

广州地区正常儿童血清叶酸参考区间调查^{*}

黄钰君¹, 伍绍国², 丘媛媛³, 蔡敏敏^{4a}, 陈慧敏^{4b}, 黎彦攸⁵

(1. 广州市儿童医院检验科, 广州 510120;

2. 广州市第十二人民医院检验科, 广州 510620;

3. 广州市妇婴医院检验科, 广州 510120; 4. 广州市妇女儿童医疗中心珠江新城院区 a. 检验科;

b. 临床营养科, 广州 510000; 5. 天津市兰标电子科技有限公司, 天津 300000)

摘要:目的 建立广州地区健康儿童血清叶酸的参考区间。方法 应用 LK3000V 维生素检测仪对广州地区 1 860 名健康儿童(男性 1 061 例, 女性 799 例)和 129 例成年人(男性 52 例, 女性 77 例)的血清叶酸进行检测, 对结果进行统计分析。结果 ①11 岁以内的 11 个年龄组、11~17 岁和成人组血清叶酸水平无性别差异($P>0.05$)。②血清叶酸水平(中位数($P_{2.5}$, $P_{97.5}$))0~1 岁(含 1 岁, 下同)组、1~17 岁组、成人组分别为 9.39(6.12, 14.85)nmol/L, 10.65(6.05, 16.52)nmol/L 和 11.12(6.3, 17.51)nmol/L, 两两比较差异有统计学意义($P<0.05$)。③年龄与血清叶酸水平无明显相关性($r=0.039$, $P=0.09$)。结论 广州地区正常儿童血清叶酸水平的参考区间为 1 岁以内(含 1 岁)为 6.12~14.85 nmol/L, 1 岁~17 岁为 6.05~16.52 nmol/L。

关键词:参考区间; 叶酸; 血清; 广州; 儿童

中图分类号: R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2017)04-125-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.04.036

Investigation of the Normal Reference Range for Serum Folate of Healthy Children in Guangzhou Region

HUANG Yu-jun¹, WU Shao-guo², QIU Yuan-yuan³,

CAI Min-min^{4a}, CHEN Hui-min^{4b}, LI Yan-you⁵

(1. Department of Laboratory Medicine, Guangzhou Children's Hospital, Guangzhou 510120, China;

2. Department of Laboratory Medicine, Guangzhou Twelfth People's Hospital, Guangzhou 510620,

China; 3. Department of Laboratory Medicine, Guangzhou Maternity Health Care Center,

Guangzhou 510120, China; 4a. Department of Laboratory Medicine; 4b. Department

of Clinical Nutrition, Guangzhou Women and Children Medical Center, Zhujiang New Town

Hospital, Guangzhou 510000, China; 6. Lanbiao Science and Technology Ltd, Tianjin 300000, China)

Abstract: **Objective** To establish the normal reference range for serum folate of healthy children in Guangzhou region. **Methods** Levels of serum folate of 1 860 healthy children (1 061 males and 799 females) and 129 adults (52 males and 77 females) living in Guangzhou region were examined by LK3000V Vitamin Analyzer. Then the data were analyzed with statistical methods. **Results** ①There was no statistical difference between boys and girls for levels of serum folate in every group defined by age ($P>0.05$). ②The levels of serum folate [median($P_{2.5}$, $P_{97.5}$)] defined by age were as follows: 9.39 (6.12, 14.85) nmol/L for 0~1 year-old group, 10.65 (6.05, 16.52) nmol/L for 1.01~17 year-old group and 11.12 (6.3, 17.51) nmol/L for the adult group. Statistical difference was found between any two groups of the three ($P<0.05$). ③No statistical correlation was found between age and the level of serum folate ($r=0.039$, $P=0.09$). **Conclusion** Reference range for serum folate for healthy children in Guangzhou region include two parts: 6.12~14.85 nmol/L for 0~1 year-old group and 6.05~16.52 nmol/L for 1.01~17 year-old group.

