

# 血清同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 在慢性肾脏病各期中的水平分析和临床意义

闫伟<sup>1</sup>, 姜静<sup>2</sup>, 汤小山<sup>1</sup>, 付兆强<sup>1</sup>, 杨峻<sup>3</sup>

1. 中国人民解放军第 455 医院, 上海 200052; 2. 空军北京革新里干休所; 3. 中国人民解放军第八五医院

**摘要:** 目的 分析血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、叶酸(folate acid, FA)和维生素 B<sub>12</sub>(vitamin B<sub>12</sub>, Vit B<sub>12</sub>) 在慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)各期中的水平和临床意义。方法 选取本院收治的 CKD 患者 240 例作为研究对象, 根据 CKD 分期标准分为 1 期组 31 例、2 期组 39 例、3 期组 58 例、4 期组 40 例、5 期组 72 例, 另选取 50 例健康体检者为对照组, 检测 5 组患者和对照组血清 Hcy、FA、Vit B<sub>12</sub> 水平和肾功能指标: 血清尿酸(uric acid, UA)、肌酐(serum creatinine, Scr)以及血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)水平, 并分析 Hcy、FA、Vit B<sub>12</sub> 与肾功能指标的关系。结果 与对照组比较, 5 组 Hcy 水平显著升高( $P < 0.05$ ), 5 组 FA、Vit B<sub>12</sub> 水平显著降低( $P < 0.05$ ), 5 组 UA、Scr、BUN 水平均显著升高( $P < 0.05$ ); Hcy 与 UA、Scr、BUN 呈显著正相关( $P < 0.05$ ), FA、Vit B<sub>12</sub> 与 UA、Scr、BUN 呈显著负相关( $P < 0.05$ )。结论 Hcy、FA、Vit B<sub>12</sub> 水平与慢性肾脏病分期以及肾功能存在密切联系, 三者水平可有效反映 CKD 患者病情的发展与预后, 在 CKD 临床诊疗中具有一定的参考价值。

**关键词:** 同型半胱氨酸; 叶酸; 维生素 B<sub>12</sub>; 慢性肾脏病; 临床意义

中图分类号: R692 文献标识码: B 文章编号: 1006-3110(2017)05-0620-03 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2017.05.031

## Serum homocysteine, folic acid and vitamin B<sub>12</sub> levels and their clinical significance in each stage of chronic kidney disease

YAN Wei\*, JIANG Jing, TANG Xiao-shan, FU Zhao-qiang, YANG Jun

\* The 455th Hospital of Chinese PLA, Shanghai 200052, China

**Abstract:** **Objective** To analyze the levels of serum homocysteine (Hcy), folic acid (FA) and vitamin B<sub>12</sub> (Vit B<sub>12</sub>) and their clinical significance in each stage of chronic kidney disease (CKD). **Methods** Two hundred and forty CKD patients hospitalized in the 455th Hospital of Chinese PLA were selected as the research objects. According to the CKD staging standard, all patients were classified into the stage I group ( $n=31$ ), the stage II group ( $n=39$ ), the stage III group ( $n=58$ ), the stage IV group ( $n=40$ ) and the stage V group ( $n=72$ ); meanwhile, another 50 health examinees were selected as the control group. Serum Hcy, FA and Vit B<sub>12</sub> levels and renal function indexes, including serum uric acid (UA), creatinine (Scr) and blood urea nitrogen (BUN), were determined in the five patient group as well as the control group, and the correlation between the above-mentioned three serum indexes and the renal function indexes was analyzed. **Results** Compared with the control group, the levels of Hcy, UA, Scr and BUN in the five patient groups were all increased significantly (all  $P < 0.05$ ), while the levels of FA and Vit B<sub>12</sub> in the five groups decreased significantly (both  $P < 0.05$ ). Hcy was significantly positively correlated with UA, Scr and BUN ( $P < 0.05$ ), while FA and Vit B<sub>12</sub> were significantly negatively correlated with UA, Scr and BUN ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The levels of serum Hcy, FA and Vit B<sub>12</sub> are closely related to the staging of CKD and renal function. The above-mentioned three serum indexes can effectively reflect the progression and prognosis of patients with CKD, and have a certain reference value in clinical diagnosis and treatment of CKD.

