

本文引文格式:王芳,覃彬,韦建萍,等. 同型半胱氨酸在诊断脊髓亚急性联合变性中的预测价值[J]. 右江民族医学院学报, 2024, 46(3): 351-354.

【论著与临床报道】

## 同型半胱氨酸在诊断脊髓亚急性联合变性中的预测价值

王芳,覃彬,韦建萍,曾伟,翁映虹

(广西柳州市人民医院神经内科,广西 柳州 545001)

**摘要:**目的 研究同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)在诊断脊髓亚急性联合变性(subacute combined degeneration of spinal cord, SCD)中的预测价值。方法 采用回顾性分析研究,选取2014年11月至2023年6月在柳州市人民医院神经内科住院的SCD患者74例及同期住院非SCD患者71例为对照组,收集两组的血清Hcy水平。采用SPSS 26.0统计软件进行相关数据统计分析。采用接收者操作特征评价曲线评价血Hcy对SCD的预测价值。结果 SCD患者Hcy水平 $[53.35(13.40\sim 106.83)\mu\text{mol/L}]$ 明显高于对照组 $[13.20(10.00\sim 14.90)\mu\text{mol/L}]$ ,两组间差异具有统计学意义( $P < 0.001$ )。采用接收者操作特征评价曲线血浆Hcy浓度对SCD的预测价值,曲线下面积AUC为0.805(95% CI: 0.728~0.882)。结论 SCD患者Hcy均较对照组显著升高,在预测SCD发病风险方面有潜在应用价值。

**关键词:**高同型半胱氨酸血症;脊髓亚急性联合变性;诊断

中图分类号:R544.1

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2024)03-0351-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.03.012

### The predictive value of homocysteine in the diagnosis of subacute combined degeneration of spinal cord

WANG Fang, QIN Bin, WEI Jianping, ZENG Wei, WENG Yinghong

(Department of Neurology, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545001, Guangxi, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the predictive value of homocysteine(Hcy) in the diagnosis of subacute combined degeneration of the spinal cord(SCD). **Methods** A retrospective analysis was conducted on 74 SCD patients hospitalized in the Department of Neurology at Liuzhou People's Hospital from November 2014 to June 2023, compared with 71 non-SCD patients hospitalized during the same period serving as the control group. Serum Hcy levels were collected from both groups. SPSS 26.0 software was used for statistical analysis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of blood Hcy for SCD. **Results** The Hcy level in SCD patients  $[53.35(13.40\sim 106.83)\mu\text{mol/L}]$  was significantly higher than that in the control group  $[13.20(10.00\sim 14.90)\mu\text{mol/L}]$ , with a statistically significant difference between the two groups ( $P < 0.001$ ). The ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) for plasma Hcy concentration in predicting SCD was 0.805(95% CI: 0.728~0.882). **Conclusion** Hcy levels in SCD patients are significantly higher than that of the control group, indicating potential application value in predicting the risk of SCD.

**Key words:** homocysteine; subacute combined degeneration of spinal cord; diagnosis

基金项目:广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题(Z20180316)

第一作者:王芳,硕士,副主任医师,研究方向:神经病学方向,E-mail:958653732@qq.com

通讯作者:翁映虹,博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:神经病学方向,E-mail:421967173@qq.com

脊髓亚急性联合变性(subacute combined degeneration of spinal cord, SCD)是由于人体对维生素 B<sub>12</sub> (VitB<sub>12</sub>)的摄入、结合、转运或代谢出现障碍而引起其在体内含量不足,从而导致的一种疾病。其主要病理特征为脊髓后索和侧索的脱髓鞘和变性,最终引起深浅感觉障碍、运动障碍和/或认知功能下降等一系列临床表现。其病变主要发生在脊髓后索及侧索,镜下见其病理改变主要是白质传导束髓鞘脱失,残存髓鞘肿胀、断裂,轴索也可发生变性,晚期可有不同程度胶质细胞增生<sup>[1-2]</sup>。

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是人体必需氨基酸蛋氨酸代谢过程中的中间代谢产物。Hcy 代谢途径中较重要的一条途径为叶酸途径,在此途径中,5-甲基四氢叶酸甲基转移酶的辅酶是 VitB<sub>12</sub>,所以 VitB<sub>12</sub>摄入不足可引起 Hcy 代谢异常,引起高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)。