Keywords: reference range; folate; serum; guangzhou; children

叶酸在 DNA 和 RNA 合成中提供一碳单位, 由于与维生素 B12 和同型半胱氨酸的密切关系, 被认为与贫血、心脑血管疾病^[1]、认知功能障碍等

密切相关^[2]。研究表明, 在包括儿童和青少年在内的许多人群中存在隐性的叶酸缺乏^[3,4], 而在年少时候缺乏叶酸不仅与发育迟缓、发育停滞甚至不可

^{*} 基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目: A2016531。

作者简介: 黄钰君(1978—), 女, 硕士, 临床医学检验副主任技师, 主要从事儿童血液学检验工作, Tel: 13662514487, E-mail: korakorakora@163.com。

逆的神经损伤相关^[5],还可能对其长大后发生慢性疾病的风险产生潜在的影响^[4]。因此,早期发现叶酸缺乏并及时补充干预对于预防其对少年儿童身心的健康发育造成长远不良影响尤为重要。但是,过量摄入合成叶酸也可能产生有害的影响^[6],因此叶酸是被列为风险等级为A级(表示安全范围间距较小,容易发生过量摄人的危险,该类营养素在强化时应该谨慎对待)的微量营养素之一^[7]。血清叶酸是有效评估机体叶酸状态的早期指标^[8],国内外研究发现,血清叶酸水平可能存在着人种^[9]、性别^[10,11]、年龄^[11~13]及地区间^[10,13]的差异,不可能建立统一明确的临床和亚临床叶酸缺乏的临界值,各地应该建立当地的参考区间^[11,14]。国内有关正常人群血清叶酸水平的报道不多,且多数基于成年人群^[10~13],缺乏对正常儿童人群按性别年龄分层的大样本调查研究。本文按照美国临床实验室标准化委员会(clinical and laboratory standards institute, CLSI) C28-A的要求^[15],通过检测分析表现“健康”儿童血清叶酸的水平,以期建立广州地区儿童人群本实验室的正常参考区间,同时为临床早期诊断儿童叶酸缺乏、精准实现安全合理的叶酸补充治疗提供判断标准,也为其他实验室参考本地区正常儿童叶酸的水平提供循证医学依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 2015年9月~2016年12月在广州市妇女儿童医疗中心、广州市儿童医院、广州市妇婴医院进行健康查体的儿童1860例,肝肾功能正常、血尿常规正常、及其他体检结论为“健康”,同时经问卷调查无任何慢性病史、代谢病史,采集标本前一个月内无急性病,采集标本前2周末服用任何处方药,其中,男性1061例,女性799例;同时招募成年健康男性52例,女性77例作为成年人对照。所有研究对象均按照医院伦理委员会要求做到知情同意。

1.2 仪器与试剂 仪器为天津市兰标电子科技发展有限公司生产的LK3000V维生素检测仪;试剂为兰标公司生产的配套试剂盒(样品处理液、定标液、质控品等)。

1.3 方法

1.3.1 测定原理:利用电化学法将被测维生素沉积在传感器表面,然后施加反向电压使富集在传感器上的维生素溶出,根据溶出过程的极化曲线分析被测维生素的含量。

1.3.2 工作电极处理:在绒布台抛光座上撒少许抛光粉,用二次去离子水浇湿,将工作电极垂直在其上以“8”字形状打磨抛光,抛光完后用二次去离

子水冲洗工作电极,将沾在电极表面的抛光粉及杂物冲掉。将抛光好的工作电极,插入对应通道的电极插座,两根银丝电极分别插在两边,不分左右。首次检测,需进行电极“活化”(其后的检测不需活化)并确定活化曲线正确。

1.3.3 叶酸检测:各医院标本统一送到广州市儿童医院检验科检测。抽取受试者空腹静脉血3ml,置不含添加剂的一次性真空采血管,3000 r/min离心10 min,取40 μ l血清标本(或质控品)加入盛有2 ml“B9(即叶酸)样本处理液”的样品管中,颠倒混匀后放在工作台旋转杯中,选择检测项目进行检测。

1.3.4 参考区间验证试验:按照所建参考区间的年龄分组,分别重新随机选取相应年龄体检结论为“健康”的男女各10例测定B1, B2,对所建立的参考区间进行验证。

1.4 统计学分析 利用IBM SPSS19.0软件包进行统计分析。所有分组比较数据均用“One sample Kolmogorov-Smirnov Test”法作正态性检验。对于正态分布者:两组间比较用独立样本 t 检验,多组间比较用单因素方差分析(one-way ANOVA),两两比较采用LSD法(方差齐性)或Tamhane's T2法(方差不齐性);对于非正态分布者用非参数检验:多组间比较用Kruskal-Wallis法,两两比较采用Mann-Whitney法。去除离群值Tukey's法,参考区间用 $P_{2.5} \sim P_{97.5}$ 表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 1860例健康儿童各年龄组两性间血清叶酸结果的比较 见表1。各年龄组男性组与女性血清叶酸水平差异均无统计学意义($P > 0.05$),故可以合并性别后按年龄组进行比较。

