

血清同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B₁₂ 水平 与溃疡性结肠炎的关系

邵晓晓 史睿昕 朱浩奇 蒋 益

摘要 目的 分析浙江省汉族人群血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、叶酸、维生素 B₁₂ (vitamin B₁₂, VitB₁₂) 水平和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)临床特征的相关性。方法 纳入186例UC患者和202例性别与年龄相匹配的正常对照者,采用“Truelove & Witts”评分评估UC患者的疾病活动度。应用循环酶法测定Hcy水平,化学发光免疫法测定叶酸、VitB₁₂水平。运用Pearson相关性分析、多元线性回归分析探讨UC患者Hcy水平与“Truelove & Witts”评分、叶酸、VitB₁₂、C反应蛋白、血清白蛋白等实验室指标的关系。采用Logistic回归法评估UC独立危险因素。结果 与正常对照组比较,UC组中Hcy水平显著高于正常对照组(13.01 ± 4.02 μmol/L vs 10.01 ± 2.40 μmol/L, $P < 0.01$),而叶酸、VitB₁₂水平均明显低于正常对照组(5.74 ± 2.64 ng/ml vs 7.59 ± 2.21 ng/ml, $P < 0.01$; 274.49 ± 115.12 pg/ml vs 429.85 ± 120.92 pg/ml, $P < 0.01$)。UC组中高同型半胱氨酸血症(high homocysteine, HHcy, > 15.0 μmol/L)和叶酸缺乏(< 4.0 ng/ml)、VitB₁₂缺乏(< 203.0 pg/ml)的比例均明显升高(24.19% vs 5.94%, $P < 0.01$; 27.96% vs 5.44%, $P < 0.01$; 29.57% vs 6.93%, $P < 0.01$),且UC患者中Hcy水平重度 > 中度 > 轻度(15.27 ± 4.73 μmol/L vs 12.45 ± 3.64 μmol/L vs 9.32 ± 2.27 μmol/L, P 均 < 0.01),而叶酸、VitB₁₂水平均重度 < 中度 < 轻度(4.26 ± 2.89 ng/ml vs 6.03 ± 2.50 ng/ml vs 7.14 ± 2.37 ng/ml, P 均 < 0.01; 198.37 ± 98.64 pg/ml vs 316.58 ± 134.37 pg/ml vs 402.17 ± 130.61 pg/ml, P 均 < 0.01)。多因素Logistic回归分析表明,在校正性别和年龄等因素后,UC组中Hcy水平与叶酸、VitB₁₂水平呈独立负相关($\beta = -0.287, P = 0.025$; $\beta = -0.267, P = 0.032$),多因素Logistic回归分析结果显示,叶酸缺乏、VitB₁₂缺乏均为UC的独立危险因素(OR = 3.314, $P = 0.012$; OR = 7.019, $P < 0.01$)。结论 浙江省汉族UC患者中高同型半胱氨酸血症和叶酸、VitB₁₂缺乏的情况可能普遍存在,血清Hcy水平和叶酸、VitB₁₂水平与UC患者疾病严重程度密切相关,叶酸、VitB₁₂缺乏均为UC的独立危险因素。

关键词 溃疡性结肠炎 同型半胱氨酸 叶酸 维生素 B₁₂

中图分类号 R574.62

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.10.012

Correlation between Serum Homocysteine, Folic Acid, Vitamin B₁₂ Levels and Clinical Features of Ulcerative Colitis. SHAO Xiaoxiao, SHI Ruixin, ZHU Haoqi, et al. The Second Affiliated Hospital & Yuying Children's Hospital, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To analyze the correlation between serum homocysteine (Hcy), folic acid, vitamin B₁₂ (VitB₁₂) levels and clinical features of ulcerative colitis (UC) in Zhejiang Han population. **Methods** A total of 186 UC patients and 202 healthy controls with matched gender and age were enrolled to evaluate the disease activity of UC patients by "Truelove & Witt" score. The levels of Hcy and folic acid and VitB₁₂ were detected by cyclic enzyme assay and chemiluminescence immunoassay. Pearson correlation analysis and multiple linear regression analysis were used to analyze the relationship between Hcy level, "Truelove & Witt" score, folic acid, VitB₁₂, C-reactive protein and serum albumin in UC patients. Finally, the independent risk factors of UC were assessed by Logistic regression analysis.

