

创伤后应激障碍与血同型半胱氨酸、叶酸及维生素 B₁₂ 的相关性

李国正 钟文波 张志斌 杨敏 宋永斌

832000 石河子大学医学院(李国正、杨敏); 830000 乌鲁木齐, 新疆军区总医院神经内科(钟文波、宋永斌); 830000 乌鲁木齐, 新疆军区卫生中心心理办公室(张志斌)

通信作者: 宋永斌, Email: 13579901985@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.09.010

【摘要】目的 探讨创伤后应激障碍(PTSD)患者应激症状与血同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B₁₂ 代谢的相关性。**方法** 2016年11月—2017年11月对驻疆某部官兵经历创伤性事件后,按照创伤后应激障碍筛查量表(PCL-C)评分阳性和美国精神疾病诊断统计手册第五版(DSM-5)的诊断标准,根据是否为 PTSD 分为 PTSD 组($n=27$)和在相同暴露条件下的未患 PTSD 的对照组($n=39$)。对两组空腹血浆同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B₁₂ 及部分其他血液学指标进行分析。**结果** PTSD 组血同型半胱氨酸水平高于对照组,叶酸、维生素 B₁₂ 水平、T₃、T₄ 低于对照组,差异均有统计学意义,而 TSH、LDL、HDL-C 组间比较,差异均无统计学意义。**结论** PTSD 患者其血同型半胱氨酸较高,叶酸及维生素 B₁₂ 水平较低。

【关键词】 创伤后应激障碍; 同型半胱氨酸; 叶酸; 维生素 B₁₂

基金项目: 军队后勤科研计划(CLJ16J006)

Correlation between post-traumatic stress disorder and blood homocysteine, folic acid and vitamin

B₁₂ Li Guozheng, Zhong Wenbo, Zhang Zhibin, Yang Min, Song Yongbin

Medical College, Shihezi University, Shihezi 832000, China(Li GZ, Yang M); Department of Neurology, General Hospital of Xinjiang Military Command, Urumchi 830000, China(Zhong WB, Song YB); Psychological Office, Xinjiang Military Region Health Center, Urumchi 830000, China(Zhang ZB)

Corresponding author: Song Yongbin, Email: 13579901985@163.com

【Abstract】Objective To explore the relationship between posttraumatic stress disorder (PTSD) stress symptoms and blood homocysteine, folic acid, and vitamin B₁₂ metabolism. **Methods** From November 2016 to November 2017, officers and soldiers stationed in Xinjiang were divided into PTSD group ($n=27$) and non-PTSD group ($n=39$) according to the positive result of PTSD Checklist- Civilian Version (PCL-C) and Diagnostic and the diagnostic criteria of Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-5). The fasting plasma homocysteine, folic acid, vitamin B₁₂ and some other hematological indexes in the two groups were analyzed. **Results** The levels of serum homocysteine, folic acid, vitamin B₁₂, T₃ and T₄ were significantly different between the two groups. However, there was no statistical difference in TSH, LDL, HDL-C. **Conclusions** The plasma homocysteine is higher in PTSD patients, folic acid and vitamin B₁₂ are lower.

【Key words】 Post-traumatic stress disorder; Homocysteine; Folic acid; Vitamin B₁₂

Fund program: Military Logistics Research Plan (CLJ16J006)

创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)是指人在遭遇极其严重的威胁或灾难后表现出并长期持续存在的精神障碍。军事应激障碍(military stress disorder)是指在部队环境中或军事行动中,部队官兵发生的过度应激反应的表现,轻者可称为战争相关反应,重者可称为急性应激障碍、创伤后应激障碍、战争精神病或战争神经症^[1]。军

事行动等造成创伤后应激事件往往会造成躯体化疾病,如残疾、休克等。同时经历相关创伤性事件的士兵会出现心理方面的变化从而导致军事应激障碍。战争后出现军事应激症状的患者往往进展为 PTSD,没有发生军事应激的健康暴露者也有可能可能会出现 PTSD 的症状,导致精神类疾病,而不能顺利回归到家庭生活及社会生活,给社会及家庭都

