

· 论著 · 一次研究 ·

血清甲基丙二酸水平与血清神经丝轻链的相关性研究



王善杰¹, 郭宛露², 张艺滢²

1. 哈尔滨医科大学附属第二医院心内科 (哈尔滨 150086)
2. 佳木斯大学公共卫生学院流行病与卫生统计学教研室 (黑龙江佳木斯 154007)

【摘要】目的 探讨血清甲基丙二酸 (MMA) 及血清维生素 B₁₂ 与神经损伤指标血清神经丝轻链 (sNfL) 的关联性。**方法** 本研究设计为横断面研究, 采用 2013—2014 年美国国家健康与营养调查 (NHANES) 数据, 选择具有完整血清 MMA、维生素 B₁₂ 及 sNfL 数据且年龄 ≥ 20 岁的成年人为研究对象。采用加权多因素线性回归模型分析血清 MMA、血清维生素 B₁₂ 与 sNfL 的关联性。**结果** 共纳入 1 723 例研究对象, 平均年龄 (46.00 ± 15.43) 岁, 52% 为女性。在调整混杂因素后, 多因素线性回归分析结果显示, 血清 MMA 与 sNfL 水平呈正相关 ($\beta=0.11, P=0.017$), 而未发现血清维生素 B₁₂ 与 sNfL 之间的相关性 ($P > 0.05$)。**结论** 血清 MMA 与 sNfL 水平呈正相关, 较高的血清 MMA 水平可能会增加神经损伤的风险。提示通过药物干预控制血清 MMA 水平, 对预防或减轻神经损伤具有潜在临床价值。

【关键词】 神经丝轻链; 甲基丙二酸; 维生素 B₁₂; 神经损伤

【中图分类号】 R741.02 **【文献标识码】** A

Correlation between serum methylmalonic acid levels and serum neurofilament light chain

WANG Shanjie¹, GUO Wanlu², ZHANG Yiyong²

1. Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China

2. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Jiamusi University, Jiamusi 154007, Heilongjiang Province, China

Corresponding author: ZHANG Yiyong, Email: zhangyiyong@jmsu.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the association of serum methylmalonic acid (MMA) and vitamin B₁₂ with nerve injury marker serum neurofilament light chain (sNfL). **Methods** A cross-sectional study was conducted using data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2013-2014. Adults aged ≥20 years with complete data on serum MMA, serum vitamin B₁₂ and sNfL were included as the research subjects. The association between serum MMA, serum vitamin B₁₂ and sNfL was analyzed using a weighted multivariate linear regression model. **Results** A total of 1,723 subjects were included, with the mean age

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202510095

基金项目: 黑龙江省人才支持计划 (CYQN24035); 新时代龙江优秀博士重点项目 (LJYXL2022-013); 黑龙江省自然科学基金项目 (PL2024H018); 黑龙江省本科高校优秀青年教师基础研究支持计划 (YQJH2024238); 黑龙江省教育厅创新团队项目 (2024-KYYWF-0620); 佳木斯大学东极学术团队 (DJXSTD202412)

通信作者: 张艺滢, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email: zhangyiyong@jmsu.edu.cn

was (46.00±15.43) years and 52% were female. After adjusting for confounders, multivariate linear regression analyses showed that serum MMA and sNfL levels were positively correlated with the adult population ($\beta=0.11$, $P=0.017$), whereas no correlation was found between serum vitamin B₁₂ levels and sNfL concentrations ($P>0.05$). **Conclusions** Serum MMA is positively associated with sNfL levels, and higher serum MMA levels may increase the risk of nerve injury. It is suggested that pharmacological interventions for controlling serum MMA levels may have potential clinical value in preventing or alleviating nerve injury.

【Keywords】 Neurofilament light chain; Methylmalonic acid; Vitamin B₁₂; Nerve injury

神经丝轻链 (neurofilament light chain, NfL) 是神经丝蛋白的重要组成部分, 主要存在于中枢神经系统的神经元和轴突中。作为神经元损伤的标志物, 血清神经丝轻链 (serum neurofilament light chain, sNfL) 水平升高与多种神经系统疾病有关, 如多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症及中风等^[1-3]。

维生素 B₁₂ 又称钴胺素, 在机体新陈代谢过程中发挥重要作用, 尤其参与 DNA 合成、甲基化和线粒体代谢^[4]。其作为甲基丙二酰辅酶 A 变位酶的辅助因子, 可介导甲基丙二酰辅酶 A 向琥珀酰辅酶 A 的转化^[5], 当维生素 B₁₂ 缺乏时, 该酶活性受损会导致这一转化过程受阻, 使甲基丙二酰辅酶 A 转化为甲基丙二酸 (methylmalonic acid, MMA), 进而引起血液中 MMA 水平升高^[5]。维生素 B₁₂ 缺乏可引发一系列神经、认知及精神症状, 且被认为可能加速神经退行性痴呆的进程^[4-6], 目前, MMA 已被公认为反映维生素 B₁₂ 缺乏的功能性代谢标志物^[7-8]。此外, MMA 自身水平的异常升高 (如 MMA 血症等遗传性疾病) 也可直接导致神经损伤^[9]。已有研究^[10]表明, sNfL 水平与阿尔茨海默病患者认知功能障碍程度呈正相关, 且阿尔茨海默病患者亦存在 MMA 水平升高的现象^[11]。上述证据提示, 维生素 B₁₂ 缺乏及其功能性代谢标志物 MMA 均可能参与神经损伤进程, 因此探讨二者与 sNfL 的关联, 有助于从代谢角度揭示神经损伤的潜在机制。

