

## 论著·临床研究

血清 Hcy、维生素 B<sub>12</sub>、叶酸水平与阿尔茨海默病的相关性研究张晓琳, 黄家福, 吴耀建<sup>△</sup>

(中国人民解放军第一八〇医院输血科, 福建泉州 362000)

**摘要:**目的 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)、维生素 B<sub>12</sub>(VitB<sub>12</sub>)、叶酸水平与阿尔茨海默病(AD)的相关性。**方法** 通过临床病例整体抽样选取该院 AD 患者 54 例作为 AD 组, 另选取同期体检健康者 50 例作为对照组。分别检测两组血清 Hcy、VitB<sub>12</sub> 及叶酸水平并对 3 项指标间相关性进行分析。**结果** AD 组血清 Hcy 水平比对照组显著升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); AD 组 VitB<sub>12</sub> 及叶酸水平比对照组显著降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。血清 Hcy 与 VitB<sub>12</sub>、叶酸呈负相关( $r$  分别为 -0.751、-0.807,  $P < 0.05$ )。AD 患者 Hcy、VitB<sub>12</sub>、叶酸及 3 项指标联合检测受试者工作特征曲线下面积(AUC)分别为 0.897、0.176、0.204、0.933。**结论** Hcy、VitB<sub>12</sub> 及叶酸对 AD 具有临床诊断价值, 3 项指标联合检测可提高诊断效能。

**关键词:** 同型半胱氨酸; 维生素 B<sub>12</sub>; 叶酸; 阿尔茨海默病**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.02.014**中图法分类号:** R749.16**文章编号:** 1673-4130(2018)02-0173-03**文献标识码:** ACorrelation between Hcy, VitB<sub>12</sub> and folic acid levels with Alzheimer's DiseaseZHANG Xiaolin, HUANG Jiafu, WU Yaojian<sup>△</sup>

(Department of Blood Transfusion, 180 Hospital of PLA, Quanzhou, Fujian 362000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between the levels of Hcy, VitB<sub>12</sub> and folic acid with Alzheimer's Disease (AD). **Methods** Fifty-four patients with AD in this hospital were extracted as the AD group by using cluster sampling method, and contemporaneous 50 persons undergoing healthy physical examination were selected as the control group. The levels of serum Hcy, VitB<sub>12</sub> and folic acid were detected in the two groups. Then the correlation among 3 indicators was analyzed. **Results** Compared with the control group, the level of serum Hcy in the AD group was significantly increased ( $P < 0.05$ ), the VitB<sub>12</sub> and folic acid levels in the AD group were significantly decreased compared with the control group ( $P < 0.05$ ). The serum Hcy level was negatively correlated with VitB<sub>12</sub> and folic acid levels ( $r = -0.751, -0.807, P < 0.05$ ). The area under the receiver operating characteristic curves (AUC) of Hcy, VitB<sub>12</sub> and folic acid and their combine detection in AD patients were 0.897, 0.176, 0.204 and 0.933 respectively. **Conclusion** Serum Hcy, VitB<sub>12</sub> and folic acid have clinical diagnosis value in AD, and the 3-indicator combined detection can increase the diagnosis efficiency.

**Key words:** homocysteine; vitamin B<sub>12</sub>; folic acid; Alzheimer's Disease

阿尔茨海默病(AD)是一种原因不明的进行性神经系统变性疾病, 临床以进行性记忆、认知障碍及行为异常为特征, 是痴呆最常见的病因, 发病率随着年龄的增长而增加, 且受多种生活与环境因素影响<sup>[1]</sup>。AD 严重影响老年人的生活质量, 给家庭和社会带来一定的经济负担<sup>[2]</sup>。AD 患者可见颤、顶及额叶萎缩, 组织病理学为诊断金标准, 特征主要是老年斑、神经原纤维缠结、神经元丢失、颗粒空泡变性及血管淀粉样变, 但难以在临床诊断中实现。目前 AD 诊断主要靠病史及专科医生的经验查体, 并需排除其他引起痴呆的原因。本研究通过收集 AD 患者临床确诊病例, 回顾性研究 AD 患者血清中同型半胱氨酸(Hcy)、维生素 B<sub>12</sub>(VitB<sub>12</sub>)及叶酸水平变化情况及相关性, 讨论

