

老年颈动脉粥样硬化叶酸、VitB12 治疗 患者血清 HIF-1 α , CD62p 和 hsCRP 水平表达的变化*

王 艳¹, 张 华¹, 阮华玲¹, 向 双¹, 徐成伟¹, 徐凤霞² (1. 湖北医药学院附属东风医院, 湖北十堰 442008; 2. 上海市浦东新区公利医院检验科, 上海 200135)

摘要:目的 探讨老年颈动脉粥样硬化伴高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)血症患者在叶酸(folic acid, FA)、维生素B12(vitamin b12, VitB12)治疗前后血清低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1, HIF-1 α), P-选择素((P-selection, CD62p)和超敏C反应蛋白(hsCRP)表达变化。方法 选择2016年1月~2017年3月湖北医药学院附属东风医院收治的老年颈动脉粥样硬化伴高Hcy血症患者140例,以随机表法分为观察组(70例)和对照组(70例),两组在相同常规治疗基础上,只对观察组给予口服叶酸5 mg/天和VitB12 500 μ g/天进行干预治疗。在入院治疗4周后检测患者血清Hcy,叶酸, VitB12浓度和血清HIF-1 α , CD62p, hsCRP表达水平;并应用超声仪测量其两组患者颈动脉斑块在治疗前后的积分状况。结果 治疗后观察组血清Hcy, HIF-1 α , CD62p, hsCRP水平和动脉粥样硬化斑块积分均低于对照组,两组间的差异均有统计学意义($t=7.847, 7.847, 23.96, 20.104$, 均 $P<0.05$);患者血清HIF-1 α , CD62p和hsCRP表达水平与颈动脉粥样硬化相关性为 $r=0.683, 0.588, 0.501$, $P<0.05$, HIF-1 α 与hs-CRP表达水平相关性为 $r=0.606$, $P<0.05$, CD62p与hsCRP表达水平相关性为 $r=0.615$, $P<0.05$,均呈正相关;患者血清HIF-1 α 与CD62p的表达水平无相关性($r=0.112$, $P>0.05$)。结论 叶酸和VitB12联合治疗可降低血清Hcy, HIF-1 α , CD62p和hsCRP的表达水平,对相关患者进行叶酸, VitB12, Hcy, HIF-1 α , CD62p和hsCRP等项目检测,对预防治疗和评估老年颈动脉粥样硬化程度具有重要的临床价值。

关键词:叶酸;维生素B12;同型半胱氨酸;血清低氧诱导因子-1 α ;P-选择素;超敏C反应蛋白;颈动脉粥样硬化

中图分类号:R543.5;R392.11 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2018)06-099-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2018.06.026

Changes of Serum HIF-1 α , CD62p and hsCRP Expression in Elderly Patients Treated with Folic Acid and VitB12

WANG Yan¹, ZHANG Hua¹, RUAN Hua-ling¹, XIANG Shuang¹, XU Cheng-wei¹, XU Feng-xia²

(1. Department of Clinical Laboratory, Dongfeng Hospital Affiliated of Hubei Medical College, Hubei Shiyan 442008, China; 2. Department of

Clinical Laboratory, Gongli Hospital of Pudong New Area, Shanghai 200135, China)

