

非酒精性脂肪肝患者同型半胱氨酸浓度及叶酸与维生素B₁₂浓度变化及相关性

杨慧君, 李倩, 崔玲, 钱玉中, 李文静, 唐燕

杨慧君, 李倩, 崔玲, 钱玉中, 李文静, 唐燕, 石家庄市第一医院干部病房 河北省石家庄市 050011
河北省科技发展项目, No. 052761543
通讯作者: 杨慧君, 050011, 河北省石家庄市范西路36号, 石家庄市第一医院干部病房. yanghuijun79@126.com
电话: 0311-86919372
收稿日期: 2007-03-01 接受日期: 2007-03-23

Research on the plasma levels of homocysteine, folate and vitamin B₁₂ and their correlations in nonalcoholic fatty liver disease

Hui-Jun Yang, Qian Li, Ling Cui, Yu-Zhong Qian, Wen-Jing Li, Yan Tang

Hui-Jun Yang, Qian Li, Ling Cui, Yu-Zhong Qian, Wen-Jing Li, Yan Tang, Department for Cadre, the First Hospital of Shijiazhuang City, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China

Supported by the Science and Technology Development Foundation of Hebei Province, No. 052761543

Correspondence to: Hui-Jun Yang, Department for Cadre, the First Hospital of Shijiazhuang City, Shijiazhuang 050011, Hebei Province, China. yanghuijun79@126.com
China. yanghuijun79@126.com

Received: 2007-3-1 Accepted: 2007-3-23

Abstract

AIM: To explore the plasma levels of homocysteine, folate and vitamin B₁₂ as well as their correlations in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

METHODS: B-ultrasound examination was performed on 199 individuals, of which 67 cases were confirmed with NAFLD and 132 cases served as controls. The plasma levels of homocysteine, folate and vitamin B₁₂ were tested and their correlations were analyzed.

RESULTS: The plasma level of homocysteine in NAFLD group was higher than that in normal group ($18.64 \pm 11.2 \mu\text{mol/L}$ vs $12.49 \pm 6.4 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.01$), and an inverse linear correlation existed between the plasma levels of homocysteine and folate ($r = -0.381$, $P < 0.01$), either between

the plasma levels of homocysteine and vitamin B₁₂ ($r = -0.561$, $P < 0.001$).

CONCLUSION: The plasma level of homocysteine is enhanced in NAFLD patients, and hyperhomocysteinemia may be a new risk factor in NAFLD.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Homocysteine; Folate; Vitamin B₁₂; Risk factor

Yang HJ, Li Q, Cui L, Qian YZ, Li WJ, Tang Y. Research on the plasma levels of homocysteine, folate and vitamin B₁₂ and their correlations in nonalcoholic fatty liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2007;15(12):1449-1452

摘要

目的: 探讨非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者同型半胱氨酸浓度、叶酸与维生素B₁₂浓度变化及其关系。

方法: 对199例健康体检人群行B超检查, 其中NAFLD 67例, 正常对照组132例, 分别检测血浆Hcy、叶酸与维生素B₁₂浓度并进行相关性分析。

结果: NAFLD患者血Hcy水平高于正常对照组($18.64 \pm 11.2 \mu\text{mol/L}$ vs $12.49 \pm 6.4 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.01$), 并且Hcy与叶酸、维生素B₁₂呈直线负相关($r = -0.381$, $P < 0.01$; $r = -0.561$, $P < 0.001$)。

结论: NAFLD患者血Hcy增高, 高Hcy血症可能是NAFLD一个新的危险因素。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 同型半胱氨酸; 叶酸; 维生素B₁₂; 危险因素

杨慧君, 李倩, 崔玲, 钱玉中, 李文静, 唐燕. 非酒精性脂肪肝患者同型半胱氨酸浓度及叶酸与维生素B₁₂浓度变化及相关性研究. 世界华人消化杂志. 2007;15(12):1449-1452
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/1449.asp>

0 引言

同型半胱氨酸(Hcy)是必需氨基酸蛋氨酸在人体内代谢的中间产物, 是一种含硫氨基酸, 近年

■背景资料

近年来, 有动物实验表明非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)大鼠肝窦存在微血栓形成现象, 而基础与临床研究显示同型半胱氨酸(Hcy)是动脉与静脉血栓形成的危险因素。本文旨在研究NAFLD患者中Hcy水平及叶酸和维生素B₁₂浓度, 以探讨其在NAFLD中的临床意义。

