

缺血性脑血管病患者血清同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B12 水平与头颈部血管狭窄的相关性研究*

左 林¹, 赵 佳², 姜小建², 李燕燕¹, 崔光彬¹

(1. 第四军医大学唐都医院放射科, 西安 710038;

2. 西安市中心医院检验科, 西安 710003)

摘要:目的 探讨缺血性脑血管病患者血清同型半胱氨酸(Homocysteine, HCY)、叶酸、维生素 B12 水平与头颈部血管狭窄的相关性。方法 将2016年4月~10月入住第四军医大学唐都医院的缺血性脑血管病患者225例纳入研究,检测患者血清 HCY、叶酸及维生素 B12 水平。应用 CT 血管成像(CT angiography, CTA)技术,对患者行头颈部 CTA 扫描,根据血管有无狭窄,分为血管无狭窄组和血管有狭窄组,按血管狭窄程度,分为血管无狭窄组、轻中度狭窄组和重度狭窄组。结果 头颈部血管有狭窄组 HCY 水平显著高于血管无狭窄组,叶酸及维生素 B12 水平显著低于血管无狭窄组,差异具有统计学意义($t=9.656, 7.140$ 和 8.350 , 均 $P<0.01$)。轻中度狭窄组及重度狭窄组 HCY 水平显著高于无狭窄组,重度狭窄组 HCY 水平显著高于轻中度狭窄组,差异具有统计学意义($t=6.108, 9.401$ 和 5.273 , 均 $P<0.01$)。轻中度狭窄组及重度狭窄组叶酸水平显著低于无狭窄组,差异具有统计学意义($t=5.574, 5.988$, 均 $P<0.01$)。轻中度狭窄组及重度狭窄组维生素 B12 水平显著低于无狭窄组,差异具有统计学意义($t=4.548$ 和 7.816 , 均 $P<0.01$)。头颈部血管狭窄程度与血清 HCY 水平呈正相关($r=0.331, P<0.01$),头颈部血管狭窄程度与维生素 B12 水平呈负相关($r=-0.279, P<0.05$)。结论 HCY、叶酸和维生素 B12 水平与头颈部血管狭窄程度具有密切的相关性。对缺血性脑血管病患者行 HCY、叶酸和维生素 B12 检测及头颈部 CTA 检查具有重要的临床价值。

关键词:同型半胱氨酸;叶酸;维生素 B12;头颈部血管;CT 血管成像

中图分类号:R743;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2017)02-023-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2017.02.006

Correlation Study between Serum Homocysteine, Folate, Vitamin B12 Levels and Head and Neck Vascular Stenosis in Patients with Ischemic CerebroVascular Disease

ZUO Lin¹, ZHAO Jia², JIANG Xiao-jian², LI Yan-yan¹, CUI Guang-bin¹ (1. Department of Radiology, Tangdu Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between HCY (Homocysteine), folate, vitamin B12 and head and neck vascular stenosis in patients with ischemic cerebrovascular disease. **Methods** 225 patients with ischemic cerebrovascular disease in Tangdu Hospital of the Fourth Military Medical University were enrolled in the study from April 2016 to October 2016. The serum levels of HCY, folate and vitamin B12 were detected. CT angiography (CTA) was used for patients with head and neck vascular scanning. According to whether the presence of vascular stenosis, patients were classified as no vessel stenosis group and vascular stenosis group. According to the degree of stenosis, patients were classified as no vascular stenosis group, mild moderate stenosis group and severe stenosis group. **Results** The HCY levels in the vascular stenosis group were significantly higher than no vessel stenosis group, while the levels of folate and vitamin B12 were significantly lower than no vessel stenosis group, the differences were statistically significant ($t=9.656, 7.140$ and 8.350 , all $P<0.01$). The HCY levels in mild moderate stenosis group and severe stenosis group were significantly higher than no vessel stenosis group, and the HCY levels in severe stenosis group were significantly higher than mild moderate stenosis group, the differences were statistically significant ($t=6.108, 9.401$ and 5.273 , all $P<0.01$). The folate levels in mild moderate stenosis group and severe stenosis group were significantly lower than no stenosis group, the differences were statistically significant ($t=5.574$ and 5.988 , all $P<0.01$). The vitamin B12 levels in mild moderate stenosis group and severe stenosis group were significantly lower than no stenosis group, the differences were statistically significant ($t=4.548$ and 7.816 , all $P<0.01$). The degree of head and neck vascular stenosis and serum levels of HCY were positively correlated ($r=0.331, P<0.01$).

