

• 临床检验研究论著 •

血浆同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 水平与非小细胞肺癌的关系

魏 凯<sup>1</sup>, 黄毅超<sup>2</sup>  
(广东省茂名市人民医院:1. 检验科;2. 肿瘤科 525000)

**摘 要:**目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)患者血浆同型半胱氨酸(Hcy)、叶酸和维生素 B<sub>12</sub>(VB<sub>12</sub>)水平的变化,及其与 NSCLC 肿瘤分期的关系。方法 比较 42 例 NSCLC 患者(NSCLC 组)和 60 例健康者(健康组)血浆叶酸、Hcy 和 VB<sub>12</sub> 水平,并分析其与肿瘤分期的关系。结果 NSCLC 组血浆叶酸和 VB<sub>12</sub> 水平低于健康组( $P<0.05$ ),Hcy 水平则高于健康组( $P<0.05$ );血浆叶酸、Hcy 和 VB<sub>12</sub> 水平与 NSCLC 肿瘤分期无显著相关性。结论 血浆 Hcy、叶酸和 VB<sub>12</sub> 水平与 NSCLC 存在相关性。  
**关键词:**癌,非小细胞肺; 叶酸; 同型半胱氨酸; 维生素 B<sub>12</sub>  
**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2012.06.028 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2012)06-0699-01

Relationship between plasma homocysteine, folate and vitamin B<sub>12</sub> levels and non-small cell lung cancer  
Wei Kai<sup>1</sup>, Huang Yichao<sup>2</sup>

(1: Clinical Laboratory; 2: Department of Tumor, People's Hospital of Maoming City, Maoming Guangdong 525000, China)

**Abstract: Objective** To study the variation of plasma homocysteine(Hcy), folate and vitamin B<sub>12</sub>(VB<sub>12</sub>) levels in patients with non-small cell lung cancer(NSCLC), and the relationship between them an staging of NSCLC. **Methods** Plasma levels of Hcy, folate and VB<sub>12</sub> were compared between 42 patients with NSCLC(NSCLC group) and 60 healthy controls(healthy group), and the relationship between these three parameters and staging of NSCLC was also analyzed. **Results** Compared with healthy group, plasma levels of folate and VB<sub>12</sub> were significantly lower and plasma Hcy level was higher in NSCLC group. There was no significant correlation between plasma levels of Hcy, folate and VB<sub>12</sub> and the staging of NSCLC. **Conclusion** Plasma homocysteine, folate and VB<sub>12</sub> levels might be correlated with NSCLC.

**Key words:** carcinoma, non-small cell lung; folic acid; homocysteine; vitamin B<sub>12</sub>

在所有的癌症性疾病中,肺癌发病率、死亡率均居首位,且呈上升趋势。早诊断、早治疗对提高肺癌,尤其是非小细胞肺癌(NSCLC)患者生存率十分重要。同型半胱氨酸(Hcy)是人体内含硫基的非必需氨基酸,与叶酸水平密切相关<sup>[1]</sup>。叶酸及其辅酶对细胞生长、发育等产生重要影响。二者在 DNA 甲基化过程具有传递一碳基团和维持合成 DNA 所需的叶酸池的作用,其与细胞癌变的关系是临床研究热点之一<sup>[2]</sup>。本研究联合检测 NSCLC 患者血浆叶酸、Hcy 和维生素 B<sub>12</sub>(VB<sub>12</sub>)水平,并结合其与 NSCLC 浸润深度、淋巴结阳性及远处转移(TNM)分期的关系,评价 Hcy、叶酸和 VB<sub>12</sub> 检测在 NSCLC 诊断及治疗中的意义。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2009 年 1 月至 2010 年 12 月于本院外科行肺癌切除手术,并经病理学检查证实的 NSCLC 患者 42 例(NSCLC 组),平均年龄 57.23 岁,男性 25 例、女性 17 例。本院同期体检健康者 60 例(健康组),平均年龄 59.41 岁,男性 35 例、女性 25 例。

**1.2 方法** 采集所有受试对象晨起空腹静脉血,以肝素抗凝,1 h 内离心分离血浆检测 Hcy、叶酸和 VB<sub>12</sub>。Hcy 检测采用日本奥林巴斯 2700 型生化分析仪及台塑生医试剂盒;叶酸和 VB<sub>12</sub> 测定采用德国罗氏 cobas e601 电化学发光分析仪及配套试剂盒。所有测定严格按说明书进行。NSCLC TNM 分期标准参照《美国癌症联合委员会(AJCC)肺癌分期标准(2002)》。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS11.0 软件进行结果统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;检验水准为  $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

