

血清维生素 B12 及同型半胱氨酸检测 在脊髓亚急性联合变性中的诊断价值*

张 欣, 刘西玲, 刘 玥 (陕西省人民医院神经内三科, 西安 710068)

摘要:目的 探讨血清维生素 B12、同型半胱氨酸(Hcy)在脊髓亚急性联合变性(subacute combined degeneration of the spinal cord, SCD)中的诊断价值。方法 选择2014年4月~2016年7月期间陕西省人民医院收治住院的29例SCD患者及同期住院的非脊髓病变患者74例,采用化学发光免疫法及酶联免疫化学发光法检测所有研究对象的血清维生素 B12 及 Hcy 浓度,采用卡方检验比较两组间的浓度,并比较两种检验方法的灵敏度、特异度及诊断符合率等指标。结果 SCD 组及对照组的血清 Hcy 和维生素 B12 浓度四分位数分别为 49.41 $\mu\text{mol/L}$ vs 12.36 $\mu\text{mol/L}$, 44.35 pg/ml vs 166.75 pg/ml, 差异具有统计学意义($U=343.50, 800.00, P<0.05$);血清维生素 B12 与 Hcy 呈线性负相关关系($r=-0.248, P=0.012$);血清维生素 B12 及 Hcy 检测的灵敏度分别为 55.2% vs 89.7%, 差异具有统计学意义($\chi^2=8.631, P=0.003$),且前者的诊断符合率高于后者(69.9% vs 64.1%), 差异具有统计学意义($\chi^2=4.175, P=0.041$)。结论 在 SCD 的诊断中,血清 Hcy 及维生素 B12 的检测在 SCD 中具有一定诊断价值,且血 Hcy 水平可作为诊断 SCD 的一个更为敏感的指标,有利于提高对 SCD 的早期诊断。

关键词:脊髓亚急性联合变性;血清维生素 B12;血清同型半胱氨酸

中图分类号:R744.6;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2017)04-043-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2017.04.012

Diagnostic Value of Detecting Plasma Vitamin B12 and Homocysteine Subacute Combined Degeneration of the Spinal Cord

ZHANG Xin, LIU Xi-ling, LIU Yue (the Third Department
of Neurology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: **Objective** To discuss the diagnostic value of detecting plasma vitamin B12 and Homocysteine (Hcy) in subacute combined degeneration of the spinal cord (SCD). **Methods** Parents of SCD ($n=29$) and subjects ($n=74$) without spinal cord diseases were enrolled from the clinic of Shaanxi Provincial People's Hospital from April 2014 to July 2016. The plasma vitamin B12 and Hcy concentrations were detected using Chemiluminescence Immunoassay (CLIA) and enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) respectively, and compared using chi-square between the SCD and control groups. Sensitivity rate, specific rate, and diagnose accordance rate were evaluated. **Results** The plasma homocysteine and vitamin B12 concentrations in SCD and control groups were 49.41 $\mu\text{mol/L}$ vs 12.36 $\mu\text{mol/L}$, 44.35 pg/ml vs 166.75 pg/ml, with significant differences ($U=343.50, 800.00, P<0.05$). Negative correlation existed between the concentrations of vitamin B12 and Hcy ($r=-0.248, P=0.012$). The sensitivity rates of vitamin B12 and Hcy detections were 55.2% vs 89.7%, which had significant differences ($\chi^2=8.631, P=0.003$), and the diagnose accordance rate (69.9% vs 64.1%) of the former was higher ($\chi^2=4.175, P=0.041$). **Conclusion** The plasma Hcy and vitamin B12 concentration detections had definite diagnostic value in SCD, and Hcy had higher sensitive rate, which can improve the diagnostic rate of SCD in the early stage.

