

青年肝静脉型布加综合征患者血浆同型半胱氨酸与维生素 B₁₂ 及叶酸浓度的相关性研究^{*}

田 浩¹, 徐 浩^{2△}, 祖茂衡² (1. 江苏省新沂市人民医院肿瘤科 221400, 2. 徐州医学院附属医院介入科, 江苏徐州 221402)

【摘要】 目的 研究青年肝静脉型布加综合征(BCS)患者血浆维生素 B₁₂、叶酸与同型半胱氨酸(Hcy)的相关性。**方法** 青年肝静脉型 BCS 患者 60 例, 同期健康对照组 60 例, 均留取空腹肘静脉血, BCS 患者介入治疗时另取肝静脉血, 免疫荧光反应测定血浆 Hcy 浓度, 放射免疫法测定血清维生素 B₁₂ 及叶酸浓度。**结果** BCS 组肝静脉及肘静脉血 Hcy[分别为 (21.40±9.82) 和 (20.38±8.40) mmol/L] 浓度均高于健康对照组 [(16.64±5.16) mmol/L], 两组间差异有统计学意义 ($P<0.05$)。BCS 组血清叶酸及维生素 B₁₂ 浓度分别为 (4.10±1.85) mg/L 和 (432.48±104.36) ng/L, 健康对照组分别为 (6.40±1.91) mg/L 和 (447.60±115.48) ng/L, 两组差异无统计学意义。**结论** 青年肝静脉型 BCS 患者体内存在高 Hcy 浓度状态, 高 Hcy 浓度状态与体内叶酸、维生素 B₁₂ 浓度无明显相关性。

【关键词】 布加综合征; 同型半胱氨酸血症; 叶酸; 维生素 B₁₂

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.24.003 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)24-2949-02

Study on the relativity of the plasma Hcy, Vit B₁₂ and serum folic acid levels in young patients of BCS with hepatic vein obstruction^{*} TIAN Hao¹, XU Hao^{2△}, ZU Mao-heng² (1. Department of Oncology, People's Hospital of Xinyi City, Jiangsu 221400, China; 2. Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu 221402, China)

【Abstract】 Objective To study the relativity of the plasma homocysteine(Hcy), serum folic acid and Vit B₁₂ levels in young patients of Budd-Chiari syndrome(BCS) with hepatic vein obstructive. **Methods** 60 young patients of BCS with hepatic vein obstructive and 60 healthy people with the same conditions were collected and taking the fast-ing vein blood, and the BCS patients were taking hepatic venous blood. The serum folic acid, Vit B₁₂ were tested by radioimmunoassay, and plasma Hcy was measured by immunofluorescence. **Results** The mean plasma Hcy level in BCS and controls were (21.40±9.82) mmol/L and (20.38±8.40) mmol/L respectively, with significant difference ($P<0.05$). But the mean serum folic acid and Vit B₁₂ levels in BCS group and controls were (4.10±1.85) mg/L vs (6.40±1.91) mg/L and (432.48±104.36) ng/L vs (447.60±115.48) ng/L respectively. There was no statistical significance. **Conclusion** There is high plasma Hcy level in patients with BCS with hepatic vein obstruction. The high plasma Hcy levels in BCS patients has no significant correlation with the folic acid and Vit B₁₂ levels.

【Key words】 Budd-Chiari syndrome; homocysteine; folic acid; Vit B₁₂

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是蛋氨酸代谢过程中的一种中间代谢产物, 体内不能合成。高同型半胱氨酸血症被认为是血栓性疾病独立的危险因素之一, 高同型半胱氨酸血症见于大量叶酸及 B 族维生素缺乏的人群。布加综合征(Budd-Chiari syndrome, BCS)患者作为一种静脉系统性疾病, 发病群体大多生活条件较差, 有文献报道与后天血栓形成相关^[1-2]。作者就青年肝静脉型 BCS 患者血浆叶酸、维生素 B₁₂ 与 Hcy 浓度的关系进行研究, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 BCS 组: 2007 年 4 月至 2008 年 7 月就诊于徐州医学院附属医院介入科的青年(<35 岁)原发性肝静脉闭塞型 BCS 患者 60 例, 男 33 例, 女 27 例, 年龄 15~35 岁, 平均 (28.4±6.3) 岁。其中膜性肝静脉阻塞 21 例, 节段性肝静脉阻塞 39 例。所有患者均经彩超及数字减影血管造影明确诊断。健康对照组: 同期来本院体检中心体检志愿者 60 名, 经相关检查排除血管性疾病, 其中男 28 例, 女 32 例, 年龄 18~35 岁, 平

