MA 的重要指标。临床考虑 MA 时,建议在检测血清叶酸及维生素 B12 的同时检测 Hcy,以期尽早诊断并及时治疗。

参考文献:

[1] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:566-574.
Lu ZY, Zhong NS. Internal medicine[M]. 7th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 566-574.

[2] 许文荣,王建中. 临床血液学检验[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2012:167-169.
Xu WR, Wang JZ. Clinical hematology test[M]. 5th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012:167-169.

[3] 周建中. 巨幼细胞贫血患者血清叶酸及维生素 B12 浓度[J]. 广东医学,2010,31(17):2287-2289.
Zhou JZ. Gigantic young cell anaemia patients serum folate and vitamin B12 concentration[J]. Guangdong Medicine Journal, 2010, 31(17): 2287-2289.

[4] 杨建和,肖 溶,晁红颖,等. 巨幼细胞贫血 95 例临床及疗效分析[J]. 南通大学学报(医学版),2011,31

(3):206-208.

Yang JH, Xiao R, Chao HY. Gigantic young cell anaemia, 95 cases of clinical and curative effect analysis [J]. Journal of Nantong University (Medical Sciences), 2011, 31(3): 206-208.

- [5] Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration, Author Information, Article Notes, et al. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials [J]. BMJ, 1998, 316 (7135): 894-898.
- [6] 张 英,黄玲惠,马春艺,等. 妊娠晚期孕妇 FA, HCY 水平对胎儿生长发育的影响[J]. 中国热带医学, 2006, 6(6): 1089-1090.
Zhang Y, Huang LH, Ma CY. The impact of folic acid and homocysteine level in the plasma of pregnant at late gestational period on the development of fetus [J]. China Tropical Medicine, 2006, 6(6): 1089-1090.
- [7] 李致远,姜瑞霞. 血浆同型半胱氨酸、叶酸及维生素 B12 联合检测在治疗脑梗死患者中的临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(15): 1898-1899.
Li ZY, Jiang RX. Plasma homocysteine, folic acid and vitamin B12 joint detection in clinical application in the treatment of cerebral infarction patients [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2012, 33 (15): 1898-1899.
- [8] 陈江平,刘秀娟. 2 型糖尿病肾病与血 Hcy 相关性及其叶酸干预效果[J]. 中国热带医学, 2012, 12(2): 210-212.
Chen JP, Liu XJ. Relationship between homocysteine and diabetic nephropathy and the effect of folic acid on them [J]. China Tropical Medicine, 2012, 12(2): 210-212.
- [9] 宰 宇,高 露,谭 森,等. 中国人群维生素 B12、叶酸与巨幼细胞性贫血相关性 Meta 分析[J]. 中南医学科学杂志, 2015, 43(2): 125-131.
Zai Y, Gao L, Tan M, et al. The correlation between vitamin B12, folic acid and megaloblastic anemia in the Chinese population: a meta-analysis [J]. Medical Science Journal of Central South China, 2015, 43(2): 125-131.
- [10] 任从棉,常娟玲,李志军. 血清叶酸和维生素 B12 检测在巨幼细胞性贫血诊疗中的作用[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(5): 149-151.
Ren CM, Chang JL, Li ZJ. Detection of serum folate and vitamin B12 in the role of gigantic young cell anemia diagnosis and treatment [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(5): 149-151.
- [11] 王伟伟,张 夏,黄传荣,等. 血清 LDH, TBIL, IBIL 和 Hcy 水平检测在 MA 和 MDS 临床鉴别诊断中的作用研究[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(1): 111-114.
Wang WW, Zhang X, Huang CR, et al. Research on detecting serum LDH, TBIL, IBIL and Hcy levels in clinical differential diagnosis of MA and MDS [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30 (1): 111-114.

收稿日期:2015-08-10

修回日期:2015-08-28