Abstract: Objective To investigate the changes of serum HIF-1 α , CD62p and hsCRP expression in elderly patients with carotid atherosclerosis with hyperhomocysteinemia before and after folic acid and vitamin B12 treatment. **Methods** Totally 140 Hcy patients with cerebral infarction carotid atherosclerosis were analyzed from January 2016 to March 2017 in Dongfeng Hospital Affiliated to Hubei Medical College. The cases were randomly divided into observation and control group, 70 cases was in each group. All patients had the routine therapy, and the observation group was treated with FA 5 mg/d + VitB12 500 μ g/d. The control group didn't give. Then the serum concentration of Hcy, FA, VitB12 and the serum expression levels of HIF-1 α , CD62p, HsCRP were measured. Carotid artery plaque scores was determined by ultrasound in the two groups before and after treatment of 4 weeks. **Results** After treatment, the levels of serum HIF-1 α , CD62p, hsCRP and atherosclerotic plaque scores in the observation group were lower than those in the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ($t=7.847, 7.847, 23.96, 20.104$, all $P<0.05$). The correlation between the expression of HIF-1 α , CD62p, hsCRP and carotid atherosclerosis was ($r=0.683, 0.588, 0.501$, all $P<0.05$). The correlation between HIF-1 α and hs-CRP expression was $r=0.606$, $P<0.05$, and the correlation between CD62P and hs-CRP expression was positive ($r=0.615$, $P<0.05$). No correlation was found between serum HIF-1 α and CD62p ($r=0.112$, $P>0.05$). **Conclusion** The combined therapy of FA and VitB12 can reduce the expression of Hcy, HIF-1 α , CD62p and hsCRP in serum, detect folate VitB12 and Hcy, HIF-1 α , CD62p, hsCRP in elderly patients with carotid atherosclerosis, and have important clinical value in evaluating the degree of carotid atherosclerosis in elderly patients.

Keywords: folic acid; vitamin B12; homocysteine; hypoxia inducible factor-1; P-selectin; hsCRP; carotid atherosclerosis

有研究显示,高同型半胱氨酸(Hcy)血症是颈动脉粥样硬化发生的独立危险因素,补充维生素

* 作者简介:王 艳(1980—),女,学士学位,主管技师,研究方向:临床检验与血液细胞学, E-mail:18971906119@163.com。

B12(VitB12)能够降低血清 Hcy 水平^[1,2]。叶酸(FA)是 Hcy 生化转化过程中的一碳单位传递体。目前对 VitB12 或叶酸对 Hcy 的影响研究有所报道,但对叶酸与 VitB12 联合用于治疗老年高 Hcy 血症颈动脉粥样硬化患者疗效的报道较少。本文主要研究叶酸、VitB12 联合治疗对老年高 Hcy 血症颈动脉粥样硬化患者的效果,通过观察治疗前后血清低氧诱导因子-1 α (HIF- α)、P-选择素(CD62p)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)等指标变化来判断干预效果,进而为临床预防诊疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 1 月~2017 年 3 月期间在湖北医药学院附属东风医院收治的老年高 Hcy 血症伴颈动脉粥样硬化患者 140 例,其中,男性 80 例,女性 60 例;年龄 62~89 岁,平均年龄 75.3 ± 2.4 岁。

1.2 入选标准 必须符合老年高 Hcy 血症伴颈动脉粥样硬化患者诊断标准,发病前 2 周内均未服用抗炎药物及 VitB12 及叶酸者,经 B 超证实有颈动脉粥样硬化斑块,同意接受本研究。将入选的病例随机分成观察组与对照组,每组各 70 例;观察组男性 39 例(55.31%),女性 31 例(44.69%),年龄 62~89 岁,平均年龄 76.22 ± 12.20 岁;对照组男性 40 例(56.88%),女性 30 例(43.12%),年龄 63~85 岁,平均年龄 73.56 ± 10.33 岁。两组间性别、年龄差异无统计学意义($\chi^2_{\text{性别}} = 0.031$, $t_{\text{年龄}} = 1.34$, 均 $P > 0.05$)。

1.3 试剂和仪器 患者血清 Hcy 采用雅培 ARCHITECT c16000 仪器及原装配套试剂检测;叶酸, VitB12 采用雅培 i2000 化学发光分析仪及原装配套试剂检测;HIF-1 α , CD62p 采用酶联免疫吸附法及上海酶联生物科技有限公司的试剂检测;hsCRP 采用雅培 ARCHITECT c16000 仪器及武汉中雅公司提供试剂检测;叶酸采用江苏联环药业股份有限公司产品(国药准字 H20044917), VitB12 采用华北制药股份有限公司产品(国药准