Results Compared with the normal control group, the level of Hcy in UC group was significantly higher than that in the normal control group (13.01 ± 4.02 μmol/L vs 10.01 ± 2.40 μmol/L, $P < 0.01$), folic acid and VitB₁₂ levels were significantly lower than those in the control group (5.74 ± 2.64 ng/ml vs 7.59 ± 2.21 ng/ml, $P < 0.01$; 274.49 ± 115.12 pg/ml vs 429.85 ± 120.92 pg/ml, $P < 0.01$). The ratios of hyperhomocysteine (HHcy) in UC group (> 15.0 μmol/L), folic acid deficiency (< 4.0 ng/ml) and VitB₁₂ deficiency (< 203.0 pg/ml) were statistically increased in UC patients than in controls (24.19% vs 5.94%, $P < 0.01$; 27.96% vs 5.44%, $P < 0.01$; 29.57% vs 6.93%, $P < 0.01$). The level of Hcy was increased with the severity of UC which was severe UC > moderate UC >

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(LY18H030009, LY17H030011);浙江省中医药基金资助项目(2019ZB075);浙江省温州市科技计划项目(Y2020285);贺林院士工作站科研基金资助项目(19331101, 19331104)

作者单位:325000 温州医科大学附属第二医院、育英儿童医院消化内科(邵晓晓、朱浩奇、蒋益);325000 温州医科大学第二临床医学院(史睿昕)

通信作者:蒋益,电子信箱:jiangyiwinner@hotmail.com

mild UC ($15.27 \pm 4.73 \mu\text{mol/L}$ vs $12.45 \pm 3.64 \mu\text{mol/L}$ vs $9.32 \pm 2.27 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.01$). And the levels of folic acid and VitB₁₂ was decreased with the severity of UC which was severe UC < moderate UC < mild UC ($4.26 \pm 2.89 \text{ng/ml}$ vs $6.03 \pm 2.54 \text{ng/ml}$ vs $7.14 \pm 2.37 \text{ng/ml}$, $P < 0.01$; $198.37 \pm 98.64 \text{pg/ml}$ vs $316.58 \pm 134.37 \text{pg/ml}$ vs $402.17 \pm 130.61 \text{pg/ml}$, $P < 0.01$). After adjusting for gender and age, multivariate Logistic regression analysis showed that Hcy level was negatively correlated with folic acid and VitB₁₂ in UC group ($\beta = -0.287$, $P = 0.025$; $\beta = -0.267$, $P = 0.032$). Multivariate Logistic regression analysis showed that folic acid deficiency and VitB₁₂ deficiency were independent risk factors for UC (OR = 3.314, $P = 0.012$; OR = 7.019, $P < 0.01$). **Conclusion** HHcy, Folic acid and VitB₁₂ deficiency may be common in UC patients of Chinese Han nationality in Zhejiang. Serum HHcy, folic acid and VitB₁₂ levels are significantly correlated with the severity of UC disease, and folic acid and VitB₁₂ deficiency is an independent risk factor for UC.

Key words Ulcerative colitis; Homocysteine; Folic acid; Vitamin B₁₂

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 病因至今不明, 目前环境、营养代谢对 UC 发病机制的影响正日益受到关注^[1]。同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 是甲硫氨酸的中间代谢产物, 是高生物学活性的有害分子。血清 Hcy 水平 $> 15.0 \mu\text{mol/L}$ 即为高同型半胱氨酸血症 (hyperhomocysteinemia, HHcy)。HHcy 与炎症免疫反应密切相关。Hcy 代谢关键酶和血清叶酸、VitB₁₂ 水平是影响血清 Hcy 代谢的关键环节^[2]。有研究报道, HHcy 和银屑病、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病关系密切, 但 Hcy 在 UC 发病中的作用机制仍未阐明^[3-5]。此外, 目前国内外少见关于 Hcy 和叶酸、VitB₁₂ 水平与我国 UC 临床特征的相关研究, 故本研究拟探讨 Hcy 和叶酸、VitB₁₂ 水平与浙江省温州市 UC 临床特征的关系, 旨在为补充叶酸、VitB₁₂ 辅助治疗 UC 提供参考。