■同行评价

本文对非酒精性脂肪肝患者同型半胱氨酸浓度、叶酸与维生素B₁₂浓度变化及相关性进行研究,内容新颖,有一定的创新性,符合伦理学要求,对非酒精性脂肪肝的病因学有一定的研究意义,并且对临床防治非酒精性脂肪肝提供了新的思路。

表 1 脂肪肝组与对照组Hcy、叶酸及维生素B₁₂水平比较(mean ± SD)

	<i>n</i>	同型半胱氨酸(μmol/L)	叶酸(μg/L)	维生素B ₁₂ (μg/L)
NAFLD组	67	18.64 ± 11.2	17.28 ± 8.66	357.5 ± 117.25
对照组	132	12.49 ± 6.4	17.59 ± 7.01	366.54 ± 145.11
<i>P</i>		<0.01	>0.05	>0.05

来基础与临床研究显示其是动脉与静脉血栓形成的危险因素^[1]。有动物实验表明,非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)大鼠肝窦存在微血栓形成现象^[2],那么Hcy在NAFLD中水平如何鲜见临床报道。本文旨在研究NAFLD患者中Hcy水平及叶酸和维生素B₁₂浓度,以探讨其在NAFLD中的临床意义。

1 材料和方法

1.1 材料 本研究入选了2006-03在我院健康体检人群,经B超确诊的脂肪肝患者67人,其中男49人,女18人,年龄45.42 ± 10.99岁。脂肪肝诊断主要依据B超影像图诊断依据:肝脏普遍增大,肝包膜光滑,肝实质点状高回声,肝回声强度大于肾回声强度;肝深部回声衰减;肝内回声血管显示不清。上述三项中,具备第1项加第2项或第3项中任何一项即可诊断为脂肪肝。非酒精性脂肪肝诊断标准按照中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性脂肪肝病组2002年修订的诊断标准(折合乙醇摄入量<40 g/wk,持续1 a以上^[3])。病例排除标准:排除心脑血管系统肿瘤疾患,对照组为同期健康体检人群,其中男80人,女52人,年龄44.89 ± 13.34岁。上述两组均未服用叶酸、B族维生素。

对所有入选对象采取空腹(禁食12 h以上)肘静脉血3 mL,注入含抗凝剂EDTA 30 μL的一次性试管中,于2 h内以3000 r/min离心15 min,分离血浆,置于-80℃冰箱保存待测。

1.2 方法 用酶联免疫吸附试验(ELISA方法)测定血浆同型半胱氨酸浓度,使用美国雅培公司Axis-Hcy测定试剂盒;采用免疫化学发光法测定血浆叶酸、维生素B₁₂质量浓度,试剂盒由美国雅培公司提供。严格按试剂盒说明书进行操作。质控指标:用雅培公司提供的标准品作为对照,并对其做稳定性检验,批内及批间变异系数均<5%。

统计学处理 计量资料以均数±标准差表示,采取配对*t*检验及相关分析。统计分析由统计软件SPSS13.0完成,以*P*<0.05为有统计学意义。

表 2 两组血浆Hcy与叶酸、维生素B₁₂相关性比较

	叶酸		维生素B ₁₂	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
NAFLD组	-0.381	0.01	-0.561	0.001
对照组	-0.122	0.165	-0.192	0.027

2 结果

NAFLD组与对照组Hcy比较明显增高,且具有统计学意义;而两组之间叶酸及维生素B₁₂水平无统计学差异(表1)。同时对两组分别行Hcy与叶酸及Hcy与维生素B₁₂相关性分析表明:两组血浆Hcy与维生素B₁₂均呈直线负相关,两组比较其中NAFLD组两者间相关性明显;NAFLD组血浆Hcy与叶酸呈直线负相关,对照组血浆Hcy与叶酸相关性不明显。

3 讨论

NAFLD是一种无过量饮酒史致肝实质细胞脂肪变性和脂肪贮积,炎症和纤维化为特征的疾病,其与肥胖、高脂血症的发生密切相关。而理论上讲,肥胖、高脂血症通常存在高凝和低纤维蛋白溶解状态。

范建高 *et al*^[2]研究发现NAFLD大鼠肝窦超微结构有内皮细胞损伤炎症细胞附壁及窦周胶原纤维大量沉积及微血栓形成。提示其发病和微血栓形成有关。Hcy是一种含硫氨基酸,为蛋氨酸的中间代谢产物,即体内蛋氨酸经甲基等一系列反应生成Hcy。当Hcy代谢受阻,Hcy就在细胞内积聚,并进入血液循环导致血中Hcy含量增高,形成高同型半胱氨酸血症。目前较为公认正常值5-15 μmol/L,高于16 μmol/L被认为是高同型半胱氨酸血症。Kang将高同型半胱氨酸血症按浓度分为轻度16-30 μmol/L、中度31-100 μmol/L、重度>100 μmol/L。流行病学及实验室资料表明,血中Hcy水平升高是引发普通人群脑血管、心血管和外周血管疾病的一个重要的独立危险因素^[4-6]。体内实验显示,Hcy可直接造成血管内皮细胞损伤和血管功能异常,可引起