* 作者简介:左 林(1984—),男,硕士,主治医师,现从事心脑血管影像诊断与研究, E-mail: zuolinzi@foxmail.com。

通讯作者:崔光彬,男,主任医师,教授,博士生导师, E-mail: cgbtd@126.com。

The degree of head and neck vascular stenosis and levels of vitamin B12 were negatively correlated ($r = -0.279$, $P < 0.05$).

Conclusion The levels of HCY, folate and vitamin B12 were closely related to the degree of head and neck vascular stenosis. HCY, folate, vitamin B12 and head and neck CTA play important roles in patients with ischemic cerebrovascular disease clinically.

Keywords: homocysteine; folate; vitamin B12; head and neck vascular; CTA

研究显示,高同型半胱氨酸血症是动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的独立危险因素^[1],而 AS 是导致头颈部动脉狭窄的重要原因。同型半胱氨酸(HCY)水平可能与动脉血管狭窄的发生有密切关系,同时,叶酸、维生素 B12 浓度降低也与 AS 及血管狭窄相关。本文主要探讨缺血性脑血管病患者 HCY,叶酸、维生素 B12 与头颈部血管狭窄的相关性,以期临床预防及治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 4 月~10 月期间在第四军医大学唐都医院住院诊治的缺血性脑血管病患者 225 例,即脑梗死 180 例,短暂性脑缺血发作 45 例,其中男性 128 例,女性 97 例,年龄 51~79 岁。纳入标准:①缺血性脑血管病患者诊断均符合全国第四届脑血管病学术会议修订的诊断标准,并经头颅 CT 及 MRI 检查证实;②发病后 7 天内入住我院神经内科;③发病前无脑血管狭窄病史;排除标准:①2 周内服用过叶酸或 B 族维生素药物;②患有糖尿病、心脏病、甲状腺病、恶性肿瘤、肝肾功能不全;③近期使用免疫抑制剂、雌激素、避孕药、抗凝剂、炎症抑制剂、抗癫痫药(如苯妥英钠、卡马西平)、左旋多巴、茶碱等影响实验准确性药物的患者。

1.2 试剂和仪器 HCY 水平测定应用北京九强生物技术股份有限公司生产的 HCY 测定试剂盒,检测应用日立 7600 全自动生化分析仪。叶酸、维生素 B12 水平测定采用贝克曼公司化学发光分析仪及公司提供的配套试剂盒。采用德国 Siemens 公司生产的双源炫速 64 层 CT 机进行扫描及图像处理。

1.3 检测方法

1.3.1 HCY 测定:采集所有研究对象早晨空腹肘静脉血 2~3 ml,0.5 h 内送检。采用 HCY 试剂盒及全自动生化分析仪,严格按试剂盒说明书操作,随批质控,由同一组专业检验师操作检测 HCY 水平。

1.3.2 维生素 B12 及叶酸测定:采集所有研究对象肘静脉血 2~3 ml,采用贝克曼公司化学发光分析仪及配套试剂盒当日测定。

1.3.3 头颈部血管检查:采用德国 Siemens 公司生产的双源炫速 64 层 CT 机进行扫描和图像分析,所得到的颅内 CTA 血管造影结果需经过 2 名

有丰富经验的专业影像诊断医师进行独立分析。根据北美症状性颈动脉内膜切除术试验(NASCET)方法对血管进行狭窄程度分析。本研究中我们进行以下分组:根据血管有无狭窄分为血管无狭窄组和血管有狭窄组。根据血管狭窄程度,分为血管无狭窄组、轻中度狭窄组(包括血管狭窄程度 $<50\%$ 的轻度狭窄和在 $50\% \sim 70\%$ 之间的中度狭窄)和重度狭窄组(血管狭窄程度 $>70\%$ 及血管闭塞)。当有多支颅内血管同时狭窄时,以最重者计算血管狭窄的程度。