目前, 关于血清维生素 B₁₂、MMA 与 sNfL 三者关系的研究仍较为有限, 尤其缺乏大规模人群的相关证据。本研究拟采用 2013—2014 年美国国家健康与营养调查 (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) 数据, 开展横断面研究, 分析美国成年人人群中血清 MMA、血清维生素 B₁₂ 与 sNfL 的关联, 旨在为神经损伤的早期评估、药物干预与防治策略提供科学线索和依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

NHANES 是由美国疾病控制与预防中心 (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) 下属的国家卫生统计中心 (National Center for Health Statistics, NCHS) 开展的一项全国性研究项目, 旨在综合评估美国成人及儿童的健康与营养状况。该调查采用分层、多阶段概率抽样设计, 确保了样本对全美非住院化人口的高度代表性。选取 2013—2014 年 NHANES 具有完整血清 MMA、维生素 B₁₂ 以及 sNfL 数据且年龄 ≥ 20 岁成年人作为研究对象。由于仅 2013—2014 年调查周期同时提供上述指标数据, 因此本研究选取该周期进行分析。纳入标准: ①具有完整的血清 MMA、维生素 B₁₂ 以及 sNfL 数据; ②年龄 ≥ 20 岁。排除标准: 关键变量, 包括年龄、性别、种族、贫困收入比、吸烟状况、饮酒、身体质量指数 (body mass index, BMI)、估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)、体力活动、高血压、糖尿病等协变量的数据缺失。按 sNfL 水平由低到高将人群按三分位数 [第一分位数 (Q1)、第二分位数 (Q2) 和第三分位数 (Q3)] 分为 3 组。NHANES 项目的所有调查程序均经由美国 NCHS 研究伦理审查委员会审查并批准, 并已获得所有参与者的知情同意^[12]。所有数据均可通过 NHANES 网站 (<http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/irba98.htm>) 获取。

1.2 血清 MMA、维生素 B₁₂ 以及 sNfL 水平的测定

采用 Atellica[®] IM 全自动化学发光法测定仪 (Siemens Healthineers), 利用集成到 Atellica 平台中的创新高通量吖啶酯 (acridinium ester, AE) 免疫测定法测定 sNfL^[13], NHANES 网站可获得实验室程序的详细指南; 在移动检查中心

(mobile examination center, MEC) 通过静脉穿刺收集血液样本, 并使用液相色谱-串联质谱 (liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS) 法测定血浆和/或血清中的 MMA 水平, LC-MS/MS 法具有小样本量、高通量、精密度高、准确性高、灵敏度好等特点^[14]; 使用自动电化学发光免疫分析法测定血清维生素 B₁₂^[15]。

1.3 协变量

社会人口学指标变量包括年龄、性别、种族/民族、贫困收入比; 生活方式变量包括吸烟、饮酒、体力活动状况; 生理健康和疾病史变量包括 BMI、eGFR、高血压、高脂血症和糖尿病。医疗检查在 MEC 进行。实验室测试在禁食或非禁食条件下按照标准化程序进行。其中, 贫困收入比为家庭收入与美国联邦贫困线的比值, 该标准根据家庭规模、年份和州而定, 用于反映个体社会经济地位。本研究参照既往研究^[16]方法, 将贫困收入比分为 < 1.3、1.3~3.5 和 > 3.5 三个等级, 用以反映低、中、高收入水平。eGFR 采用慢性肾脏病流行病学协作组 (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI) 公式^[17]计算。糖尿病的判定标准为使用降糖药物治疗或糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, HbA1c) $\geq 6.5\%$ ^[18]。高血压诊断标准为平均收缩压 ≥ 140 mmHg 或舒张压 ≥ 90 mmHg, 或既往被诊断过高血压, 或基线使用抗高血压药物^[19-20]。

1.4 统计学分析

采用 Stata 15.1 软件进行统计分析。满足正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 3 组比较采用方差分析; 非正态分布的计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 3 组比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。计数资料以 $n (%)$ 表示, 3 组比较采用 χ^2 检验。由于 sNfL、血清维生素 B₁₂ 和血清 MMA 水平为非正态分布, 在进行回归分析时对其进行了 log 转换, 使其分布近似正态。将 sNfL 水平作为因变量, MMA 和血清维生素 B₁₂ 水平分别作为连续型变量及分类变量进行多因素线性回归分析, 粗模型未校正混杂因素, 模型 1 校正了年龄、性别和种族/民族, 模型 2 在模型 1 基础上校正了 BMI、吸烟、饮酒、贫困收入比、eGFR、高血压、糖尿病。采用亚组分析, 进一步分析血清 MMA 与 sNfL 水平在不同人群间的关系, 并采用 Bonferroni 校正控制多重检验的 I 类错误率。为弥补线性回归模型

可能忽略变量间复杂关联形态的局限, 进一步绘制平滑拟合曲线, 以探讨血清 MMA、维生素 B₁₂ 与 sNfL 之间潜在的非线性关系。为评估研究结果的稳健性, 在敏感性分析中, 排除了自我报告正在服用维生素 B₁₂ 补充剂的参与者。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。所有分析使用 NHANES 抽样权重。

2 结果

2.1 一般特征

共纳入 1 723 例研究对象, 研究对象筛选流程见图 1。研究对象平均年龄为 (46.00 \pm 15.43) 岁, 52% 为女性。结果显示, 与 Q1 组相比, Q2 和 Q3 组患糖尿病和高血压的比例均相对较高 ($P < 0.001$)。见表 1。

