

四川西部地区表观健康藏族成年人群血清同型半胱氨酸参考区间的建立

姜灵路, 苟甜甜 (通用医疗三六三医院检验科, 成都 610041)

摘要: 目的 分析四川西部地区表观健康藏族成年人群血清同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 的水平, 建立该人群 Hcy 的参考区间。方法 纳入 2022 年 1 ~ 12 月在三六三医院体检的四川西部地区表观健康藏族成年人 2 668 例, 检测 Hcy 水平, 按性别和年龄分组, 使用 Mann-Whitney *U* 检验分析性别间差异, Kruskal-Wallis *H* 检验分析各年龄段的组间差异, 将各组间差异无统计学意义的数据合并后, 以百分位数法建立参考区间。结果 该人群 Hcy 水平呈正偏态分布 ($S=0.946$, $K=1.55$), 其水平随年龄增加而升高, 且男性高于女性 ($U=3\ 759.00 \sim 32\ 576.00$, 均 $P < 0.05$)。男性 18 ~ 60, 60 ~ 70 和 > 70 岁的参考区间分别为 $\leq 15.60 \mu\text{mol/L}$, $\leq 16.88 \mu\text{mol/L}$ 和 $\leq 18.06 \mu\text{mol/L}$ 。女性 18 ~ 30, 30 ~ 50, 50 ~ 60, 60 ~ 70 和 > 70 岁参考区间分别为 $\leq 13.07 \mu\text{mol/L}$, $\leq 12.04 \mu\text{mol/L}$, $\leq 12.87 \mu\text{mol/L}$, $\leq 15.01 \mu\text{mol/L}$ 和 $\leq 16.53 \mu\text{mol/L}$ 。结论 四川西部地区表观健康藏族成年人群 Hcy 水平受性别和年龄影响, 有必要建立适宜当地的参考区间, 为心脑血管疾病的诊断及预后提供更精准的参考依据。

关键词: 四川西部地区; 健康藏族成年人群; 血清同型半胱氨酸; 参考区间

中图分类号: R446.112 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 06-174-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.06.032

Establishment of A Reference Interval of Serum Homocysteine in An Epilogically Healthy Tibetan Adult Population in Western Sichuan Province

JIANG Linglu, GOU Tiantian (Department of Clinical Laboratory, Genertec 363 Hospital, Chengdu 610041, China)

Abstract: Objective To analyze the level of serum homocysteine (Hcy) in apparently healthy Tibetan adults in western Sichuan province was analyzed, and the reference interval of Hcy in this population was established. **Methods** A total of 2 668 cases of apparent healthy Tibetan adults in western Sichuan province who were examined at the Physical Examination Center of Genertec 363 Hospital in January to December 2022 were included. Hcy levels were tested, group by sex and age, the Mann-Whitney *U* test was used to analyze the sex differences, and the Kruskal-Wallis *H* test was used to analyze the groups of different age groups, and the data with no statistical difference between the groups were combined to establish the reference interval by percentile method. **Results** The Hcy data in this population were positively skewed distribution ($S=0.946$, $K=1.55$), and the level of Hcy increased with age, and the Hcy levels in men were higher than women, and the differences were statistically significant ($U=3\ 759.00 \sim 32\ 576.00$, all $P < 0.05$). The reference intervals for males 18~60, 60 ~ 70, and > 70 years old were ≤ 15.60 , ≤ 16.88 , and $\leq 18.06 \mu\text{mol/L}$, respectively. The reference intervals for women aged 18 ~ 30, 30 ~ 50, 50 ~ 60, 60 ~ 70 and > 70 years old were ≤ 13.07 , ≤ 12.04 , ≤ 12.87 , ≤ 15.01 , and $\leq 16.53 \mu\text{mol/L}$, respectively. **Conclusion** The Hcy level of apparently healthy Tibetan adult population in western Sichuan province was affected by gender and age, so it is necessary to establish a suitable local reference interval to provide a more accurate reference basis for the diagnosis and prognosis of cardiovascular and cerebrovascular diseases.