带来极大负担。大量文献报道,在参加过战争或目睹严重战事相关事件的老退休士兵或有过重大创伤经历的人群中,其心脑血管病的发病率也越来越高,PTSD与心脑血管疾病发病呈正相关^[2]。血清同型半胱氨酸通过对血管内皮的损伤,从而促进血栓形成,是心脑血管疾病的独立危险因素。血中叶酸及维生素B₁₂的浓度因一碳单位的代谢循环而与血同型半胱氨酸有相关性^[3]。既往有研究认为,PTSD与血同型半胱氨酸具有相关性。本研究以新疆某部执行任务2个月后的驻疆官兵作为调查样本。比较分析驻疆官兵创伤后应激障碍筛查量表(the PTSD Checklist-Civilian Version, PCL-C)得分及驻疆官兵PTSD患者血同型半胱氨酸、叶酸及维生素B₁₂代谢的特点。

一、对象与方法

1. 研究对象: 2016年11月—2017年11月对经历创伤性事件的新疆某地区的驻疆官兵进行问卷调查及临床诊断。通过完成PCL-C评分阳性的患者,根据其临床症状按照DSM-5的PTSD的诊标准再次进行最终诊断。27例PTSD患者为PTSD组,39名在相同暴露条件下的未患PTSD的士兵为对照组。

PTSD组纳入标准:(1)按照DSM-5中的PTSD的诊断标准^[4];PCL-C的17个条目中,每个条目在3分(即中度)及以上,确定存在此条症状并计入总分。量表总得分 ≥ 50 分后并相关临床心理学专家结合患者临床评定符合诊断的纳入PTSD组;(2)成年男性;(3)神志清楚,自愿接受各类问卷调查研究;(4)至少半年内未服用维生素类药物;(5)至少半年未服用精神类药物;(6)无酒精和药物滥用史;(7)此次创伤事件前无明显的躯体疾病及精神疾病;(8)受试者本人及监护人知情同意。排除标准:(1)严重的躯体疾病(心、脑、肝、肾等疾病),营养不良或过度肥胖者;(2)循环系统、呼吸系统、内分泌系统、免疫系统、神经系统疾病,急、慢性炎症者;其他精神疾病和精神发育迟滞;(3)既往有PTSD和重度焦虑症、抑郁症者。

对照组纳入标准:符合上述PTSD组入组标准2~8条及排除标准,经历精神创伤事件本人及家属未发生PTSD且PCL-C < 12 分并结合临床确定为非PTSD。

2. 方法:(1)基本临床资料采集。调查研究对象一般情况及临床相关资料调查表,包括性别、年龄、军龄、文化程度、婚姻、民族、训练伤史、骨干、岗位、参加娱乐活动及干部管理情况,并进行抽血化验其

血同型半胱氨酸组、叶酸及维生素B₁₂血清学浓度及其他部分血液学指标。(2)PCL-C。由美国创伤后应激障碍研究中心行为科学分部制定,姜潮教授等翻译成中文版,该量表共有17个条目,每个条目按照一点也不为、有一点为、中度的、相当程度的、极度的进行打分。评分标准:17~37分为无明显PTSD症状;38~49分为有一定程度的PTSD症状;50~85分为有较明显PTSD症状,可能被诊断为PTSD。PTSD出现四大核心症状群:①各种形式的重新体验症状群;②对创伤性事件有关的人、事物、地点、情景等一切保持回避的态度;③表现为认知功能下降、情绪低落等消极的状态;④出现失眠(入睡困难、惊醒)、易怒、惊吓等警觉性增高的表现。(3)同型半胱氨酸、叶酸及维生素B₁₂水平的测定。两组均在禁食后清晨静脉采血3 ml至含抗凝肝素的采血管中,4℃离心分样保存。同型半胱氨酸水平用Aeroset全自动生化分析仪使用循环酶法测定,叶酸及维生素B₁₂用ACS:180SE仪器进行分析。