2.2 血清 MMA、维生素 B₁₂ 与 sNfL 的关联性

多因素线性回归的结果显示, 血清 MMA 和 sNfL 水平呈正相关。在未调整混杂因素的情况下, MMA 水平与 sNfL 水平呈正相关 [$\beta=0.42$, 95%CI (0.33, 0.52), $P < 0.001$]; 调整了年龄、性别、种族后 (模型 1), MMA 水平与 sNfL 水平仍呈正相关 [$\beta=0.21$, 95%CI (0.12, 0.30), $P < 0.001$]; 在模型 1 的基础上进一步调整了贫困收入比、吸烟状况、饮酒、BMI、eGFR、体力活动、高血压和糖尿病后 (模型 2), 发现 MMA 水平与 sNfL 水平仍显著相关 [$\beta=0.11$, 95%CI (0.02, 0.21), $P=0.017$], 且趋势具有统计学意义 ($P < 0.05$)。血清维生素 B₁₂ 水平

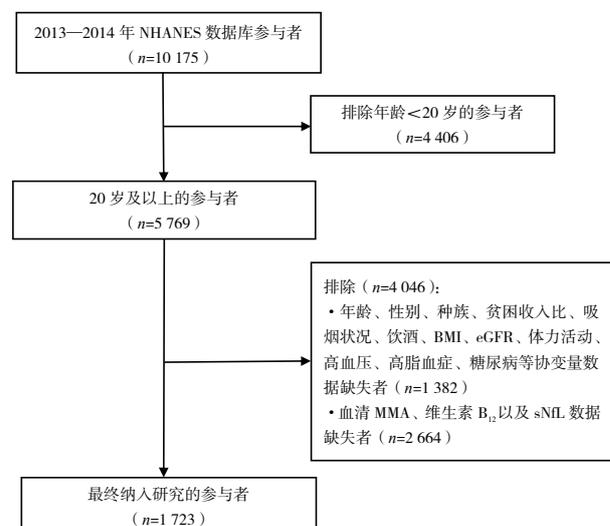


图1 研究对象筛选流程

Figure 1. Flowchart of study participants

表1 研究人群的基线特征 [$M(P_{25}, P_{75}), \bar{x} \pm s, n(\%)$]
Table 1. Baseline characteristics of the study population [$M(P_{25}, P_{75}), \bar{x} \pm s, n(\%)$]

变量名	sNfL水平的三分位数分组			H/χ^2	P
	Q1组 (n=584)	Q2组 (n=591)	Q3组 (n=548)		
MMA (nmol · L ⁻¹)	121.00 (92.20, 155.00)	130.00 (103.00, 169.00)	147.50 (114.50, 201.50)	86.78	<0.001
维生素B ₁₂ (pg · mL ⁻¹)	493.50 (382.50, 669.00)	493.00 (372.00, 680.00)	518.00 (370.00, 735.00)	3.37	0.185
年龄 (岁)	36.33 ± 11.43	47.43 ± 14.05	55.92 ± 14.02	457.94	<0.001
eGFR [mL · (min · 1.73 m ²) ⁻¹]	108.51 ± 16.01	95.74 ± 18.22	83.76 ± 22.98	373.23	<0.001
性别				13.20	0.001
男性	242 (41.44)	286 (48.39)	285 (52.01)		
女性	342 (58.56)	305 (51.61)	263 (47.99)		
种族/民族				28.87	<0.001
非西班牙裔白人	234 (40.07)	275 (46.53)	281 (51.28)		
非西班牙裔黑人	101 (17.29)	98 (16.58)	102 (18.61)		
西班牙裔墨西哥人	105 (17.98)	65 (11.00)	62 (11.31)		
其他	144 (24.66)	153 (25.89)	103 (18.80)		
BMI (kg · m ⁻²)				21.56	0.001
<18.5	10 (1.71)	8 (1.35)	12 (2.19)		
18.5~<25.0	169 (28.94)	202 (34.18)	126 (22.99)		
25.0~<30.0	172 (29.45)	188 (31.81)	191 (34.85)		
≥30.0	233 (39.90)	193 (32.66)	219 (39.96)		
吸烟状况				30.15	<0.001
从不	370 (63.36)	321 (54.31)	271 (49.45)		
从前吸烟	94 (16.10)	138 (23.35)	156 (28.47)		
现在吸烟	120 (20.55)	132 (22.34)	121 (22.08)		
饮酒状况				2.49	0.646
从不	64 (10.96)	78 (13.20)	75 (13.69)		
从前饮酒	61 (10.45)	55 (9.31)	52 (9.49)		
现在饮酒	459 (78.60)	458 (77.50)	421 (76.82)		
体力活动				22.98	<0.001
不活跃	264 (45.21)	287 (48.56)	288 (52.55)		
适度	144 (24.66)	145 (24.53)	160 (29.20)		
剧烈运动	176 (30.14)	159 (26.90)	100 (18.25)		
贫困收入比				9.27	0.055
<1.3	200 (34.25)	197 (33.33)	202 (36.86)		
1.3~3.5	216 (36.99)	183 (30.96)	176 (32.12)		
>3.5	168 (28.77)	211 (35.70)	170 (31.02)		
糖尿病				101.88	<0.001
是	31 (5.31)	65 (11.00)	139 (25.36)		
否	553 (94.69)	526 (89.00)	409 (74.64)		
高血压				153.01	<0.001
是	122 (20.89)	221 (37.39)	310 (56.57)		
否	462 (79.11)	370 (62.61)	238 (43.43)		

和 sNfL 水平之间无相关性 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 血清MMA与sNfL之间的亚组分析

为验证血清 MMA 与 sNfL 之间的关联是否在不同人群中具有一致性, 根据年龄、性别、种族、贫困收入比等协变量进行了亚组分析, 进一步探讨在这些特定亚组中两者关系的差异。在

年龄大于 60 岁、从前饮酒、体力活动不活跃和患有高血压的参与者中, 完全调整后的模型 (模型 2) 显示血清 MMA 水平与 sNfL 水平呈正相关。见表 3。