VitB<sub>12</sub>是正常红细胞生成、核酸及核糖体合成与髓鞘形成等生化代谢中必需的辅酶,由膳食来源获得,如肉、蛋和乳制品。VitB<sub>12</sub>摄入、结合、转运或代谢出现障碍,可引起 SCD 及 HHcy,因此推测,SCD 患者可能合并 HHcy。尽管诊断标准中提出 SCD 多伴有血清 VitB<sub>12</sub>缺乏,但在诊断 SCD 过程中,往往因为血清 VitB<sub>12</sub>并不能准确反映可用的 VitB<sub>12</sub>的水平<sup>[3]</sup>,此现象称为“功能性 VitB<sub>12</sub>缺乏”<sup>[4]</sup>,其原因可能是因为血清 VitB<sub>12</sub>不适合检测短期缺乏症,有研究发现:血清 VitB<sub>12</sub>浓度在耗尽后相对较晚下降,在停止给予 VitB<sub>12</sub>的患者中,其在血中的浓度甚至可能多年保持在正常范围,组织储存的减少先于血清 VitB<sub>12</sub>浓度的改变<sup>[5]</sup>,所以难以作为 SCD 诊断及观察指标<sup>[6]</sup>。LINAZI G 等<sup>[7]</sup>研究显示 Hcy 水平更能精准地体现 VitB<sub>12</sub>功能状态,原因是蛋氨酸循环代谢过程中需要 VitB<sub>12</sub>作为辅酶,当 VitB<sub>12</sub>缺乏时该循环中断,导致 Hcy 异常蓄积。所以单纯根据 VitB<sub>12</sub>水平来确定诊断与否并不完全可靠,那么是否可根据 Hcy 浓度来辅助诊断 SCD,是本研究提出的问题。因此,本研究对 SCD 患者 Hcy 水平与非 SCD 对照组进行对比,旨在探讨 Hcy 水平与 SCD 发病风险之间的关系。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究回顾性分析自 2014 年 11 月至 2023 年 6 月在柳州市人民医院神经内科住院的 SCD 患者。纳入标准:①亚急性或慢性起病,病程进展加重,症状、体征及影像学、肌电图等提示脊髓后索和(或)侧索、周围神经受累;②血清维生素 B<sub>12</sub>缺乏或者维生素 B<sub>12</sub>试验性治疗有效。排除标准:明确的中毒史(如正丁烷等中毒),严重的肝肾功能异常,严重感染及肿瘤晚期,合并有其他免疫性疾病。本研究最

终纳入 SCD 患者 74 例,对照组选取同期在本科住院的非 SCD 患者 71 例。

## 1.2 调查内容及方法

1.2.1 病史采集 亚急性或慢性起病,病程进展加重,主要的阳性症状及体征包括:深感觉障碍,和(或)浅感觉障碍、肌力减退、行走不稳、Romberg 征阳性、病理征阳性等。

1.2.2 磁共振检查 所有患者均行使用 GE Signa JDE1.5T 超导磁共振进行 T1 加权、T2 加权、液体衰减反转恢复序列(FLAIR)、必要时行增强扫描排除其他疾病。

1.2.3 血同型半胱氨酸测定 清晨抽取患者空腹静脉血 2 mL,以 3 500 r/min 的速度离心 30 min,分离血清和红细胞,并置于 -20℃ 保存,使用 Roche Cobas701/c702 测定患者的 Hcy 浓度。

1.2.4 观察指标 比较 SCD 组与对照组 Hcy 浓度水平。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计学软件进行相关数据统计分析。计量资料不符合正态分布时以  $[M(P_{25} \sim P_{75})]$ 表示,采用 Mann-Whitney U 检验进行比较分析;计数资料以例(%)表示,采用  $\chi^2$  检验进行比较分析。采用接收者操作特征评价曲线评价血 Hcy 对 SCD 的预测价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 基本情况 本研究共纳入 74 例 SCD 患者,其中男 44 例,女 30 例,年龄中位数为 62 岁。对照组非 SCD 患者共 71 例,其中男 38 例,女 33 例,年龄中位数为 59 岁。两组患者性别、年龄差异无统计学意义,见表 1。