对象与方法

1. 研究对象: 纳入 2017 年 1 月 ~ 2020 年 12 月于温州医科大学附属第二医院、温州医科大学附属第一医院和温州市中心医院确诊的 UC 患者 186 例 (男性 98 例, 女性 88 例), 患者平均年龄为 39.45 ± 14.69 岁, 其中有吸烟史者 28 例。根据《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 (2018 年, 北京)》, 综合临床、实验室、影像学、消化内镜和病理组织学等综合确立 UC 诊断^[6]。病变部位依据结肠镜表现分为远端结肠炎 118 例和广泛结肠炎 68 例。按病情严重程度将 UC 患者分为轻度 70 例、中度 88 例、重度 28 例。22 例 UC 患者伴发一种或多种肠外表现。治疗上采用 5-氨基水杨酸 106 例, 糖皮质激素 42 例, 抗菌药物 48 例, 免疫抑制剂 29 例, 生物制剂 37 例, 行结肠切除术 2 例。正常对照组为同期于温州医科大学附属第二医院体检的 202 例健康体检者, 其中男性 102 例, 女性 100 例, 平均年龄为 38.74 ± 15.36 岁, 有吸烟史者 33 例。性别、年龄和吸烟史构成在两组间比较, 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。所有研究对

象均完善各项临床检查排除类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、慢性肾功能不全、心脑血管疾病、糖尿病、肿瘤等病史。排除 6 个月内叶酸、VitB₁₂ (vitamin B₁₂)、口服避孕药服用史。所有研究对象均为浙江省汉族人群且均无血缘关系。本研究通过温州医科大学附属第二医院医学伦理学委员会批准 (伦理审批号: 2016 科研课题第 42 号), 所有研究对象均签署知情同意书。

2. 研究方法: (1) 病例登记: 所有收集的研究对象均详细记录白血细胞计数 (white blood cell, WBC)、中性粒细胞百分比 (neutrophil ratio, N%)、血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、血小板计数 (platelet, PLT)、C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP)、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、血清白蛋白 (albumin, ALB) 和粪钙卫蛋白 (fecal calprotectin, FC) 等实验室检查资料。(2) 标本采集: 于清晨空腹状态下采集静脉血 5ml, 常温静置 30min 后置于离心机中, 3500r/min 离心 10min, 之后置于 -80°C 冰箱冻存, 用于检测 Hcy、叶酸和 VitB₁₂。(3) 测定方法: 采用循环酶法检测 Hcy 水平 (瑞士 Roche 公司试剂), 化学发光免疫法测定叶酸、VitB₁₂ 水平。按照 WHO 制定的关于叶酸、VitB₁₂ 制定的标准, HHcy: 血清 Hcy 浓度 $> 15.0 \mu\text{mol/L}$, 叶酸缺乏: 浓度 $< 4.0 \text{ng/ml}$, VitB₁₂ 缺乏: 浓度 $< 203.0 \text{pg/ml}$ 。

3. 统计学方法: 应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用两独立样本 t 检验或方差分析处理组间计量资料, 采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法比较组间计数资料。采用 Spearman 秩相关分析进行单因素分析, 采用多因素 Logistic 回归分析处理多因素数据, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. UC 组和正常对照组间 Hcy、叶酸和 VitB₁₂ 水平比较: 与正常对照组比较, UC 组中 Hcy 平均水平明

显高于正常对照组 ($13.01 \pm 4.02 \mu\text{mol/L}$ vs $10.01 \pm 2.40 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.01$), 而叶酸、VitB₁₂ 平均水平明显低于正常对照组 ($5.74 \pm 2.64 \text{ng/ml}$ vs $7.59 \pm 2.21 \text{ng/ml}$, $P < 0.01$; $274.49 \pm 115.12 \text{pg/ml}$ vs $429.85 \pm 120.92 \text{pg/ml}$, $P < 0.01$)。UC 组中 HHcy 以及叶酸、VitB₁₂ 缺乏者的比例均明显升高 (24.19% vs 5.94% , $P < 0.01$; 27.96% vs 5.44% , $P < 0.01$; 29.57% vs 6.93% , $P < 0.01$)。