2.2 各年龄组、合并部分年龄组后血清叶酸水平 见表2。总体判断各组间差异有统计学意义($P < 0.05$),但两两比较并非所有组间均有统计学差异。因此,我们将水平差异无统计学意义的年龄组进行合并后行方差分析或非参数检验比较,直至组间两两比较差异均有统计学意义。具体结果见表3。

2.3 血清叶酸水平与年龄的相关关系 血清叶酸水平与年龄的相关系数是0.039($P = 0.09$),两者关系散点图详见图1。

2.4 简单验证参考区间的实验 见表4。随机选取的40例来自2个年龄段的血清叶酸检测结果全部在相应年龄段的参考区间之内,该参考区间可以应用于临床实验室。

表 1 不同年龄组男性与女性血清叶酸水平 ($\bar{x} \pm s$, nmol/L)

年龄组(岁)	n(男/女)	男 性	女 性	t 值	P
~1	66/57	9.78±2.39	9.51±2.18	0.654	0.514
~2	125/99	10.81±3.18	10.50±2.69	0.754	0.451
~3	100/81	10.77±2.37	10.73±2.79	0.104	0.918
~4	113/92	10.40±3.04	10.17±2.54	0.560	0.576
~5	106/64	10.46±2.78	10.41±2.53	0.126	0.900
~6	85/69	10.40±2.40	9.99±2.51	1.034	0.303
~7	81/65	10.53±2.56	10.20±2.57	0.786	0.433
~8	93/87	11.22±3.07	10.39±3.19	1.785	0.076
~9	82/49	10.72±3.01	10.91±3.22	0.332	0.740
~10	84/35	10.36±3.03	10.19±2.66	0.289	0.773
~11	68/51	10.65±3.30	10.67±3.56	0.041	0.967
~17	58/50	10.82±2.68	10.74±5.00	0.105	0.917
>17	52/77	13.51±4.96	10.91±2.71	1.856	0.087

表 2 各年龄组血清叶酸水平(百分位数, nmol/L)

年龄组 (岁)	n	百分位数								
		2.5	5.0	10.0	25.0	50.0	75.0	90.0	95.0	97.5
~1	123	6.12	6.24	6.99	7.63	9.39	10.97	13.15	14.03	14.85
~2 [#]	224	6.10	6.23	6.34	8.72	10.66	12.45	14.47	15.53	18.24
~3 [#]	181	6.22	6.32	6.57	9.22	10.66	12.38	14.39	15.47	16.18
~4 ^{#*}	205	6.05	6.25	6.37	8.18	10.36	11.65	14.14	15.56	16.92
~5 [#]	170	6.06	6.21	6.32	8.43	10.69	12.18	13.68	14.45	15.83
~6 ^{#*}	154	6.19	6.24	6.35	8.53	10.63	11.65	13.30	14.36	15.01
~7 ^{#*}	146	6.03	6.14	6.31	9.25	10.55	12.20	13.48	14.48	15.49
~8 [#]	180	6.01	6.23	6.37	8.77	10.65	12.90	15.07	16.24	17.93
~9 [#]	131	5.98	6.03	6.32	8.46	10.87	12.82	14.79	15.94	16.85
~10 ^{#*}	119	6.02	6.18	6.24	7.39	10.64	12.29	14.24	15.55	16.75
~11 [#]	119	5.96	6.00	6.23	7.21	10.65	13.15	15.14	16.89	18.10
~17 [#]	108	6.08	6.15	6.23	8.09	10.85	12.66	15.03	15.79	16.32
>17 [#]	129	6.30	6.48	7.02	8.89	11.12	13.46	14.88	16.22	17.51

注: $\chi^2=25.958$, P 值=0.011; * 与 >17 岁组比较 $P<0.05$, # 与 ~1 岁组比较 $P<0.05$ 。

表 3 合并年龄组后血清叶酸水平(百分位数, nmol/L)

年龄组 (岁)	n (男/女)	百分位数								
		2.5	5.0	10.0	25.0	50.0	75.0	90.0	95.0	97.5
~1	123	6.12	6.24	6.99	7.63	9.39	10.97	13.15	14.03	14.85
~17	1737	6.05	6.22	6.33	8.56	10.65	12.35	14.32	15.52	16.52
>17	129	6.30	6.48	7.02	8.89	11.12	13.46	14.88	16.22	17.51

