

·临床研究·

血清维生素 B₁₂、叶酸变化用于评估慢性乙型肝炎肝硬化患者肝损伤程度价值分析

郭婷婷 高琳 徐佳佳 许美芬

[摘要] 目的 分析血清维生素 B₁₂(VitB₁₂)、叶酸(FA)水平对慢性乙型肝炎(CHB)肝硬化患者肝损伤的评估价值。方法 选取114例CHB肝硬化患者,根据肝功能Child-Pugh分级,将其分为Child-Pugh A级、B级和C级,比较三组患者的血清VitB₁₂、FA、丙谷转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)及总胆红素(TBIL)水平;采用Spearman相关系数分析血清VitB₁₂、FA水平与肝功能分级的相关关系;所有患者进行为期1年的随访,记录其生存状况,分析血清VitB₁₂、FA对患者死亡的预测价值。结果 随着患者肝功能分级的增加,其血清VitB₁₂、ALT、AST及TBIL水平呈上升趋势,血清FA水平呈下降趋势(F 分别=102.03、314.63、292.52、438.99、20.00, P 均 <0.05)。Spearman相关系数分析显示,血清VitB₁₂水平与肝功能分级呈正相关($r=0.63, P<0.05$),FA水平与肝功能分级呈负相关($r=-0.39, P<0.05$);存活组患者的血清VitB₁₂水平明显低于死亡组,FA水平明显高于死亡组,差异均有统计学意义(t 分别=20.90、3.39, P 均 <0.05)。结论 血清VitB₁₂、FA水平与肝功能损伤程度密切相关,与CHB肝硬化患者预后相关。

[关键词] 维生素 B₁₂; 叶酸; 慢性乙型肝炎; 肝硬化; 肝损伤

Value of serum vitamin B₁₂ and folic acid changes on evaluating the degree of liver injury in patients with chronic hepatitis B cirrhosis GUO Tingting, GAO Lin, XU Jiajia, et al. Department of Clinical Laboratory, Taizhou Central Hospital (Taizhou University Hospital), Taizhou 318000, China.

[Abstract] **Objective** To analyze the evaluated value of levels of serum vitamin B₁₂ (VitB₁₂) and folic acid (FA) on liver injury in patients with chronic hepatitis B (CHB) cirrhosis. **Methods** A total of 114 patients with CHB cirrhosis were selected and divided into Child-Pugh grade A, grade B and grade C according to the Child-Pugh classification of liver function. The levels of serum VitB₁₂, FA, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and total bilirubin (TBIL) were compared among the three groups. Spearman correlation coefficient was used to analyze the correlation between levels of serum VitB₁₂ and FA and liver function grading. All patients were followed up for 1 year, and the survival status was recorded and the predictive value of serum VitB₁₂ and FA on the death of patients was analyzed. **Results** With the increase of liver function grading of patients, the levels of serum VitB₁₂, ALT, AST and TBIL showed upward trends while the level of serum FA showed downward trend, and the differences among the three groups were statistically significant ($F=102.03, 314.63, 292.52, 438.99, 20.00, P<0.05$). Spearman correlation coefficient analysis showed that serum VitB₁₂ level was positively correlated with liver function grading ($r=0.63, P<0.05$), and FA level was negatively correlated with liver function grading ($r=-0.39, P<0.05$). The level of serum VitB₁₂ of patients in survival group was significantly lower than that in death group while the FA level was significantly higher than that in death group ($t=20.90, 3.39, P<0.05$). **Conclusion** Serum VitB₁₂ and FA levels are closely related to the degree of liver injury, and correlate the prognosis of patients with CHB cirrhosis.

[Key words] vitamin B₁₂; folic acid; chronic hepatitis B; cirrhosis; liver injury

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.002.014

作者单位:318000 浙江台州,台州市中心医院(台州学院附属医院)检验科

通讯作者:高琳, Email:147691444@qq.com

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是全球共同关注的公共卫生问题,乙型肝炎病毒(hepatitis B, HBV)持续感染可导致患者肝损伤逐渐加重,

最终引发肝硬化及肝癌,从而导致死亡^[1]。叶酸(folic acid, FA)和维生素 B₁₂(vitamin B₁₂, VitB₁₂)主要储存于肝脏中,前者作为机体重要的营养物质,主要参与胞内甲基化反应和脱氧核糖核酸的合成,后者是甲基转移酶的辅酶,参与甲硫氨酸循环,当肝脏出现病理变化时,其血清水平随之改变^[2]。已有研究表明,血清 VitB₁₂、FA 水平与直肠癌^[3]、胃癌^[4]等多种肿瘤的发生发展密切相关。本次研究旨在探究 VitB₁₂、FA 对 CHB 肝硬化患者肝损伤程度及预后的评估价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年2月至2020年8月到台州市中心医院(台州学院附属医院)就诊的114例CHB肝硬化患者为研究对象,其中男性69例、女性45例,年龄28~72岁,平均(51.32±16.77)岁。纳入标准包括:①经临床确诊,并符合《慢性乙型肝炎防治指南》^[5]中CHB后肝硬化相关诊断标准者;②年龄20~80岁者;③对本次研究知情,且签署同意书者。并剔除:①甲肝、丙肝、丁肝、戊型肝炎者;②免疫性肝病、酒精性和非酒精性脂肪肝者;③合并高血压、冠心病、糖尿病等基础性疾病者;④入组前1个月服用FA、VitB₁₂及其它免疫调节剂者;⑤研究中途失访或自主退出者。本次研究符合《赫尔辛基宣言》的相关标准,经医院伦理委员会批准。