2.4 血清维生素B₁₂与sNfL之间的亚组分析

在西班牙裔墨西哥人、BMI < 18.5 kg · m⁻²、

表2 血清MMA、维生素B₁₂和sNfL的多因素线性回归结果
Table 2. Multivariate linear regression of serum MMA, vitamin B₁₂, and sNfL

变量	未调整		模型1		模型2	
	β (95%CI)	<i>P</i>	β (95%CI)	<i>P</i>	β (95%CI)	<i>P</i>
MMA (nmol · L ⁻¹)	0.42 (0.33, 0.52)	<0.001	0.21 (0.12, 0.30)	<0.001	0.11 (0.02, 0.21)	0.017
Q1	1.00	1.000	1.00	1.000	1.00	1.000
Q2	0.13 (0.05, 0.21)	0.003	0.02 (-0.04, 0.09)	0.432	-0.01 (-0.06, 0.05)	0.822
Q3	0.40 (0.30, 0.50)	<0.001	0.17 (0.08, 0.26)	0.001	0.09 (0.00, 0.17)	0.043
趋势检验		<0.001		0.002		0.055
维生素B ₁₂ (pg · mL ⁻¹)	0.102 (0.00, 0.20)	0.048	0.072 (-0.02, 0.16)	0.115	0.069 (-0.02, 0.16)	0.127
Q1	1.00	1.000	1.00	1.000	1.00	1.000
Q2	0.02 (-0.11, 0.14)	0.795	0.04 (-0.07, 0.16)	0.457	0.052 (-0.06, 0.16)	0.336
Q3	0.09 (-0.01, 0.19)	0.149	0.06 (-0.03, 0.16)	0.176	0.057 (-0.03, 0.15)	0.181
趋势检验		0.088		0.172		0.171

注：模型1调整了年龄、性别、种族/民族；模型2在模型1的基础上调整了贫困收入比、吸烟状况、饮酒状况、BMI、eGFR、体力活动、高血压、高脂血症、糖尿病。

表3 血清MMA和sNfL的亚组分析
Table 3. Subgroup analysis of serum MMA and sNfL

变量	β (95%CI)	<i>P</i>	校正后 <i>P</i>	变量	β (95%CI)	<i>P</i>	校正后 <i>P</i>
年龄 (岁)				现在吸烟	0.03 (-0.16, 0.23)	0.730	1.000
20~60	0.10 (-0.00, 0.21)	0.058	0.116	饮酒状况			
>60	0.18 (0.03, 0.33)	0.019	0.038	从不	0.09 (-0.03, 0.21)	0.131	0.393
性别				从前饮酒	0.37 (0.15, 0.59)	0.003	0.009
男	0.14 (-0.02, 0.29)	0.080	0.160	现在饮酒	0.08 (-0.02, 0.18)	0.115	0.345
女	0.09 (-0.01, 0.19)	0.079	0.158	体力活动			
种族/民族				不活跃	0.15 (0.05, 0.25)	0.005	0.015
非西班牙裔白人	0.08 (-0.06, 0.22)	0.221	0.884	适当	-0.01 (-0.23, 0.21)	0.923	1.000
非西班牙裔黑人	0.16 (-0.03, 0.35)	0.097	0.388	剧烈运动	0.10 (-0.03, 0.24)	0.125	0.375
西班牙裔墨西哥人	0.06 (-0.07, 0.19)	0.296	1.000	贫困收入比			
其他	0.23 (0.05, 0.41)	0.014	0.056	<1.3	0.07 (-0.11, 0.25)	0.407	1.000
BMI (kg · m ⁻²)				1.3~3.5	0.10 (-0.09, 0.30)	0.277	0.831
<18.5	-0.15 (-0.38, 0.07)	0.170	0.680	>3.5	0.15 (-0.00, 0.30)	0.052	0.156
18.5~<25.0	0.13 (0.02, 0.25)	0.026	0.104	糖尿病			
25.0~<30.0	0.11 (-0.03, 0.26)	0.110	0.440	是	0.14 (-0.12, 0.39)	0.276	0.552
≥30.0	0.13 (-0.04, 0.30)	0.121	0.484	否	0.10 (-0.01, 0.21)	0.066	0.132
吸烟状况				高血压			
从不	0.16 (0.02, 0.31)	0.029	0.087	是	0.21 (0.04, 0.37)	0.017	0.034
从前吸烟	0.03 (-0.18, 0.25)	0.740	1.000	否	0.04 (-0.05, 0.13)	0.364	0.728

注：调整年龄、性别、种族/民族、贫困收入比、吸烟状况、饮酒状况、BMI、eGFR、体力活动、高血压及糖尿病。

从前吸烟的参与者中，完全调整后的模型(模型2)显示血清维生素 B₁₂ 水平与 sNfL 水平呈正相关。见表4。

2.5 血清MMA、维生素B₁₂水平和sNfL的平滑曲线拟合

平滑拟合曲线结果显示，随着 MMA 水平逐渐增加，sNfL 水平随之增加。在血清维生素 B₁₂ 和 sNfL 的拟合曲线中，在血清维生素 B₁₂ 对数转换值小于 5.5 时，sNfL 随着血清维生素 B₁₂ 的增加而降低；当血清维生素 B₁₂ 对数转换值增加到 5.5~6.5 时，sNfL 不再随之降低；当血清维生素

B₁₂ 对数转换值增加到大于 6.5 后，sNfL 随之增加。见图2。

2.6 敏感性分析

敏感性分析结果见表5，与主分析基本一致，证实研究结果具有稳健性。

3 讨论

本研究结果显示，血清 MMA 与 sNfL 水平呈正相关，而维生素 B₁₂ 与 sNfL 无显著相关性。为进一步验证该相关性的可靠性和稳定性，亚组分析表明，在年龄大于 60 岁、从前饮酒、体力活

