

溃疡性结肠炎患者血清同型半胱氨酸的检测及其临床意义

孙静 朱广博

作者单位:300121 天津市,天津市人民医院检验学部

通讯作者:朱广博, E-mail: guangbozhu@163.com

【摘要】 目的 探讨同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平与溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)及 UC 患者血清中抗中性粒细胞胞质抗体(antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)的关系。**方法** 采用直接化学发光法检测 60 例 UC 患者和 20 例正常对照者血清 Hcy 浓度;应用间接免疫荧光法检测 60 例 UC 患者血清中 ANCA 滴度。**结果** UC 患者组的血清 Hcy 水平为(14.69±6.77) μmol/L,显著高于正常对照组(11.16±2.67) μmol/L,差异有统计学意义($P < 0.01$);UC 患者轻、中、重度组间血清 Hcy 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$);直肠、乙状结肠组血清 Hcy 水平分别与左半结肠组、全结肠直肠组比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。UC 患者中高 Hcy 和低 Hcy 两组间 ANCA 阳性率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 血清 Hcy 水平升高在 UC 患者中具有一定普遍性,其与 UC 患者病程无关,只与病变范围有关。血清 Hcy 水平有助于预测 UC 患者 ANCA 检测结果,为临床提供诊断依据。

【关键词】 同型半胱氨酸;溃疡性结肠炎;抗中性粒细胞胞质抗体

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2012.04.010

Detection and clinical significance of serum homocysteine in ulcerative colitis

SUN Jing, ZHU Guang-bo. Department of Clinical Laboratory, Nankai University Affiliated Hospital, Tianjin 300121, China

【Abstract】 Objective To investigate the associations among ulcerative colitis (UC), antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) and serum homocysteine (Hcy) levels. **Methods** Serum Hcy in 60 cases of UC patients and 20 controls were detected by direct chemiluminescence method. ANCA titer in 60 cases of UC patients were detected by indirect immunofluorescence assay. **Results** The levels of serum Hcy in UC patients [(14.69±6.77) μmol/L] was higher than that in controls [(11.16±2.67) μmol/L], and the difference had statistical significance ($P < 0.01$). Serum Hcy levels in UC patients with mild, moderate and severe groups had no significant difference ($P > 0.05$). The level of serum Hcy in rectum and sigmoid group was higher than in left colon and full colorectal groups, the differences all had statistical significance ($P < 0.01$). There was a difference of ANCA-positive rate between high and low levels of Hcy groups in UC patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Elevated serum Hcy level can be seen generally in UC patients, it has nothing to do with disease index of UC, only was correlated with the position of lesion. Test results of serum Hcy level in UC patients help to calculating their ANCA test results, and offer diagnostic basic to clinical.

【Key words】 Homocysteine; Ulcerative colitis; Antineutrophil cytoplasmic antibody

炎症性肠病包括克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 和溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC)。UC 是一种病因不明的慢性肠道性疾病,病变多累及直肠和远端结肠,并可向近端扩展以至发展到整个结肠。可发生在任何年龄,男女发病率无明显差别。同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 是一种含巯基的氨基酸,系能量代谢和许多去甲基化反应的重要中间产物,是一种生物活性极高的有害分子^[1]。目前已证实

高同型半胱氨酸血症 (hyperhomocysteinemia, hHcy) 与 CD 相关^[2],但少见 Hcy 水平与 UC 相关性的报道。近年来有研究^[3]表明多数 UC 患者血清中存在抗中性粒细胞胞质抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA),但尚无 UC 患者血清 Hcy 水平与 ANCA 关系的研究。本文研究通过收集 UC 患者的临床资料并测定其血清中 Hcy 浓度及 ANCA 滴度,探讨 Hcy 水平与 UC 及 UC 患者血清中 ANCA 的相

关性。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择我院 2011 年 1 月至 2011 年 12 月确诊的住院 UC 患者 60 例(均排除其他自身免疫性疾病、血管栓塞性疾病史)。其中男 32 例,年龄 17~85 岁,中位年龄 52 岁;女 28 例,年龄 18~62 岁,中位年龄 49 岁。诊断标准参考中华医学会消化病学分会《对炎症性肠病诊断治疗规范的建议》并根据该建议将 60 例 UC 患者分为轻度 UC 组 24 例,中度 UC 组 17 例,重度 UC 组 19 例。60 例患者中,59 例行电子结肠镜检查后明确病变部位,病变累及直肠、乙状结肠组 23 例,左半结肠组 15 例,全结肠直肠组 21 例。对照组为同期在我院体检中心收集的 20 例年龄、性别相匹配的健康体检者(均排除高血压、冠心病、糖尿病、自身免疫疾病及动静脉血栓形成等疾病史)。

1.2 标本采集 清晨空腹取静脉血 3 ml 于分离胶采血管内,以离心半径 17.45 cm,3500 rpm 离心 10 min 分离血清,置于-80℃冰箱保存。