2. Hcy 和叶酸、VitB₁₂ 水平与 UC 临床特征相关性: 依据“Truelove & Witts”评分标准将依据 UC 病情严重程度分层分析, 结果发现, UC 患者中 Hcy 水平重度 > 中度 > 轻度 ($15.27 \pm 4.73 \mu\text{mol/L}$ vs $12.45 \pm 3.64 \mu\text{mol/L}$ vs $9.32 \pm 2.27 \mu\text{mol/L}$, P 均 < 0.01) , 而

叶酸、VitB₁₂ 水平重度 < 中度 < 轻度 ($4.26 \pm 2.89 \text{ng/ml}$ vs $6.03 \pm 2.54 \text{ng/ml}$ vs $7.14 \pm 2.37 \text{ng/ml}$, P 均 < 0.01 ; $198.37 \pm 98.64 \text{pg/ml}$ vs $316.58 \pm 134.37 \text{pg/ml}$ vs $402.17 \pm 130.61 \text{pg/ml}$, P 均 < 0.01)。而依据 UC 疾病部位分层分析, 结果发现不同部位 UC 患者之间 Hcy、叶酸和 VitB₁₂ 水平比较, 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

3. UC 组中 Hcy 水平的影响因素分析: Pearson 相关性单因素分析表明 UC 患者 Hcy 水平与 CRP、N%、FC 和“Truelove & Witts”评分呈正相关, 与叶酸、VitB₁₂ 水平、Hb、Alb 水平呈负相关, 详见表 1。多因素 Logistic 回归分析结果表明, UC 组中 Hcy 水平与叶酸、VitB₁₂ 呈独立负相关, 详见表 2。

表 1 UC 组中 Hcy 水平与叶酸、VitB₁₂ 及临床特征之间的关系

项目	CRP	N%	FC	“Truelove & Witts”评分	叶酸	VitB ₁₂	Hb	Alb
<i>r</i>	0.294	0.312	0.236	0.301	-0.322	-0.412	-0.265	-0.315
<i>P</i>	0.011	0.008	0.018	0.009	0.003	0.001	0.014	0.006

表 2 多因素 Logistic 回归分析 UC 组中 Hcy 水平与叶酸和 VitB₁₂ 的相关性

项目	叶酸	VitB ₁₂
β	-0.287	-0.267
95% CI	-0.832 ~ -0.021	-0.024 ~ -0.003
<i>P</i>	0.025	0.032

纳入性别、年龄、吸烟史、叶酸、VitB₁₂ 等变量

4. UC 患者独立危险因素分析: 在所有研究对象中纳入性别、年龄、吸烟史、叶酸缺乏情况、VitB₁₂ 缺乏情况进行多因素 Logistic 回归进行分析, 结果发现, 叶酸缺乏、VitB₁₂ 缺乏均为 UC 的独立危险因素, 详见表 3。

表 3 UC 独立危险因素分析

项目	叶酸缺乏	VitB ₁₂ 缺乏
<i>P</i>	0.012	<0.01
OR	3.314	7.019
95% CI	1.325 ~ 10.238	4.513 ~ 20.196

纳入性别、年龄、吸烟史、叶酸缺乏情况、VitB₁₂ 缺乏等变量

讨 论

本研究发现, 与正常对照组比较, UC 组中 Hcy 水平显著升高, 叶酸、VitB₁₂ 水平则显著降低, HHcy 和叶酸缺乏、VitB₁₂ 缺乏比例亦显著升高。研究发现, HHcy 在普通人群中的发生率约为 5%, 而在炎症性

肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 患者不同种族人群中的比例为 10% ~ 56%^[7]。研究显示, Hcy 不仅能诱导机体氧化应激反应促进炎症反应的进程, 维持肠黏膜上皮炎症, 还可以调节肠道菌群和肠黏膜的相互作用^[8]。Hcy 在细胞内的转换代谢途径主要有以下两条: 第一条途径是叶酸提供甲基供体, VitB₁₂ 为辅酶的情况下, Hcy 重新甲基化为蛋氨酸; 第二条途径是胱硫醚合成酶催化, 维生素 B₆ 为辅酶, Hcy 与丝氨酸缩合为胱硫醚。上述代谢途径中任何环节出现异常, 均可能导致 HHcy。UC 在内的多项自身免疫性疾病的研究报道显示, Hcy 与免疫炎症反应间形成“恶性循环”, 即免疫炎症反应可以促进 Hcy 水平升高, Hcy 作为免疫刺激分子和前炎症细胞因子协同诱导靶器官损害。然而, Hcy 在 UC 发病机制中的确切影响尚不明确。