1.4 统计学分析 应用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,所有数据均采用均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)的形式表示。计量资料两组数据间的比较采用独立样本的 t 检验,血管狭窄程度与 HCY,叶酸、维生素 B12 水平的相关性分析采用 Spearman 相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 头颈部血管有无血管狭窄组间 HCY,叶酸、维生素 B12 水平比较 见表 1。头颈部血管有狭窄组 HCY 水平($23.73 \pm 9.84 \mu\text{mol/L}$)显著高于血管无狭窄组($13.91 \pm 5.41 \mu\text{mol/L}$),叶酸及维生素 B12 水平显著低于血管无狭窄组($7.67 \pm 2.68 \text{ ng/ml}$ vs $11.04 \pm 3.71 \text{ ng/ml}$; $239.71 \pm 98.56 \text{ pg/ml}$ vs $368.38 \pm 116.19 \text{ pg/ml}$),差异均具有统计学意义($t = 9.656, 7.140, 8.350$, 均 $P < 0.01$)。

2.2 不同程度狭窄组间血清 HCY,叶酸、维生素 B12 水平比较 见表 1。

表 1 不同程度狭窄组间 HCY,叶酸、维生素 B12 水平比较

项 目	无狭窄组 ($n=79$)	轻中度狭窄组 ($n=86$)	重度狭窄组 ($n=60$)
HCY($\mu\text{mol/L}$)	13.91 ± 5.41	19.67 ± 6.57	27.56 ± 10.21
叶酸(ng/ml)	11.04 ± 3.71	8.37 ± 2.19	7.13 ± 3.89
维生素 B12(pg/ml)	368.38 ± 116.19	287.24 ± 112.57	203.48 ± 123.17

轻中度狭窄组及重度狭窄组 HCY 水平显著高于无狭窄组,重度狭窄组 HCY 水平显著高于轻中度狭窄组,差异具有统计学意义($t = 6.108, 9.401, 5.273$, 均 $P < 0.01$),轻中度狭窄组及重度狭窄组叶酸水平显著低于无狭窄组,差异具有统计学意义($t = 5.574, 5.988$, 均 $P < 0.01$),轻中度狭

窄组及重度狭窄组维生素 B12 水平显著低于无狭窄组,差异具有统计学意义($t=4.548, 7.816$, 均 $P<0.01$)。2.3 头颈部血管狭窄程度与 HCY、叶酸、维生素 B12 水平的相关性 头颈部血管狭窄程度与血清 HCY 水平呈正相关($r=0.331, P<0.01$),头颈部血管狭窄程度与维生素 B12 水平呈负相关($r=-0.279, P<0.05$),随着头颈部血管狭窄程度加重,叶酸水平呈下降趋势,但差异无统计学意义($r=-0.072, P>0.05$)。

3 讨论 AS引起的动脉狭窄是心脑血管疾病的重要危险因素,在我国,约 1/3 脑梗死患者有颅内、外动脉狭窄^[2]。缺血性脑血管病的发生与高 HCY 血症具有密切的相关性^[3,4],而且越来越多的研究证实高 HCY 血症不仅是脑梗死发病的独立致病因素,也可以用来评估脑梗死患者的病情严重程度及预后^[5,6]。我们之前的研究结果也证实了 HCY 升高是冠心病的危险因素,并且可以通过抑制超氧化物歧化酶的活性而削弱机体抗氧化的能力,造成血管内皮细胞过氧化损伤^[7]。最近的研究表明,高 HCY 是 AS 的独立危险因素,且 HCY 水平与血管危险程度呈正相关^[8,9]。本研究结果显示:头颈部血管有狭窄组 HCY 水平显著高于血管无狭窄组,并且头颈部血管狭窄程度与 HCY 水平呈正相关,提示 HCY 增高与脑血管疾病存在密切关系,并且 HCY 水平升高可以引发血管狭窄,从而发生缺血性脑血管病,与以往的报道一致。