**Key words:** homocysteine; folic acid; vitamin B<sub>12</sub>; chronic kidney disease; clinical significance

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)属于临床常见疾病, 多由肾小管损伤、原发性或继发性肾小球肾炎等各种慢性肾脏病而引起, 严重时可导致肾功能

**作者简介:** 闫伟(1969-), 女, 山西沁县人, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 血液免疫检验。

**通信作者:** 杨峻。

衰竭, 危及患者生命健康。对 CKD 进行早期诊断, 在准确把握病情基础上进行干预治疗可有效降低并发症, 提高生存率。血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)与 CKD 分期具有相关性<sup>[1]</sup>。血清叶酸(folate acid, FA)和维生素 B<sub>12</sub>(vitamin B<sub>12</sub>, Vit B<sub>12</sub>)与 CKD 发展也存在密切联系<sup>[2]</sup>。本研究选取 240 例 CKD 患者

作为研究对象,分析三者与 CKD 分期和肾功能的关系,并分析其在 CKD 诊断和治疗中的临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 2 月-2016 年 2 月本院收治的 CKD 患者 240 例作为研究对象,根据 CKD 分期标准分为 1 期组 31 例、2 期组 39 例、3 期组 58 例、4 期组 40 例、5 期组 72 例。纳入标准:①均符合 CKD 诊断标准<sup>[3]</sup>;②年龄≥18 岁;③经医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意。排除标准:①凝血功能障碍或严重感染性疾病;②妊娠期或哺乳期妇女;③合并严重心脑血管疾病或免疫性疾病;④患有精神障碍或神经系统疾病;⑤先天性肾脏畸形、急性肾衰竭或单肾者;⑥近期服用糖皮质激素药物;⑦依从性差,无法配合本研究者。

CKD 分期标准<sup>[4]</sup>:根据 CKD 轻重程度和肾小球滤过率(GFR)进行分期,共分为 5 期,其中 GFR 的单位为 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>。1 期:GFR≥90;2 期:GFR 为 60~89;3 期:GFR 为 30~59;4 期:GFR 为 15~29;5 期:GFR<15。

1.2 检测指标及方法 对照组与所有患者均夜间禁食 10 h,次日清晨空腹时抽取外周静脉血 5 ml,送检血液以 3 800 r/min 进行离心,分离血清后检测 Hcy、FA、

Vit B<sub>12</sub>,分别采用自动生化仪 Hcy 检测试剂盒酶法、FA 检测试剂盒、Vit B<sub>12</sub>检测试剂盒电化学发光法进行检测,检测过程中严格按照说明书操作。三者参考范围为:Hcy:5.6~16.2 μmol/L;Vit B<sub>12</sub>:187~883 pg/ml;FA:3.1~20.5 ng/ml。

采用全自动生化分析仪基础上检测对照组与患者肾功能指标,包含血清尿酸(uric acid,UA)、肌酐(serum creatinine,Scr)以及血尿氮素(blood urea nitrogen,BUN)。三者参考范围为:UA:178.4~498.7 μmol/L;Scr:40~120 μmol/L;BUN:3.2~7.0 mmol/L。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行统计分析。计量资料用( $\bar{x}\pm s$ )描述,两独立样本比较采用 *t* 检验,多组样本比较采用单因素方差分析,总体比较有差异采用 SNK-q 检验进行两两比较。计数资料用率描述,用 $\chi^2$  检验进行比较。用 Pearson 相关性分析分析血清 Hcy、FA、Vit B<sub>12</sub> 与 UA、Scr、BUN 的相关性。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CKD 患者一般资料比较 5 组患者性别、年龄、基础疾病等一般资料比较差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

表 1 5 组患者一般资料比较

特征	1 期组( <i>n</i> =31)	2 期组( <i>n</i> =39)	3 期组( <i>n</i> =58)	4 期组( <i>n</i> =40)	5 期组( <i>n</i> =72)
性别(男/女)	16/15	19/20	26/32	21/19	34/38
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	45.38±8.41	44.51±8.34	45.67±8.21	45.59±8.32	44.73±8.14
基础疾病( <i>n</i> ,%)					
慢性肾小球肾炎	15(48.39)	22(56.41)	28(48.28)	24(60.00)	39(54.17)
高血压肾损害	7(22.58)	10(25.64)	15(25.86)	9(22.50)	18(25.00)
高尿酸性肾病	5(16.13)	4(10.26)	7(12.07)	3(7.50)	9(12.50)
糖尿病肾病	3(9.68)	2(5.13)	6(10.34)	3(7.50)	4(5.56)
狼疮性肾炎	1(3.23)	1(2.56)	2(3.45)	1(2.50)	2(2.78)

2.2 各组 Hcy、FA、Vit B<sub>12</sub> 水平比较 与对照组比较,5 组 Hcy 水平依次显著升高(*P*<0.05),5 组 FA、Vit B<sub>12</sub>水平依次显著降低(*P*<0.05),见表 2。