1.3 检测方法、仪器及试剂 采用直接化学发光法检测 60 例 UC 患者和 20 例正常对照者血清 Hcy 水平,检测仪器为西门子 Centaur CP 及其配套试剂。采用间接免疫荧光法检测 60 例 UC 患者血清中 ANCA 的滴度。由欧蒙医学实验诊断公司提供慢性炎症性肠病抗体检测试剂盒。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间率的比较采用 χ^2 检验;组间均数比较采用方差分析,相关性分析采用 Pearson 积矩相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 UC 患者组与正常对照组的血清 Hcy 水平比较 UC 患者组的血清 Hcy 水平为 (14.69 ± 6.77) $\mu\text{mol/L}$,显著高于正常对照组 (11.16 ± 2.67) $\mu\text{mol/L}$,且差异具有统计学意义 ($t=3.342, P<0.01$);UC 组 hHcy ($\text{Hcy}\geq 15 \mu\text{mol/L}$) 的发生率 $(23/60, 38.33\%)$ 亦明显高于对照组 $(2/20, 10.00\%)$,差异亦具有统计学意义 ($\chi^2=4.364, P=0.024$)。

2.2 血清 Hcy 水平与 UC 病程、病变范围及病情严重程度 相关性分析表明,UC 患者血清 Hcy 水平与病程无显著相关性 ($r=-0.103, P=0.432$),见图 1。UC 患者轻、中、重度组间 Hcy 水平差异均无统计学意义 ($F=1.064, P>0.05$),见表 1。根据病变范围的不同,将病例组分为直肠、乙状结肠组,左半结肠

组和全结肠直肠组。比较三组间 Hcy 浓度,差异有统计学意义 ($F=5.589, P<0.01$)。直肠、乙状结肠组 Hcy 水平高于左半结肠、全结肠直肠组,差异均有统计学意义 (P 均 <0.01),而左半结肠组与全结肠直肠组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 2。

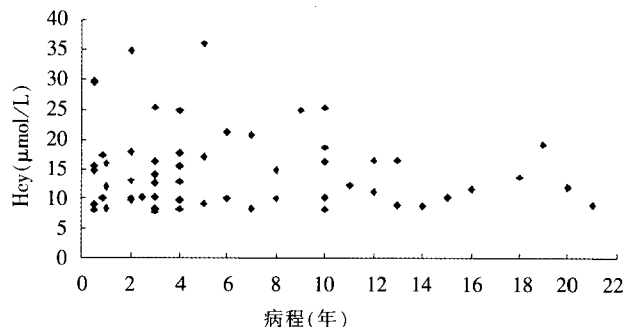


图 1 UC 患者血清 Hcy 水平与病程相关性

表 1 UC 各组患者血清 Hcy 水平的比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{mol/L}$)

组别	例数	Hcy
轻度 UC 组	24	14.48±8.41
中度 UC 组	17	16.66±6.59
重度 UC 组	19	13.18±3.93

表 2 UC 不同病变组患者血清 Hcy 水平的比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{mol/L}$)

组别	例数	Hcy
直肠、乙状结肠组	23	18.20±8.84* [△]
左半结肠组	15	12.29±3.61*
全结肠直肠组	21	12.72±4.16

注: *与左半结肠组比较, $q=4.053, P<0.01$; [△]与全结肠直肠组比较, $q=3.977, P<0.01$; #与全结肠直肠组比较, $q=0.284, P>0.05$

2.3 UC 患者血清 ANCA 滴度与 Hcy 水平的关系 通过相关性分析,UC 患者血清 Hcy 水平与 ANCA 滴度无相关性 ($t=-0.001, P=0.995$),见表 3。以血清 $\text{Hcy}=15.00 \mu\text{mol/L}$ 为临界值,将 UC 患者分为 hHcy 和低 Hcy 两组,两组间 ANCA 阳性率差异有统计学意义 ($\chi^2=5.083, P=0.024$),见表 4。

表 3 UC 患者血清 Hcy 水平与 ANCA 滴度的相关性 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{mol/L}$)

ANCA 滴度	例数	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)
阴性	21	12.80±6.54
1:10	11	20.33±7.37
1:32	18	14.43±5.91
1:100	10	12.92±5.38

3 讨论

我国 UC 的发病率和患病率呈显著增长趋势,

表 4 hHcy 组和低 Hcy 组患者 ANCA 阳性率比较[n(%)]

组别	例数	ANCA
hHcy 组	23	19(82.61)
低 Hcy 组	37	20(54.05)

