

眩晕患者同型半胱氨酸及叶酸变化及其与疾病严重程度关系研究*

石艳艳, 李 宁, 朱巧英, 雷 萍, 陈新敏, 成春岚, 梁开茹, 罗红权[△]

(四川省妇幼保健院/成都医学院附属妇女儿童医院检验科, 四川成都 610041)

摘 要:目的 研究眩晕患者同型半胱氨酸(Hcy)及叶酸水平变化与疾病严重程度的关系。方法 将 2017 年 3 月至 2018 年 9 月该院收治的主诉眩晕患者 238 例纳入研究作为眩晕组, 并选择同期于本院正常体检者 129 例作为对照组。统计眩晕患者 DHI 量表评分, 比较两组受试者 Hcy 和叶酸水平的差异, 分析其与眩晕严重程度的关系。结果 研究中纳入前庭性偏头痛患者 69 例(28.99%)、持续性姿势-知觉性眩晕患者 54 例(22.69%)、良性阵发性位置性眩晕患者 58 例(24.37%)、后循环缺血患者 57 例(23.95%)。眩晕组患者 Hcy 水平显著高于对照组, 且高于正常阈值, 而叶酸水平则显著低于对照组, 且低于正常阈值(均 $P < 0.05$); 不同严重程度眩晕患者 Hcy 和叶酸水平均具有较大差异(均 $P < 0.05$); Pearson 分析显示, Hcy 水平($r = 0.57, P < 0.05$)与眩晕严重程度呈正相关, 而叶酸水平($r = -0.66, P < 0.05$)与眩晕严重程度呈负相关。结论 眩晕患者 Hcy 水平将显著升高, 而叶酸水平将明显降低, 且 Hcy 水平与眩晕严重程度呈正相关, 而叶酸水平与眩晕严重程度呈负相关。

关键词: 眩晕; 同型半胱氨酸; 叶酸; 严重程度**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.23.008**中图法分类号:** R446.1**文章编号:** 1673-4130(2019)23-2850-04**文献标识码:** A**Changes of homocysteine and folic acid in patients with vertigo
and their relationship with disease severity***SHI Yanyan, LI Ning, ZHU Qiaoying, LEI Ping, CHEN Xinmin,
CHENG Chunlan, LIANG Kairu, LUO Hongquan[△](Department of Clinical Laboratory, Sichuan Maternal and Child Health Hospital/Women and
Children's Hospital affiliated to Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: **Objective** To study the relationship between the expression of homocysteine(Hcy) and folic acid in patients with vertigo and its severity. **Methods** A total of 238 patients with vertigo who were admitted to our hospital from March to May 20, 2017 were enrolled in the study, and 129 individuals who underwent normal physical examinations in our hospital were enrolled as the control group. The difference of Hcy and folic acid levels between the two groups was compared, and the relationship between Hcy and severity of vertigo was analyzed. **Results** In this study, 69 patients (28.99%) with vestibular migraine, 54 patients (22.69%) with persistent posture-perceptual vertigo, 58 patients (24.37%) with benign paroxysmal positional vertigo and 57 patients (23.95%) with posterior circulation ischemia were included. The level of Hcy in patients with vertigo was significantly higher than that in the control group, and was higher than the normal threshold, while the level of folic acid was significantly lower than the control group and lower than the normal threshold (all $P < 0.05$). Hcy and folic acid levels in patients with vertigo of different severity have large differences (all $P < 0.05$). Pearson analysis showed that Hcy levels ($r = 0.57, P < 0.05$) were positively correlated with the severity of vertigo, while folic acid levels ($r = -0.66, P < 0.05$) were inversely correlated with the severity of vertigo. **Conclusion** The level of Hcy in patients with vertigo will increase significantly, while the level of folic acid will decrease significantly, and the level of Hcy is positively correlated with the severity of vertigo, while the level of folic acid is negatively correlated with the severity of vertigo.

* 基金项目: 四川省科技厅课题(2017JY0310)。

作者简介: 石艳艳, 副主任技师, 主要从事分子诊断方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: 2368388502@qq.com。

本文引用格式: 石艳艳, 李宁, 朱巧英, 等. 眩晕患者同型半胱氨酸及叶酸变化及其与疾病严重程度关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(23): 2850-2853.