均 (29.4±4.5) 岁。肝病组: 为同期就诊于本院的非血管性疾病引起的肝功能损伤在 B 级(Child-Pugh 分级)以上患者 30 例, 年龄 27~39 岁, 平均 (33.7±5.2) 岁。所有患者均排除血管性疾病及近 1 个月内服用影响 Hcy 浓度的药物, 如维生素、苯妥英钠、卡马西平等。

1.2 标本采集 所有入组者均采空腹肘静脉血 5 mL, BCS 组于介入治疗时经导管另取肝静脉血 5 mL。

1.3 Hcy、维生素 B₁₂ 及叶酸浓度的测定 德国 Bayer 公司自动免疫分析仪, 采用免疫荧光法检测血浆中 Hcy 的浓度, 放射免疫法测定血清维生素 B₁₂ 及叶酸浓度。

1.4 统计学分析 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析, 计量资料组间比较用 t 检验, 计数资料组间比较用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

BCS 组肝静脉、肘静脉、健康对照组及肝病组血浆 Hcy 浓度分别为: (21.40±9.82)、(20.38±8.40)、(16.64±5.16) 和

^{*} 基金项目: 国家十一五科技计划支撑课题(2006038073024)。 [△] 通讯作者, E-mail: xuhao585@126.com。

(14.71±4.95)mmol/L。BCS 组及健康对照组间静脉血 Hcy 浓度差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。BCS 组高 Hcy 发生率为 61.7%(37/60),明显高于健康对照组的 30.0%(18/60)及肝病组 36.7%(11/30),差异有统计学意义(表 2)。BCS 组及健康对照组血清叶酸浓度分别为:(4.10±1.85)和(6.40±1.91)mg/L、维生素 B₁₂ 浓度分别为(432.48±104.36)和(447.60±115.44)ng/L,两组间差异无统计学意义(表 3)。

表 1 各组间 Hcy 浓度比较($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

组别	<i>n</i>	Hcy	<i>t</i>	<i>P</i>
BCS 组(肝静脉血)	60	21.40±9.82	—	—
BCS 组(外周血)	60	20.38±8.40	0.616	0.539
健康对照组	60	16.64±5.16	3.266	0.001
肝病组	30	14.71±4.95	-1.263	0.210

注:—表示无数据。

表 2 3 组血浆 Hcy 浓度检出率[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	<18.8 mmol/L	>18.8 mmol/L	<i>P</i>
BCS 组	60	23 (38.3)	37(61.7)	0.028
健康对照组	60	42 (70.0)	18(30.0)	0.342
肝病组	30	19 (63.3)	11(36.7)	—

注:—表示无数据;参考值为 4.7~18.8 mmol/L

表 3 BCS 组与健康对照组血清叶酸及维生素 B₁₂ 浓度($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	叶酸(mg/L)	维生素 B ₁₂ (ng/L)
BCS 组	60	4.10±1.85	432.48±104.36
健康对照组	60	6.40±1.91	447.60±115.44
<i>t</i>	—	-0.932	-0.752
<i>P</i>	—	0.353	0.453

注:—表示无数据。

3 讨 论

Hcy 作为体内的含硫氨基酸,是甲硫氨酸代谢的中间产物,是血管性疾病研究的热点之一。研究认为血浆 Hcy 浓度升高,可引起 Hcy 在金属离子介导下自身氧化生成过氧化物及氧自由基,导致血管损伤,内皮素的分泌增加,血管内皮衍生松弛因子及前列腺素分泌减少,导致血管舒缩因子平衡紊乱,并可导致 DNA 链的断裂,增加氧化应激反应和细胞凋亡^[3-4]。高同型半胱氨酸血症易造成血管内皮损伤,导致血栓形成,是动、静脉栓塞性疾病的独立危险因素之一,被认为是静脉血栓发病的独立危险因素^[5-8]。血浆 Hcy 的浓度受遗传因素,营养状况,肝、肾功能,药物及蛋氨酸代谢过程中某些酶的影响。BCS 是肝静脉开口及(或)下腔静脉肝后端狭窄或闭塞,导致门静脉高压而引起的一系列临床症状。目前病因不明确,国内外文献报道 BCS 的病因与后天血栓形成有关,因此推测 BCS 的病因有可能与易引起血管内皮损伤的高同型半胱氨酸血症有关。

促使血浆 Hcy 浓度升高的因素复杂,营养因素主要包括叶酸及维生素 B₁₂、B₆ 缺乏。有研究报道,血浆 Hcy 浓度与血清叶酸及维生素 B₁₂ 浓度呈负相关,体内叶酸及维生素 B₁₂ 缺乏则导致血浆 Hcy 浓度升高,补充叶酸及维生素 B₁₂ 可以逆转血浆 Hcy 浓度升高^[9]。祖茂衡教授统计徐州医学院附属医院介入科 1990 年至今收治的 1 000 余例 BCS 患者,95%以上来