内皮细胞衰老, 自由基产生增多, 一氧化氮(NO)表达或活性降低^[11-13], 血管性血友病因子(vWF)等分泌增多, 同时高Hcy血症增加血液中血小板的黏附性^[7], 从而引起血液凝血和纤溶功能紊乱, 导致血管硬化和血栓形成. Hcy能引起脂代谢紊乱, 加强低密度脂蛋白(LDL)的自身氧化, 而氧化的LDL能影响NO的合成和凝血酶调节蛋白的活性, 从而导致内皮功能的进一步受损^[8-10, 21-22]. Hcy主要在肝脏进行合成和分解, 其中85%的Hcy转硫作用在肝脏中进行, 因此肝脏是Hcy重要调节器官. 沈雄文 *et al* 的研究表明, 慢性肝病、肝硬化和原发性肝癌患者的血浆Hcy浓度增高, 同时血浆Hcy浓度检测还可应用于对普通人群慢性肝病的筛选, 这对引起慢性肝损伤的乙型肝炎的高发地区防治慢性肝损伤导致的肝硬化和肝癌可起到重要作用^[19-20]. 本实验结果显示, 脂肪肝组血浆Hcy明显高于对照组($P < 0.01$)说明Hcy在NAFLD发病中起一定的作用. Hcy在细胞内主要有两条转化代谢途径: (1)Hcy重新甲基化为蛋氨酸, 此途径需要叶酸参与代谢提供甲基供体, 需要维生素B₁₂作为辅酶; Hcy与5-甲基四氢叶酸在蛋氨酸合成酶的催化下合成蛋氨酸和四氢叶酸. (2)Hcy与丝氨酸缩合为胱硫醚, 此途径需要胱硫醚合成酶催化, 以维生素B₆为辅酶. 上述的两个转化代谢途径出现任何异常, 都可能产生高同型半胱氨酸血症. 如血中叶酸及维生素B₁₂的缺乏, 可以影响Hcy的再甲基化途径产生血同型半胱氨酸浓度的升高. 一些研究表明, 血浆Hcy水平与叶酸、维生素B₆及维生素B₁₂浓度呈负相关, 增加这些维生素特别是叶酸的摄入可降低血Hcy水平^[14-18]. 本实验研究显示, 脂肪肝组血浆Hcy浓度与叶酸、维生素B₁₂浓度均呈直线负相关, 这表明对血浆Hcy浓度有影响的营养因素中叶酸与维生素B₁₂同等重要. 同时也为通过补充叶酸、B族维生素来降低血Hcy水平提供依据. 而于两组之间叶酸及维生素B₁₂水平无统计学差异, 两组血浆Hcy与维生素B₁₂均呈直线负相关, NAFLD组血浆Hcy与叶酸呈直线负相关, 对照组血浆Hcy与叶酸相关性不明显. 一方面, 可能与本研究样本量不大有关, 另一方面在NAFLD患者中是否存在叶酸、维生素B₁₂受体下调? 目前尚未见相关的报道, 有待进一步增加样本量进行相关的研究以证实.

本研究表明高Hcy血症可能是非酒精性脂肪肝的一个新的重要危险因素. Hcy水平与叶酸、维生素B₁₂呈负相关. 通过补充叶酸、维生

素B₁₂或许能为脂肪肝的防治提供新的途径.