Keywords: subacute combined degeneration of the spinal cord; vitamin B12; homocysteine

脊髓亚急性联合变性(subacute combined degeneration of the spinal cord, SCD)是一种维生素 B12 缺乏导致的神经系统变性疾病,目前认为血清维生素 B12 水平降低是诊断 SCD 的较有力依据,但研究显示血清维生素 B12 缺乏是相对较晚、不灵敏、不确定的实验室指标^[1,2],而有研究报道血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平增加是维

生素 B12 缺乏的早期标志,故推测血清 Hcy 可作为一种诊断 SCD 的更敏感的实验室指标。但目前缺乏对两者在 SCD 诊断中的价值比较的研究。本研究通过对 SCD 患者与对照组的临床资料、血清维生素 B12、Hcy 水平的比较,并评价血清维生素 B12、Hcy 检测的灵敏度、特异度及诊断符合率,探讨两者在 SCD 中的诊断价值,旨在提高对 SCD 患

* 基金项目:陕西省自然科学基金研究计划项目(S2016YFJM1489)。

作者简介:张 欣(1984—),女,在读博士,主治医师,研究方向:神经病学变性疾病, E-mail: smily23@126.com。

通讯作者:刘西玲,女,主管护师, E-mail: liuxiling0220@163.com。

者早期诊断的准确率。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2014年4月~2016年7月在陕西省人民医院住院并确诊为SCD的患者29例,男性23例,女性6例,年龄36~79(58.83±11.52)岁。纳入标准:①隐匿性起病,逐渐进展,临床症状、体征表现为脊髓后索、侧索及周围神经受损;②血清检测维生素B12含量偏低,或用维生素B12治疗的临床症状有所改善;③影像学检查、腰穿及肌电图检查可排除其他脊髓病或周围神经病变。排除标准:严重肝肾功能不全、严重急性感染患者。

选择同期住院的非脊髓病变,并排除严重肝肾功能不全、严重急性感染者,且至少近1个月未补充过叶酸、维生素B6及B12的患者74例作为对照组,男性53例,女性21例,年龄38~80(61.86±9.51)岁。

两组间年龄、性别比例差异无统计学意义($P>0.05$)。并发慢性萎缩性胃炎的SCD组患者为12例(41.4%),对照组为29例(39.2%),两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。并发巨幼细胞性贫血的SCD组为17例(58.6%),高于对照组的8例(10.8%),差异具有统计学意义($P=0.000$)。

1.2 试剂和仪器 选用Access维生素B12试剂盒,仪器为Access2免疫分析系统,操作严格按照说明书进行。血清维生素B12正常参考值:180~914 pg/ml;血清Hcy检测采用罗氏电化学发光免疫分析仪和其配套试剂盒,操作严格按照说明书进行,正常参考值:0~15 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.3 方法 入院24 h内各抽取空腹血2 ml分别行血清维生素B12及血清Hcy测定。用化学发光免疫法检测维生素B12,用酶联免疫化学发光法检测血清Hcy。操作严格按照说明书进行。

1.4 统计学分析 采用SPSS 21.0统计软件对所有数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料用百分率(%)表示,采用 χ^2 检验;不符合正态分布的计量资料用四分位数表示,采用秩和Mann-Whitney U-test检验;血清维生素B12及Hcy的相关性采用直线相关分析;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间血清维生素B12、Hcy检测结果分析

血清维生素B12及Hcy浓度在两组中均呈非正态分布,故采用四分位数描述。SCD组中的血清维生素B12水平为44.35 pg/ml,低于对照组的166.75 pg/ml,差异具有统计学意义($U=800.00$,

$P=0.045$);而SCD组的血清Hcy水平为49.41 $\mu\text{mol/L}$,高于对照组的12.36 $\mu\text{mol/L}$,差异具有统计学意义($U=343.50$, $P=0.000$)。

