

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.16.004

HBV 相关肝病患者血清同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B₁₂、铁蛋白水平变化及临床应用价值*

于 欣¹, 林 涛², 何廉旗^{3△}

1. 辽健集团抚矿总医院检验科, 辽宁抚顺 113008; 2. 抚顺市中心医院消化内科, 辽宁抚顺 113006; 3. 抚顺市中心医院心血管内科, 辽宁抚顺 113006

摘 要:目的 探讨乙型肝炎病毒(HBV)相关肝病患者血清同型半胱氨酸(Hcy)、叶酸(FA)、维生素 B₁₂ (VitB₁₂)、铁蛋白(SF)的水平变化及临床应用价值。方法 选取辽健集团抚矿总医院 2019 年 7—12 月确诊 HBV 相关肝病患者 68 例为肝病组, 其中慢性乙型肝炎患者(A 组)23 例, 乙型肝炎后肝硬化患者(B 组)20 例, 肝癌患者(C 组)25 例。同时选取 25 例体检健康者作为对照组。分别检测各组 Hcy、FA、VitB₁₂ 和 SF 水平, 采用 Pearson 相关进行相关性分析。结果 与对照组相比, 肝病各亚组 Hcy、VitB₁₂ 和 SF 水平均明显升高($P < 0.05$), 而 FA 水平明显降低($P < 0.05$)。随着肝病严重程度增加, Hcy、VitB₁₂ 和 SF 水平逐渐升高, 而 FA 水平逐渐降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示, 在肝病各亚组中, Hcy 与 FA 呈负相关($P < 0.05$), 而 Hcy 与 VitB₁₂、SF 无明显相关性($P > 0.05$)。结论 HBV 相关肝病患者 Hcy、FA、VitB₁₂、SF 水平随着病情进展而变化, 可作为监测 HBV 相关肝病发生、发展的重要指标。

关键词:同型半胱氨酸; 叶酸; 维生素 B₁₂; 铁蛋白; 乙型肝炎病毒相关肝病

中图法分类号:R446.1; R512

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)16-2318-03

Changes of serum homocysteine, folic acid, vitamin B₁₂ and ferritin levels in patients with HBV related liver diseases and their clinical application value*

YU Xin¹, LIN Tao², HE Lianqi^{3△}

1. Department of Clinical Laboratory, General Hospital of Fushun Mining Bureau of Liaoning Health Industry Group, Fushun, Liaoning 113008, China; 2. Department of Gastroenterology, Fushun Central Hospital, Fushun, Liaoning 113006, China; 3. Department of Cardiology, Fushun Central Hospital, Fushun, Liaoning 113006, China

Abstract: **Objective** To investigate the changes of serum homocysteine (Hcy), folic acid (FA), vitamin B₁₂ (VitB₁₂) and ferritin (SF) levels in patients with hepatitis B virus (HBV) related liver diseases and their clinical value. **Methods** A total of 68 patients with HBV related liver disease (liver disease group) from July to December in General Hospital of Fushun Mining Bureau of Liaoning Health Industry Group were selected as the research objects, including 23 patients with chronic hepatitis B (group A), 20 patients with liver cirrhosis after hepatitis B (group B) and 25 patients with liver cancer (group C). At the same time, 25 healthy people were selected as the control group. Hcy, FA, VitB₁₂ and SF levels in each group were detected, and Pearson correlation analysis was used. **Results** Compared with the control group, Hcy, VitB₁₂ and SF levels in each subgroup of liver disease were significantly increased ($P < 0.05$), while FA levels were significantly decreased ($P < 0.05$). With the severity of liver disease increasing, Hcy, VitB₁₂ and SF levels gradually increased, while FA levels gradually decreased, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that Hcy was negatively correlated with FA ($P < 0.05$), but Hcy was not significantly correlated with VitB₁₂ and SF ($P > 0.05$). **Conclusion** The levels of Hcy, FA, VitB₁₂ and SF in patients with HBV related liver disease change with the progress of the disease, which can be used as an important indicator to monitor the occurrence and development of HBV related liver disease.

Key words: Homocysteine; folic acid; vitamin B₁₂; serum ferritin; HBV related liver disease

* 基金项目: 辽宁省自然科学基金博士启动基金资助项目(2020-BS-284)。

作者简介: 于欣, 女, 主管技师, 主要从事临床生物化学检验研究。△ 通信作者, E-mail: hahahelianqi@163.com。

本文引用格式: 于欣, 林涛, 何廉旗. HBV 相关肝病患者血清同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B₁₂、铁蛋白水平变化及临床应用价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(16): 2318-2320.