Keywords: western sichuan province; healthy tibetan adults; serum homocysteine; reference interval

同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 是蛋氨酸和半胱氨酸代谢的重要中间产物, 随着我国经济发展, 人民生活质量改善, 各类代谢性疾病增多, 导致 Hcy 无法降解而在体内聚集, 这引起了临床对 Hcy 水平的关注^[1]。Hcy 水平受某些药物^[2]、维生素及叶酸水平、饮食、性别年龄等因素影响^[3], 导致不同人群的 Hcy 水平不同。目前我国各实验室多

以厂家提供的试剂说明书为参考区间, 尚无统一标准^[4], 虽然已有部分地区建立了适合当地的 Hcy 参考区间, 但缺乏针对四川西部地区藏族人群 Hcy 参考区间的研究。该地区由于地理环境特殊, 居民生活、饮食习惯与现有的研究对象存在差异, 这些差异是否会影响该地区 Hcy 水平未见报道, 故本研究旨在通过分析该地区健康藏族人群的 Hcy 水平, 探

作者简介: 姜灵路 (1995-), 女, 本科, 初级检验师, 研究方向: 生化检验指标的检测及解读, E-mail: 1570959889@qq.com。

通讯作者: 苟甜甜 (1987-), 女, 医学硕士, 副主任技师, 研究方向: 临床生化检验, E-mail: a362721198@126.com。

讨其与性别、年龄的关系，建立适合该人群的参考区间，为临床相关疾病的诊断及预后提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 经医院伦理委员会批准，选取2022年1~12月在三六三医院体检的表观健康藏族成年人2668例为研究对象。其中男性1326例，女性1342例，年龄18~90岁。纳入标准：①四川西部地区居住时间≥1年；②年龄≥18岁；③藏族；④体检筛查合格的健康者。排除标准：①有明确恶性肿瘤及心脑血管疾病、严重肝肾疾病及静脉血栓疾病、全身炎症性疾病、糖尿病和高血压病史者；②妊娠或哺乳期女性；③半年内有维生素B6、叶酸等影响Hcy代谢的药物使用史；④半年内有手术史或输血史；⑤腹部彩超等影像学异常者。

1.2 仪器与试剂 贝克曼库尔特AU5800全自动生化分析仪，浙江夸克Hcy试剂盒（酶循环法），使用配套校准品。

1.3 方法 采集受试者空腹肘前静脉血3ml，3000r/min离心7min，去掉脂血、严重黄疸和溶血标本，在室内质控和室间质评在控的前提下，3h内完成Hcy的检测。因Hcy低浓度结果无明确临床意义，故以P95作为单侧95%CI计算参考范围，按照美国临床和实验室标准协会（clinical and laboratory standards institute, CLSI）颁布的EP28-A3c文件要求，以D/R法去除离群值后，计算不同年龄段的参考区间。

1.4 统计学分析 使用SPSS24.0统计软件进行数据处理。选择Kolmogorov-Smirnov检验进行正态性检验，正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，采用t检验进行两组间比较，单因素方差分析进行多组间比较。非正态分布的计量资料以中位数(M)和四分位距(IQR)表示，采用Mann-Whitney U检验进行两组间比较，Kruskal-Wallis H检验进行多组间比较，P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 正态性检验及不同性别间Hcy水平比较 见表1。经正态性检验可知，Hcy数据呈正偏态分布(S=0.946, K=1.55)，各个年龄段成年男性Hcy水平均高于女性(U=3759.00~32576.00)，且差异有统计学意义(均P<0.05)。

表1 不同性别间Hcy水平比较 [M(IQR) μmol/L]

年龄(岁)	男(n=1326)	女(n=1342)	U	P
18~30	14.6(5.4)	11.8(4.6)	7619.00	0.000
30~40	14.3(4.8)	11(3.9)	13855.00	0.000
40~50	14.8(5.1)	11.4(3.8)	26591.50	0.000
50~60	14.8(5.5)	12(4.2)	32576.00	0.000
60~70	15.7(5.4)	13.7(4.3)	8646.50	0.000
>70	16.25(5.4)	14.8(5.7)	3759.00	0.005
合计	14.9(5.3)	11.9(4.6)	513196.50	0.000

2.2 不同年龄组间Hcy水平比较 见表2，图1。男性Hcy水平在60~70岁和>70岁组之间，差异有统计学意义(F=5.571, P<0.05)，其他年龄组间差异无统计学意义(F=2.180, P=0.284)。女性Hcy水平在30~40岁，40~50岁间比较，差异无统计学意义(F=13.116, P=0.171)，其他年龄组之间，差异有统计学意义(F=26.388, P<0.05)。无论男性还是女性，Hcy水平在50岁以后升高比较明显。

表2 不同年龄段Hcy参考区间比较

年龄(岁)	男性		女性	
	n	Hcy(μmol/L)	n	Hcy(μmol/L)
18~30	175	≤15.98	160	≤13.07
30~40	227	≤15.38	252	≤12.01
40~50	321	≤15.84	341	≤12.25
50~60	338	≤16.10	348	≤12.87
60~70	159	≤16.88*	149	≤15.01
>70	106	≤18.06*	92	≤16.53