注: $\chi^2=18.030$, $P=0.000$ 。

表 4 随机验证参考区间样本叶酸检测结果(nmol/L)

分组	n	编 号									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
~1 岁男性	10	14.02	11.19	8.56	10.62	10.97	7.37	10.97	8.54	8.52	9.81
~1 岁女性	10	12.66	7.85	6.90	11.39	9.65	9.39	11.36	12.65	6.64	8.97
~17 岁男性	10	10.45	10.77	11.26	8.65	10.24	11.54	9.65	15.55	11.65	15.41
~17 岁女性	10	10.25	15.57	10.59	8.91	11.32	10.64	8.70	12.66	14.44	11.12

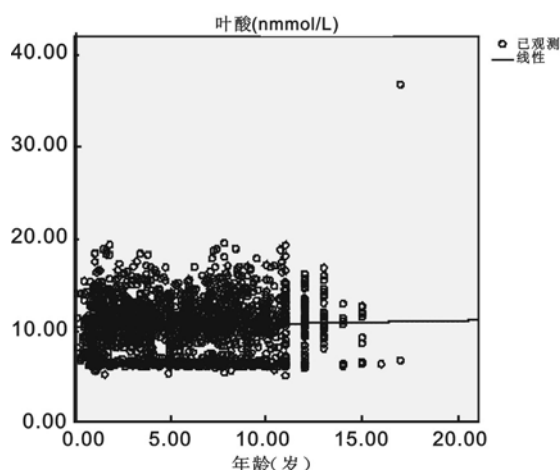


图1 年龄与血清叶酸水平的相关性

3 讨论 叶酸是最初从菠菜的叶子中分离出来的一种水溶性B族维生素,因排名顺序第九,又称为维生素B₉,人体自身不能合成,必须从动植物食物中摄取,若蔬菜和水果等富含叶酸的食物摄入不足,极易造成叶酸缺乏。因此,定期检测儿童叶酸水平是早期发现儿童叶酸缺乏并及时干预的主要途径,而基于正常儿童人群的合理参考区间是正确地解读检测结果的前提。然而目前尚没有公认的提示叶酸缺乏的血清叶酸浓度范围,尤其缺乏可用的健康少年儿童血清叶酸的参考区间。一方面,由于不同地区人群间人种、饮食、生活习惯、地理位置可能存在固有的差异,再加上叶酸水平测定的仪器和方法众多、相互间可比性差,很难建立统一的参考范围。另一方面,通常要建立基于大的、健康的、儿童人群的参考值调查研究一直都非常困难,需要耗费大量的时间、人力、物力和财力,在全世界领域都是一项艰巨的任务^[15]。

因此,国外很多研究也基于医院的“健康人群”建立参考区间^[16,17]。在国内尚无多中心大样本自然儿童人群血清叶酸参考区间调查研究的情况下,本研究旨在建立基于医院“健康”儿童人群血清叶酸水平的参考区间,先行为儿科临床提供可用、有用的参考标准提供循证医学证据,促进临床诊疗的精准化。

建立参考区间的理想做法,应基于健康人群,并对性别、年龄、种族等关键协变量进行分层^[18]。因此,我们将在医院进行健康体检、择期手术的“准健康儿童”作为调查对象,选取经各种实验室检查和体格检查最终结论为“健康”的血清叶酸结果纳入统计分析。首先我们按年龄分层,在11岁以内以1岁为一组、11~17岁因样本量小单列为一组,观察男童与女童血清叶酸水平的差异,发现所有年龄组两性别间血清叶酸水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。与国内湖北基于健康成人报道的结