4 参考文献

- 1 Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-1057
- 2 范建高, 郑晓英, 张梅, 杨兆瑞. 非酒精性脂肪性肝病大鼠肝窦超微结构及微血栓观察. *肝脏* 2005; 10: 41-42
- 3 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊断标准. *中华肝病杂志* 2003; 11: 71-71
- 4 Finkelstein JD. The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. *Eur J Pediatr* 1998; 157 Suppl 2: S40-44
- 5 Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 1992; 12: 279-298
- 6 Sacco RL, Roberts JK, Jacobs BS. Homocysteine as a risk factor for ischemic stroke: an epidemiological story in evolution. *Neuroepidemiology* 1998; 17: 167-173
- 7 Selhub J, D'Angelo A. Relationship between homocysteine and thrombotic disease. *Am J Med Sci* 1998; 316: 129-411
- 8 Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M, Chambless LE, Bond G. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 1993; 87: 1107-1113
- 9 Yoo JH, Chung CS, Kang SS. Relation of plasma homocyst(e)ine to cerebral infarction and cerebral atherosclerosis. *Stroke* 1998; 29: 2478-2483
- 10 王清涛, 秦晓光. 同型半胱氨酸的检测和临床应用. *中华检验医学杂志* 2006; 29: 193-195
- 11 严江涛, 汪道文. 同型半胱氨酸与血管内皮功能失调的关系及其分子机制的研究进展. *临床心血管病杂志* 2004; 20: 254-256
- 12 Hucks D, Thuraishingham RC, Raftery MJ, Yaqoob MM. Homocysteine induced impairment of nitric oxide-dependent vasorelaxation is reversible by the superoxide dismutase mimetic TEMPOL. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1999-2005
- 13 Gottsater A, Forsblad J, Mattiasson I, Lindgarde F. Decreasing plasma endothelin-1 and unchanged plasma neopterin during folate supplementation in hyperhomocysteinemia. *Int Angiol* 2002; 21: 158-164
- 14 Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999; 340: 1449-1454
- 15 Franken DG, Boers GH, Blom HJ, Trijbels FJ, Kloppenborg PW. Treatment of mild hyperhomocysteinemia in vascular disease patients. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 465-470
- 16 张哲成, 高海凤, 刘建国, 张和顺, 赵学惠. 高同型半胱氨酸血症及相关因子与脑梗死相关性的研究. *中国临床神经科学* 2003; 11: 272-274
- 17 赵玉芳, 江晓津, 韩仲岩, 鞠兴东, 陈荣. 急性脑梗死患者血浆同型半胱氨酸、叶酸、维生素B₁₂水平的测定及其临床意义. *卒中与神经疾病* 2003; 10: 259-262
- 18 黄延焱, 程梅芬. 老年脑梗死患者血清同型半胱氨酸水平及药物干预研究. *中华神经科杂志* 2001; 34: 264-266
- 19 沈雄文, 孙国红, 孙关忠, 毛飞. 肝损伤时血清同型半胱

- 氨酸的浓度变化. 中华肝脏病杂志 2003; 11: 242-242
- 20 Bosy-Westphal A, Ruschmeyer M, Czech N, Oehler G, Hinrichsen H, Plauth M, Lotterer E, Fleig W, Muller MJ. Determinants of hyperhomocysteinemia in patients with chronic liver disease and after orthotopic liver transplantation. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1269-1277
- 21 黄先玫, 章毅英, 余钟声, 朱卫华, 傅君芬, 何瑾, 蒋国平. 肥胖儿童血浆同型半胱氨酸含量及动脉病变的研究. 中华儿科杂志 2005; 43: 192-195
- 22 Namekata K, Enokido Y, Ishii I, Nagai Y, Harada T, Kimura H. Abnormal lipid metabolism in cystathionine beta-synthase-deficient mice, an animal model for hyperhomocysteinemia. *J Biol Chem* 2004; 279: 52961-52969

电编 郭海丽 编辑 张焕兰

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

欢迎订阅 2007 年《世界华人消化杂志》

本刊讯 《世界华人消化杂志》为中国科技核心期刊、2003年百种中国杰出学术期刊、《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊、中国科技论文统计源期刊,《世界华人消化杂志》发表的英文摘要被美国《化学文摘(Chemical Abstracts)》,荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica)》,俄罗斯《文摘杂志(Abstracts Journals)》收录。

《世界华人消化杂志》综合介绍以下领域的内容: 消化基础研究、消化临床研究、消化内科、消化内镜、消化外科、消化肿瘤、消化介入治疗、消化护理、消化医学影像、消化病理、消化预防医学、消化误诊误治、消化中西医结合、消化检验、消化新技术应用、消化病诊断、消化病治疗、消化新药应用、消化专家门诊。

《世界华人消化杂志》2007年由北京报刊发行局发行,国际标准刊号 ISSN 1009-3079,国内统一刊号CN 14-1260/R,邮发代号82-262,出版日期每月8, 18, 28日,月价72.00,年价864元。欢迎广大消化科医务工作者及科教人员、各大图书馆订阅。联系地址: 100023,北京市2345信箱,世界胃肠病学杂志社。联系电话: 010-85381901-1020; 传真: 010-85381893; E-mail: wcjd@wjgnet.com; 网址: www.wjgnet.com。