3. 统计学方法:采用SPSS 17.0统计软件进行统计分析,正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;分类变量以率表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 两组人群一般资料比较:见表1。两组均为青年男性,年龄、军龄、文化程度、婚姻、民族、骨干、训练伤史、干部管理情况、参加娱乐活动和岗位比较,差异无统计学意义。

2. 两组人群各生化指标比较:见表2。PTSD组同型半胱氨酸水平较对照组高,叶酸、维生素B₁₂、T₃、T₄水平较对照组低,差异均有统计学意义($P < 0.01$);两组TSH、LDL、HDL-C比较,差异均无统计学意义。

讨论 目前针对PTSD的发病机制仍然不十分明确,比较认同有以下几点。第一,脑组织神经影像学特点。研究发现,PTSD患者其脑部海马与海马旁回、内侧前额叶、杏仁核神经影像学表现有异常,有学者提出了PTSD的“前额叶-杏仁核-海马环路”理论^[5]。该环路出现结构异常,之间的联系发生紊乱后出现陈述性记忆损害的过程。第二,脑事件相关电位的特征。较多的P300研究发现,在脱离创伤性事件相关刺激的情况下,对中枢信息加工弱,在创伤性事件情景刺激下,其中枢信息增强。第三,神经内分泌的特点。在严重的创伤性事件刺激的情况下,机体处于应激状态,导致机体的神经内分

表1 两组驻疆官兵一般资料比较

组别	PTSD组 (n=27)	对照组 (n=39)	χ^2/t 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	28.07 ± 6.99	25.62 ± 6.72	1.187	0.241
军龄(例, %)				
≤ 5年	10(37.0)	21(53.8)	1.810	0.179
> 5年	17(63.0)	18(46.2)		
骨干(例, %)				
是	9(33.3)	22(56.4)	3.411	0.065
否	18(66.7)	17(43.6)		
训练伤史(例, %)				
有	19(70.4)	20(51.3)	2.405	0.121
无	8(29.6)	19(48.7)		
民族史(例, %)				
汉族	23(85.2)	37(94.9)	1.811	0.178
少数民族	4(14.8)	2(5.1)		
婚姻史(例, %)				
未婚	18(66.7)	25(64.1)	0.046	0.830
结婚	9(33.3)	14(35.9)		
文化程度(例, %)				
大专及以上	17(63.0)	31(79.5)	2.196	0.138
高中及以下	10(37.0)	8(20.5)		
岗位(例, %)				
军事	15(55.6)	25(64.1)	0.488	0.485
后勤	12(44.4)	14(35.9)		
娱乐活动(例, %)				
经常	12(44.4)	12(30.8)	1.289	0.256
很少	15(55.6)	27(69.2)		
干部管理(例, %)				
关心	19(70.4)	34(87.2)	2.850	0.091
不关心	8(29.6)	5(12.8)		

泌系统发生十分复杂的变化, γ -氨基丁酸能抑制系统、氨基酸兴奋性系统、神经甾体系统及其他神经调质、胆碱能系统、胆囊收缩素、多巴胺系统的参与, 是目前研究中发现的机制, 其中比较重要的机制考虑是肾素-血管紧张素及HPA轴的激活应激系统。目前也有研究者从神经营养因子、免疫系统、

遗传学等方面来探索PTSD发生的机制。

本研究两组血脂代谢情况差异无统计学意义, 表明PTSD对血脂代谢无明显影响。目前研究普遍认为, PTSD与HPA轴相关, 本研究发现PTSD组与对照组T3、T4存在差异, 可能由于PTSD对下丘脑垂体系统造成影响; 但两组TSH水平无差异, 不排除因样本量少导致上述结果^[6]。