乙型肝炎病毒(HBV)感染是全球广泛关注的公共卫生问题。HBV 持续感染导致肝脏损伤程度逐渐加重,最终进展为肝硬化,甚至肝癌^[1-2]。同型半胱氨酸(Hcy)是心脑血管疾病的独立危险因素^[3-4]。近年来研究发现,Hcy 与肝脏疾病密切相关,如肝脏脂肪变性、肝硬化和酒精性肝炎等^[5-7]。叶酸(FA)和维生素 B₁₂(VitB₁₂)在 Hcy 代谢中起关键作用。血清铁蛋白(SF)近年来作为肝脏损伤指标和肿瘤标志物被广泛应用。本文通过观察 HBV 相关肝病患者血清中 Hcy、FA、VitB₁₂ 和 SF 的水平变化,分析 Hcy 与 FA、VitB₁₂、SF 的相关性,探讨该 4 项指标在 HBV 感染后肝病进展过程中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取辽健集团抚矿总医院 2019 年 7—12 月确诊 HBV 相关肝病患者 68 例为肝病组,其中 HBV 感染引起的慢性乙型肝炎患者(A 组)23 例,乙型肝炎后肝硬化患者(B 组)20 例,肝癌患者(C 组)25 例,诊断标准参照《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》^[8]。68 例 HBV 相关肝病患者中,男性 37 例,女性 31 例,平均年龄(57.4±10.7)岁。排除高血压、冠心病、酒精性和非酒精性脂肪肝、免疫性肝病、甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒等所致的病毒性肝炎。选取辽健集团抚矿总医院同期体检健康者 25 例作为对照组,男性 15 例,女性 10 例,平均年龄(50.6±7.2)岁,HBV DNA 检测均为阴性。对照组与肝病组性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经辽健集团抚矿总医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 方法 用无抗凝剂的采血管采集所有研究对象空腹静脉血 5 mL,室温下静置 30 min 后,3 500×g 离心 10 min,取上层血清,置于-80 ℃冰箱保存待测。采用酶循环法检测血清 Hcy 水平,检测仪器为日立 7600 Series 全自动生化分析仪[日立高新技术(上海)有限公司],试剂盒由北京九强生物技术股份有限公司提供,严格按照说明书操作。采用 Snibe MA-GLUMI 2000 Plus 全自动化学发光免疫分析仪(深圳市新产业生物医学工程股份有限公司)及配套试剂盒检测血清 FA、VitB₁₂ 和 SF 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行数据分析。定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验,采用 Pearson 相关进行相关性分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 Hcy、FA、VitB₁₂ 和 SF 水平比较 与对照组比较,肝病各亚组血清 Hcy、VitB₁₂ 和 SF 水平

明显升高,FA 水平明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。随着疾病严重程度的增加,肝病各亚组 Hcy、VitB₁₂ 和 SF 水平逐渐升高,而 FA 水平逐渐降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组血清 Hcy、FA、VitB₁₂ 和 SF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Hcy	FA	VitB ₁₂	SF
		(μmol/L)	(ng/mL)	(ng/L)	(μg/L)
对照组	25	12.8±3.7	16.0±4.5	287.8±92.3	97.5±64.0
肝病组					
A 组	23	15.5±3.0 ^a	11.4±4.1 ^a	439.8±110.1 ^a	174.1±74.2 ^a
B 组	20	18.5±4.6 ^{bc}	7.6±2.8 ^{bc}	608.5±163.0 ^{bc}	264.8±92.1 ^{bc}
C 组	25	22.7±5.0 ^{bde}	4.6±2.0 ^{bde}	904.0±302.6 ^{bde}	447.2±189.3 ^{bde}

注:对照组比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.01$;与 A 组比较,^c $P<0.05$;与 B 组比较,^d $P<0.05$;与 A 组比较,^e $P<0.01$ 。

2.2 Hcy 在肝病各亚组中与 FA、VitB₁₂、SF 的相关性分析 在肝病各亚组中 Hcy 与 FA 均呈负相关($P<0.05$);在肝病各亚组中 Hcy 与 VitB₁₂、SF 均无明显相关性($P>0.05$)。见表 2。

表 2 Hcy 在肝病各亚组中与 FA、VitB₁₂、SF 的相关性

组别	FA		VitB ₁₂		SF	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
A 组	-0.755 4	<0.05	-0.060 6	0.89	0.068 1	0.88
B 组	-0.793 5	<0.05	-0.107 5	0.80	0.064 0	0.93
C 组	-0.824 1	<0.05	-0.089 0	0.86	0.172 3	0.74

3 讨论

Hcy 是甲硫氨酸代谢的中间产物之一,其代谢途径分为再甲基化与转硫途径^[9]。Hcy 再甲基化途径是在甲硫氨酸合成酶的催化作用下,由甲基四氢叶酸提供甲基,以 VitB₁₂ 为辅酶,重新合成甲硫氨酸^[10-11]。而 FA 是四氢叶酸在体内的生物活性前体^[12],因此,FA 水平是影响 Hcy 代谢的重要因素。SF 是一种急性时相反应蛋白,在肝脏中合成后储存于肝细胞内,是机体的储铁蛋白^[13-14]。