果^[13]、多数国外基于青少年人群如美国(3~19岁)^[19]、欧洲10个国家(12.5~17.49岁)^[1]、西班牙(13~18.5岁)^[20]、希腊(6~15岁)^[21]、奥地利(2~17岁)^[22]等所报道的结果一致;但与国内其他地区基于成年人群^[10,11]、中国台湾地区(12~15岁)^[23]所报道的男性明显低于女性、英国(4~18岁)^[4]、科威特(10~19岁)^[24]、威尔士(12~13岁)^[25]所报道的男性明显高于女性有所不同。可见,虽然性别对血清叶酸水平的影响报道不一,但包括本文在内的多数研究认为正常少年儿童血清叶酸水平不存在性别间的差异。因此我们合并两性结果观察各个年龄组间的血清叶酸水平。结果发现,1岁以内(含1岁,下同)婴儿血清叶酸水平最低,明显($P<0.05$,下同)低于1~17岁组,而这两组又分别明显低于成年组(>17 岁)。与国内报道的血清叶酸随年龄有增高的趋势相符^[10,11],而与所有国外报道^[1,4,19~22,24]的随年龄明显减低的结果完全相反,反映了中国人与外国人之间年龄对血清叶酸水平影响可能存在固有差异。同时,这种年龄变化也是符合儿童生长发育的规律和实际养育情况的:少年儿童由于生长发育对叶酸需求量高但饮食摄入叶酸食品相对成人少,从而血清叶酸水平明显低于成人水平;1岁以内婴儿期作为儿童体格生长发育最迅速的阶段,对营养的要求相对更高,而婴儿多数以母乳为主,叶酸摄入量可能不足以满足机体需求从而导致血清叶酸水平明显低于大于1岁各阶段的儿童;而大于1岁各年龄阶段儿童间尽管发育速度、饮食摄入构成存在差异但血清叶酸水平并无明显差异,可能与生活水平提高家长注重对儿童营养的补充尤其是蔬菜水果的摄入有关。17岁以内未成年人叶酸水平与年龄不存在明显的相关性($r=0.039$, $P=0.09$),也是本次研究占绝大多数的1岁以上17岁以下各年龄组间叶酸水平无明显差异在统计学上的另一种印证。因此,就本次调查的人群而言,参考区间的年龄分段应该以1岁为界分两个年龄段进行。1岁以内婴儿血清叶酸的参考区间为6.12~14.85 nmol/L,1岁~17岁的参考区间为6.05~16.52 nmol/L。然后我们随机选取的在1岁以内、大于1岁小于17岁正常儿童各20例的血清叶酸结果均落在相应参考区间之内,验证了该参考区间的临床适用性。

需要指出的是,本文所建立的广州地区正常儿童血清叶酸水平参考区间是95%的正常儿童叶酸检测结果会落入的一个范围。其下限和上限并非发生不良临床事件如叶酸缺乏导致的巨幼细胞贫血或高半胱氨酸血症、叶酸补充过量导致中毒的临界值,有关这些临界值的研究目前也未见有报道,

需要在日后进一步行随机对照试验进行研究。

参考文献:

- [1] González-Gross M, Benser J, Breidenassel C, et al. Gender and age influence blood folate, vitamin B12, vitamin B6, and homocysteine levels in European adolescents the helena study[J]. *Nutr Res*, 2012, 32(11):817-826.
- [2] Wald DS, Kasturiratne A, Simmonds M. Effect of folic acid, with or without other B vitamins, on cognitive disorders; meta-analysis of randomized trials[J]. *Am J Med*, 2010, 123(6):522-527.
- [3] Hogeveen M, van Beynum I, van Rooij A, et al. Methylmalonic acid values in healthy Dutch children[J]. *Eur J Nutr*, 2008, 47(1):26-31.
- [4] Kerr MA, Livingstone B, Bates CJ, et al. Folate, related B vitamins, and homocysteine in childhood and adolescence: potential implications for disease risk in later life[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(2):627-635.
- [5] Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline[M]. Washington (DC): National Academies Press(US), 1998.
- [6] Bnaa KH, Nijlstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(15):1578-1588.
- [7] 牛犁天, 韩军花, 李湖中, 等. 基于 2013 版 DRIs 的微量营养素风险等级划分[J]. *中国食品添加剂*, 2016(4):94-98.
Niu LT, Han JH, Li HZ, et al. The risk classification of micronutrients from the new edition of Chinese DRI in 2013[J]. *China Food Additives*, 2016, (4):94-98.
- [8] 任从棉, 常娟玲, 李志军. 血清叶酸和维生素 B12 检测在巨幼细胞性贫血诊疗中的作用[J]. *现代检验医学杂志*. 2014, 29(5):149-151.
Ren CM, Chang JL, Li ZJ. Detction of serum folate and vitamin B12 in the role of gigantic yong cell anemia diagnosis and treatment[J]. *J Mod Lab Med*, 2014, 29(5):149-151.
- [9] Ganji V, Kafai MR. Trends in serum folate, RBC folate, and circulating total homocysteine concentrations in the United States; analysis of data from National Health and Nutrition Examination Surveys, 1988~1994, 1999~2000, and 2001~2002[J]. *J Nutr*, 2006, 136(1):153-158.
- [10] 郝玲, 田熠华, 谭明, 等. 我国部分地区 35~64 岁人群血浆叶酸水平与年龄性别差异比较[J]. *营养学报*, 2002, 24(4):352-356.
- Hao L, Tian YH, Tan M, et al. Comparison study of plasma folate in Chinese adults in genders and ages[J]. *Acta Nutrimenta Sinica*, 2002, 24(4):352-356.
- [11] 王华, 李敏, 吕莉, 等. 天津市新婚人群血清叶酸水平现况调查及正常参考值[J]. *中国妇幼保健*, 2011, 26(30):4698-4701.
Wang H, Li M, Lü L, et al. Cross-sectional investigation on serum folic acid level and normal reference among newly-married population in Tianjin city[J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2011, 26(30):4698-4701.
- [12] 邓燕, 秦雪, 黄珊, 等. 广西防城港地区汉族健康成年男性血清叶酸和维生素 B12 正常参考值的建立[J]. *中国临床新医学*, 2011, 4(5):413-416.
Deng Y, Qin X, Huang S, et al. Reference values for serum levels of B12 and folate in Han ethnic males from the Fangchenggang area[J]. *Chinese Journal of New Clinical Medicine*, 2011, 4(5):413-416.
- [13] 汪运礼, 周宗华, 王明仲, 等. 湖北地区健康成人血清叶酸及维生素 B12 正常值的研究[J]. *数理医药学杂志*, 2000, 13(1):48-49.
Wang YL, Zhou ZH, Wang MZ, et al. Study on serum folic acid and vitamin B12 level in healthy Chinese adults of Hubei region[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2000, 13(1):48-49.
- [14] Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders[J]. *Br J Haematol*, 2014, 166(4):496-513.
- [15] Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, Establishing and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline[S]. Wayne:PA, CLSI C28-A3, 2008.
- [16] Grossi E, Colombo R, Cavuto S, et al. The RELAB project: a new method for the formulation of reference intervals based on current data[J]. *Clin Chem*, 2005, 51(7):1232-1240.
- [17] Katayev A, Balciza C, Seccombe DW. Establishing reference intervals for clinical laboratory test results; is there a better way? [J]. *Am J Clin Pathol*, 2010, 133(2):180-186.
- [18] Shaw JL, Binesh Marvasti T, Colantonio D, et al. Pediatric reference intervals: challenges and recent initiatives[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2013, 50(2):37-50.
- [19] Pfeiffer CM, Caudill SP, Gunter EW, et al. Biochemical indicators of B vitamin status in the US population after folic acid fortification; results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999~2000[J]. *Am J Clin Nutr*, 2005, 82(2):442-450.

(上接 129 页)

- [20] Al-Tahan J, Sola R, Ruiz JR, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase 677CT polymorphism and cobalamin, folate, and homocysteine status in Spanish adolescents[J]. *Ann Nutr Metab*, 2008, 52(4): 315-321.
- [21] Papandreou D, Mavromichalis I, Makedou A, et al. Reference range of total serum homocysteine level and dietary indexes in healthy Greek schoolchildren aged 6~15 years[J]. *Br J Nutr*, 2006, 96(4): 719-724.
- [22] Huemer M, Vonblon K, Födinger M, et al. Total homocysteine, folate, and cobalamin, and their relation to genetic polymorphisms, lifestyle and body mass index in healthy children and adolescents[J]. *Pediatr*

Res, 2006, 60(6): 764-769.

- [23] Shen MH, Chu NF, Wu DM, et al. Plasma homocysteine, folate and vitamin B(12) levels among school children in Taiwan: The Taipei Children Heart Study[J]. *Clin Biochem*, 2002, 35(6): 495-498.
- [24] Akanji AO, Thalib L, Al-Isa AN. Folate, vitamin B12 and total homocysteine levels in Arab adolescent subjects; reference ranges and potential determinants[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2012, 22(10): 900-906.
- [25] Thomas NE, Cooper SM, Baker JS, et al. Homocysteine, folate, and vitamin B12 status in a cohort of Welsh young people aged 12-13 years old[J]. *Res Sports Med*, 2008, 16(4): 233-243.

收稿日期: 2017-02-03

修回日期: 2017-03-13