表 1 SCD 组与非 SCD 组性别、年龄比较

组别	n	性别(男/女)	年龄
SCD 组	74	44/30	62.00 (50.75~67.25)
对照组	71	38/33	59.00 (55.00~67.00)
$\chi^2/Z$		0.520	-0.182
P		0.471	0.856

注:表内计量资料数据以  $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示。

2.2 两组 Hcy 水平比较 SCD 患者 Hcy 水平明显高于对照组,两组间差异具有统计学意义( $P < 0.001$ ),见表 2。

2.3 Hcy 对 SCD 的预测价值 采用接收者操作特征评价曲线血浆 Hcy 浓度对 SCD 的预测价值,结果显示,曲线下面积 AUC 为 0.805 (95% CI: 0.728~0.882),血浆 Hcy 对 SCD 最佳诊断值是 20.35  $\mu\text{mol/L}$ ,其诊断的灵敏度为 68.9%,特异度为 95.8%,见图

1。

表 2 SCD 组与非 SCD 组 Hcy 比较 单位:  $\mu\text{mol/L}$ 

组别	<i>n</i>	Hcy
SCD 组	74	53.35(13.40~106.83)
对照组	71	13.20(10.00~14.90)
<i>Z</i>		-6.339
<i>P</i>		<0.001

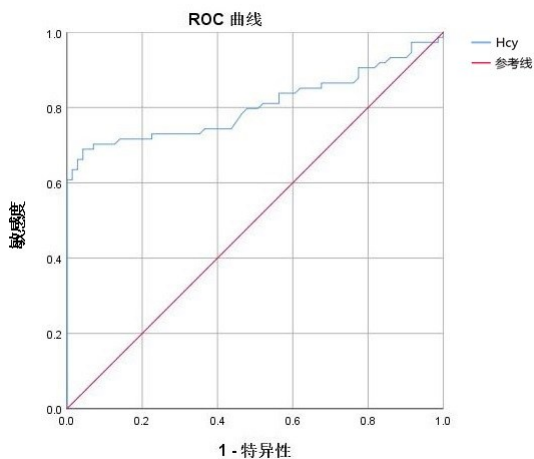
注:表内计量资料数据以  $M(P_{25} \sim P_{75})$  表示。

图 1 Hcy 浓度对 SCD 预测价值的接收者操作特征评价曲线

### 3 讨论

SCD 主要是  $\text{VitB}_{12}$  摄入、结合、转运或代谢出现障碍引起。据报道,其发病诱因常常为萎缩性胃炎、胃部手术、酗酒、素食者等<sup>[8]</sup>。另外发现吸食  $\text{N}_2\text{O}$  可导致  $\text{VitB}_{12}$  缺乏,最终引起 SCD 发生<sup>[9-10]</sup>。而  $\text{VitB}_{12}$  是髓鞘形成与修复必需的物质,郭晓玲等<sup>[11]</sup>在 SCD 患者的腓肠神经活检,在光镜下也发现 2 例存在节段性脱髓鞘,其中 1 例存在严重髓鞘脱失;电镜下发现 2 例神经纤维稀疏,基质胶原增生、水肿,有髓纤维髓鞘分层、变性溶解,无髓纤维也显著萎缩、空泡变性,未见再生。因此,  $\text{VitB}_{12}$  在参与髓鞘形成中作用重大。

Hcy 是人体必需氨基酸蛋氨酸代谢过程中的中间代谢产物。Hcy 生成途径为蛋氨酸在腺苷转移酶催化下与 ATP 反应生成 S-腺苷蛋氨酸;S-腺苷蛋氨酸脱甲基后形成 S-腺苷同型半胱氨酸;S-腺苷同型半胱氨酸水解后腺苷脱出转变为 Hcy。此过程可产生甲基供体,即 S-腺苷蛋氨酸,对人体代谢至关重要,比如肾上腺素、胆碱、甜菜碱、肉毒碱、肌酸等都是靠获得甲基才能发挥作用的,S-腺苷蛋氨酸是体内最重要的甲基供体。Hcy 代谢途径主要有 2 条,分别为甲基化途径及转硫途径。其中甲基化途径又包括以下 2 种途径:①叶酸途径:Hcy 在蛋氨酸合成酶的作用下,与 5-