Key words: dizziness; homocysteine; folic acid; severity

眩晕指因机体在非运动状态下对空间定位障碍而产生的一种动性或位置性错觉,是临床神经内科门诊就诊患者最常见的主诉之一,其发病机制较为复杂,常涉及神经科、耳鼻喉科及眼科等多个学科,诊断难度相对较大,临床漏诊和误诊率均较高。眩晕的产生通常与维持身体平衡的相关神经冲动整合失调和前庭系统病变等密切相关,前庭系统作为维持人体平衡最重要的神经结构,以前庭神经核为界,前庭神经核及其以上部分属于前庭中枢系统,该部分出现病变可发生前庭中枢性眩晕,而前庭神经核以下的部分则属于前庭周围系统,该部分出现病变可发生前庭周围性眩晕^[1-2]。前庭周围性眩晕患者的特点主要包括主题感觉天旋地转、无法站立,静卧是亦有翻覆感,恶心、呕吐和出汗等症状明显,也可出现眼球震颤、耳鸣、耳聋等症状,上述症状发生程度与患者眩晕程度密切相关,前庭神经元炎、迷路炎及梅尼埃病属于此类型^[3];前庭中枢性眩晕患者通常临床症状和眩晕程度较轻,但持续时间相对较长,无耳鸣、耳聋等症状,且自主神经症状出现较少,脑干梗死和椎-基底动脉供血不足等属于此类型^[4]。有研究曾指出,叶酸水平的缺乏与眩晕的发生具有一定联系,此外动脉病变作为眩晕发生不可忽视的因素之一,同型半胱氨酸水平对动脉粥样硬化的出现和加重均起到关键影响,且血清同型半胱氨酸水平与动脉粥样硬化的程度具有正相关性,因此有学者推测同型半胱氨酸水平与眩晕的发生也具有一定联系^[5-6]。本研究通过对入组眩晕患者同型半胱氨酸及叶酸表达水平的测定以观察上述两指标与眩晕发生间的关系,并分析上述两指标表达水平变化与疾病严重程度关系,以期为后期临床相关研究提供一定参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 3 月至 2018 年 9 月本院收治的主诉眩晕患者 238 例作为研究对象,并选择同期在本院体检的 129 例体检健康者作为对照组。患者纳入标准:(1)入组患者均进行详细体格检查、完善的辅助检查及病历记录,辅助检查包括摇头试验、甩头试验等;(2)患者对研究内容知情且同意。排除标准:(1)合并存在头部外伤等外力因素导致的眩晕;(2)合并存在血液疾病、甲状腺功能亢进或减退、自身免疫性疾病、恶性肿瘤及严重的肝肾功能不全者;(3)合并存在感染、严重营养不良或意识障碍者;(4)患者入组前已接受相关治疗。入组受试者均对本研究内容知情且同意,研究经我院伦理委员会批准实施。

1.2 方法

1.2.1 眩晕程度评估 采用眩晕残障程度评定量表

(DHI)中文版对眩晕组患者眩晕程度进行评价,DHI 量表包括躯体(DHI-P)、情绪(DHI-E)、功能(DHI-F)三个指数,所占分数分别为 28 分、36 分、36 分,满分 100 分。指导患者根据自己在眩晕或平衡障碍发生时的主观感受进行回答,患者得分越高表示其眩晕程度越严重,对患者正常生活的影响也越大。眩晕程度分级标准:0~30 分表示轻度障碍;31~60 分表示中度障碍;61~100 分表示重度障碍。

1.2.2 同型半胱氨酸和叶酸的检测 同型半胱氨酸表达水平的检测:抽取入组患者清晨时空腹状态下的肘静脉血 3 mL,置于 EDTA 抗凝管内,离心机转速 3 000 r/min 离心处理 5 min 后置于-20℃环境中保存,使用贝克曼全自动生化分析仪(生产厂家:美国贝克曼公司;产品型号:AU2700 型)对标本进行检测,检测方法为循环酶法,检测试剂盒购于北京世纪沃德公司;叶酸表达水平的检测:标本采集和处理同上,使用全自动免疫分析仪(生产厂家:罗氏公司;产品型号:411 型)对标本进行检测,检测方法为电化学发光法,检测试剂盒均购自罗氏公司。上述所有操作均由指定的同一检测人员进行,且操作步骤严格按照检测试剂盒要求进行。