其在 AD 中的诊断价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 通过临床病例整体抽样 2015 年 1 月至 2016 年 12 月本院神经内科病区确诊 AD 患者 54 例作为 AD 组, 其中男 29 例, 女 25 例, 平均年龄 (62.1±8.9) 岁。另选取同期本院体检健康者 50 例作为对照组, 其中男 26 例, 女 24 例, 平均年龄 (60.3±8.1) 岁, 排除认识障碍及记忆障碍等精神疾患, 排除精神病家族史等情况。两组性别、年龄比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 诊断标准** 所有 AD 患者均符合美国国立精神病语言障碍卒中研究所及相关协会诊断标准:(1)发病年龄 40~90 岁, 多在 65 岁以后;(2)临床症状、神

作者简介: 张晓琳, 女, 技师, 主要从事临床输血工作研究。 △ 通信作者, E-mail: shawllin07@163.com。

本文引用格式: 张晓琳, 黄家福, 吴耀建. 血清 Hcy、维生素 B<sub>12</sub>、叶酸水平与阿尔茨海默病的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(2):

经心理及简易智力状态检查量表等测试确认痴呆; (3)进行性加重的记忆及其他智能障碍; (4)必须有2种或2种以上认知功能障碍; (5)无意识障碍, 可伴精神、行为异常; (6)排除可导致进行性记忆和认知功能障碍脑病。

**1.3 仪器与试剂** Hcy 检测使用西门子 ADVIA2400 全自动生化分析仪及浙江康特 Hcy 体外诊断试剂盒(循环酶法); VitB<sub>12</sub>及叶酸使用罗氏 COBAS e601 电化学发光分析仪及其原装配套试剂盒(电化学发光法)。

## 1.4 方法

**1.4.1 质量控制** 每天检测美国伯乐(BIO-RAD)公司 Hcy 质控血清(3个水平, 批号为 45671、45672、45673), 每天采用罗氏公司配套 VitB<sub>12</sub>及叶酸质控品进行质量控制, 所有实验标本均在质控结果合格后进行检测。

**1.4.2 标本采集与检测** 采集所有对象清晨空腹静脉血, 采血量 3~5 mL, 标本经离心后, 取上层血清上机检测, 并于当日上午内检测完毕。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS20.0 统计学软件进行数据分析。各组数据正态性检验采用 Kolmogorov-Smirnov(K-S)检验。各组年龄以  $\bar{x} \pm s$  表示, 各组间年龄比较采用单因素方差分析; 各组间 Hcy、VitB<sub>12</sub> 及叶酸以四分位间距 [ $M(P_{25} \sim P_{75})$ ] 表示, 组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验, 两变量相关性采用 Spearman 秩相关分析。使用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)计算曲线下面积(AUC), 联合指标采用 Logistic 回归分析计算联合预测因子后作 ROC 曲线。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 两组间 Hcy、VitB<sub>12</sub> 及叶酸水平比较** 除对照组 Hcy 与 VitB<sub>12</sub> 外, 其余数值均为非正态分布, AD 组 Hcy 水平显著高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); AD 组 VitB<sub>12</sub> 与叶酸水平显著低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 AD 组 Hcy 与 VitB<sub>12</sub>、叶酸水平相关性分析** 经 Spearman 秩相关分析, AD 组 Hcy 与 VitB<sub>12</sub>、叶酸之间均呈负相关( $P < 0.05$ )。见表 2。

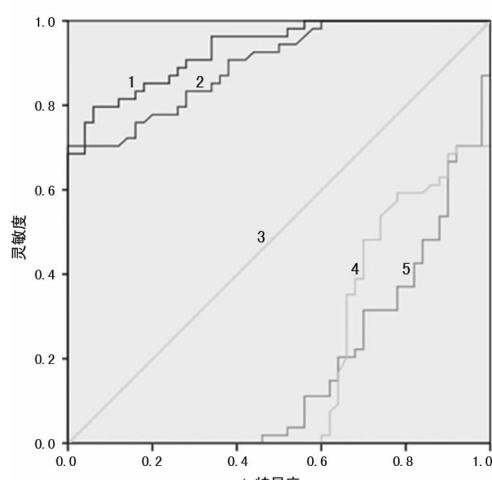
表 1 两组血清 Hcy、VitB<sub>12</sub> 及叶酸水平比较 [ $M(P_{25} \sim P_{75})$ ]

组别	n	Hcy(μmol/L)	VitB <sub>12</sub> (pg/mL)	叶酸(ng/mL)
对照组	50	15.1(11.0~21.2)	445.3(247.5~560.2)	15.15(7.40~17.75)
AD 组	54	40.5(23.1~47.5)*	183.9(114.0~312.0)*	7.85(4.28~11.20)*