字号 H13020514)。

1.4 检测方法

1.4.1 对两组患者的病情进行控制血压、血糖、血脂等药物的常规治疗,在病情得到有效控制的基础上,仅对观察组按照叶酸口服 5 mg/天, VitB12 500 μ g/天进行连续 4 周干预治疗。同时,分别在入院时及治疗 4 周后测定两组患者血清 Hcy, 叶酸, VitB12 浓度及血清 HIF-1 α , CD62p, hsCRP 水平。

1.4.2 患者血清样本采集:采集所有研究对象早晨空腹肘静脉血 4~5 ml, 0.5 h 内送检,各检测指标严格按照相关项目试剂说明书、仪器操作规程及质量控制进行检测。

1.4.3 颈动脉斑块检测:采用美国 GE E9 超声仪测量并计算颈动脉斑块厚度,患者按仰卧位检查双侧颈动脉,寻找所有斑块,测量每个斑块最大厚度,然后将所有斑块测量值相加得到颈动脉斑块 Crouse 积分,具体由主管以上有丰富经验的专业超声医师进行分析。

1.4.4 对患者血清 HIF-1 α , CD62p, hsCRP 表达水平与颈动脉粥样硬化 Crouse 积分进行相关性分析,进而判断其斑块厚度。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析,计数资料各组间阳性率比较采用 χ^2 检验;计量资料组间比较采用 t 检验,相关性采用 Pearson 直线相关分析,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 治疗前后两组 Hcy, 叶酸, VitB12 的检测 results 比较 见表 1。两组治疗前血清 Hcy, 叶酸, VitB12 水平无明显变化,经 t 检验差异无统计学意义($t = 0.436, 0.124, 0.044$, 均 $P > 0.05$);而观察组治疗后, Hcy 水平明显低于对照组, 叶酸, VitB12 检测水平明显高于对照组, 差异均有统计学意义($t = 7.847, 18.952, 8.740$, all $P < 0.05$);观察组治疗前后 Hcy, 叶酸, VitB12 变化明显, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 治疗前后各组 Hcy, 叶酸, VitB12 的检测 results 比较 ($\bar{x} \pm s$)

指 标		观察组 ($n=70$)	对照组 ($n=70$)	t 值	P 值
Hcy(μ mol/L)	治疗前	24.35 ± 3.72	24.63 ± 3.87	0.436	>0.05
	治疗后	16.82 ± 4.51	23.17 ± 5.05	7.847	<0.05
叶酸(ng/ml)	治疗前	3.14 ± 1.56	3.17 ± 1.32	0.124	>0.05
	治疗后	6.09 ± 1.15	2.98 ± 0.75	18.952	<0.05
VitB12(pg/ml)	治疗前	247.3 ± 66.74	246.84 ± 65.07	0.044	>0.05
	治疗后	351.6 ± 77.43	241.72 ± 71.2	8.740	<0.05

2.2 两组治疗前后血清 HIF-1 α , CD62p 和 hsCRP 结果比较 见表 2。两组患者治疗前后及

对照组治疗前后血清 HIF-1 α , CD62p, hsCRP 结果比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),但观察组治

疗后,其检测水平明显低于对照组治疗前后以及治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 两组治疗前后 HIF-1 α , CD62p, hsCRP 的检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

指 标		观察组 ($n=70$)	对照组 ($n=70$)	t 值	P 值
HIF-1 α (pg/L)	治疗前	24.35 \pm 3.72	24.59 \pm 3.87	0.374	>0.05
	治疗后	16.82 \pm 4.51	23.17 \pm 5.05	7.847	<0.05
CD62p(%)	治疗前	15.67 \pm 2.14	15.42 \pm 2.26	0.672	>0.05
	治疗后	8.18 \pm 1.63	14.78 \pm 1.63	23.96	<0.05
hsCRP(ng/ml)	治疗前	17.36 \pm 3.05	17.41 \pm 3.12	0.211	>0.05
	治疗后	9.05 \pm 1.64	15.74 \pm 2.25	20.104	<0.05