源于生活条件较差的农村地区,因此推测其病因有可能与营养缺乏有关。肝脏作为人体最大的腺体,是 S-腺苷蛋氨酸代谢的主要场所,而 Hcy 再甲基化的替代途径在肝细胞中进行,在 Hcy 代谢途径中,有可能在肝脏的血液形成 Hcy 高浓度区域,尤其当 Hcy 代谢途径的某些环节出现障碍时,高浓度的 Hcy 可通过上述多种途径促进血栓形成。上述推测在理论上可以解释 BCS 在病变特定部位发生的原因。BCS 患者往往伴有肝功能受损现象,对其血液中高 Hcy 状态究竟是其发病的原因,还是肝功能损伤后的继发性改变存在争议。本研究在对 BCS 组及健康对照组的血浆 Hcy 浓度进行检测时,另检测了肝病组肘静脉血浆 Hcy 浓度作为对比,同时对可能引起高同型半胱氨酸血症的相关因素进行了研究。结果显示 BCS 组和健康对照组血清叶酸、维生素 B₁₂ 差异无统计学意义。BCS 组肝静脉血浆 Hcy 浓度稍高于肘静脉血浆 Hcy 浓度;BCS 组肘静脉血浆 Hcy 浓度明显高于健康对照组肘静脉血浆 Hcy 浓度,差异有统计学意义。同时 BCS 组高 Hcy 浓度(Hcy>18.8 mmol/L)频率明显高于健康对照组,肝病组血浆 Hcy 浓度与健康对照组无明显差异,提示 BCS 组的高 Hcy 浓度不是肝静脉阻塞后肝功能损伤的继发性结果。多元回归分析显示,BCS 组和健康对照组血浆 Hcy 浓度与血清叶酸、维生素 B₁₂ 浓度无明显的负相关。

综上所述,徐州地区青年肝静脉型 BCS 患者血浆中存在高 Hcy 浓度现象,其与血清叶酸及维生素 B₁₂ 浓度无明显相关性,与原发性肝功能损伤也无直接相关性。由此结果推论,补充叶酸及维生素 B₁₂ 不能降低 BCS 患者体内高 Hcy 浓度。

参考文献

[1] Aydinli M, Bayraktar Y. Budd-Chiari syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis[J]. World J Gastroenterol, 2007,13(19):2693-2696.

[2] 韩新巍,马波,吴刚,等. Budd-Chiari 综合征下腔静脉阻塞区钳夹活检病理学探讨[J]. 介入放射学杂志,2006,15(9):530-532.

[3] 王杨,王金和. 同型半胱氨酸的致病机理及临床应用[J]. 国际检验医学杂志,2006,27(2):137-139.

[4] 孙娟,谭红梅,程超,等. 高同型半胱氨酸诱导血管内皮功能障碍促进微循环障碍和微血栓形成[J]. 中国病理生理杂志,2007,23(12):2336-2340.

[5] Zamani A, Omrani GR, Lankarani KB. Hyperhomo cysteinaemia, hyperlipidaemia and risk of venous thromboembolism in Shiraz [J]. East Med Health J, 2003,9(5-6): 935-943.

[6] 王美堂,胡秋敏,李强,等. 高同型半胱氨酸血症与肺血栓栓塞症和/或深静脉血栓形成的关系[J]. 中国急救医学, 2004,24(9):625-627.

[7] Oger E, Lacut K, Le Gal G, et al. Hyperhomocysteinemia and low B vitamin levels are independently associated with venous thromboembolism: results from the EDITH study; a hospital-based case-control study[J]. Thromb Haemost, 2006,4(9):793-799.

[8] Cattaneo MD. Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolism[J]. Semin Thromb Homost, 2006, 32(7): 716-723.

(下转第 2953 页)

丰富的病理学家也难把握,最常见的问题为诊断不足。本研究 PEG10 与肝细胞癌的分化程度呈正相关,在病理诊断分级中结合 PEG10 蛋白的表达可以避免主观判断的错误,对肝细胞癌患者后期的治疗具有一定的临床意义。

PEG10 的表达水平可以灵敏地反映 HepG2、M 肝细胞癌-97L、M 肝细胞癌-97H 转移细胞株之间的转移潜能差异,肝癌细胞的转移能力越强,PEG10 基因的表达水平越高,两者呈正相关关系^[2]。本研究发现,PEG10 在癌变肝细胞癌组织中的阳性表达率为 90.83% (47/52),大于正常组织 0 (0/10)。PEG10 表达的阳性程度与肝细胞癌组织的不同分化程度呈正相关。因此认为,PEG10 表达水平可作为肝细胞癌分化程度的病理学指标之一。而肝细胞癌及患者的年龄和性别与 PEG10 阳性表达程度无相关性。