注: 与对照组比较, \*  $P < 0.05$

表 2 AD 组 Hcy 与 VitB<sub>12</sub>、叶酸水平相关性分析( $n=54$ )

项目	Hcy	
	r	P
VitB <sub>12</sub>	-0.751	0.000
叶酸	-0.807	0.000



注: 1 为 3 项指标联合检测、2 为 Hcy、3 为参考线、4 为叶酸、5 为 VitB<sub>12</sub>

图 1 Hcy、VitB<sub>12</sub>、叶酸及 3 项指标联合检测 ROC 曲线

## 2.3 血清 Hcy、VitB<sub>12</sub>、叶酸及指标联合检测诊断

AD 的 ROC 曲线 以 50 例体检健康者作为对照组, 绘制 ROC 曲线, 见图 1。Hcy VitB<sub>12</sub> 及叶酸对 AD 均具有一定的诊断价值, 3 项指标联合检测可提高对 AD 的诊断效能(见表 3)。

表 3 Hcy、VitB<sub>12</sub>、叶酸及 3 项指标联合检测 AUC

变量	AUC	SE	P	95%CI
Hcy	0.897	0.029	0.000	0.840~0.954
VitB <sub>12</sub>	0.176	0.041	0.000	0.097~0.256
叶酸	0.204	0.045	0.000	0.116~0.293
3 项指标联合	0.933	0.022	0.000	0.889~0.977

## 3 讨 论

临床研究表明, Hcy 水平升高不仅是痴呆的独立危险因素, 而且还能促进颞叶内侧萎缩和轻度认知障碍向 AD 演化<sup>[3~4]</sup>。Hcy 与 AD 之间的关系可能为以下几种情况: (1) FARKAS 等<sup>[5]</sup>通过诱导 ArcAβ 转基因 AD 小鼠发生高同型半胱氨酸血症, 结果发现, 高同型半胱氨酸血症可导致神经退行性变, 而神经变性也会引起高同型半胱氨酸血症, 即 Hcy 与 AD 互为因果关系; (2) 氧化应激在 AD 发病机制中发挥重要作用, 一方面 Hcy 水平升高促使产生氧自由基, 使氧化应激作用增加, 另一方面淀粉样 β 蛋白(Aβ)低聚物可诱导氧化应激, 进而消耗 5-甲基四氢叶酸, 从而使 Hcy 的水平升高<sup>[6]</sup>。(3) Hcy 能影响 Aβ 代谢, 外源性

Hcy 结合 A $\beta$  后通过形成  $\beta$ -折叠结构而有利于 A $\beta$  沉积<sup>[7]</sup>。A $\beta$  在细胞基质沉淀、聚积后具有很强的神经毒性作用,其沉积与神经元的退行性病变有关,可以激活一系列病理改变,包括星型胶质细胞和小胶质细胞的激活、血脑屏障的破坏和微循环的变化等,是 AD 患者脑内老年斑周边神经元变性和死亡的主要原因<sup>[8]</sup>。(4) Hcy 水平升高可诱导海马神经元细胞凋亡、神经原纤维缠结和形成老年斑,而部分研究表明,海马神经发生能力的减退可能与衰老及退行性疾病如 AD 所引起认知功能障碍密切相关<sup>[9-11]</sup>。高同型半胱氨酸血症与 AD 之间的关系还有待进一步研究。本研究中,AD 组血清 Hcy 水平较对照组明显升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),与国内外的部分研究结果一致<sup>[6,12]</sup>。

VitB<sub>12</sub> 和叶酸作为 Hcy 合成蛋氨酸的辅酶,在 Hcy 代谢过程中起着重要作用。叶酸在小肠内吸收后转化为其活性形式四氢叶酸,同时,在亚甲基四氢叶酸还原酶的作用下亚甲基四氢叶酸又生成 5-甲基四氢叶酸。5-甲基四氢叶酸与 VitB<sub>12</sub> 共同参与 Hcy 在体内再甲基化的代谢途径,约 50% Hcy 在甲硫氨酸合成酶及辅酶 VitB<sub>12</sub> 的参与下,由 5-甲基四氢叶酸提供甲基,生成甲硫氨酸和四氢叶酸,继而转化成 S 腺苷蛋氨酸,从而直接参与 DNA 的甲基化过程。VitB<sub>12</sub> 和叶酸的缺乏将影响 Hcy 代谢过程,促使 Hcy 水平升高,促进 AD 疾病发展进程。本研究中,AD 组血清 VitB<sub>12</sub> 和叶酸水平较对照组显著降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。VitB<sub>12</sub> 和叶酸作为 Hcy 代谢途径的辅酶,与 Hcy 呈负相关。