表4 血清维生素B₁₂和sNfL的亚组分析
Table 4. Subgroup analysis of serum vitamin B₁₂ and sNfL

变量	β (95%CI)	P	校正后P	变量	β (95%CI)	P	校正后P
年龄 (岁)				现在吸烟	0.08 (-0.05, 0.20)	0.203	0.609
20~60	0.09 (-0.02, 0.19)	0.094	0.188	饮酒状况			
>60	0.07 (-0.03, 0.16)	0.170	0.340	从不	-0.16 (-0.34, 0.02)	0.073	0.219
性别				从前饮酒	0.07 (-0.13, 0.26)	0.466	1.000
男	0.13 (0.02, 0.24)	0.028	0.056	现在饮酒	0.11 (0.01, 0.21)	0.029	0.087
女	0.02 (-0.10, 0.14)	0.708	1.000	体力活动			
种族/民族				不活跃	0.12 (-0.02, 0.27)	0.092	0.276
非西班牙裔白人	0.08 (-0.04, 0.20)	0.181	0.724	适当	0.06 (-0.10, 0.22)	0.454	1.000
非西班牙裔黑人	0.01 (-0.11, 0.13)	0.897	1.000	剧烈运动	-0.05 (-0.17, 0.08)	0.431	1.000
西班牙裔墨西哥人	0.16 (0.04, 0.27)	0.011	0.044	贫困收入比			
其他	-0.01 (-0.17, 0.15)	0.925	1.000	<1.3	0.04 (-0.07, 0.14)	0.465	1.000
BMI (kg · m ⁻²)				1.3~3.5	0.18 (0.01, 0.34)	0.035	0.105
<18.5	0.33 (0.09, 0.57)	0.011	0.044	>3.5	0.01 (-0.17, 0.18)	0.944	1.000
18.5~<25.0	0.08 (-0.06, 0.21)	0.231	0.924	糖尿病			
25.0~<30.0	0.03 (-0.18, 0.24)	0.767	1.000	是	-0.01 (-0.16, 0.14)	0.929	1.000
≥30.0	0.08 (-0.06, 0.21)	0.244	0.976	否	0.08 (-0.02, 0.18)	0.129	0.258
吸烟状况				高血压			
从不	-0.04 (-0.14, 0.07)	0.456	1.000	是	0.09 (-0.06, 0.25)	0.231	0.462
从前吸烟	0.27 (0.11, 0.42)	0.002	0.006	否	0.06 (-0.04, 0.15)	0.219	0.438

注：调整年龄、性别、种族/民族、贫困收入比、吸烟状况、饮酒状况、BMI、eGFR、体力活动、高血压及糖尿病。

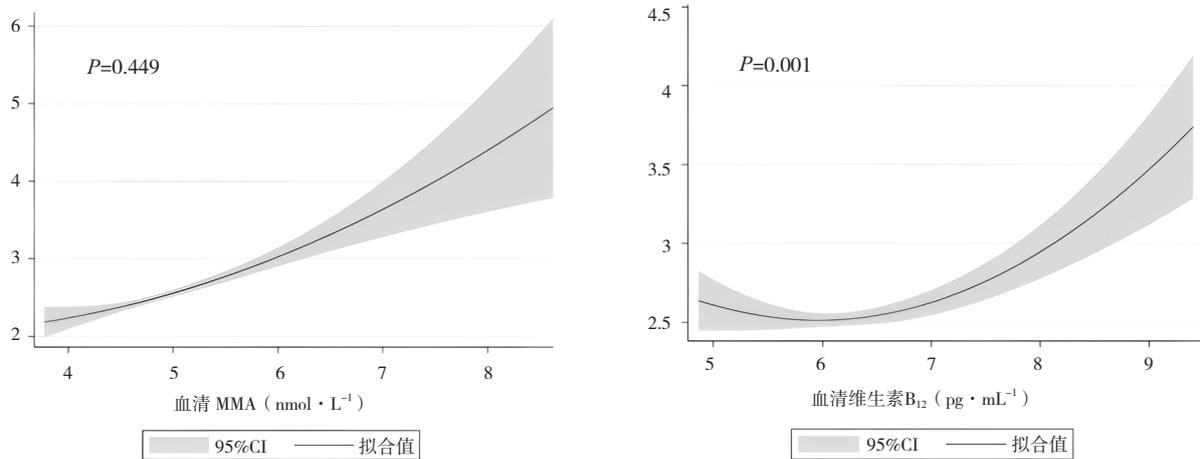


图2 血清MMA和维生素B₁₂与sNfL的拟合曲线
Figure 2. Fitted curves of serum MMA and vitamin B₁₂ with sNfL

表5 敏感性分析结果
Table 5. The results of sensitivity analysis

变量	未调整		模型1		模型2	
	β (95%CI)	P	β (95%CI)	P	β (95%CI)	P
MMA (nmol · L ⁻¹)	0.50 (0.39, 0.61)	<0.001	0.23 (0.10, 0.35)	0.001	0.06 (-0.06, 0.18)	0.314
Q1	1.00	1.000	1.00	1.000	1.00	1.000
Q2	0.14 (0.01, 0.27)	0.036	0.00 (-0.10, 0.10)	0.954	0.01 (-0.12, 0.13)	0.915
Q3	0.48 (0.35, 0.60)	<0.001	0.16 (0.03, 0.29)	0.020	0.10 (-0.03, 0.22)	0.125
趋势检验		<0.001		0.025		0.144
维生素B ₁₂ (pg · mL ⁻¹)	0.01 (-0.11, 0.13)	0.871	0.07 (-0.04, 0.18)	0.199	0.07 (-0.04, 0.19)	0.201