本研究进一步采用多因素 Logistic 回归分析表明, UC 组中 Hcy 水平与叶酸、VitB₁₂ 呈独立负相关。血清 Hcy 水平主要受叶酸和 VitB₁₂ 水平以及其代谢过程中关键酶的影响。甲硫氨酸合成酶作为调节 Hcy 代谢的一种关键限速酶, 可以催化 Hcy 经再甲基化途径重新合成蛋氨酸和四氢叶酸, 而 VitB₁₂ 是重要辅酶。研究发现, VitB₁₂ 水平降低可能是导致 IBD 患者 HHcy 的重要因素。上述研究表明, 叶酸、VitB₁₂ 缺乏可能在 IBD 的发病机制中具有独立于 Hcy 代谢相

关的致炎作用^[9]。一项来自加拿大高加索人群的前瞻性研究显示,IBD患者中血清 VitB₁₂与 Hcy 水平呈独立负相关^[10]。HHcy 相关的叶酸缺乏可能会增加 IBD 患者结直肠癌的风险。Hcy 代谢关键酶及血清叶酸、VitB₁₂ 浓度是影响血清 Hcy 代谢的重要因素^[11]。Yun 等^[12] 研究认为,IBD 发病可能与叶酸缺乏有关,向 IBD 患者补充叶酸和 VitB₁₂ 可能改善患者的营养状况。综上所述,维生素补充疗法可通过降低血清 Hcy 水平成为 UC 临床辅助疗法。实际上,血清 Hcy 水平异常是由遗传、环境、饮食等多种复杂因素共同作用的结果。UC 患者中叶酸、VitB₁₂ 水平对 Hcy 水平的影响还存在争议,Hcy 代谢水平异常为多种复杂因素综合影响,叶酸和 VitB₁₂ 在调节 Hcy 代谢过程中其生物学功能受到多因素制约,另外 UC 患者中免疫失衡的内环境也可能影响叶酸、VitB₁₂ 对 Hcy 代谢的调节。

本研究还发现,HHcy、叶酸和 VitB₁₂ 缺乏与 UC 患者的疾病严重程度相关。且 UC 患者中 Hcy 水平重度 > 中度 > 轻度,而 UC 患者中叶酸、VitB₁₂ 水平均重度 < 中度 < 轻度。进一步采用多因素 Logistic 回归分析显示,UC 组中 Hcy 水平与叶酸、VitB₁₂ 呈独立负相关,UC 组中 Hcy 水平与 UC 组 C 反应蛋白、红细胞沉降率、粪钙卫蛋白呈正相关,与白蛋白、血红蛋白水平呈负相关。多因素 Logistic 回归分析结果显示,叶酸和 VitB₁₂ 缺乏为 UC 的独立危险因素。UC 患者肠组织处于炎性病理状态,一方面常合并维生素吸收障碍等不同程度的营养不良;另一方面,叶酸、VitB₁₂ 是 Hcy 代谢过程中的主要辅酶,叶酸和 VitB₁₂ 在一定程度上可调节 Hcy 的水平变化。此外有研究表明,Hcy 水平与 UC 的疾病活动度关系密切^[13]。但另一项研究显示,UC 患者 HHcy 与患者的疾病活动度、累及部位及病程均无显著关联^[14]。Akbulut 等^[15] 研究发现,土耳其 UC 患者血清 Hcy 水平与 CRP 和疾病的临床活动均无显著关联。另有报道显示,血清 Hcy 水平与土耳其人群 IBD 患者的炎性指标如 CRP、ESR 等呈正相关^[16]。Kallel 等^[17] 研究发现,Hcy 水平与叶酸、VitB₁₂ 水平呈独立负相关。因此,结合本研究发现,推测血清 Hcy 水平和叶酸、VitB₁₂ 水平可能作为辅助评估 UC 疾病活动度的新参考指标。