2.2 血清维生素B12及Hcy的直线相关性分析

见图1。对所有患者的血清维生素B12及Hcy的水平进行直线相关分析,结果提示两者呈线性负相关($r=-0.248$, $P=0.012$)。

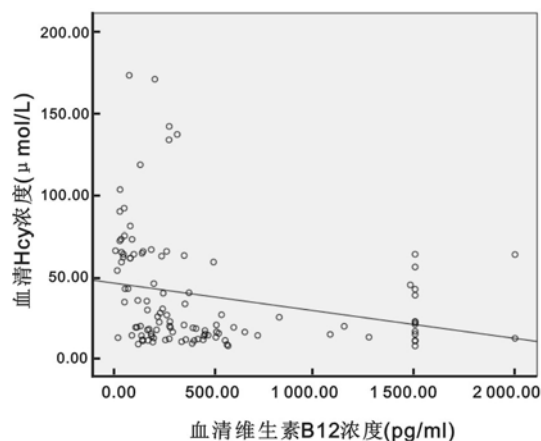


图1 血清维生素B12与Hcy水平的直线相关关系

2.3 血清维生素B12、Hcy检测的灵敏度、特异度及诊断符合率的比较 在SCD的诊断中,血清Hcy检测的灵敏度为89.7%,高于血清维生素B12检测的灵敏度(55.2%),差异具有统计学意义($\chi^2=8.631$, $P=0.003$);血清Hcy的诊断符合率高于血清维生素B12的诊断符合率(69.9% vs 64.1%),差异有统计学意义($\chi^2=4.175$, $P=0.041$),特异度(62.2% vs 67.6%),差异均无统计学意义($\chi^2=0.491$, $P=0.474$)。

3 讨论 SCD首先由Russell提出,是由维生素B12缺乏引起的神经系统变性疾病,主要累及脊髓后索、侧索及周围神经,亦可累及大脑白质。临床表现主要以脊髓后、侧索受损症状为主,表现为痉挛性瘫痪、感觉性共济失调及周围神经病变。严重者可累及大脑白质、视神经、脊髓前索^[3,4],甚至脑干及小脑。SCD是神经系统疾病中为数不多的临床可治愈疾病,治愈的关键是早期诊断、及时治疗,否则将导致神经系统不可逆损害而致残。

SCD的发病机制目前尚不明确。维生素B12缺乏被认为是SCD的主要病因。但目前为止,维生素B12导致SCD发病的机制仍不清,维生素B12是神经细胞内核酸和蛋白合成过程中的辅酶,促进卵磷脂的合成,卵磷脂是髓鞘构成的主要成分,推测维生素B12可能参与了神经髓鞘的合成^[5]。具体过程如下:维生素B12作为辅酶参与了体内两个重要甲基化酶促反应。①维生素B12

使 Hcy 甲基化转化成蛋氨酸和四氢叶酸。蛋氨酸合成障碍导致髓鞘脂质甲基化障碍,引起神经髓鞘损害,同时使 Hcy 升高^[6]。②维生素 B12 促使甲基丙二酰辅酶 A 转变成琥珀酸辅酶 A,此反应障碍导致甲基丙二酸(methyl malonic acid, MMA)水平升高,后者导致髓鞘脂质的甲基化障碍,引起脱髓鞘及轴索变性^[5]。因此,维生素 B12 缺乏可引起体内重要的甲基化反应障碍,导致神经髓鞘损害以及血清中 Hcy 及 MMA 聚集。本研究发现 SCD 组的血清维生素 B12 水平低于对照组,而 Hcy 的浓度高于对照组;且血清维生素 B12 与 Hcy 水平呈直线负相关关系,进一步证实维生素 B12 的缺乏可能是 SCD 的病因,并且可能通过影响 Hcy 的正常甲基化而引起神经髓鞘损害,故导致 Hcy 的水平升高。与先前研究结论基本一致^[5,6]。

SCD 患者因维生素 B12 缺乏,多数并发巨幼细胞性贫血,刘季红^[7]报道的 26 例 SCD 患者中伴发巨幼细胞性贫血者为 50%;朱海兵等^[8]研究发现 17 例 SCD 中有 10 例确诊为巨幼细胞性贫血,阳性率达 83.3%。本研究发现 SCD 组并发巨幼细胞贫血患者的比例为 58.6%,较对照组明显升高。

维生素 B12 缺乏是诊断 SCD 的较为有力的证据,但多数情况下,临床症状往往出现在维生素 B12 到达正常下限之前^[6],而且目前对于维生素 B12 缺乏的诊断尚无明确的诊断标准,因此检测维生素 B12 对于 SCD 的诊断具有局限性和滞后性^[1,2]。研究报道 Hcy 水平增加是维生素 B12 缺乏的早期标志物,甚至在血液学征象出现前即有变化^[9]。杨芬等^[10]报道,8 例 SCD 患者,仅 4 例维生素 B12 水平偏低(约 50%),5 例进行 Hcy 检查的患者中,均存在 Hcy 升高。毕鸿雁等^[11]报道,24 例 SCD 患者,仅 8 例维生素 B12 水平降低。本研究发现,SCD 组中的维生素 B12 缺乏比例为 55.2%,而 Hcy 升高的比例高达 89.7%。分析其原因可能为:患者检查前补充过维生素 B12 或者存在细胞内维生素 B12 利用障碍,或部分 SCD 患者可能存在异常的维生素 B12 结合蛋白。近年来许多研究者认为血清 Hcy 水平升高能间接反映细胞内维生素 B12 及功能性维生素水平不足,可能是诊断 SCD 的一个重要生物学标记物^[12,13]。