续表5

变量	未调整		模型1		模型2	
	β (95%CI)	<i>P</i>	β (95%CI)	<i>P</i>	β (95%CI)	<i>P</i>
Q1	1.00	1.000	1.00	1.000	1.00	1.000
Q2	-0.04 (-0.19, 0.11)	0.567	0.03 (-0.10, 0.16)	0.658	0.09 (-0.02, 0.20)	0.117
Q3	-0.03 (-0.16, 0.10)	0.680	0.04 (-0.07, 0.15)	0.443	0.03 (-0.07, 0.13)	0.504
趋势检验		0.610		0.435		0.337

注：模型1调整了年龄、性别、种族/民族；模型2在模型1的基础上调整了贫困收入比、吸烟状况、饮酒状况、BMI、eGFR、体力活动、高血压及糖尿病。

动不活跃、患有高血压的研究对象中，血清 MMA 与 sNfL 水平仍呈显著正相关，提示上述人群可能是未来药物干预的重点目标人群。

维生素 B₁₂ 在神经系统中发挥重要作用，参与神经髓磷脂的合成和功能维护，对神经系统健康至关重要。维生素 B₁₂ 缺乏可造成神经损伤，进而引发神经系统疾病^[21]。2012 年一篇纳入 43 项研究的系统综述^[22]显示，血清维生素 B₁₂ 水平低于 250 pmol · L⁻¹ 与阿尔茨海默病、帕金森病相关，低于 150 pmol · L⁻¹ 则与认知障碍相关。同时，维生素 B₁₂ 在神经损伤治疗中也具有重要价值，临床上已广泛应用于多种病因所致周围神经性疾病的治疗^[23]。以甲钴胺为代表的维生素 B₁₂ 制剂可以通过促进蛋白质及核酸的合成，从而促进神经修复并改善神经功能^[24]。在线粒体中，维生素 B₁₂ 作为甲基丙二酰辅酶 A 变位酶（methylmalonyl-CoA mutase, MUT）的辅酶，催化甲基丙二酰辅酶 A 转化为琥珀酰辅酶 A，参与奇链脂肪酸、生酮氨基酸及丙酸的代谢降解^[24, 26-27]。其中，丙酸可对神经能量代谢产生不利影响，尤其损伤线粒体呼吸链功能，导致氧化应激，最终可导致神经元细胞死亡和凋亡^[28]。同时，代谢紊乱可改变神经细胞微环境，干扰神经细胞正常功能，或通过影响神经系统能量代谢进一步加重神经损伤。但本研究在总体人群中并未观察到血清维生素 B₁₂ 与 sNfL 存在显著相关性。这一结果与上述有关维生素 B₁₂ 具有神经保护作用的临床及机制研究不尽一致，提示在解读该生物标志物关联时应持谨慎态度。仅依靠血液循环中维生素 B₁₂ 浓度，可能不足以全面反映其中枢神经系统内的真实生物活性与功能效应。上述差异可能源于多方面影响：①维生素 B₁₂ 的生物利用度不仅取决于血清总浓度，还与其活性形式（如甲基钴胺素、腺苷钴胺素）比例及组织摄取效率有关；②个体间维生素 B₁₂ 代谢相关

酶如 MUT 和甲硫氨酸合成酶还原酶（methionine synthase reductase, MTRR）的基因多态性可能影响其功能发挥；③研究人群的基线特征、潜在合并疾病、用药情况，以及 sNfL 作为反映神经损伤标志物的时序动态变化，均可能对两者关联的检出造成影响。因此，未来有必要从药物干预与代谢层面进一步探讨维生素 B₁₂ 与 sNfL 的关系。尤其在已发生神经损伤的个体中，评估补充维生素 B₁₂ 类药物的疗效及其与生物标志物变化的关联，以明确其临床应用的范围与局限性。

实验研究^[28-30]表明，MMA 可能促进动物大脑皮层细胞骨架蛋白的磷酸化过程，同时可干扰三羧酸循环并影响线粒体电子传递系统功能，进而诱发神经元细胞死亡，最终导致脑萎缩。而 sNfL 作为反映神经损伤的敏感生物标志物^[31]，其水平的升高通常提示神经系统存在潜在损伤风险。本研究发现，血清 MMA 与 sNfL 呈正相关，不仅为 MMA 与神经系统损伤的关联性提供了直接证据，也为神经保护药物和疾病修饰治疗的研发提供了新思路。针对 MMA 相关代谢通路——如研发降低体内 MMA 水平的药物，或改善线粒体功能以拮抗 MMA 所致代谢应激的化合物——有望成为延缓神经退行性进程的有效策略。此外，血清 MMA 与 sNfL 联合检测，未来可作为重要的筛查与监测手段，用于识别高危人群、评估药物干预效果，甚至在临床症状出现前实现神经系统疾病的早期预警与精准防治。

生理因素与病理状态间复杂的相互作用，使得 sNfL 水平的解读具有较高复杂性。尽管 sNfL 是具有价值的神经损伤生物标志物，但其特异性有限^[32-33]。人体的代谢调节机制极其复杂，关键营养素缺乏可能引发一系列级联反应，导致功能障碍。既往研究^[34-35]显示，年龄增长相关的生理性脑萎缩或合并症累积均可导致 sNfL 水平升高。此外，Capo 等^[36]研究显示循环 sNfL 水平与男性