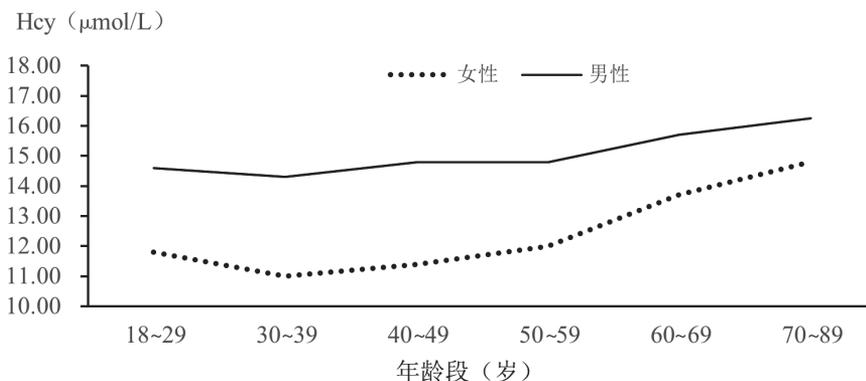


图1 Hcy水平随年龄变化趋势

2.3 Hcy 参考区间建立及验证 将差异无统计学意义的年龄组数据合并后,得到不同性别及不同年龄组间的参考区间见表3。根据我国2012年发布的行业标准要求进行参考区间验证^[5],选择2023年1~3月在四川大学华西医院西藏成办分院体检的表观健康藏族男性60例(18~60,60~70和>70岁年龄组各20例),女性100例(18~30,30~50,50~60,60~70和>70岁年龄组各20例)进行Hcy的检测。各年龄组检测结果超出参考区间的均少于2名,通过验证。

表3 四川西部地区表观健康藏族成年人Hcy参考区间[M(IQR), μmol/L]

性别	年龄(岁)	n	Hcy	参考区间
男性	18~60	1061	14.6(5.1)	≤15.60
	60~70	159	15.7(5.4)	≤16.88
	>70	106	16.25(5.4)	≤18.06
女性	18~30	160	11.8(4.6)	≤13.07
	30~50	593	11.2(3.7)	≤12.04
	50~60	348	12(4.2)	≤12.87
	60~70	149	13.7(4.3)	≤15.01
	>70	92	14.8(5.7)	≤16.53

3 讨论

同型半胱氨酸(Hcy)是蛋白质代谢过程中的降解产物,游离状态很少,大部分与蛋白质以结合物形式存在,统称为总Hcy^[6]。一般来说,人体内的Hcy含量很低,当机体新陈代谢出现障碍时,Hcy因无法降解而在体内聚集,造成血液中Hcy含量增加。高Hcy会损伤血管壁,造成动脉粥样硬化,导致颈动脉狭窄及斑块形成,与高血压和心脑血管疾病有密切关系^[1,7]。目前尚无Hcy参考区间的统一标准,且其水平易受性别、年龄、饮食、营养、环境及遗传基因的影响,具有区域性差异,因此,各实验室应建立适宜本地区的Hcy参考值范围。

我们研究发现,各个年龄段的成年男性Hcy水平平均高于女性(表1,图1)。这与其他地区^[8-14]的研究结果一致,这可能与Hcy代谢路径有关。正常情况下,Hcy在酶、维生素B和叶酸的作用下参与硫基和甲基的转化,并降解为半胱氨酸,转变为部分蛋白质^[15]。当叶酸和维生素B缺乏时,Hcy合成甲硫氨酸受阻,其在体内的水平升高,Hcy浓度与叶酸、维生素B的浓度呈负相关^[16]。有研究表明,健康成年女性叶酸及维生素浓度高于男性,且部分男性吸烟、喝酒等不良生活习惯可能影响Hcy代谢,这可能导致同一年龄段男性Hcy水平高于女性^[17]。

本研究显示,四川西部地区藏族成人无论男女,Hcy水平总体随着年龄的增加而升高,且在50岁以后升高较明显(表2,图1),这与其他地区^[8-14]