1.2 方法 所有患者采用肝功能Child-Pugh分级法^[6]分为三组,在入组时,均留取清晨空腹外周静脉血5 ml,室温下静置30 min,3 000 r/min离心10 min,

留取血清置于-80℃保存;采用Snibe MA-GLUMI 2 000 Plus全自动化学发光免疫分析仪及其配套试剂盒检测血清 VitB₁₂、FA 水平;并采用西门子ADVIA2400全自动生化分析仪及相关试剂检测肝功能指标,肝功能指标包括:丙谷转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)。分析血清 VitB₁₂、FA 与肝功能的相关关系;对所有患者进行为期1年的跟踪随访后,记录其生存情况将其分为存活组及死亡组,比较死亡组与存活组患者入组时的 VitB₁₂、FA 水平,及其对患者死亡的预测价值。

1.3 统计学方法 采用SPSS 16.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间计量资料比较采用重复测量方差和 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。采用Spearman相关系数分析血清 VitB₁₂、FA 水平与肝功能分级的相关关系;绘制血清 VitB₁₂、FA 水平预测CHB患者预后的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算曲线下面积(area under the curve, AUC)及临界值,设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 根据肝功能Child-Pugh分级法,Child-Pugh A级(Child-Pugh评分5~6分)有23例,Child-Pugh B级(Child-Pugh评分7~9分)有50例,Child-Pugh C级(Child-Pugh评分≥10分)有41例。不同肝损伤程度患者的血清 VitB₁₂、FA 水平及肝功能指标比较见表1。

表1 不同肝损伤程度患者的血清 VitB₁₂、FA 水平及肝功能指标比较

组别	VitB ₁₂ /pmol/L	FA/nmol/L	ALT/U/L	AST/U/L	TBIL/ μ mol/L
A级	272.44 ± 50.35	21.26 ± 7.14	91.02 ± 11.64	51.08 ± 11.76	14.79 ± 2.68
B级	336.37 ± 51.08	17.28 ± 5.91	129.75 ± 25.13	140.35 ± 26.32	61.85 ± 11.17
C级	471.59 ± 70.02	12.35 ± 4.02	240.38 ± 31.67	230.58 ± 37.62	189.63 ± 40.51

由表1可见,随着患者肝功能分级的增加,其血清 VitB₁₂、ALT、AST及TBIL水平呈上升趋势,血清FA水平呈下降趋势,差异均有统计学意义(F 分别=102.03、314.63、292.52、438.99、20.00, P 均 < 0.05)。

2.2 血清 VitB₁₂、FA 水平与肝功能分级的关系分析 Spearman 相关系数分析显示,血清 VitB₁₂水平与肝功能分级呈正相关($r=0.63$, $P < 0.05$),FA水平与肝功能分级呈负相关($r=-0.39$, $P < 0.05$)。

2.3 跟踪随访1年后,存活101例,死亡13例。不同预后患者入组时的血清 VitB₁₂、FA 水平比较见表2。

表2 不同预后患者入组时的血清 VitB₁₂、FA 水平比较

组别	VitB ₁₂ /pmol/L	FA/nmol/L
存活组	304.27 ± 52.91*	17.95 ± 7.03*
死亡组	635.42 ± 60.53	11.02 ± 6.14

注:*,与死亡组比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见,存活组患者的血清 VitB₁₂水平明显低于死亡组,FA水平明显高于死亡组,差异均有统计学意义(t 分别=20.90、3.39, P 均 < 0.05)。

3 讨论

肝脏是 VitB₁₂ 和 FA 的主要储存场所。通常情

况下,血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)在甲硫氨酸合成酶的催化下,以 VitB₁₂为辅酶,由甲基四氢叶酸提供甲基,进行甲硫氨酸循环反应^[7];而 FA 是机体生化反应一碳单位的载体,FA 缺乏时不仅甲基化反应受阻,影响氨基酸的合成,破坏 DNA 完整性^[8]。本次研究旨在探究 VitB₁₂、FA 对 CHB 肝硬化患者肝损伤程度及预后的评估价值,为临床治疗提供更多参考。