综上所述,Hcy、VitB<sub>12</sub> 及叶酸对 AD 疾病诊断具有一定的临床价值,3 项指标联合检测可提高诊断效能,可为临床预防和治疗 AD 提供一些实验依据。

## 参考文献

- [1] 葛高琪,王晶晶,齐冲,等.阿尔茨海默病患者行为精神症状相关因素研究进展[J].中国老年学杂志,2017,37(2):507-509.
- [2] ANSARI R, MAHTA A, MALLACK E, et al. Hyperhomocysteinemia and neurologic disorders: a review [J]. J Clin Neurol, 2014, 10(4): 281-288.
- [3] 徐安平,李璐,李卫宁,等.阿尔茨海默病患者血清同型半胱氨酸水平变化[J].微循环学杂志,2012,22(1):52-53.
- [4] TYAGI SC, LOMINADZE D, ROBERTS AM. Homocysteine in microvascular endothelial cell barrier permeability [J]. Cell Biochem Biophys, 2005, 43(1): 37-44.
- [5] FARKAS M, KESKITALO S, SMITH D E, et al. Hyperhomocysteinemia in alzheimer's disease: the hen and the egg[J]. J Alzheimers Dis, 2013, 44(4): 1097-1104.
- [6] SHEN L, JI H F. Associations between Homocysteine, Folic Acid, Vitamin B<sub>12</sub> and Alzheimer's Disease: insights from Meta-analyses[J]. J Alzheimers Dis, 2015, 46 (3): 777-790.
- [7] AGNATI LF, GENEDANI S, LEO G, et al. A beta peptides as one of the crucial volume transmission signals in the trophic units and their interactions with homocysteine. Physiological implications and relevance for Alzheimer's disease[J]. J Neural Transm, 2007, 114(1): 21-31.
- [8] 吴昊,辛延乐,谷青芳,等.AD 发病机制中 ROCK 对免疫炎性反应的作用[J].山西大同大学学报(自然科学版),2017,33(1):52-55.
- [9] KRUMAN II, CULMSEE C, CHAN SL, et al. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity[J]. J Neurosci, 2000, 20(18): 6920-6926.
- [10] LAZAROV O, MATTSON MP, PETERSON D A, et al. When neurogenesis encounters aging and disease [J]. Trends Neurosci, 2010, 33(12): 569-579.
- [11] 刘加强,童卫.海马神经发生障碍与阿尔茨海默病发病机制[J].神经解剖学杂志,2014,30(2):244-248.
- [12] 郭军英,陈东伟,焦建军,等.高同型半胱氨酸、淀粉样  $\beta$  蛋白和肿瘤坏死因子- $\alpha$  在阿尔茨海默病中的表达意义[J].河北医药,2014,36(7):1008-1010.

(收稿日期:2017-06-20 修回日期:2017-09-28)

(上接第 172 页)

- from bloodstream infection due to coagulase-negative staphylococci[J]. Infection, 2002, 35(5): 352-355.
- [7] 李明芬,陈金月,林英辉.降钙素原在血流感染中的临床应用[J].检验医学与临床,2014,11(13):1853-1855.
- [8] 王环君,皮银珍,杨腾舜,等.降钙素原对 2 型糖尿病败血症的临床价值[J].中南医学科学杂志,2015,43(6):692-695.
- [9] 杨馨鑫,刁和凤,马建华.炎性反应在 2 型糖尿病发病机制和临床应用中的研究进展[J].中南医药指南,2014,12(7):60-61.
- [10] KUBASZEK A, PIHLAJAMAKI J, PUNNONEN K, et al. The C-174G promoter polymorphism of the IL-6 gene

affects energy expenditure and insulin sensitivity[J]. Diabetes, 2003, 52(6): 558-561.

- [11] 林丽英,养倩琼,夏勇,等.不同指标对细菌性血流感染的诊断效能比较[J].检验医学与临床,2014,11(17):2375-2377.
- [12] 李萍,王青,李志.血清降钙素原、白细胞介素 6、C 反应蛋白在感染性疾病中的诊断价值[J].检验医学与临床,2014,11(11):1553-1555.
- [13] 张园,张吟眉,崔丽艳,等.抗 CCP 抗体、抗角蛋白抗体及类风湿因子联合检测在类风湿关节炎诊断中的应用[J].中华检验医学杂志,2014,37(8):582-586.

(收稿日期:2017-07-23 修回日期:2017-09-28)