的研究结果一致。这可能是因为随着年龄增长,肝肾功能逐渐下降,蛋氨酸循环异常,Hcy代谢酶活性下降,Hcy降解减少所致。同时,中老年人肠道吸收功能不佳,食欲降低造成营养缺乏,使体内叶酸及维生素B含量下降,从而导致Hcy浓度增加^[18]。因此,有必要建立不同年龄段的Hcy参考区间。本研究还显示,四川西部地区表观健康藏族成年人Hcy参考区间较四川德阳^[11]地区偏低,这可能与四川西部地区高海拔和藏族人群高蛋白饮食为主有关,较新的Meta分析研究显示,高海拔地区人群Hcy水平较低海拔地区低^[19],且富含维生素C、高纤维、高蛋白饮食习惯人群Hcy水平通常较低^[20]。

本研究使用的试剂说明书提供的Hcy参考区间是0~15 μmol/L,但本研究结果显示男性参考区间均高于15 μmol/L,女性除70岁以上人群,其他年龄组均低于15 μmol/L,且所得结果均通过验证,由此可知不应完全根据试剂说明书建立参考区间。但本研究还存在一些局限性:①本研究暂未能覆盖儿童等特殊人群,因此未建立四川西部地区藏族儿童的Hcy参考区间;②本研究暂未纳入四川西部地区汉族人群,因此未将四川西部藏族人群与汉族人群水平进行比较。后续我们将扩大样本量和年龄范围,区分研究对象的民族,深度分析四川不同地区、不同民族人群的Hcy水平。

总之,四川西部地区表观健康藏族成年人Hcy水平受性别、年龄和地域等因素影响,本研究建立了适宜该人群的Hcy参考区间,以期为中心血管疾病的辅助诊断、预后评估等提供更为精准的实验室数据。

参考文献:

- [1] 张愉,权青云,孙鹃,等.视网膜静脉阻塞患者血清同型半胱氨酸水平检测的临床意义[J].现代检验医学杂志,2018,33(1):118-120.
ZHANG Yu, QUAN Qingyun, SUN Juan, et al. Clinical observation of the relationship between retinal vein occlusion and homocysteine[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(1): 118-120.
- [2] 曹秀丽.高同型半胱氨酸血症的触发因素及其病理生理学意义分析[J].智慧健康,2020,6(15):47-48.
CAO Xiuli. Research on triggering factors and pathophysiological significance of hyperhomocysteinemia [J]. Smart Healthcare, 2020, 6(15): 47-48.
- [3] ZARIC B L, OBRADOVIC M, BAJIC V, et al. Homocysteine and hyperhomocysteinemia[J]. Current Medicinal Chemistry, 2019, 26(16): 2948-2961.
- [4] 房亚哲,郭楠,聂庆东,等.北京地区中老年人同型半胱氨酸参考区间的建立及与尿酸相关性分析[J].临床心血管病杂志,2022,38(4):314-317.
FANG Yazhe, GUO Nan, NIE Qingdong, et al.