1.3 统计学处理 本次实验数据处理选择 SPSS11.5 软件包进行,用 $\bar{x} \pm s$ 来表示计量资料,对计量资料进行 *t* 检验,计数资料采用频数和百分率表示,采用 χ^2 进行比较,采用方差分析进行非等级资料的比较,选择 Pearson 分析进行数据相关性分析, $P < 0.05$ 表明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 统计眩晕组患者疾病类型 依据本研究纳入标准,并参照国际通用指南或标准对患者眩晕症状进行诊断,共纳入前庭性偏头痛患者 69 例(28.99%)、持续性姿势-知觉性眩晕患者 54 例(22.69%)、良性阵发性位置性眩晕患者 58 例(24.37%)、后循环缺血患者 57 例(23.95%)。

2.2 比较两组受试者一般临床资料 统计发现,两组受试者在性别、年龄、糖尿病、高血压、冠心病、高血脂及脑卒中病史等方面比较,差异均无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$),见表 1。

2.3 比较两组受试者血清同型半胱氨酸和叶酸表达水平的差异 血清同型半胱氨酸正常阈值为 5.0~15.0 $\mu\text{mol/L}$,血清叶酸正常阈值为 4.5~34.0 nmol/L。比较可知,眩晕组患者血清同型半胱氨酸表达水平显著高于对照组,且平均值高于正常阈值,而血清叶酸表达水平则显著低于对照组,且平均值低于正常阈值,两组受试者上述两项指标比较均具有统计学意

义(均 $P<0.05$),见表 1。

表 1 两组受试者一般临床资料的比较

组别	n	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	合并症[n(%)]					同型半胱氨酸 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x}\pm s$)	叶酸 (nmol/L , $\bar{x}\pm s$)
				糖尿病	高血压	冠心病	高血脂	脑卒中心史		
眩晕组	238	122/116	47.36 \pm 8.22	13(5.46)	25(10.50)	16(6.72)	7(2.94)	14(5.88)	36.44 \pm 6.32	3.48 \pm 0.81
对照组	129	60/69	48.01 \pm 8.46	8(6.20)	12(9.30)	7(5.43)	3(2.33)	8(6.20)	15.07 \pm 3.11	8.25 \pm 2.47
χ^2/t		0.754 7	0.715 9	0.084 8	0.133 3	0.239 3	0.119 6	0.015 1	36.092 8	27.238 4
P		0.385 0	0.474 5	0.770 9	0.715 0	0.624 7	0.729 5	0.902 1	0.000 0	0.000 0

2.4 比较不同严重程度眩晕患者血清同型半胱氨酸和叶酸表达水平的差异 依据 DHI 量表评分将眩晕组患者眩晕症状严重程度分为轻度、中度和重度三级,分别为 106 例、85 例、47 例,不同严重程度眩晕患者血清同型半胱氨酸和叶酸表达水平均具有较大差异,且具有统计学意义(均 $P<0.05$);Pearson 分析显示,血清同型半胱氨酸表达水平($r=0.57$, $P<0.05$)与眩晕严重程度呈显著正相关性,而血清叶酸表达水平($r=-0.66$, $P<0.05$)与眩晕严重程度呈显著负相关性,详见表 2。

表 2 不同严重程度眩晕患者血清同型半胱氨酸和叶酸表达水平差异的比较($\bar{x}\pm s$)

严重程度	n	同型半胱氨酸($\mu\text{mol/L}$)	叶酸(nmol/L)
轻度眩晕	106	22.35 \pm 4.97	4.06 \pm 1.28
中度眩晕	85	30.29 \pm 5.44	3.67 \pm 1.01
重度眩晕	47	43.08 \pm 7.59	3.02 \pm 0.45
χ^2		13.076 8	49.660 4
P		0.001 4	0.000 0

3 讨 论

同型半胱氨酸是在半胱氨酸和蛋氨酸代谢过程中产生的一种含含硫基的氨基酸,作为中间代谢产物并不参与蛋白质的合成。而血清叶酸则属于同型半胱氨酸合成蛋氨酸的代谢过程中所需的一种辅酶,是机体中枢神经系统多种甲基化反应中可以提供甲基的物质,因此叶酸和同型半胱氨酸的表达水平关系密切^[7-8]。当机体叶酸水平缺乏或催化叶酸代谢的亚甲基四氢叶酸还原酶活性水平降低时,将导致机体 5-甲基四氢叶酸的生成水平显著降低,血浆同型半胱氨转化率也随之下降,导致同型半胱氨酸在体内堆积,出现高同型半胱氨酸血症。过去一段时间,高同型半胱氨酸血症抑制被认为心血管事件和中风发生的独立危险因素,与阿尔茨海默病、某些癌症和动脉粥样硬化的发生均密切相关^[9-11]。但关于高同型半胱氨酸血症和叶酸与眩晕关系的报道研究尚且少见。随着近年来医院门诊主诉眩晕就诊患者逐渐增加,且以心血管事件、精神性和功能性等因素导致的眩晕比例明显