身体机能、身体成分较差相关，而与女性无明显关联。提示除维生素 B₁₂ 缺乏可导致 MMA 水平升高外，还存在其他因素，其与生理病理因素的相互作用可能更为复杂和隐匿。本研究进一步揭示，血清 MMA 与 sNfL 的正相关具有明显的人群背景依赖性，仅在特定亚组中显著，如年龄大于 60 岁、有饮酒史、体力活动不活跃和患有高血压的人群。这种亚组特异性提示，相关背景因素发挥着重要的修饰作用。例如，高龄与高血压患者可能因神经血管屏障受损，放大了代谢毒性的损伤效应；而缺乏运动与有饮酒史者，其神经保护机制的缺失或存在亚临床损伤会降低神经元的代偿阈值，共同促进了 MMA 介导的轴突退行性改变。因此，在将 sNfL 等生物标志物应用于临床实践或药物研发时，需综合考虑个体的营养状态、遗传背景、生活方式及其他潜在病理因素的交互影响。

本研究存在局限性：①尽管已调整多个混杂因素，但仍可能存在数据库未涵盖的潜在混杂因素；②本研究为横断面设计，无法明确变量间的时间序列关系，需要进一步研究验证因果关联。

综上所述，美国 ≥ 20 岁成年人群中，血清 MMA 与 sNfL 水平呈正相关，且该关联存在年龄差异，可为神经损伤的评估、预防和干预提供参考，同时为相关药物研究提供新方向——调控 MMA 水平可能具有延缓神经系统疾病进展的潜在治疗价值。后续可开展纵向设计及药物干预试验，进一步明确 MMA 在神经疾病一级预防和药物靶点探索中的作用。

致谢：感谢所有参与本研究的研究人员和调查对象。

利益冲突声明：作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Thebault S, Booth RA, Freedman MS. Blood neurofilament light chain: the neurologist's troponin[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(11): 523. DOI: [10.3390/biomedicines8110523](https://doi.org/10.3390/biomedicines8110523).
- 2 Lépinoux-Chambaud C, Eyer J. Review on intermediate filaments of the nervous system and their pathological alterations[J]. *Histochem Cell Biol*, 2013, 140(1): 13–22. DOI: [10.1007/s00418-013-1101-1](https://doi.org/10.1007/s00418-013-1101-1).
- 3 Bacioglu M, Maia LF, Preische O, et al. Neurofilament light chain in blood and CSF as marker of disease progression in mouse

- models and in neurodegenerative diseases[J]. *Neuron*, 2016, 91(1): 56–66. DOI: [10.1016/j.neuron.2016.05.018](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.05.018).
- 4 Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, et al. Vitamin B₁₂ deficiency[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17040. DOI: [10.1038/nrdp.2017.40](https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.40).
- 5 Allen RH, Stabler SP, Savage DG, et al. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B₁₂) and folate deficiency[J]. *FASEB J*, 1993, 7(14): 1344–1353. DOI: [10.1096/fasebj.7.14.7901104](https://doi.org/10.1096/fasebj.7.14.7901104).
- 6 Obeid R, Herrmann W. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia[J]. *FEBS Lett*, 2006, 580(13): 2994–3005. DOI: [10.1016/j.febslet.2006.04.088](https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.04.088).
- 7 Wang S, Liu Y, Liu J, et al. Mitochondria-derived methylmalonic acid, a surrogate biomarker of mitochondria dysfunction and oxidative stress, predicts all-cause and cardiovascular mortality in the general population[J]. *Redox Biol*, 2020, 37: 101741. DOI: [10.1016/j.redox.2020.101741](https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101741).
- 8 Wang S, Wang Y, Wan X, et al. Cobalamin intake and related biomarkers: examining associations with mortality risk among adults with type 2 diabetes in NHANES[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(2): 276–284. DOI: [10.2337/dc21-1674](https://doi.org/10.2337/dc21-1674).
- 9 Longo D, Fariello G, Dionisi-Vici C, et al. MRI and ¹H-MRS findings in early-onset cobalamin C/D defect[J]. *Neuropediatrics*, 2005, 36(6): 366–372. DOI: [10.1055/s-2005-873057](https://doi.org/10.1055/s-2005-873057).
- 10 Wheelock MD, Strain JF, Mansfield P, et al. Dominantly Inherited Alzheimer Network. Brain network decoupling with increased serum neurofilament and reduced cognitive function in Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2023, 146(7): 2928–2943. DOI: [10.1093/brain/awac498](https://doi.org/10.1093/brain/awac498).
- 11 Serot JM, Barbé F, Arning E, et al. Homocysteine and methylmalonic acid concentrations in cerebrospinal fluid: relation with age and Alzheimer's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76(11): 1585–1587. DOI: [10.1136/jnnp.2004.056119](https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.056119).
- 12 Curtin LR, Mohadjer LK, Dohmann SM, et al. The national health and nutrition examination survey: sample design, 1999–2006[J]. *Vital Health Stat 2*, 2012, (155):1–39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22788053/>.
- 13 Lee S, Plavina T, Singh CM, et al. Development of a highly sensitive neurofilament light chain assay on an automated immunoassay platform[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 935382. DOI: [10.3389/fneur.2022.935382](https://doi.org/10.3389/fneur.2022.935382).
- 14 Mineva EM, Zhang M, Rabinowitz DJ, et al. An LC-MS/MS method for serum methylmalonic acid suitable for monitoring vitamin B₁₂ status in population surveys[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2015, 407(11): 2955–2964. DOI: [10.1007/s00216-014-8148-2](https://doi.org/10.1007/s00216-014-8148-2).
- 15 Hooshmand B, Mangialasche F, Kalpouzos G, et al. Association of vitamin B₁₂, folate, and sulfur amino acids with brain magnetic resonance imaging measures in older adults: a longitudinal population-based study[J]. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73(6): 606–613. DOI: [10.1001/jamapsychiatry.2016.0274](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0274).
- 16 Huang ZL, Ni BZ, Yao RQ, et al. Association of pan-immune-