2.3 治疗前后两组颈动脉粥样硬化斑块积分比较

两组治疗前颈动脉粥样硬化斑块积分差异无统计学意义($t=0.051$, $P>0.05$),治疗后,观察组硬化斑块积分(4.13 \pm 2.04mm)较治疗前(4.83 \pm 2.13mm)明显减少。对照组治疗后斑块积分(5.11 \pm 2.07mm)较治疗前(4.85 \pm 2.46mm)增加。观察组治疗前后,及两组治疗后颈动脉粥样硬化斑块积分差异均有统计学意义($t=5.529$, $P<0.05$)。

2.4 血清 HIF-1 α , CD62p, hsCRP 表达水平与颈动脉粥样硬化相关性分析 患者血清 HIF-1 α , CD62p 和 hsCRP 的表达水平与颈动脉粥样硬化程度呈正相关性($r=0.683, 0.588, 0.501$, $P<0.05$)。HIF-1 α , CD62p 与 hsCRP 间表达水平也呈正相关性($r=0.606, 0.615$, $P<0.05$)。但 HIF-1 α 与 CD62p 表达无相关性($r=0.112$, $P>0.05$)。

3 讨论 脑梗死是由于脑血液供应发生障碍而诱发的脑部病变疾病^[3],而颈动脉是动脉粥样硬化好发部位^[4]。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,也可以用来评估其严重程度及其预后。血清叶酸、VitB12 和 Hcy 水平呈密切相关性^[5],提高 B 族维生素的摄入能够减少血清 Hcy 的水平^[6,7]。而血清 Hcy 水平上升会促进动脉粥样硬化的发生和发展,但具体机制尚不明确^[8,9]。本研究结果也证实了用叶酸和 VitB12 对老年颈动脉粥样硬化伴高 Hcy 血症患者联合治疗后,观察组血清叶酸、VitB12 水平明显高于对照组, Hcy 水平明显低于对照组,没有服用叶酸和 VitB12 的对照组血清 Hcy 浓度没有明显变化。这与以往用叶酸、VitB12 联合应用能够降低老年高 Hcy 血症脑梗死颈动脉粥样硬化患者的 Hcy 水平^[10~12]的报道一致。但国内针对叶酸与 VitB12 是否可以预防颈动脉粥样硬化,缓解其硬化程度的进展这一问题的研究报道尚不多见。本研究通过超声仪测量并计算颈动脉斑块厚度结果显示,对老年高 Hcy 血症伴颈动脉粥样硬化患者补充叶酸与 VitB12 是可以降低颈动脉粥样硬化斑块积分,观察组经过联合治疗后颈动脉粥样硬化斑

块积分明显减少,而对照组的硬化斑块积分不降反而升高。由此可见,补充叶酸与 VitB12 对颈动脉粥样硬化斑块的进展具有一定的预防效果^[13,14]。

另外,颈动脉粥样硬化斑块的形成与炎症反应密切相关^[15],但其在颈动脉粥样硬化斑块发生及发展中扮演的角色尚不是很清楚。Baradaran H 等^[16]人研究认为,颈动脉粥样硬化斑块形成的始动环节是血管内皮细胞出现损伤,血管通透性上升,内皮细胞生理功能不能正常运行,从而释放 HIF-1 α , CD62p, hsCRP 等大量炎症介质因子。HIF-1 α 可以促进生理及病理性新生微血管的生成,但此类新生血管并不是功能性血管,反而会诱发斑块内出血甚至发生破裂或产生血栓,促进颈动脉粥样硬化狭窄的发展及恶化;CD62p 是可以介导血小板、血管内皮细胞与中性粒细胞间的黏附作用,并加重炎症反应及微循环障碍,最终促使血栓组织的形成和发展的因子;而 HsCRP 常作为一种炎症急性时相反应的敏感性标志物^[17],且在颈动脉粥样硬化斑块破裂与血管内血栓形成环节扮演十分重要的角色,可用于脑梗死颈动脉粥样硬化斑块的严重程度及预后判断^[18]。本研究发现,在老年高 Hcy 血症伴颈动脉粥样硬化患者的血清中, HIF-1 α , CD62p 表达水平与 hsCRP 呈正相关性,经叶酸、VitB12 联合治疗后该指标下降非常明显,充分说明血清 HIF-1 α , CD62p 和 hsCRP 均参与了该病的发生发展过程,故笔者认为对此类指标进行监测可以很好反映该类患者病情的严重程度及预后情况。