目前多认为是与遗传因素、感染及免疫异常有关的一种自身免疫性疾病,临床诊断比较困难。目前主要依赖于临床及病理学检查。近年来有报道^[4]认为 ANCA 是 UC 患者的一种新的血清学标记抗体,对 UC 诊断具有很高特异性。多项针对 Hcy 致病机制的研究发现,Hcy 可以促进活性氧自由基的形成,通过氧化应激反应造成内皮细胞的损伤,并通过诱导产生核因子 NF- κ B、白细胞介素-6 (interleukin 6, IL-6)、IL-8 等炎性因子促进炎性反应^[5-7]。另外高水平的 Hcy 还可以促进血小板聚集,活化的血小板释放多种炎性介质,参与肠黏膜的炎症反应,导致 UC 发生^[8]。

本文研究结果显示,UC 患者血清中 Hcy 平均水平及 hHcy 的发生率均显著高于正常对照组,这与国内外研究结果^[9-11]相符,提示 Hcy 水平升高与 UC 的发病有着密切的关系,hHcy 是 UC 患者的常见临床表现。但血清 Hcy 水平与 UC 患者病程无关,只有病变部位在直肠、乙状结肠的 UC 患者血清 Hcy 水平高于其他病变部位的 UC 患者,提示 UC 患者血清 Hcy 水平与病变部位有关。而陈茉莉等^[11]研究结果显示,血清 Hcy 水平与 UC 患者病程、病情分度及病变部位均无关,这与本文研究结果不完全一致,造成上述研究结果差异的主要原因可能与研究对象的遗传背景、地域差异和样本量大小有关。目前,已经证实 hHcy 是动脉粥样硬化及动静脉血栓形成的独立危险因素。而血栓栓塞性疾病作为 UC 的一项严重并发症,已经成为导致 UC 患者死亡的第三大原因。Akbulut 等^[10]研究表明,发生血栓事件和未发生血栓事件的 UC 患者中,hHcy 发生率并无差异,但该研究提出血栓形成受多因素的影响,hHcy 会对 UC 患者血栓形成有一定影响。本文研究结果还显示,UC 患者血清 Hcy 水平与 ANCA 滴度无相关性,但是患 hHcy 的 UC 患者的 ANCA 阳性率显

著高于 Hcy 浓度低于 15 μ mol/L 的 UC 患者,提示测定血清 Hcy 水平对评估 UC 患者 ANCA 的检测结果有一定参考价值,这对一些没有条件开展 ANCA 检测医院的医生制定治疗方案有一定帮助。

总之,血清 Hcy 水平升高在 UC 患者中具有一定普遍性,并有助于预测 UC 患者 ANCA 检测结果,为临床诊断提供依据。但是在本文研究中没有涉及 UC 患者 Hcy 水平的影响因素(Hcy 代谢酶基因多态性、血清叶酸、维生素 B₁₂ 水平等)的研究,还需要更加广泛深入的探讨。

4 参考文献

- 1 Mato JM, Lu SC. Homocysteine, the bad thiol. *Hepatology*, 2005, 41: 976-979.
- 2 张丽, 陈春晓. 同型半胱氨酸和炎症性肠病. *国际消化病杂志*, 2009, 29: 58-60.
- 3 周钢, 李原莉, 汪俊, 等. 抗中性粒细胞胞浆抗体检测在溃疡性结肠炎诊断中的意义. *局解手术学杂志*, 2011, 20: 327-330.
- 4 邱洁英, 刘光金. 实验室检测对溃疡性结肠炎患者诊断和评估后的相关研究. *实验与检验医学*, 2010, 28: 153-154.
- 5 Zhu WC, Li S, Lin LQ, et al. Vascular oxidative stress increases dendritic cell adhesion and transmigration induced by homocysteine. *Cell Immunol*, 2009, 254: 110-116.
- 6 朱炳喜, 刘元山, 陈剑群. 细胞因子在大鼠溃疡性结肠炎模型中的表达研究. *吉林医药*, 2009, 30: 2227-2229.
- 7 左和宁, 杨伟峰, 郑晓辉, 等. 白细胞介素 8 在溃疡性结肠炎患者肠黏膜中的表达. *实用预防医学*, 2010, 17: 1947-1949.
- 8 陈杰莹, 黄江佼, 杨海金, 等. 高同型半胱氨酸与深静脉血栓形成的相关研究. *医学综述*, 2010, 16: 3096-3098.
- 9 蒋益, 赵杰, 陈小燕, 等. 血浆同型半胱氨酸及其代谢酶基因多态性与溃疡性结肠炎的相关性研究. *中华消化杂志*, 2010, 30: 312-316.
- 10 Akbulut S, Altiparmak E, Topal F, et al. Increased levels of homocysteine in patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*, 2010, 16: 2411-2416.
- 11 陈茉莉, 梅俏, 许建明, 等. 溃疡性结肠炎患者血浆同型半胱氨酸和叶酸及维生素 B₁₂ 的检测水平及其临床意义. *中华胃肠外科杂志*, 2011, 14: 185-187.

(收稿日期: 2012-08-30)

(本文编辑: 李霖)