甲基四氢叶酸提供的甲基发生甲基化反应后,重新形成蛋氨酸,此过程称为“蛋氨酸循环”。蛋氨酸为人体必需氨基酸,非人体能合成,需依赖食物摄入才可以补充。蛋氨酸循环中利用的 5-四氢叶酸可以由其他非必需氨基酸提供,这样可以防止必需氨基酸蛋氨酸的大量消耗,此循环意义非常重大,是最重要的途径。此循环中 5-甲基四氢叶酸甲基转移酶的辅酶是  $\text{VitB}_{12}$ ,所以此循环中  $\text{VitB}_{12}$ 、5-甲基四氢叶酸(叶酸在体内的活化形式)、5-甲基四氢叶酸转甲基酶缺乏都可引起 Hcy 转成蛋氨酸受阻从而出现 HHcy。也有研究证明  $\text{VitB}_{12}$  与 Hcy 呈负相关<sup>[12]</sup>。除了  $\text{VitB}_{12}$  缺乏引起 Hcy 升高外,还有遗传代谢性疾病可导致 Hcy 升高,有研究发现叶酸代谢相关的亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR),MTHFR C677T 基因型(TT、CT 和 CC)和  $\text{VitB}_{12}$  缺乏是 SCD 的危险因素,MTHFR C677T 的 T 等位基因具有很强的遗传易患 SCD<sup>[13]</sup>。②甜菜碱途径:甜菜碱又称为三甲基甘氨酸,可直接供应甲基给同型半胱氨酸,生成蛋氨酸。除了甲基化途径,尚有转硫途径,其过程主要是 Hcy 在胱硫醚酶缩合酶及胱硫醚酶的作用下生成半胱氨酸及  $\alpha$ -酮丁酸,此过程需要  $\text{VitB}_6$  参与。所产生的半胱氨酸可以为抗氧化物质谷胱甘肽提供巯基,半胱氨酸的脱羧产物牛磺酸是组成胆汁的重要成分。

通过以上代谢途径可发现 Hcy 代谢过程中,由于叶酸、 $\text{VitB}_{12}$ 、MTHFR 和  $\text{VitB}_6$  都是必不可少的,因此这些因素中任何一个缺乏都可能影响蛋氨酸的正常合成,导致髓鞘损伤和 Hcy 浓度升高。而 SCD 患者主要是  $\text{VitB}_{12}$  摄入、结合、转运或代谢出现障碍引起,而  $\text{VitB}_6$  等缺乏并不能造成 SCD,这也就解释了本研究中 Hcy 对 SCD 的诊断灵敏度(68.9%)并不高的原因。

临床上,Hcy 浓度检测已经成为常规检测指标,本研究发现 Hcy 升高不具备特异性,多见于素食者、心脑血管病患者等,甚至健康人体检时也会发现 Hcy 偏高的情况,所以 Hcy 升高不能与 SCD 直接划等号。应该首先从临床症状及体征判断,如患者为亚急性或慢性起病,病程进展加重,存在深感觉障碍、和(或)浅感觉障碍、肌力减退、行走不稳、Romberg 征阳性、病理征阳性等情况,考虑可能为 SCD 的患者,然后根据血 Hcy 的浓度来进行辅助诊断,其作为 SCD 的辅助检查比较可靠,且对 SCD 患者的治疗效果作为监测指标也有一定意义。但如果临床症状及体征均不考虑 SCD 可能,单 Hcy 浓度升高并不能诊断 SCD。 $\text{VitB}_{12}$  缺乏可造成 Hcy 升高,同时影响髓鞘的功能,并最终造成 SCD 的发生和发展。因共同受  $\text{VitB}_{12}$  影响,所以本研究显示 Hcy 对诊断 SCD 特异度高达 95.8%,是