表 2 各组 Hcy、FA、Vit B<sub>12</sub> 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	Hcy(μmol/L)	FA(ng/ml)	Vit B <sub>12</sub> (pg/ml)
对照组	50	11.13±3.11	11.93±2.29	567.24±135.49
1 期组	31	13.04±4.56 <sup>a</sup>	10.34±3.11 <sup>a</sup>	513.48±130.27 <sup>a</sup>
2 期组	39	17.83±5.65 <sup>ab</sup>	9.16±2.24 <sup>ab</sup>	459.34±128.16 <sup>ab</sup>
3 期组	58	27.39±10.52 <sup>abc</sup>	8.21±2.10 <sup>abc</sup>	407.45±116.43 <sup>abc</sup>
4 期组	40	31.57±12.42 <sup>abcd</sup>	6.36±2.52 <sup>abcd</sup>	368.27±109.65 <sup>abcd</sup>

续表 2

组别	例数	Hcy(μmol/L)	FA(ng/ml)	Vit B <sub>12</sub> (pg/ml)
5 期组	72	35.62±15.39 <sup>abcde</sup>	5.04±2.17 <sup>abcde</sup>	342.61±101.98 <sup>abcde</sup>
<i>F</i> 值		47.185	62.455	27.208
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与正常对照组比较,a *P*<0.05;与 1 期组比较,b *P*<0.05;与 2 期组比较,c *P*<0.05;与 3 期组比较,d *P*<0.05;与 4 期组比较,e *P*<0.05。

2.3 各组 UA、Scr、BUN 水平比较 与对照组比较,5 组 UA、Scr、BUN 水平均显著升高(*P*<0.05),见表 3。

表 3 各组 UA、Scr、BUN 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	UA( $\mu\text{mol/L}$ )	Scr( $\mu\text{mol/L}$ )	BUN( $\text{mmol/L}$ )
对照组	50	238.74 $\pm$ 51.27	51.46 $\pm$ 15.29	3.46 $\pm$ 1.12
1 期组	31	513.37 $\pm$ 54.27 <sup>a</sup>	139.48 $\pm$ 16.27 <sup>a</sup>	15.37 $\pm$ 3.29 <sup>a</sup>
2 期组	39	546.29 $\pm$ 57.34 <sup>ab</sup>	153.24 $\pm$ 17.31 <sup>ab</sup>	19.52 $\pm$ 4.30 <sup>ab</sup>
3 期组	58	583.61 $\pm$ 56.57 <sup>abc</sup>	187.19 $\pm$ 18.52 <sup>abc</sup>	24.34 $\pm$ 5.24 <sup>abc</sup>
4 期组	40	623.49 $\pm$ 57.29 <sup>abcd</sup>	196.24 $\pm$ 19.35 <sup>abcd</sup>	29.76 $\pm$ 6.41 <sup>abcd</sup>
5 期组	72	654.38 $\pm$ 58.20 <sup>abcde</sup>	216.65 $\pm$ 20.36 <sup>abcde</sup>	35.46 $\pm$ 8.25 <sup>abcde</sup>
F 值		377.899	558.726	215.235
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与正常对照组比较,a  $P<0.05$ ;与 1 期组比较,b  $P<0.05$ ;与 2 期组比较,c  $P<0.05$ ;与 3 期组比较,d  $P<0.05$ ;与 4 期组比较,e  $P<0.05$ 。

2.4 Hcy、FA、Vit B<sub>12</sub> 水平与 UA、Scr、BUN 水平相关性 Hcy 与 UA、Scr、BUN 呈正相关( $P<0.05$ ),FA、Vit B<sub>12</sub> 与 UA、Scr、BUN 呈负相关( $P<0.05$ ),见表 4。

表 4 Hcy、FA、Vit B<sub>12</sub> 水平与 UA、Scr、BUN 水平相关性

指标	UA		Scr		BUN	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
Hcy	0.698	0.001	0.614	0.002	0.721	0.003
FA	-0.413	0.006	-0.429	0.005	-0.458	0.008
Vit B <sub>12</sub>	-0.528	0.004	-0.526	0.003	-0.536	0.006