本次研究结果显示,患者血清 VitB₁₂、ALT、AST 及 TBIL 水平随着 Child-Pugh 肝功能分级的增加而升高,而 FA 水平呈下降趋势(P 均 <0.05),说明上述指标与 CHB 肝硬化的发展密切相关。相关研究指出, VitB₁₂ 主要在肝细胞核中发挥作用,可刺激肝细胞再生,当机体出现 HBV 持续感染时,肝功能受损,则大量 VitB₁₂ 被释放至血液中,其血清含量增加^[9]。FA 必须在摄入后经过多种酶促反应,才具备生物活性。随着患者肝功能持续受损,FA 摄入不足,则 DNA 甲基化障碍,蛋白质合成降低,使肝脏的抗氧化防御机制减弱,肝细胞通透性增加,表现为血清 ALT、AST 水平明显升高;同时,胆红素葡萄糖醛酸化程度降低,致使血清 TBIL 水平增加^[10]。本次研究结果还显示,血清 VitB₁₂ 水平与肝功能分级呈正相关,FA 水平与肝功能分级呈负相关(P 均 <0.05)。表明随着肝功能损伤加重,肝细胞无法有效吸收、利用 FA 及 VitB₁₂,致使周围血液中 VitB₁₂、FA 水平异常。姚小健等^[11]研究显示,乙型肝炎肝硬化患者的血清 FA 水平随着肝功能损害程度的加重而降低,且其与 ALT、TBIL 水平呈明显负相关,这与本次研究结论相印证。

本组所有患者住院及随访期间均采用抗病毒药物干预,指导患者日常饮食注意补充蛋白及维生素,适当减少日常活动,定期复检。随访 1 年时 114 例患者存活 101 例(88.60%),死亡 13 例(11.40%),存活组的血清 VitB₁₂ 水平明显低于死亡组,FA 水平明显高于死亡组(P 均 <0.05)。提示 CHB 肝硬化患者入院时的血清 VitB₁₂ 及 FA 水平可一定程度上反映患者的预后状况,这与王芬芬等^[12]研究结论相符。

综上所述,血清 VitB₁₂、FA 水平与 CHB 肝硬化患者肝损伤严重程度密切相关,随着疾病进展,患者血清 VitB₁₂ 水平呈上升趋势,血清 FA 水平呈下降趋势。临床上可与肝功能指标联合检测,以综合评

估患者的疾病状况及预后,有利于治疗方案的选择。

参考文献

- 1 中华中医药学会肝胆病专业委员会,中国民族医药学会肝病专业委员会,王灵台,等.慢性乙型肝炎中医诊疗指南(2018年版)[S].临床肝胆病杂志,2018,34(12):39-44.
- 2 Swart KM, Ham AC, van Wijngaarden JP, et al. A randomized controlled trial to examine the effect of 2-year vitamin B₁₂ and folic acid supplementation on physical performance, strength, and falling: Additional findings from the B-PROOF Study[J]. Calcif Tissue Int, 2016, 98(1): 18-27.
- 3 王凌云,刘小芳,杜涛,等.恶性肿瘤血清叶酸、维生素 B 水平测定的临床意义[J].重庆医学,2013,(16):1870-1871.
- 4 耿颖.血清 Hcy、叶酸和维生素 B₁₂ 在胃癌及其癌前疾病诊断中的作用[J].现代中西医结合杂志,2018,27(36):4075-4078.
- 5 王贵强,王福生,成军,等.慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[S].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2015,19(5):1-18.
- 6 Nakagawa S, Hayashi H, Nitta H, et al. Scoring system based on tumor markers and Child-Pugh classification for HCC patients who underwent liver resection[J]. Anti-cancer Res, 2015, 35(4):2157-2163.
- 7 何培成,许著一,姚晴宇,等.血清同型半胱氨酸、维生素 B₁₂ 水平对急性缺血性脑卒中患者认知功能及预后的影响[J].实用临床医药杂志,2019,23(24):27-30.
- 8 高逸之,董成林,左权,等.叶酸、VitB₁₂ 对老年高同型半胱氨酸血症脑梗死伴颈动脉粥样硬化患者 CysC、Hcy、SOD 表达的影响[J].中国医药导报,2018,15(23):94-97,101.
- 9 周瑞芬,陈晓玲,兰秋野,等.膳食叶酸、维生素 B₆、维生素 B₁₂ 摄入量与原发肝癌关系的病例对照研究[J].热带医学杂志,2016,3(1):5-9.
- 10 李政霖,侯雪晶,漆栋梁,等.血清学指标在原发性肝癌临床诊断中的应用价值[J].国际流行病学传染病学杂志,2019,46(6):495-499.
- 11 姚小健,黄红霞,陈勇.乙型肝炎肝硬化患者血清血小板衍生生长因子和叶酸水平变化[J].实用肝脏病杂志,2018,21(1):76-79.
- 12 王芬芬,陈晓光,张娟,等.肝癌病人血浆叶酸和维生素 B₁₂ 水平变化及其意义[J].青岛大学医学院学报,2011,47(4):288-289,292.

(收稿日期 2021-10-14)

(本文编辑 高金莲)