完全可以理解并外推的。因特异度高达 95.8%, Hcy 对 SCD 辅助诊断具有重要价值。

除了 VitB<sub>12</sub> 缺乏造成 HHcy 及 SCD 的共同发生, 从另外一个角度思考, HHcy 是否对亚联的发生发展也有推波助澜的作用呢? 其实这是值得深究的问题。近年来研究发现, 同型半胱氨酸的代谢产物同型半胱氨酸硫内脂可通过诱发细胞氧化应激、促进蛋白质异常聚集、刺激细胞凋亡等途径引起神经退化及脱髓鞘发生<sup>[14]</sup>。抛开 VitB<sub>12</sub> 的影响, 还有一些研究发现<sup>[15]</sup> 2 型糖尿病患者血浆 Hcy 升高与周围神经病变的患病率升高具有相关性, 所以 Hcy 有可能直接造成或加重了神经损伤的发生。但目前仅限于部分研究, HHcy 与 SCD 有无确切的因果关系及机制如何仍需进一步研究。

综上所述, Hcy 在预测 SCD 发病风险方面有潜在应用价值, Hcy 有望作为 SCD 诊断的可靠支持条件, 其特异性达 95.8%。但 HHcy 与 SCD 是否具有因果关系上需要更多的动物实验及病理学支持, 如果验证两者存在因果关系, 将为神经损伤的机制及治疗提供更多的思路。

#### 参考文献:

[1] HAYASHI T, MORI N. Subacute combined degeneration of the spinal cord[J]. Intern Med, 2023, 62(6): 951-952.

[2] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会周围神经病协作组, 中华医学会神经病学分会肌电图与临床神经电生理学组, 等. 中国亚急性联合变性诊治共识[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(4): 269-273.

[3] HALLIWELL N, FORSYTH C, TAYLOR N, et al. Subacute combined degeneration of the spinal cord due to pernicious anaemia with an erroneously normal active B<sub>12</sub> level[J]. Intern Med J, 2021, 51(7): 1184-1185.

[4] TURNER M R, TALBOT K. Functional vitamin B<sub>12</sub> deficiency[J]. Pract Neurol, 2009, 9(1): 37-41.

[5] GREEN R. Indicators for assessing folate and vitamin B<sub>12</sub> status and for monitoring the efficacy of intervention strategies[J]. Food Nutr Bull, 2008, 29(2 Suppl): S52-63, discussion S64-66.

[6] BURLOCK B, WILLIAMS J P. Recognizing subacute combined degeneration in patients with normal vitamin B<sub>12</sub> Levels[J]. Cureus, 2021, 13(6): e15429.

[7] LINAZI G, ABUDUREYIMU S, ZHANG J J, et al. Clinical features of different stage subacute combined degeneration of the spinal cord[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(37): e30420.

[8] SILVA W R D, SANTOS A A D, XEREZ M C, et al. Recognition and management of vitamin B<sub>12</sub> deficiency: report of four cases with oral manifestations[J]. Spec Care Dentist, 2022, 42(4): 410-415.

[9] KHAN A, ZAFAR A, HAMID H, et al. Subacute combined degeneration of the spinal cord secondary to nitrous oxide abuse[J]. Cureus, 2023, 15(2): e35341.

[10] AGARWAL P, KHOR SY, DO S, et al. Recreational nitrous oxide-induced subacute combined degeneration of the spinal cord [J]. Cureus, 2021, 13(11): e19377.

[11] 郭晓玲, 黄旭升, 肖桃元, 等. 脊髓亚急性联合变性临床及病理特点分析[J]. 第三军医大学学报, 2004, 26(22): 2057-2060.

[12] NECHYPORUK V, KORDA M, PENTIUK L, et al. The impact of B vitamins on the functioning of methylation cycle in the liver and the kidneys of hyper and hypothyroid rats[J]. Pol Merkur Lekarski, 2020, 48(283): 55-59.

[13] ZHANG X, HOU C, LIU P, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism and subacute combined degeneration: revealing a genetic predisposition[J]. Front Neurol, 2018, 9: 1162.

[14] PRICE B R, WILCOCK D M, WEEKMAN E M. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for vascular contributions to cognitive impairment and dementia[J]. Front Aging Neurosci, 2018, 10: 350.

[15] CHRISTINE P J, AUCHINCLOSS A H, BERTONI A G, et al. Longitudinal associations between neighborhood physical and social environments and incident-type 2 diabetes mellitus; the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA)[J]. JAMA Intern Med, 2015, 175(8): 1311-1320.

收稿日期: 2023-12-28; 修回日期: 2024-02-05