升高,有学者提出高同型半胱氨酸血症和叶酸表达水平与眩晕的发生具有一定关系^[12-13]。

研究发现,给予受试者注射高剂量蛋氨酸后检测其血管内皮细胞含量,发现在阈值内的同型半胱氨酸能够诱发机体循环内皮细胞增殖,其中的内皮细胞属于机体内皮损伤的标志,内皮细胞不仅是血管平滑肌和血液间的半透性屏障,同时也具有释放促进有丝分裂的缩血管物质和抗增生效果的扩血管物质的作用,从而在一定程度上对机体血管进行局部调节。机体内皮功能损伤后,将诱发缩血管物质明显增加,血管张力加大,而血管顺应性降低,诱发血管管壁增厚和管腔的扩张,导致动脉僵硬度提高和弹性降低^[14-15]。

研究表明,高同型半胱氨酸血症主要通过以下机制促进动脉粥样硬化斑块的形成:(1)高浓度的同型半胱氨酸将提高机体氧化应激反应水平,降低血管内皮保护因子 NO 的生物利用度和氧磷酶 1 的表达水平,造成血管内皮细胞的损伤,导致血管平滑肌细胞出现异常增殖并与载脂蛋白 B 结合形成复合物,导致机体异常血管内皮细胞的细胞骨架发生改变,经吞噬细胞吞噬后将形成泡沫细胞,血管壁显著增厚甚至发生堵塞,并引发动脉粥样硬化的产生;(2)同型半胱氨酸对机体的凝血机制也有一定影响,病理状态下高水平表达可以激活凝血因子 V 的活性,血小板和凝血因子聚拢,促进血管内斑块和血栓的形成,导致动脉粥样硬化的产生^[15-16];(3)同时同型半胱氨酸也是一种炎症因子,对急性心梗患者血管壁粥样斑块稳定性的评估具有重要意义,高同型半胱氨酸血症患者血管壁粥样斑块稳定性更差;(4)此外,高同型半胱氨酸血症也将对血管内皮细胞的修复产生抑制作用,血管壁粥样硬化斑块不稳定性升高,也不利于侧支循环的建立,影响患者血流灌注水平。动脉粥样硬化的出现导致机体脑组织血管灌注减少,尤其是前庭系统出现供血不足,从而产生包括眩晕在内的多种前庭神经障碍症状^[17-18]。

此外,同型半胱氨酸表达水平也与持续性姿势-知觉性眩晕等精神性和功能性眩晕疾病的发生具有很大关系,通常此类患者易出现抑郁、焦虑等症状,有学

者指出,半数左右的抑郁患者同型半胱氨酸表达水平明显升高,同时同型半胱氨酸表达水平的升高也将导致发生抑郁的风险显著增加^[19]。关于同型半胱氨酸诱发抑郁的机制主要为:(1)血清同型半胱氨酸表达水平升高的同时常并存叶酸和维生素 B₆、B₁₂ 水平的降低,B 族维生素作为合成 5-羟色胺和去甲肾上腺素等神经递质的辅酶,其水平的降低将导致上述两种物质缺乏,进而导致抑郁症状的发生;(2)同型半胱氨酸可影响机体磷酸肌酸和肌酸水平,缺乏上述两种物质将导致机体能量的存储和利用出现障碍,进而导致脑功能能量代谢紊乱,诱发抑郁的产生^[20-21]。

本研究统计分析发现,眩晕组患者同行半胱氨酸水平显著高于对照组,且平均值高于正常阈值,而血清叶酸表达水平则显著低于对照组,且平均值低于正常阈值,表明血清同型半胱氨酸表达水平的升高和叶酸表达水平的降低与眩晕的发生具有一定关系,此外本研究中对照组同型半胱氨酸表达水平平均值略高于正常阈值,考虑与对照组中部分受试者合并糖尿病、高血压、冠心病、高血脂及脑卒中史等有关。Pearson 相关性分析则显示,血清同型半胱氨酸表达水平与眩晕严重程度呈正相关性,而血清叶酸表达水平与眩晕严重程度呈负相关性,进一步证实了血清同型半胱氨酸和叶酸表达水平与眩晕严重程度的相关性,为今后临床工作中诊断眩晕及其严重程度等提供了一定参考。