目前,AFP 仍作为肝细胞癌的主要分子标记。AFP 阳性者结合临床表现对诊断肝细胞癌多无困难,国内外报道其阳性率在肝细胞癌组织中表达不高,较低的敏感性限制了它在临床的应用^[17]。而 AFP 阳性程度并不能反映肝细胞癌的分化程度,但是具有较好的特异性。本研究 PEG10 蛋白在肝细胞癌组织中的阳性率为 93.8%,说明其具有很好的敏感性。但其在其他肿瘤中也有表达,说明其特异性比较差。

综上所述,PEG10 在肿瘤的发生、发展中起调控作用,同时能反映肿瘤的侵袭性,其表达的 PEG10 蛋白可以反映肿瘤的分化程度及肿瘤的侵袭性,对肝细胞癌临床的分期和预后具有很好的临床意义。但是其敏感性高而特异性不高,所以不能独立使用。因此,PEG10 需要联合 AFP 对肝细胞癌作出综合评价,在肿瘤转移方面具有很好的临床应用前景。

参考文献

[1] 张洁,王之青. 外周血 GPC3 与 PEG10 mRNA 检测对肝细胞癌转移的诊断价值[J]. 上海交通大学学报,2010,30 (2):208-212.

[2] 张琼,叶达伟,常莹,等. PEG10 基因在不同转移潜能肝癌细胞中表达的定量分析[J]. 华中科技大学学报:医学版, 2006,35(6):758-760.

[3] 常莹,陶璐薇,陈孝平,等. 肝癌组织中遗传印记基因 PEG10 表达的特异性及其意义[J]. 世界华人消化杂志, 2005,13(12):1408-1411.

[4] Ono R, Kobayashi S, Wagatsuma H, et al. A retro-transposon-derived gene, PEG10, is a novel imprinted gene located on human chromosome 7q21 [J]. Genomics, 2001, 73(2):232-237.

[5] Tsou AP, Chuang YC, Su JY, et al. Overexpression of a novel imprinted gene, PEG1, in human hepatocellular car-

cinoma and in regenerating mouse livers[J]. Biomed Sci, 2003,10(8):625-635.

[6] Okabe H, Satoh S, Kate T, et al. Genome-wide analysis of gene expression in human hepatocellular carcinomas using cDNA microarray: identification of genes involved in viral carcinogenesis and tumor progression[J]. Cancer Res, 2001,61(21):2129-2137.

[7] 邢传平,刘斌,董亮. 免疫组织化学标记结果的判断方法[J]. 中华病理学杂志,2001,30(4):318.

[8] Lux A, Beil C, Majety M, et al. Human retroviral gag- and gag-pol-like proteins interact with the transforming growth factor-β receptor activin receptor-like kinase 1[J]. Biol Chem, 2004,280(30):8482-8493.

[9] Li CM, Margolin AA, Salas M, et al. PEG10 is a c-MYC target gene in cancer cells[J]. Cancer Res, 2006,66(2):665-672.

[10] 朱光辉,邬善敏,胡洪生,等. PEG10 和 c-MYC 基因在肝细胞肝癌中的表达及意义[J]. 中华实验外科杂志,2006, 23(8):1017.

[11] Ip WK, Lai PB, Wong NL, et al. Identification of PEG10 as a progression related biomarker for hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Lett, 2006,10(10):1012-1016.

[12] Okabe H, Satoh S, Furukawa Y, et al. Involvement of PEG10 in human hepatocellular carcinoma genesis through interaction with SIAH1[J]. Cancer Res, 2003,63(23):3043-3048.

[13] Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment[J]. Nat Rev Cancer, 2006,6(9):674-687.

[14] Eiserich HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis [J]. Gastroenterology, 2007,132(7):2557-2576.

[15] Kojiro M. Focus on dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma an eastern point of view [J]. Liver Transpl, 2004,10(Suppl 1):83-88.

[16] Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules semin[J]. Liver Dis, 2005,25(2):133-142.

[17] 范公忍,邬光惠,胡大荣. 肿瘤特异性生长因子测定在肝癌诊断中的应用及与 AFP 比较[J]. 癌症,2001,20(2):203.

(收稿日期:2011-10-04)

(上接第 2950 页)

[9] Lussana F, Zighett ML, Bucciarelli P, et al. Blood levels of homocysteine, folate, vitamin B6 and B12 in women using oral contraceptives compared to non-users [J]. Thromb

Res, 2003,11 (2):37-41.

(收稿日期:2011-09-18)