HCY 是一种含硫氨基酸,是蛋氨酸循环的重要中间产物,其代谢过程依赖于维生素 B12 及叶酸,当维生素 B12 及叶酸含量不足时 HCY 无法再次合成蛋氨酸,直接造成血液中 HCY 大量蓄积而引起高 HCY 血症。有研究表明,通过补充叶酸及 B 族维生素可有效降低 HCY 水平^[10]。本研究结果显示:头颈部血管有狭窄组叶酸及维生素 B12 水平显著低于无血管狭窄组,头颈部血管狭窄程度与维生素 B12 水平呈负相关,说明叶酸和维生素 B12 与头颈部血管狭窄的发生具有相关性,而且可以在一定程度阻止血管狭窄的发生。随着血清 HCY 水平升高,叶酸、维生素 B12 水平呈下降趋势,尤其维生素 B12 下降明显,提示对高 HCY 血症患者给予 B 族维生素干预治疗可降低 HCY 水平,但是否可以缓解头颈部血管狭窄的病情进展,有待进一步研究。

多层螺旋 CT 血管造影(MS-CTA)具有较高的密度分辨率和空间分辨率,可准确测定颈动脉狭窄程度,利用多平面重建(MPR)、最大密度投影(MIP)和容积再现(VR)三种图像后处理技术,可从不同层面测量头颈部动脉的狭窄程度,其检测结

果与金标准数字剪影血管造影(DSA)有较高的相关性,对于重度狭窄及闭塞,其敏感度及特异度极高^[11]。目前在头颈部血管狭窄与 HCY 关系方面的研究以超声作为影像学检测手段居多,但对于颈内动脉颅内段及颅内血管的显示和病变观察,CTA 与超声相比具有明显的优势。本研究采用头颈部 CTA 评估患者血管狭窄程度,能够更加准确、全面、客观地评估血管狭窄情况。

参考文献:

- [1] Lawrence de Koning AB, Werstuck GH, Zhou J, et al. Hyperhomocysteinemia and its role in the development of atherosclerosis [J]. Clin Biochem, 2003, 36 (6):431-441.
- [2] Wong KS, Huang YN, Gao S, et al. Intracranial stenosis in Chinese patients with acute stroke [J]. Neurology, 1998, 50(3):812-813.
- [3] 张 瑞. 脑梗死患者血清同型半胱氨酸、血浆叶酸和维生素 B12 水平的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(5):118-120.
Zhang R. Correlation study on homocysteine, plasma folate and vitamin B12 levels in serum of cerebral infarction patients [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(5):118-120.
- [4] Fu HJ, Zhao LB, Xue JJ, et al. Elevated serum homocysteine (Hcy) levels may contribute to the pathogenesis of cerebral infarction [J]. J Mol Neurosci, 2015, 56(3):553-561.
- [5] Petras M, Tatarkova Z, Kovalska M, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the neuronal system disorders [J]. J Physiol Pharmacol, 2014, 65(1):15-23.
- [6] 国钰梅, 马 龙, 潘国涛, 等. 急性缺血性脑卒中患者同型半胱氨酸水平与出院结局的关联研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(5):23-26, 29.
Guo YM, Ma L, Pan GT, et al. Relationship between homocysteine levels in patients with acute ischemic stroke and discharged outcome [J]. J Mod Lab Med, 2016, 31(5):23-26, 29.
- [7] 赵 佳, 左 林, 姚创利, 等. 冠心病患者血清同型半胱氨酸水平与氧化应激的关系研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(5):27-29.
Zhao J, Zuo L, Yao CL, et al. Study on the relationship between serum homocysteine levels and oxidative stress in patients with coronary heart disease [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31 (5):27-29.

(下转 29 页)

报道接近^[9,10]。另将该检测系统应用于不同样品的 CDK14 基因相对表达量分析和干扰片段干扰效果评估时,该体系也显示了良好的检测效能。

综上所述,该研究成功建立了 CDK14 基因相对定量检测系统,其具有特异性高、重复性好、线性检测范围较宽等优点,可应用于样品间的 CDK14 基因表达差异分析、CDK14 基因干扰效果评估等方面,具有良好的实用价值。

参考文献:

- [1] 朱 军,岳文涛.肿瘤相关基因 PFTK1[J]. 国际肿瘤学杂志,2013,40(2):100-102.
Zhu J, Yue WT. Tumor associated gene PFTK1[J]. Journal of International Oncology, 2013, 40(2): 100-102.
- [2] Zhang W, Liu R, Tang C, et al. PFTK1 regulates cell proliferation, migration and invasion in epithelial ovarian cancer[J]. Int J Biol Macromol, 2016(85): 405-416.
- [3] Yang L, Zhu J, Huang H, et al. PFTK1 promotes gastric cancer progression by regulating proliferation, migration and invasion[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0140451.
- [4] Gu X, Wang Y, Wang H, et al. Upregulated PFTK1 promotes tumor cell proliferation, migration, and invasion in breast cancer[J]. Med Oncol, 2015, 32(7): 1-13.
- [5] 何维娜, 吕东月, 刘和录, 等. 乙型肝炎病毒 SYBR Green I 实时荧光定量 PCR 方法的建立及临床应用[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(3): 98-101.
He WN, Lü DY, Liu HL, et al. Establishment and application of SYBR green I real-time PCR assay for rapid detection of hepatitis B virus DNA[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(3): 98-101.
- [6] Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the $2^{-\Delta\Delta C_t}$ Method[J]. Methods, 2001, 25(4): 402-408.
- [7] 王 倩, 罗 凯. 一种 EGFR 基因突变检测方法的建立及初步应用[J]. 重庆医学, 2014, 43(11): 1351-1353, 1356.
Wang Q, Luo K. Establishment of a method for detecting EGFR gene mutations and its preliminary application[J]. Chongqing Medicine, 2014, 43(11): 1351-1353, 1356.
- [8] 党万太, 周京国, 谢文光. 基因转录剪接体: 潜在的病变位点[J/OL]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(23): 10846-10849.
Dang WT, Zhou JG, Xie WG. Gene transcript variant: potential lesion site[J/OL]. Chinese Journal of Clinicians(Electronic Edition), 2013, 7(23): 10846-10849.
- [9] 舒剑波, 张 瑞, 董 茵, 等. 大鼠 bFGF 基因荧光定量 PCR 检测方法的建立[J]. 中国骨质疏松杂志, 2008, 14(1): 1-4.
Shu JB, Zhang R, Dong Y, et al. Establishment of the method for detecting rat bFGF mRNA with fluorescence quantitative polymerase chain reaction[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2008, 14(1): 1-4.
- [10] 李明珠, 麦康森, 何 良, 等. 实时荧光定量 PCR 检测皱纹盘鲍 $\Delta 5$ 脂肪酸去饱和酶基因表达方法的建立及应用[J]. 水生生物学报, 2014, 38(2): 328-334.
Li MZ, Mai KS, He G, et al. Establishment and application of Real-Time quantitative PCR reaction system for study in gene expression of $\Delta 5$ fatty acyl desaturase in abalone (*Haliotis discus hannai* Ino) [J]. Acta Hydrobiologica Sinica, 2014, 38(2): 328-334.

收稿日期: 2016-04-03

修回日期: 2016-09-07

(上接 25 页)

- [8] Hu H, Wang C, Jin Y, et al. Alpha-lipoic acid defends homocysteine-induced endoplasmic reticulum and oxidative stress in HAECs[J]. Biomed Pharmacother, 2016(80): 63-72.
- [9] Xiao Y, Su X, Huang W, et al. Role of S-adenosylhomocysteine in cardiovascular disease and its potential epigenetic mechanism[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2015(67): 158-166.
- [10] Huo Y, Qin X, Wang J, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: new insight from a meta-analysis[J]. Int J Clin Pract, 2012, 66(6): 544-551.
- [11] 林丽红, 段 凯, 胡 毅, 等. 64 层螺旋 CT 头颈 CT-A 联合脑 CTP 对诊断急性缺血性脑血管病的临床应用价值[J]. 河北医学, 2014, 20(9): 1485-1488.
Lin LH, Duan K, Hu Y, et al. The diagnosis value of 64 layers spiral CT of head and neck CTA joint brain CTP for acute ischemic cerebrovascular disease [J]. Hebei Medicine, 2014, 20(9): 1485-1488.

收稿日期: 2016-12-09

修回日期: 2017-01-13