**2.1 各组受试对象血浆 Hcy、叶酸和 VB<sub>12</sub> 检测结果比较** NSCLC 组和健康组血浆 Hcy、叶酸和 VB<sub>12</sub> 检测结果见表 1。

**2.2 血浆 Hcy、叶酸和 VB<sub>12</sub> 水平与 NSCLC TNM 分期的关系** 不同 NSCLC TNM 分期患者血浆 Hcy、叶酸及 VB<sub>12</sub> 检测结

果比较见表 2。

表 1 NSCLC 组与健康组各指标检测结果比较( $\bar{x} \pm s$ )				
组别	<i>n</i>	Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )	VB <sub>12</sub> (pg/mL)	叶酸(ng/mL)
NSCLC 组	42	23.54 $\pm$ 7.39*	307.94 $\pm$ 135.59*	6.85 $\pm$ 4.35*
健康组	60	13.31 $\pm$ 5.33	439.67 $\pm$ 187.45	12.24 $\pm$ 6.38

\* :  $P<0.05$ ,与健康组比较。

表 2 不同 NSCLC TNM 分期患者各指标检测结果比较( $\bar{x} \pm s$ ) *				
分期	<i>n</i>	Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )	VB <sub>12</sub> (pg/mL)	叶酸(ng/mL)
I 期	4	24.35 $\pm$ 9.35	322.09 $\pm$ 114.78	7.42 $\pm$ 3.24
II 期	18	23.98 $\pm$ 7.67	316.98 $\pm$ 179.36	7.24 $\pm$ 1.78
III 期	17	22.78 $\pm$ 11.32	297.83 $\pm$ 213.75	6.74 $\pm$ 2.87
IV 期	3	22.34 $\pm$ 8.31	287.42 $\pm$ 254.32	6.68 $\pm$ 2.21

\* :  $P>0.05$ ,各组间相同指标检测结果比较。

3 讨 论

有研究表明,高同型半胱氨酸血症是脑血管疾病独立危险因素之一,血浆 Hcy 水平升高与心、脑血管疾病有密切联系;甲状腺功能减退是导致血脂代谢异常的原因之一,与 Hcy 也有密切联系<sup>[3-4]</sup>。关于 Hcy、叶酸和 VB<sub>12</sub> 与 NSCLC 的关系,目前国内外研究较少。Hcy 是蛋氨酸代谢 S 的中间产物,而来源于蛋氨酸的 S-腺苷蛋氨酸是细胞内甲基化反应的甲基供体。Hcy 降解为半胱氨酸需要具有维生素 B<sub>6</sub>(VB<sub>6</sub>)依赖性的胱硫醚  $\beta$  合成酶和胱硫醚  $\gamma$  裂解酶。B 族维生素作为辅酶和底物参与 Hcy 代谢。叶酸对甲基供体 S-腺苷蛋氨酸的形成,以及核酸中嘌呤和嘧啶的合成具有重要调节作用<sup>[5]</sup>。叶酸缺乏可影响 DNA 的甲基化、整合及损伤修复,通过降低肿瘤抑制基因的表达而促进肿瘤的形成<sup>[6]</sup>。此外,甲基四氢叶酸还原酶基因多态性也有重要作用。血浆 Hcy 水平升高可导致细胞增殖性改变,例如鳞状上皮化、角质化及不典型增生;可通过促进过氧化氢的形成,抑制内皮细胞呼吸,导致内皮细胞损伤,并刺激平滑肌细胞增殖<sup>[7]</sup>。Hcy 还与细胞内多胺、(下转第 701 页)