但目前尚缺乏对血清维生素 B12 及 Hcy 检测在 SCD 中诊断价值的比较。余银等^[14]发现维生素 B12 和血清 Hcy 单独检测 SCD 的灵敏度分别为 68.6%,72.4%,特异度分别为 45.3%,41.2%。本研究结果显示在 SCD 的诊断中,两者的特异度

及诊断符合率相似,但血清 Hcy 的灵敏度高于血清维生素 B12 检测,提示血 Hcy 检测在 SCD 的诊断中更为敏感。

总之,SCD 患者的维生素 B12 的缺乏可导致 Hcy 升高;在 SCD 的诊断中,血清 Hcy 及维生素 B12 检测均具有较高的特异度及诊断符合率,在 SCD 中具有一定诊断价值;且血清 Hcy 水平升高可作为诊断 SCD 的一个更为敏感的指标,有利于提高对 SCD 的早期诊断,减低漏诊率。

参考文献:

- [1] Wong CW. Vitamin B12 deficiency in the elderly: is it worth screening[J]. Hong Kong Med J, 2015, 21(2): 155-164.
- [2] Rizzo G, Lagana AS, Rapisarda AM, et al. Vitamin B12 among vegetarians: status, assessment and supplementation[J]. Nutrients, 2016, 8(12): 767.
- [3] Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency[J]. Handb Clin Neurol, 2014(120): 915-926.
- [4] 崔红卫,张博爱,王继先. 脊髓亚急性联合变性研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(12): 860-862.
Cui HW, Zhang BA, Wang JX. Research progress on subacute combined degeneration of spinal cord[J]. Chin J Neurol, 2012, 44(12): 860-862.
- [5] Zhang YF, Ning G. Mecobalamin[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2008, 17(6): 953-964.
- [6] Roessler FC, Wolff S. Rapid healing of a patient with dramatic subacute combined degeneration of spinal cord: a case report[J]. BMC Res Notes, 2017, 10(1): 18.
- [7] 刘季红. 脊髓亚急性联合变性 26 例临床分析[J]. 中国实用医药, 2015, 10(1): 46-47.
Liu JH. Analysis of 26 subacute combined degeneration of the spinal cord cases[J]. China Prac Med, 2015, 10: 46-47.
- [8] 朱海兵,欧阳桂兰,余海. 老年人脊髓亚急性联合变性的临床分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(2): 175-178.
Zhu HB, Ouyang GL, Yu H. Subacute combined degeneration of spinal cord in the elderly[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vesel Dis, 2016, 18(2): 175-178.
- [9] Oh RC. Vitamin B12 deficiency[J]. Am Fam Physician, 2003, 67(5): 979-986.
- [10] 杨芬,张英谦,吕强,等. 8 例脊髓亚急性联合变性临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(7): 13-14.
Yang F, Zhang YQ, Lu Q, et al. Clinical analysis of 8 cases of subacute combined degeneration of spinal cord and literature review[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2015, 18(7): 13-14.
- [11] 毕鸿雁,张芹,赵亚明,等. 脊髓亚急性联合变性 24 例临床分析[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志