- Establish the reference range for homocysteine in middle-aged and elderly individuals in Beijing and analyze the association between homocysteine and uric acid[J]. *Journal of Clinical Cardiology*, 2022, 38(4): 314-317.
- [5] 中华人民共和国卫生部. WS/T 402-2012: 临床实验室检验项目参考区间的制定 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
Ministry of Health of the People's Republic of China. WS/T 402-2012: Define and determine the reference intervals in clinical laboratory [S]. Beijing: China Standards Press, 2012.
- [6] 孙洪岩, 罗小玲, 孟婷, 等. 同型半胱氨酸和维生素 B12 及叶酸在糖尿病视网膜病变中的含量变化及临床意义 [J]. *国际眼科杂志*, 2023, 23(2): 256-260.
SUN Hongyan, LUO Xiaoling, MENG Ting, et al. Clinical significance and changes of homocysteine, vitamin B12 and folic acid in diabetic retinopathy[J]. *International Eye Science*, 2023, 23(2): 256-260.
- [7] 左林, 赵佳, 姜小建, 等. 缺血性脑血管病患者血清同型半胱氨酸水平与颈动脉狭窄及斑块稳定性的相关性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(3): 11-13, 17.
ZUO Lin, ZHAO Jia, JIANG Xiaojian, et al. Correlation study between serum homocysteine level and carotid artery stenosis plaque stability in patients with ischemic cerebrovascular disease[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2017, 32(3): 11-13, 17.
- [8] 刘彤, 马建军, 杨建敏, 等. 大连地区表观健康人群同型半胱氨酸参考区间的建立 [J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(5): 672-674.
LIU Tong, MA Jianjun, YANG Jianmin, et al. Establishment of homocysteine reference intervals in apparently healthy people in Dalian[J]. *Laboratory Medicine and Clinic*, 2018, 15(5): 672-674.
- [9] 陈柯, 范雪松, 莘琳琳, 等. 北京地区健康成人血清同型半胱氨酸水平分布情况及参考区间的建立 [J]. *北京医学*, 2022, 44(9): 809-815.
CHEN Ke, FAN Xuesong, SHEN Linlin, et al. Distribution of serum homocysteine levels and establishment of reference interval in healthy adults in Beijing[J]. *Beijing Medical Journal*, 2022, 44(9): 809-815.
- [10] 高佳, 李佳, 严翠娥, 等. 健康成人血清同型半胱氨酸的参考区间及其与性别、年龄的关系 [J]. *中国临床医生杂志*, 2018, 46(10): 1178-1180.
GAO Jia, LI Jia, YAN Cuie, et al. Reference interval of serum homocysteine in healthy adults and its relationship with sex and age[J]. *Chinese Journal for Clinicians*, 2018, 46(10): 1178-1180.
- [11] 邹玉, 魏伟, 姜天华, 等. 德阳地区人群血浆同型半胱氨酸水平分析及参考区间建立 [J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(11): 1521-1524.
ZOU Yu, WEI Wei, JIANG Tianhua, et al. Analysis of plasma homocysteine level among Deyang area population and reference interval establishment[J]. *Laboratory Medicine and Clinic*, 2019, 16(11): 1521-1524.
- [12] 王美英, 韩艳秋. 呼和浩特地区表观健康成年人群血清同型半胱氨酸水平分析和参考区间建立 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(6): 144-148.
WANG Meiyong, HAN Yanqiu. Serum homocysteine level analysis and reference interval establishment of epigenetically healthy adult population in Hohhot, Inner Mongolia[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(6): 144-148.
- [13] 旦曲, 米玛顿珠, 普芝, 等. 拉萨地区表观健康人群血清同型半胱氨酸水平分析和参考区间初步调查 [J]. *中华检验医学杂志*, 2020, 43(10): 1002-1007.
DAN Qu, MIMA Dunzhu, PU Zhi, et al. Preliminary investigation of serum homocysteine level and its reference interval in apparent healthy population in Lhasa area [J]. *Chinese Journal of Laboratory Medicine*, 2020, 43(10): 1002-1007.
- [14] 张学平, 杜刚, 许海峰, 等. 克拉玛依地区健康人群血清同型半胱氨酸参考范围的建立 [J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(19): 2885-2887.
ZHANG Xueping, DU Gang, XU Haifeng, et al. Establishment of a reference range for serum homocysteine in healthy populations in the Karamay region[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2015, 36(19): 2885-2887.
- [15] LYDIA A, PRIANTONO D, HARIMURTI K, et al. The relationship between folic acid and vitamin B12 serum levels with high sensitivity C-reactive protein and homocysteine in chronic hemodialysis patients: a cross-sectional study[J]. *Acta Medica Indonesiana*, 2021, 53(3): 282-290.
- [16] 左林, 赵佳, 姜小建, 等. 血清同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B12 水平与老年脑白质疏松症的相关性 [J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(6): 90-92, 96.
ZUO Lin, ZHAO Jia, JIANG Xiaojian, et al. Correlation study between serum homocysteine, folate, vitamin B12 levels and leukoaraiosis in elderly patients[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(6): 90-92, 96.
- [17] LAVRIŠA Ž, HRISTOV H, HRIBAR M, et al. Dietary intake and status of vitamin B12 in slovenian population[J]. *Nutrients*, 2022, 14(2): 334.
- [18] 李宏锦, 于海洋, 李亚楠, 等. 同型半胱氨酸水平和年龄相关疾病的研究进展 [J]. *中国医药科学*, 2020, 10(19): 38-42, 59.
LI Hongjin, YU Haiyang, LI Ya'nan, et al. The progress of research on the correlation between the level of homocysteine and age-related diseases[J]. *China Medicine and Pharmacy*, 2020, 10(19): 38-42, 59.
- [19] ZENG Yuan, LI Feifei, YUAN Shuqian, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in China: an updated meta-analysis[J]. *Biology*, 2021, 10(10): 959.
- [20] TEIXEIRA J A, STELUTI J, GORGULHO B M, et al. Prudent dietary pattern influences homocysteine level more than folate, vitamin B12, and docosahexaenoic acid: a structural equation model approach[J]. *European Journal of Nutrition*, 2020, 59(1): 81-91.

收稿日期: 2023-04-08

修回日期: 2023-06-12