4 结 论

眩晕患者同型半胱氨酸水平将显著升高,而叶酸水平将明显降低,且同型半胱氨酸水平与眩晕严重程度呈正相关,而叶酸水平与眩晕严重程度呈负相关。

参考文献

- [1] 朱睿明,张起顺,邢芳岚,等.血浆同型半胱氨酸与脑梗死及临床指标相关性分析[J].临床医学,2018,38(12):22-25.
- [2] 武晓玲,郝智军,杨金水,等.不同类型眩晕患者血清同型半胱氨酸及维生素 B₁₂、叶酸表达变化分析[J].中国医药导刊,2018,20(12):731-735.
- [3] 饶文泉,刘强,周建,等.叶酸与血管疾病发病关系的研究进展[J].安徽医学,2018,39(08):1020-1022.
- [4] Neagos D, Cretu R, Tutulan-Cunita A, et al. Methylene tetra hydrofolate dehydrogenase (MTHFD) enzyme polymorphism as a maternal risk factor for trisomy 21: a clinical study[J]. J Medlife, 2010, 3(4):454-457.
- [5] 张国领,张林,刘桂萍.高同型半胱氨酸血症的临床研究进展[J].中国医药导报,2018,15(20):29-32.

- [6] 杨志娟.高同型半胱氨酸血症与高血压病相关性研究进展[J].临床医学研究与实践,2018,3(18):197-198.
- [7] 李倩,李东霞.高血压合并高同型半胱氨酸血症的研究进展[J].心血管病学进展,2018,39(02):187-190.
- [8] KIM G, KIM H, KIM K N, et al. Relationship of cognitive function with B vitamin status, homocysteine, and tissue factor pathway inhibitor in cognitively impaired elderly: a cross-sectional survey[J]. J Alzheimers Dis, 2013, 33(3): 853-862.
- [9] 蒋旭皎.高同型半胱氨酸水平在缺血性脑血管疾病的诊断价值分析[J].湖南师范大学学报(医学版),2018,15(1):136-138.
- [10] 徐琳,张永青,产芳晓,等.高同型半胱氨酸血症的研究进展[J].中华保健医学杂志,2017,19(6):540-542.
- [11] NILSSON K, GUSTAFSON L, HULTBERG B. Elevated plasma homocysteine level is not primarily related to Alzheimer's disease[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2012, 34(2):121-127.
- [12] 章琪,张莎莎,施吉,等.稳消Ⅲ号方联合马来酸依那普利叶酸片治疗 H 型高血压的临床疗效及安全性评价[J].中华中医药学刊,2017,35(10):2696-2699.
- [13] 于诗嘉,于明军,冯娟.叶酸与神经变性疾病相关性研究进展[J].实用药物与临床,2017,20(5):603-607.
- [14] NACHUM-BIALA Y, TROEN AM. B-vitamins for neuroprotection: narrowing the evidence gap[J]. Biofactors, 2012, 38(2):145-150.
- [15] 孙曼丽,韩卫星.叶酸、同型半胱氨酸与动脉粥样硬化关系的研究进展[J].医学综述,2017,23(2):223-226.
- [16] 石仁丽,丁选胜,王俐,等.叶酸对心血管相关疾病作用机制及影响的研究进展[J].中南药学,2016,14(5):516-520.
- [17] 何莉,陈明.高同型半胱氨酸血症与高血压病发病机制的研究进展[J].心血管病学进展,2015,36(3):283-287.
- [18] 周田田,崔红梅,牛娟,等.同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B₁₂与痴呆精神行为症状的研究进展[J].中国老年保健医学,2015,13(1):89-91.
- [19] HEYWARD F D, SWEATT J D. DNA methylation in memory formation: emerging Insights[J]. Neuroscientist, 2015, 21(5):475-489.
- [20] 唐觉非,徐阳,赵建国.高同型半胱氨酸血症与眩晕[J].中国民族民间医药,2010,19(6):94.
- [21] COPPEDE F, TANNORELLA P, PEZZINI I, et al. Folate, homocysteine, vitamin B₁₂, and polymorphisms of genes participating in one-carbon metabolism in late-onset Alzheimer's disease patients and healthy controls[J]. Antioxid Redox Signal, 2012, 17(2):195-204.

(收稿日期:2019-05-02 修回日期:2019-09-09)