- inflammatory value with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: findings from NHANES 2017–2020[J]. *BMC Gastroenterol*, 2025, 25(1): 4. DOI: [10.1186/S12876-024-03584-2](https://doi.org/10.1186/S12876-024-03584-2).
- 17 Chen F, Du M, Blumberg JB, et al. Association among dietary supplement use, nutrient intake, and mortality among U.S. adults: a cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170(9): 604–613. DOI: [10.7326/M18-2478](https://doi.org/10.7326/M18-2478).
- 18 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9): 604–612. DOI: [10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006](https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006).
- 19 Peters SAE, Muntner P, Woodward M. Sex differences in the prevalence of, and trends in, cardiovascular risk factors, treatment, and control in the United States, 2001 to 2016[J]. *Circulation*, 2019, 139(8): 1025–1035. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035550](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035550).
- 20 Solomon LR. Diabetes as a cause of clinically significant functional cobalamin deficiency[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(5): 1077–1080. DOI: [10.2337/dc11-0009](https://doi.org/10.2337/dc11-0009).
- 21 Zhao H, Brunk UT, Garner B. Age-related lysosomal dysfunction: an unrecognized roadblock for cobalamin trafficking?[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(24): 3963–3969. DOI: [10.1007/s00018-011-0861-9](https://doi.org/10.1007/s00018-011-0861-9).
- 22 Moore E, Mander A, Ames D, et al. Cognitive impairment and vitamin B₁₂: a review[J]. *Int Psychogeriatr*, 2012, 24(4): 541–556. DOI: [10.1017/S1041610211002511](https://doi.org/10.1017/S1041610211002511).
- 23 Julian T, Syeed R, Glasgow N, et al. B₁₂ as a treatment for peripheral neuropathic pain: a systematic review[J]. *Nutrients*, 2020, 12(8): 2221. DOI: [10.3390/nu12082221](https://doi.org/10.3390/nu12082221).
- 24 李生龙, 龚美胜, 卢刚刚, 等. 糖尿病神经源性膀胱治疗现状[J]. *数理医药学杂志*, 2024, 37(3): 211–216. [Li SL, Gong MS, Lu GG, et al. Current status of the treatment for diabetic neurogenic bladder[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(3): 211–216.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202312112](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202312112).
- 25 Smith AD, Warren MJ, Refsum H. Vitamin B₁₂[J]. *Adv Food Nutr Res*, 2018, 83: 215–279. DOI: [10.1016/bs.afnr.2017.11.005](https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2017.11.005).
- 26 Sobczyńska-Malefora A, Smith AD. Vitamin B₁₂[J]. *Adv Nutr*, 2022, 13(5): 2061–2063. DOI: [10.1093/advances/nmac030](https://doi.org/10.1093/advances/nmac030).
- 27 Green R, Miller JW. Vitamin B₁₂ deficiency[J]. *Vitam Horm*, 2022, 119: 405–439. DOI: [10.1016/bs.vh.2022.02.003](https://doi.org/10.1016/bs.vh.2022.02.003).
- 28 Ganji V, Kafai MR. Population reference values for serum methylmalonic acid concentrations and its relationship with age, sex, race-ethnicity, supplement use, kidney function and serum vitamin B₁₂ in the post-folic acid fortification period[J]. *Nutrients*, 2018, 10(1): 74. DOI: [10.3390/nu10010074](https://doi.org/10.3390/nu10010074).
- 29 Obeid R, Schadt A, Dillmann U, et al. Methylation status and neurodegenerative markers in Parkinson disease[J]. *Clin Chem*, 2009, 55(10): 1852–1860. DOI: [10.1373/clinchem.2009.125021](https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.125021).
- 30 Tangney CC, Aggarwal NT, Li H, et al. Vitamin B₁₂, cognition, and brain MRI measures: a cross-sectional examination[J]. *Neurology*, 2011, 77(13): 1276–1282. DOI: [10.1212/WNL.0b013e3182315a33](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182315a33).
- 31 Kuhle J, Nourbakhsh B, Grant D, et al. Serum neurofilament is associated with progression of brain atrophy and disability in early MS[J]. *Neurology*, 2017, 88(9): 826–831. DOI: [10.1212/WNL.0000000000003653](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003653).
- 32 Barro C, Chitnis T, Weiner HL. Blood neurofilament light: a critical review of its application to neurologic disease[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7(12): 2508–2523. DOI: [10.1002/acn3.51234](https://doi.org/10.1002/acn3.51234).
- 33 Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, et al. The multifaceted role of neurofilament light chain protein in non-primary neurological diseases[J]. *Brain*, 2023, 146(2): 421–437. DOI: [10.1093/brain/awac328](https://doi.org/10.1093/brain/awac328).
- 34 Khalil M, Pirpamer L, Hofer E, et al. Serum neurofilament light levels in normal aging and their association with morphologic brain changes[J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 812. DOI: [10.1038/s41467-020-14612-6](https://doi.org/10.1038/s41467-020-14612-6).
- 35 Barro C, Chitnis T, Weiner HL. Blood neurofilament light: a critical review of its application to neurologic disease[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7: 2508–2523. DOI: [10.1002/acn3.51234](https://doi.org/10.1002/acn3.51234).
- 36 Capo X, Galmes-Panades AM, Navas-Enamorado C, et al. Circulating neurofilament light chain levels increase with age and are associated with worse physical function and body composition in men but not in women[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(16): 12751. DOI: [10.3390/ijms241612751](https://doi.org/10.3390/ijms241612751).

收稿日期: 2025年10月30日 修回日期: 2026年03月08日

本文编辑: 杨燕 周璐敏