综上所述,笔者发现浙江省汉族 UC 患者中高 Hcy、叶酸和 VitB₁₂ 缺乏较为普遍,血清 Hcy 和叶酸、VitB₁₂ 水平和 UC 疾病严重程度显著相关,叶酸、VitB₁₂ 缺乏是 UC 的独立危险因素。本研究旨在为补充叶酸

和 VitB₁₂ 临床辅助治疗 UC 提供一些依据。然而 Hcy 的影响因素及叶酸和 VitB₁₂ 调节免疫的机制和影响因素复杂,且 UC 患者复杂的体内环境也可能对营养代谢产生影响,本研究目前尚无法阐明 Hcy 和相关营养代谢因素影响 UC 的确切机制,有待于后续扩大样本量及进一步开展研究予以证实。

参考文献

- Zhen JH, Huang GR. Etiology and pathogenesis of ulcerative colitis from the perspective of modern medicine[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2019, 27(4): 245 - 251
- Zaric BL, Obradovic M, Bajic V, et al. Homocysteine and hyperhomocysteinaemia[J]. CURR MED CHEM, 2019, (16): 2948 - 2961
- Karabacak E, Aydin E, Ozcan O, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C > T gene polymorphism as a possible factor for reducing clinical severity of psoriasis [J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(3): 697 - 702
- Dimitroulas T, Sandoo A, Hodson J, et al. Associations between asymmetric dimethylarginine, homocysteine, and the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism (rs1801133) in rheumatoid arthritis [J]. Scand J Rheumatol, 2015, 24: 1 - 7
- Sabio JM, Vargas - Hitos JA, Martinez - Bordonado J, et al. Relationship between homocysteine levels and hypertension in systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Care Res, 2014, 66 (10): 1528 - 1535
- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年,北京)[J]. 中华消化杂志, 2018, 5: 292 - 311
- Oussalah A, Guéant JL, Peyrin - Biroulet L. Meta - analysis: hyperhomocysteinaemia in inflammatory bowel diseases [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 34(10): 1173 - 1184
- Stanisic D, Jovanovic M, George AK, et al. Gut microbiota and the periodontal disease: role of hyperhomocysteinemia[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2021, 99(1): 9 - 17
- Melhem H, Hansmannel F, Bressenot A, et al. Methyl - deficient diet promotes colitis and SIRT1 - mediated endoplasmic reticulum stress [J]. Gut, 2016, 65 (4): 595 - 606
- Vagianos K, Bernstein CN. Homocysteinemia and B vitamin status among adult patients with inflammatory bowel disease: a one - year prospective follow - up study [J]. Inflamm Bowel Dis, 2012, 18(4): 718 - 724
- Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease [J]. Scand J Gastroenterol, 2015, 50(8): 942 - 951
- Yun P, Liu Y, Guo H, et al. Associations between folate and vitamin B12 levels and inflammatory bowel disease: a Meta - analysis [J]. Nutrients, 2017, 9(4): 382
- Drzewoski J, Gqsiorowska A, Maecka - Panas E, et al. Plasma total homocysteine in the active stage of ulcerative colitis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2006, 21(4): 739 - 743

长时间的禁食或生酮喂养会进一步增加其至 5 ~ 8mmol/L^[9,10]。有研究发现,在人胚胎肾细胞,β-羟基丁酸可以通过促进组蛋白乙酰化来增加抗氧化基因的表达,从而减轻细胞氧化应激^[20]。也有研究发现,β-羟基丁酸可以通过增加谷胱甘肽过氧化氢酶活性对缺血性脑卒中起到保护作用^[11]。总之,酮体已经在细胞、动物和在体层面都显示出相当的益处,但尚未研究观察酮体对脓毒症急性肾损伤的影响。因此本研究通过灌胃酮脂升高小鼠血酮浓度并且改善了小鼠肾功能和肾损伤,同时伴随抗氧化酶活性的提高,更重要的是发现抗氧化通路 FoxO3a 及下游靶蛋白 SOD2 表达的增强,从而介导肾脏抗氧化应激,这与既往研究结果一致^[20]。

综上所述,酮体可以通过促进抗氧化通路 FoxO3a 和 SOD2 的表达,减轻氧化应激损伤来防止肾功能恶化和肾组织的破坏。本研究也存在一定的不足,酮体上调 FoxO3a 和 SOD2 表达的具体机制,还需要进行更深层次地验证。