血清同型半胱氨酸包括同型半胱氨酸、同型半胱氨酸-胱氨酸、同型胱氨酸。其血清水平的高低与很多因素有关, 从生化角度分析来看, 血清同型半胱氨酸是由蛋氨酸去甲基化而来, 而叶酸是甲基供体, 所以血清同型半胱氨酸与叶酸水平呈负相关。维生素B₁₂是一种辅酶, 可以促进蛋氨酸合成, 所以体内若缺乏维生素B₁₂可以导致蛋氨酸的缺乏, 从而使得血同型半胱氨酸在体内蓄积^[7]。符合本研究的结果。叶酸属于B族维生素, 由喋啶、对氨基苯甲酸和谷氨酸残基组成, 叶酸具有水溶性, 需要经过胆汁和小肠中的 γ -谷氨酰基转氨酶将食物中的叶酸水解后转化成酰单谷氨酸和二谷氨酸始能吸收, 吸收的叶酸在血液中形成N5-甲基四氢叶酸, 需与白蛋白疏松结合而运输, 再通过叶酸受体特异性识别后被摄入细胞内, 在维生素B₁₂依赖的蛋氨酸合成酶作用下形成四氢叶酸而发挥作用; 亦可再度成为谷氨酸盐储存。

PTSD组较对照组血同型半胱氨酸高, 考虑同型半胱氨酸通过谷氨酸代谢系统参与PTSD的病理生理学机制^[8], 在动物模型的实验中已被证实谷氨酸为PTSD的始动因素^[9], Garakani^[10]认为恐惧是创伤后应激障碍中心症状。研究表明杏仁核为大脑的“恐惧中心”, 若杏仁核通路出现异常可能影响恐惧的产生或表达, 有些药物如谷氨酸N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)拮抗剂(氯胺酮等)可以阻止这些影响, 进一步表明谷氨酸系统可能是影响恐

表2 两组驻疆官兵各生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	同型半胱氨酸(μ mol/L)	叶酸(ng/ml)	VitB ₁₂ (pg/ml)	Fe(ng/ml)	TSH(μ IU/ml)
PTSD组	27	16.69 ± 5.83	2.72 ± 1.36	318.44 ± 193.86	114.66 ± 53.78	3.09 ± 2.05
对照组	39	12.88 ± 6.87	4.27 ± 1.41	442.54 ± 97.09	113.64 ± 50.35	2.24 ± 1.19
t值		2.121	-4.451	-3.431	0.065	1.695
P值		0.039	<0.001	0.001	0.948	0.096
组别	例数	T3(pg/ml)	T4(ng/dl)	TG(mmol/L)	LDL(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
PTSD组	27	1.56 ± 0.21	79.17 ± 11.06	1.38 ± 0.78	1.97 ± 0.46	1.00 ± 0.24
对照组	39	1.81 ± 0.22	90.83 ± 14.03	1.28 ± 0.85	2.07 ± 0.59	1.09 ± 0.23
t值		-3.87	-2.884	0.383	-0.638	-1.154
P值		<0.001	0.006	0.703	0.526	0.254

惧条件作用的基础。同样谷氨酸 NMDAR 激动剂可以消除恐惧心理,也证实了谷氨酸在恐惧及创伤后应激障碍中的作用。然而尽管如此,目前高同型半胱氨酸血症与 PTSD 发病机制的关系仍然不清楚,Atmaca 等^[11]在对强迫症的研究中发现血中叶酸水平与血同型半胱氨酸水平呈负相关,在本研究中也得到类似相同结果,故考虑在本研究中的 PTSD 亦与 B 族维生素含量偏低相关。

在有关血清同型半胱氨酸的研究中发现,包括血浆叶酸、维生素 B₁₂ 水平在内的环境因素只能部分解释血清同型半胱氨酸水平的升高,存在其他的因素,包括基因因素也可以影响患者的血清同型半胱氨酸水平^[12]。