综上所述,对老年高 Hcy 血症伴颈动脉粥样硬化患者进行叶酸、VitB12 联合治疗的同时,监测血清 Hcy, HIF-1 α , CD62p 和 hsCRP 水平,对有效评估颈动脉粥样硬化程度的防控和治疗,具有良好的临床实用价值。

参考文献:

- [1] Nacu A, Bringeland GH, Khanevski A, et al. Early neurological worsening in acute ischaemic stroke patients[J]. Acta Neurologica Scandinavica, 2016, 133(1): 25-29.
- [2] 朱世国, 王明松. 小剂量阿司匹林联合阿托伐他汀对老年冠心病患者颈动脉粥样硬化的影响[J]. 中国循

- 证心血管医学杂志, 2016, 8(1): 63-65.
- Zhu SG, Wang MS. Influence of low dose aspirin combining atorvastatin on carotid atherosclerosis in elderly patients with coronary heart disease[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2016, 8(1): 63-65.
- [3] 王 君. 老年颈动脉粥样硬化性疾病诊断和治疗策略[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(1): 109-110.
- Wang J. Diagnosis and treatment strategies of carotid atherosclerotic diseases in the elderly[J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Diseases, 2015, 17(1): 109-110.
- [4] 赵 萍. 高频超声对老年糖尿病患者颈动脉粥样硬化斑块的诊断价值分析[J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(4): 446-447.
- Zhao P. Diagnostic value analysis of high-frequency ultrasound in the treatment of carotid atherosclerotic plaque in elderly patients with diabetes[J]. Shaanxi Medical Journal, 2016, 45(4): 446-447.
- [5] 左 林, 赵 佳, 姜小建, 等. 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[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(2): 23-25, 29.
- Zuo L, Zhao J, Jiang XJ, et al. Correlation study between serum homocysteine, folate, vitamin B12 levels and head and neck vascular stenosis in patients with ischemic cerebrovascular disease[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(2): 23-25, 29.
- [6] 雷明明, 孙 健, 王 琦, 等. 不同剂量瑞舒伐他汀钙片对急诊行经皮冠状动脉介入的急性前壁心肌梗死患者超敏 C 反应蛋白、P 选择素及肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(3): 594-596.
- Lei MM, Sun J, Wang Q, et al. Effects of different doses of risuvastatin calcium tablets on hypersensitive C-reactive protein P selectin and tumor Necrosis Factor- α in patients with acute anterior myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2016, 36(3): 594-596.
- [7] 蓝 活, 梁立燕, 汪 涛. 老年高血压患者血清尿酸水平与颈动脉粥样硬化的相关性[J]. 海南医学, 2016, 27(5): 720-722.
- Lan H, Liang LY, Wang T. Correlation of serum uric acid with carotid atherosclerosis in elderly patients with hypertension[J]. Hainan Medicine Journal, 2016, 27(5): 720-722.
- [8] 魏 群, 周 萍. 老年高血压患者颈动脉粥样硬化与血清同型半胱氨酸、脂蛋白(a)、尿酸的关系[J]. 实用老年医学, 2016, 30(6): 490-492.
- Wei Q, Zhou P. Relationship of serum lipoprotein (a), homocysteine, uric acid with the degree of carotid artery atherosclerosis in the elderly with hypertension[J]. Practical Geriatrics, 2016, 30(6): 490-492.
- [9] Vouillarmet J, Helfre M, Maucourt-Boulch D, et al. Carotid atherosclerosis progression and cerebrovascular events in patients with diabetes[J]. Journal of Diabetes & Its Complications, 2016, 30(4): 638-643.