参考文献

- 1 彭相虹,赵鸣雁. 脓毒症急性肾损伤的血流动力学机制进展[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(7): 167-169
- 2 Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury in sepsis[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(6): 816-828
- 3 Wei Q. Novel strategy for septic acute kidney injury rescue: maintenance of the tubular integrity[J]. Kidney Int, 2020, 97(5): 847-849
- 4 Pickkers P, Ostermann M, Joannidis M, et al. The intensive care medicine agenda on acute kidney injury[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(9): 1198-1209
- 5 关毅鸣,王丽妍,刘文虎. 线粒体功能及其与急性肾损伤和糖尿病肾病的关系[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(7): 5-8
- 6 Sun J, Zhang J, Tian J, et al. Mitochondria in sepsis-induced AKI[J]. J Am Soc Nephrol, 2019, 30(6): 1151-1161
- 7 Kosaka J, Lankadeva YR, May CN, et al. Histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review of experimental data[J]. Crit Care Med, 2016, 44(4): e897-903
- 8 徐亦曾,王琛. 基于肾缺氧-氧化应激机制防治慢性肾脏病的研究概况[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(3): 122-125
- 9 Puchalska P, Crawford PA. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics[J]. Cell Metab, 2017, 25(2): 262-284
- 10 Nakamura M, Sadoshima J. Ketone body can be a fuel substrate for failing heart[J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(11): 1567-1569
- 11 Wang R, Holsinger RMD. Exercise-induced brain-derived neurotrophic factor expression: therapeutic implications for Alzheimer's dementia[J]. Ageing Res Rev, 2018, 48(6): 109-121
- 12 Cox PJ, Kirk T, Ashmore T, et al. Nutritional ketosis alters fuel preference and thereby endurance performance in athletes[J]. Cell Metab, 2016, 24(2): 256-268
- 13 Vijayan A. Tackling AKI: prevention, timing of dialysis and follow-up[J]. Nat Rev Nephrol, 2021, 17(2): 87-88
- 14 Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury[J]. BMJ, 2019, 364(1): k4891
- 15 周文杰,杨海荣,张楠,等. 右美托咪定通过抑制 NLRP3 炎症小体活化减轻脓毒症大鼠急性肾损伤[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(12): 2219-2227
- 16 Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury[J]. Lancet, 2019, 394(16): 1949-1964
- 17 Zhang WR, Parikh CR. Biomarkers of acute and chronic kidney disease[J]. Annu Rev Physiol, 2019, 81(2): 309-333
- 18 Messerer DAC, Halbgebauer R, Nilsson B, et al. Immunopathophysiology of trauma-related acute kidney injury[J]. Nat Rev Nephrol, 2021, 17(2): 91-111
- 19 Gross EC, Lisicki M, Fischer D, et al. The metabolic face of migraine - from pathophysiology to treatment[J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15(11): 627-643
- 20 Shimazu T, Hirschev MD, Newman J, et al. Suppression of oxidative stress by β-hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor[J]. Science, 2013, 339(16): 211-214

(收稿日期: 2022-01-17)

(修回日期: 2022-01-20)

(接第 55 页)

- 14 Roblin X, Germain E, Phelip JM, et al. Factors associated with hyperhomocysteinemia in inflammatory bowel disease: prospective study in 81 patients[J]. Revue Med Interne, 2006, 27(2): 106-110
- 15 Akbulut S, Altıparmak E, Topal F, et al. Increased levels of homocysteine in patients with ulcerative colitis[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(19): 2411-2416
- 16 Erzin Y, Uzun H, Celik AF, et al. Hyperhomocysteinemia in inflammatory bowel disease patients without past intestinal resections: corre-

lations with cobalamin, pyridoxine, folate concentrations, acute phase reactants, disease activity, and prior thromboembolic complications[J]. J Clin Gastroenterol, 2008, 42(5): 481-486

- 17 Kalle L, Feki M, Sekri W, et al. Prevalence and risk factors of hyperhomocysteinemia in Tunisian patients with Crohn's disease[J]. J Crohn's Colitis, 2011, 5(2): 110-114

(收稿日期: 2021-12-18)

(修回日期: 2022-02-06)