3 讨 论

AMI 的及时治疗与疗效和预后密切相关,如何实现 AMI 早期诊断是临床研究热点<sup>[5-7]</sup>。AMI 的传统诊断方法依赖于综合分析临床症状及心电图、心肌损伤标志物(肌酸激酶同工酶 MB 亚型、肌红蛋白等)检查。但大约 30% 的 AMI 患者临床症状不明显,约 25% 的患者无典型心电图改变,且上述心肌损伤标志物检测方法灵敏度及特异度不理想<sup>[8]</sup>。因此,AMI 早期诊断受到很大限制。健康者血清 cTnT 水平较低,在心肌细胞受损后 3~4 h 释放入血,血清 cTnT 浓度升高 10~50 倍,甚至上百倍,并持续 2~3 周,是高灵敏度、高特异度的心肌损伤监测指标<sup>[9-10]</sup>。hs-cTnT 检测方法的问世使 cTnT 的检测灵敏度提高到 0.003 μg/L,以血清 hs-cTnT 0.014 μg/L 作为诊断临界值,能较好地满足 AMI 诊断指南对方法学的要求。本研究选择在 AMI 患者入院 0、3、6 h 共 3 个时间点,进行血清 hs-cTnT 及 cTnT 检测。结果显示,患者入院 0 h 血清 hs-cTnT 阳性率较 cTnT 提高了 27.50%,与类似报道略有差异,但均证实相对于 cTnT,hs-cTnT 对 AMI 的诊断灵敏度更高,更有利于 AMI 的早期诊断<sup>[11]</sup>。AUC<sub>hs-cTnT</sub> (0.892)明显大于 AUC<sub>cTnT</sub> (0.790),也说明 hs-cTnT 对 AMI 的诊断性能优于 cTnT。结果表 1、2 亦证实 hs-cTnT 对 AMI 的早期诊断性能优于 cTnT。本研究中,AMI 患者入院 3 h 血清 cTnT 阳性率高于于农等<sup>[12]</sup>报道的入院 4 h 阳性率(82.18%),可能与检测方法不同有关。对因胸痛入院,而入院 0 h 血清 hs-cTnT 检测阴性的患者而言,如何选择更为合理的时间点,从而既保证检测阳性率又能缩短确诊时间,有待进一步研究。由于入院 6 h 距胸痛发作的时间相对较长,此时 cTnT 与 hs-cTnT 的阳性率均已较高,分别达 92.50% 和 100.00%。虽有报道认为,检测灵敏度过高或患者存在其他病理状态有可能导致 hs-cTnT 的假阳性,但动态观察血清 hs-cTnT 水平的变化有助于对 hs-cTnT 假阳性患者进行鉴别<sup>[11]</sup>。

综上所述,AMI 患者入院 0~3 h 血清 hs-cTnT 阳性率高于 cTnT,hs-cTnT 检测对 AMI 患者,特别是临床症状不明显和(或)无典型心电图改变者的早期诊断、及时治疗具有非常重要的临床意义。

(上接第 699 页)

组蛋白等有关。血浆 Hcy 水平升高还影响肿瘤患者体内凝血、抗凝血和纤溶系统的功能状态,有可能对肿瘤的生长和浸润产生促进作用<sup>[8]</sup>。血浆 Hcy 水平与叶酸、VB<sub>6</sub> 和 VB<sub>12</sub> 之间存在一定的负性关联。叶酸或相关维生素缺乏以及 Hcy 代谢中相关酶的缺陷均可导致血浆 Hcy 水平增高。相关文献报道,多种常见肿瘤,如胃癌、食管癌、结直肠癌、肺癌、乳腺癌及卵巢癌患者血浆 Hcy 水平明显增高,而血浆叶酸和 VB<sub>12</sub> 水平的变化呈多样性<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,NSCLC 患者血浆 Hcy 水平高于健康者,而叶酸及 VB<sub>12</sub> 水平均低于健康者,提示血浆 Hcy 水平升高与 NSCLC 存在一定相关性,叶酸和 VB<sub>12</sub> 水平降低与 NSCLC 存在一定相关性,与国内外相关研究结论一致<sup>[10-11]</sup>。但 Hcy 与叶酸、VB<sub>12</sub> 之间是否同时存在负相关尚待进一步探讨。

本研究中显示,随着 TNM 分期严重程度的增高,NSCLC 患者血浆 Hcy、叶酸及 VB<sub>12</sub> 水平呈逐渐降低的趋势,但不同 TNM 分期患者间比较差异均无统计学意义,说明 Hcy、叶酸和 VB<sub>12</sub> 只是影响 NSCLC 发生及发展的危险因素中的一部分,具体机制有待进一步研究。NSCLC 与多种潜在性因素(如吸烟)有关,因此难以进行十分全面的因果关系推断。虽然本研究有其局限性,但可以证实血浆 Hcy、叶酸和 VB<sub>12</sub> 检测对 NSCLC 早期诊断及治疗具有一定的指导价值。