- [10] 杨 越, 赵 轲, 顾大东. 老年无症状性脑梗死患者颈动脉粥样硬化及其血清 Hcy, hs-CRP 水平的改变[J]. 中华全科医学, 2015, 13(10): 1635-1637.
- Yang Y, Zhao K, Gu DD. Relationship between atherosclerosis and the serum levels of Hcy and hs-CRP in elderly patients with asymptomatic cerebral infarction[J]. Chinese Journal General Practice, 2015, 13(10): 1635-1637.
- [11] 王凌慧. 颈动脉粥样硬化、叶酸、同型半胱氨酸、维生素 B12 与脑梗死的相关性研究[J]. 当代医学, 2016, 22(20): 55-56.
- Wang LH. Relationship between carotid atherosclerosis, folic acid, homocysteine, vitamin B12 and cerebral infarction[J]. Contemporary Medicine, 2016, 22(20): 55-56.
- [12] 李 敏, 黎玉环, 李寅珍, 等. CD62p, hs-CRP 在急性脑梗死患者血清中的表达及临床意义[J]. 浙江临床医学, 2016, 18(4): 737-738.
- Li M, Li YH, Li YZ, et al. Expression and clinical significance of CD62p, hs-CRP in serum of patients with acute cerebral infarction[J]. Zhejiang Clinical Medicine Journal, 2016, 18(4): 737-738.
- [13] Lahoz C, Mostaza JM, Salinero-Fort MA, et al. Peripheral atherosclerosis in patients with erectile dysfunction: a population-based study[J]. Journal of Sexual Medicine, 2016, 13(1): 63-69.
- [14] 李海龙, 姚慧娟. 血清 P-选择素、超敏 C-反应蛋白表达与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化程度及斑块性质的相关性分析[J]. 现代医院, 2016, 16(3): 335-337.
- Li HL, Yao HJ. The correlation between the expression of serum P-selectin and hypersensitive C-reactive protein and the degree of carotid atherosclerosis and plaque character in patients with acute cerebral infarction[J]. Modern Hospital, 2016, 16(3): 335-337.
- [15] 余 波, 艾 芬, 杨飞燕. 瑞舒伐他汀对急性心肌梗死 PCI 术后患者血清 cTnI, CK-MB, Myo 及血小板活化功能、炎症因子水平的影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(19): 2269-2272.
- Yu B, Ai F, Yang FY. Effects of rosuvastatin on serum cTnI, CK-MB, Myo, platelet activation and inflammatory with acute myocardial infarction after PCI[J]. Journal of Hainan Medical University, 2016, 22(19): 2269-2272.
- [16] Baradaran H, Gialdini G, Mtui E, et al. Silent brain infarction in patients with asymptomatic carotid artery atherosclerotic disease[J]. Stroke, 2016, 47(5): 1368-1370.
- [17] Elshishtawy SH, Mosbah O, Sherif N, et al. Association between serum visfatin and carotid atherosclerosis in diabetic and non-diabetic patients on maintenance hemodialysis[J]. Electronic Physician, 2016, 8(2): 1966-1972.
- [18] 田 怡, 欧阳松, 王家祺, 等. Hcy, hs-CRP 与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化关系的研究[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(20): 3853-3855, 3859.
- Tian Y, Ouyang S, Wang JQ, et al. Research on the correlation of Hcy, hs-CRP and carotid artery atherosclerosis in patients with acute cerebral infarction[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(20): 3853-3855, 3859.