本研究发现,在 HBV 相关肝病患者血清中,Hcy、VitB₁₂ 和 SF 水平随着肝病进展而升高,而 FA 水平则降低,提示这些指标与疾病的发展密切相关。研究认为,HBV 感染所致的肝细胞损伤是由病毒感染导致机体的免疫反应所致^[15]。当 HBV 感染机体后,T 细胞被过度激活参与免疫应答,T 细胞抗原受体刺激甲硫氨酸代谢,导致 Hcy 生成增加^[16-17]。而随着肝病的发展,FA 摄入不足和吸收障碍增加,以及癌细胞对 FA 消耗^[18],导致 FA 水平逐渐降低。FA 缺乏阻碍了 Hcy 再甲基化途径,导致 Hcy 水平升高。本研究发现,Hcy 与 FA 水平在肝病各亚组间均呈负相关,

而与 VitB₁₂ 和 SF 水平无明显相关性。随着肝细胞损伤的加重, VitB₁₂ 释放入血增加^[19], 但机体 VitB₁₂ 主要通过食物摄取, 尽管其作为辅酶参与 Hcy 再甲基化途径, 但其血清中水平的变化与 Hcy 无明显相关性。而 SF 水平升高的原因可能是由于炎症反应导致 SF 合成增多, 同时, 肝细胞破坏使 SF 释放入血、水平增加。另外, 在肝癌患者中, 肿瘤细胞也可产生大量 SF^[20-21], 因此, Hcy 与 SF 水平无明显相关性。

综上所述, 在 HBV 相关肝病患者中, 血清 Hcy、FA、VitB₁₂ 和 SF 水平随着疾病的进展而变化, 其中, Hcy 与 FA 水平呈负相关。监测上述指标对 HBV 相关肝病患者的诊断及病情的判断有一定的临床价值。

参考文献

[1] REVILL P, TESTONI B, LOCARNINI S, et al. Global strategies are required to cure and eliminate HBV infection[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(4): 239-248.

[2] LOZANO R, NAGHAVI M, FOREMAN K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2095-2128.

[3] KIM B J, KIM B S, KANG J H. Plasma homocysteine and coronary artery calcification in Korean men[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2015, 22(4): 478-485.

[4] ZOU C G, BANERJEE R. Homocysteine and redox signaling[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7(5/6): 547-559.

[5] AVILA M A, BERASAIN C, TORRES L, et al. Reduced mRNA abundance of the main enzymes involved in methionine metabolism in human liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2000, 33(6): 907-914.

[6] RAJDL D, RACEK J, TREFIL L, et al. Effect of folic acid, betaine, vitamin B₆, and vitamin B₁₂ on homocysteine and dimethylglycine levels in middle-aged men drinking white wine[J]. *Nutrients*, 2016, 8(1): 34.

[7] DAI H, WANG W, TANG X, et al. Association between homocysteine and non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adults; a cross-sectional study effect of folic acid, betaine, vitamin B₆, and vitamin B₁₂ on homocysteine and dimethylglycine levels in middle-aged men drinking white wine[J]. *Nutr J*, 2016, 15(1): 102.

[8] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性

乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2019, 12(6): 401-428.

[9] SMITH A D, REFSUM H. Homocysteine, vitamins B, and cognitive impairment[J]. *Annu Rev Nutr*, 2016, 36(2): 211-239.

[10] CLARKE R, LEWINGTON S, LANDRAY M. Homocysteine, renal function, and risk of cardiovascular disease[J]. *Kidney Int Suppl*, 2003, 63(84): S131-S133.

[11] FONTECAVE M, ATTA M, MULLIEZ E. S-adenosylmethionine: nothing goes to waste[J]. *Trends Biochem Sci*, 2004, 29(5): 243-249.

[12] VAN GULDENER C, STAM F, STEHOUWER C D. Hyperhomocysteinaemia in chronic kidney disease: focus on transmethylation[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2005, 43(10): 1026-1031.

[13] TORTI F M, TORTI S V. Regulation of ferritin genes and protein[J]. *Blood*, 2002, 99(10): 3505-3516.

[14] AROSIO P, LEVI S. Ferritin, iron homeostasis, and oxidative damage[J]. *Free Radic Biol Med*, 2002, 33(4): 457-463.

[15] MALHI H, GORES G J. Cellular and molecular mechanisms of liver injury[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(6): 1641-1654.

[16] SINCLAIR L V, HOWDEN A J, BRENES A, et al. Antigen receptor control of methionine metabolism in T cells[J]. *Elife*, 2019, 8(1): 111-122.

[17] REHERMANN B. Immunopathogenesis of viral hepatitis[J]. *Baillieres Clin Gastroenterol*, 1996, 10(3): 483-500.

[18] MAGNUS E M. Folate activity in serum and red cells of patients with cancer[J]. *Cancer Res*, 1967, 27(3): 490-497.

[19] ARENDT J F, NEXO E. Unexpected high plasma cobalamin; proposal for a diagnostic strategy[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51(3): 489-496.

[20] BIAN Z, HANN H W, YE Z, et al. Ferritin level prospectively predicts hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(3): 3499-3508.

[21] ZHOU X D, DETOLLA L, CUSTER R P, et al. Iron, ferritin, hepatitis B surface and core antigens in the livers of Chinese patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 1987, 59(8): 1430-1437.

(收稿日期: 2020-09-16 修回日期: 2021-04-08)