参考文献

[1] Kaji E, Kato J, Saito S, et al. Serum folate and homocysteine levels are associated with colon tumorigenesis in end-stage renal disease

参考文献

[1] 程丽娟. 急性心肌梗死的早期诊断生化指标[J]. 心血管病学进展, 2006, 27(1): 67-69.  
[2] 李红新, 李友根, 孙玉国, 等. 心肌损伤标志物在急性冠状动脉综合征中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(9): 1014-1015.  
[3] 宋凌燕, 吴炯, 宋斌斌, 等. 高敏感方法检测心肌肌钙蛋白 T 的分析性能评价[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(9): 814-818.  
[4] Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction re-defined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the re-definition of myocardial infarction[J]. JACC, 2000, 36(3): 959-969.  
[5] 刘运双, 曾平. 缺血修饰清蛋白的测定和临床应用进展[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(2): 238-240.  
[6] Giannitsis E, Kehayova T, Vafaei M, et al. Combined testing of high-sensitivity troponin T and copeptin on presentation at pre-specified cutoffs improves rapid rule-out of non-ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Clin Chem, 2011, 57(10): 1452-1455.  
[7] Casagrandi I, Lauritano EC. Diagnostic and prognostic significance of high sensitive troponin in chest pain[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2011, 15(6): 695-700.  
[8] 郑宇琼, 王焕君. 肌钙蛋白 I 和 T 测定对急性心肌梗死的诊断意义[J]. 实验与检验医学, 2008, 26(2): 123-124.  
[9] 息子新, 钟秋莉, 李秋梅. cTnT 在急性心肌梗死诊断中的价值[J]. 中国医疗前沿, 2009, 4(6): 38.  
[10] 张海英, 罗刚. 肌钙蛋白 T 对不稳定型心绞痛近期预后的评价[J]. 中国实用内科杂志, 2001, 5(1): 85-85.  
[11] 吴炯, 宋凌燕, 张春燕, 等. 高敏感心肌肌钙蛋白 T 检测方法在诊断急性心肌梗死中的价值[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(9): 825-830.  
[12] 于农, 金欣, 陈天宝, 等. cTnT 快速检测早期诊断心肌梗死的临床应用研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2008, 18(1): 107, 163.

(收稿日期: 2011-10-08)

patients[J]. Nutr Cancer, 2011, 63(2): 202-211.  
[2] Crider KS, Yang TP, Berry RJ, et al. Folate and DNA methylation: A review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role[J]. Adv Nutr, 2012, 3(1): 21-38.  
[3] 李亚, 李忠, 何晓明. 高同型半胱氨酸及其相关检测与冠心病关系的探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(6): 676-677.  
[4] 郭满盈, 罗媛烨, 杨伟平, 等. 外周血同型半胱氨酸水平的临床分析[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(2): 160.  
[5] Deramaudt T, Rustgi AK. Mutant KRAS in the initiation of pancreatic cancer[J]. Biochim Biophys Acta, 2005, 1756(1): 97-101.  
[6] 郭爱珍, 蔡全才, 陈燕, 等. 叶酸、同型半胱氨酸与胰腺癌关系的病例对照研究[J]. 第二军医大学学报, 2009, 30(4): 420-422.  
[7] Lowenfel AB, Maisonneuve P. Epidemiology and risk factors for pancreatic cancer[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2006, 20(1): 197-209.  
[8] 邱丽, 王旭, 姜若松. 81 例冠心病患者同型半胱氨酸检测结果分析[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(9): 852-853.  
[9] Wasson GR, McGlynn AP, McNulty H, et al. Global DNA and p53 region-specific hypomethylation in human colonic cells is induced by folate depletion and reversed by folate supplementation[J]. J Nutr, 2006, 136(22): 2748-2753.  
[10] 施小梅. 血浆叶酸和同型半胱氨酸水平与结直肠癌的关系[J]. 中国临床医学, 2008, 15(2): 183-185.  
[11] 郭满盈, 葛丽卫, 罗媛烨. 血清同型半胱氨酸、叶酸及维生素 B<sub>12</sub> 水平与乳腺癌的关系[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(8): 725-726.

(收稿日期: 2011-10-09)