综上所述,PTSD 患者其血同型半胱氨酸较高,叶酸及维生素 B₁₂ 较低。机制仍不明确,需要更深入及广泛的研究。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文献检索和筛选、资料提取为李国正、钟文波、张志斌、杨敏,数据整理和分析、论文撰写为李国正,研究设计、获取资助为宋永斌,论文修订为宋永斌、钟文波

参 考 文 献

- [1] 梁学军,甘景梨,冯纳婷,等.创伤后应激障碍军人患者多导睡眠图和事件相关电位 P300 特征[J].临床精神医学杂志,2015,25(1):20-22. DOI: 1005-3220(2015)01-0020-03.
Liang XJ, Gan JL, Feng NT, et al. Characteristics of the polysomnography and event-related potentials P300 in military patients with post-traumatic stress disorder[J]. Clin Psychiatry, 2015, 25(1): 20-22.
- [2] Vaccarino V, Goldberg J, Rooks C, et al. Post-traumatic stress disorder and incidence of coronary heart disease: a twin study[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(11): 970-978. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.085.
- [3] Michels KA, Wactawski-Wende J, Mills JL, et al. Folate, homocysteine and the ovarian cycle among healthy regularly menstruating women[J]. Hum Reprod, 2017, 32(8): 1743-1750. DOI: 10.1093/humrep/dex233.
- [4] 邓明显.创伤后应激障碍的临床研究新进展(DSM-5 新标准)[J].中国健康心理学杂志,2016,24(5):641-650. DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2016.05.001.
- [5] 谢菊华,韩芳,石玉秀. PTSD 大鼠海马 RGMA 的表达变化[J].解剖科学进展,2013,19(1):39-41,46.
Xie JH, Han F, Shi YX. Changes of RGMA expression in the hippocampus of rats with posttraumatic stress disorder[J]. Progress of Anatomical Sciences, 2013, 19(1): 39-41, 46.
Deng MY. New Progress of Clinical Research to Posttraumatic Stress Disorder (DSM-5 Update) [J]. China Journal of Health Psychology, 2016, 24(5): 641-650.
- [6] Vries GJ, Mocking R, Assies J, et al. Plasma lipoproteins in posttraumatic stress disorder patients compared to healthy controls and their associations with the HPA- and HPT-axis[J]. Psychoneuroendocrinology, 2017, 86: 209-217. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.09.020.
- [7] Deb R, Arora J, Samtani R, et al. Folic acid, dietary habits, and homocysteine levels in relation to neural tube defects: A case-control study in North India[J]. Birth Defects Res, 2018, 110(14): 1148-1152. DOI: 10.1002/bdr2.1373.
- [8] Jendricko T, Vidović A, Grubisić-Ilić M, et al. Homocysteine and serum lipids concentration in male war veterans with posttraumatic stress disorder[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2009, 33(1): 134-140. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2008.11.002.
- [9] Harnett NG, Wood KH, Rd FE, et al. Glutamate/glutamine concentrations in the dorsal anterior cingulate vary with Post-Traumatic Stress Disorder symptoms[J]. J Psychiatr Res, 2016, 91: 169-176. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.04.010.
- [10] Marshall RD, Garakani A. Psychobiology of the acute stress response and its relationship to the psychobiology of post-traumatic stress disorder[J]. Psychiatr Clin North Am, 2002, 25(2): 385-395.
- [11] Atmaca M, Tezcan E, Kuloglu M, et al. Serum folate and homocysteine levels in patients with obsessive-compulsive disorder[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2005, 59(5): 616-620. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2005.01425.x.
- [12] Niedzwiecki MM, Liu X, Zhu H, et al. Serum homocysteine, arsenic methylation, and arsenic-induced skin lesion incidence in Bangladesh: A one-carbon metabolism candidate gene study[J]. Environ Int, 2018, 133: 133-142. DOI: 10.1016/j.envint.2018.01.015.

(收稿日期:2018-03-31)

(本文编辑:车艳)