- 志, 2014, 21(4): 254-256.
- Bi HY, Zhang Q, Zhao YM, et al. The clinical analysis of 24 patients with subacute combined degeneration of the spinal cord[J]. Chin J Neuroimmunol & Neurol, 2014, 21(4): 254-256.
- [12] 刘慧勤, 宋 坤, 张杰文, 等. 高同型半胱氨酸在亚急性联合变性中的诊断价值[J]. 医药论坛杂志, 2015, 36(1): 15-17.
- Liu HQ, Song K, Zhang JW, et al. Diagnostic value of hyperhomocysteinaemia in subacute combined degeneration of spinal cord[J]. Journal Medical Forum, 2015, 36(1): 15-17.
- [13] 翟跃芬, 王虎清, 杜 赟, 等. 脊髓亚急性联合变性患者血清维生素 B12 水平与临床表现的分析[J]. 中国临床神经科学, 2017, 25(1): 31-38, 48.
- Zhai YF, Wang HQ, Du Y, et al. Clinical analysis of patients with subacute combined degeneration in different serum vitamin B12 levels[J]. Chin J Clin Neurosci, 2017, 25(1): 31-38, 48.
- [14] 余 银, 陈成芳, 宗惠花, 等. 血维生素 B12 及同型半胱氨酸联合测定在脊髓亚急性联合变性中的诊断价值[J]. 中国当代医药, 2016, 23(24): 31-33.
- Yu Y, Chen CF, Zong HH, et al. Diagnostic value of combined detection of vitamin B12 and homocysteine in subacute combined degeneration of spinal cord[J]. China Modern Medicine, 2016, 23(24): 31-33.
- 收稿日期: 2017-04-06
修回日期: 2017-05-25
-
- (上接 42 页)对于 AFP 小于 10 ng/ml 慢性 HBV 感染患者的鉴别诊断有待进一步研究。
- 总之, 本研究结果提示 PIVKA-II 和 AFP-L3 是良好的肝癌标志物, 前者敏感度较高, 后者特异度高, 以并联方式联合检测可将敏感度提高到 91.67%, 该方案适用于高危人群的肝癌筛查; 二者以串联方式联合检测时, 诊断特异度高达 99.19%, 该方案适用于高危人群的良好恶性肝病的鉴别诊断。
- 参考文献:
- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA: A Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Wang FS, Fan JG, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. Hepatology, 2014, 60(6): 2099-2108.
- [3] 刘田田, 左维泽. 慢性乙型肝炎患者血清中甲胎蛋白、糖链抗原 19-9 的临床意义分析[J]. 吉林医学, 2014, 35(8): 1577-1579.
- Liu TT, Zuo WZ, et al. A analysis of the clinical significance of serum alpha-fetoprotein and carbohydrate antigen-19-9 in chronic hepatitis B patients[J]. Jilin Medical Journal, 2014, 35(8): 1577-1579.
- [4] Cheng J, Wang W, Zhang Y, et al. Prognostic role of pre-treatment serum AFP-L3% in hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e87011.
- [5] 周淑燕, 卓传尚, 柳丽娟, 等. PIVKA-II 和 AFP 联合检测对原发性肝癌的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(1): 69-71.
- Zhou SY, Zhuo CS, Liu LJ, et al. Clinical value of serum PIVKA-II and AFP detection for primary hepatocellular carcinoma[J]. J Mod Lab Med, 2017, 32(1): 69-71.
- [6] Ji J, Wang H, Li Y, et al. Diagnostic evaluation of des-gamma-carboxy prothrombin versus α -fetoprotein for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in China: a large-scale, multicentre study[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0153227.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(10): 929-946.
- Ministry of Health of the People's Republic of China. Diagnosis, management and treatment of hepatocellular carcinoma[V2001][J]. Chinese Clinical Oncology, 2011, 16(10): 929-946.
- [8] 中华医学会肝病学分会和中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. 胃肠病学, 2016, 21(4): 219-240.
- Chinese Society of Hepatology Chinese Medical Association, Chinese Society of Infectious Diseases Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: A2015 update[J]. Chin J Gastroenterol, 2016, 21(4): 219-240.
- [9] Lim TS, Kim DY, Han KH, et al. Combined use of AFP, PIVKA-II, and AFP-L3 as tumor markers enhances diagnostic accuracy for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients[J]. Scand J Gastroenterol, 2016, 51(3): 344-353.
- [10] Park SJ, Jang JY, Jeong SW, et al. Usefulness of AFP, AFP-L3, and PIVKA-II, and their combinations in diagnosing hepatocellular carcinoma[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(11): e5811.
- [11] Choi JY, Jung SW, Kim HY, et al. Diagnostic value of AFP-L3 and PIVKA-II in hepatocellular carcinoma according to total-AFP[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(3): 339-346.
- [12] Kang KH, Kim JH, Kang SH, et al. The influence of alcoholic liver disease on serum PIVKA-II levels in patients without hepatocellular carcinoma[J]. Gut Liver, 2015, 9(2): 224-230.
- 收稿日期: 2017-04-07
修回日期: 2017-07-03