3 讨 论

CKD 属于临床常见慢性疾病,该病呈进行性发展,治疗不及时可引发各种并发症,最终导致肾衰竭,因而早期诊断和治疗对 CKD 患者具有重要意义。

Hcy、FA、Vit B<sub>12</sub> 与 CKD 的发展联系密切。本研究结果显示:随着 CKD 临床分期的加重,CKD 患者血清 Hcy 水平逐步升高,与既往研究结果<sup>[5-6]</sup>一致。以色列一项前瞻性的流行病学调查<sup>[7]</sup>表明,血清 Hcy>15  $\mu\text{mol/L}$ 、肾小球滤过率估计值(estimated glomerular filtration rate,eGFR)正常、无蛋白尿的普通人群比 Hcy $\leq$ 15  $\mu\text{mol/L}$  的相应人群每年 eGFR 下降率多下降 25%。在平均 7.75 年的随访中,38 位受试者出现了 CHD。高血清 Hcy 与 CHD 发生高度相关,校正了年龄、基线肾功能、HDL-C、BMI、Vit B<sub>12</sub> 和叶酸后,关系不变,认为高血清 Hcy 是 CHD 发生的独立危险因素。

本研究结果显示,随着 CKD 分期的加重,血清 FA、Vit B<sub>12</sub> 水平依次显著降低。FA 作为水溶性维生素,不能由人体合成,只能通过食物摄入,CKD 患者受病情影响,缺乏营养物质,导致机体内 FA 含量减少。补充叶酸可以减缓成年高血压患者中 CHD 的发生<sup>[8]</sup>,阻碍轻-中度 CHD 患者 CHD 的进展<sup>[9]</sup>。Vit B<sub>12</sub> 属于

B 组维生素,也是含钴的卟啉类化合物,多存在于动物食品中,其在机体内通过肠道分泌物促进由回肠吸收,参与脂类、碳水化合物等代谢。CKD 属于慢性疾病,长期服用药物治疗可导致胃肠道产生消化功能障碍,限制对营养物质的吸收,从而降低机体内 Vit B<sub>12</sub> 的含量。Pastore 等<sup>[10]</sup>的研究也证实了伴有 CHD 的 2 型糖尿病患者血清 Vit B<sub>12</sub> 水平随 CHD 分期的增高而降低。本研究相关分析表明,CKD 患者 Hcy 与 UA、Scr、BUN 呈正相关,FA、Vit B<sub>12</sub> 与 UA、Scr、BUN 呈负相关,与既往研究结果一致<sup>[11]</sup>。

综上所述,血清 Hcy、FA、Vit B<sub>12</sub> 水平与 CKD 分期以及肾功能 UA、Scr、BUN 均存在密切联系,检测血清 Hcy、FA、Vit B<sub>12</sub> 水平可作为 CKD 临床分期的预测和诊断指标,可指导 CHD 的治疗。三者水平可有效反映 CKD 患者病情的发展与预后,在 CKD 临床诊疗中具有一定的参考价值。但受到样本数量和时间限制,本研究存在诸多不足,今后重视扩大样本数量、延长时间进行深入研究。

参考文献

[1] 吴军,王天义,吴小冬. 高同型半胱氨酸血症与慢性肾脏病的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(14):103-107.

[2] 刘玮琳,孙星,张刚,等. 叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 治疗对早期糖尿病肾病患者同型半胱氨酸水平的影响[J]. 解放军医药杂志,2014,26(1):75-78.

[3] 吴东,蔡建芳,陈嘉林. 慢性肾脏病[J]. 中华全科医师杂志,2012,11(3):179.

[4] 张益民. 慢性肾脏病的定义及分期[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2004,5(2):120-120.

[5] 周美文,徐元宏. 慢性肾脏病各期唾液酸、同型半胱氨酸及胱抑素 C 水平的变化及其临床意义[J]. 东南大学学报(医学版),2016,35(4):565-568.

[6] 李顺康,朱俊,樊文,等. 血清同型半胱氨酸检测在冠心病、脑梗死、慢性肾脏病患者中的临床应用[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(24):3070.

[7] Levi A, Cohen E, Levi M, et al. Elevated serum homocysteine is a predictor of accelerated decline in renal function and chronic kidney disease: a historical prospective study[J]. Euro J I Inter Med, 2014, 25(10):951-955.

[8] Wyatt CM, Spence JD. Folic acid supplementation and chronic kidney disease progression[J]. Kidney Int, 2016, 90(6):1144-1145.

[9] Xu X, Qin X, Li Y, et al. Efficacy of folic acid therapy on the progression of chronic kidney disease: the renal substudy of the China Stroke Primary Prevention Trial[J]. JAMA Intern Med,2016,176(10):1443-1450.

[10] Pastore A, Noce A, Di Giovamberardino G, et al. Homocysteine, cysteine, folate and vitamin B<sub>12</sub> status in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease[J]. J Nephrol, 2015, 28(5):571-576.

[11] 翁泽兵,郝钦芳,王莉,等. 慢性肾功能不全患者血清同型半胱氨酸与肌酐的相关性分析[J]. 中国临床医生杂志,2014,42(1):65-67.