

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.07.006

遂宁地区表观健康人群血浆同型半胱氨酸参考区间的建立^{*}

刘海波,刘亮华,陈 姝,罗映杰,赵明才[△]
四川省遂宁市中心医院检验科,四川遂宁 629000

摘要:**目的** 分析遂宁地区表观健康人群的同型半胱氨酸(HCY)水平,初步建立 18~<80 岁表观健康人群的参考区间。**方法** 选取该院 2020 年 1—12 月表观健康体检者 3 203 例,按照患者性别和年龄分组(男、女各 6 个年龄段:18~<30 岁,30~<40 岁,40~<50 岁,50~<60 岁,60~<70 岁,70~<80 岁),检测患者血浆 HCY 水平,采用 Mann-Whitney *U* 检验分析性别间的差异,采用 Kruskal-Wallis *H* 检验分析各年龄段的组间差异,将获得的参考区间进行验证并与其他地区参考区间进行比较。**结果** 遂宁地区表观健康人群 HCY 数据呈正偏态分布,男性 HCY 水平高于女性($P<0.001$)。男性 18~<70 岁年龄段的参考区间($\leq 20.12 \mu\text{mol/L}$)低于 70~<80 岁年龄段的参考区间($\leq 22.04 \mu\text{mol/L}$)。女性 18~<50 岁、50~<60 岁、60~<70 岁、70~<80 岁年龄段的参考区间分别为 ≤ 14.78 、 ≤ 16.10 、 ≤ 17.66 、 $\leq 19.76 \mu\text{mol/L}$,差异均有统计学意义($P<0.05$)。参考区间符合标准,与其他地区的参考区间有差异。**结论** 遂宁地区表观健康人群 HCY 水平受性别、年龄和地域等因素影响,故各地区有必要建立适宜的参考区间,以期为中心脑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。

关键词:表观健康人群; 同型半胱氨酸; 参考区间; 血浆
中图法分类号:R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)07-0888-04

Establishment of reference interval of plasma homocysteine in apparent healthy population in Suining area^{*}
LIU Haibo, LIU Lianghua, CHEN Shu, LUO Yingjie, ZHAO Mingcai[△]
Department of Clinical Laboratory, Suining Municipal Central Hospital, Suining,
Sichuan 629000, China

Abstract:**Objective** To analyze the level of plasma homocysteine (HCY) among the apparent healthy people in Suining area, and to preliminarily establish the reference intervals in the healthy population aged 18—<80 years old. **Methods** A total of 3 203 apparent healthy people undergoing the physical examination in this hospital from January to December 2020 were selected and grouped according to the sex and age (each 6 age groups for male and female, 18—<30 years old, 30—<40 years old, 40—<50 years old, 50—<60 years old, 60—<70 years old, 70—<80 years old). Their plasma HCY levels were detected. The differences between genders and among the age groups were analyzed by the Mann-Whitney *U* test and Kruskal-Wallis *H* test, respectively. The obtained reference intervals conducted the verification and were compared with those in other regions. **Results** The HCY data of the apparent healthy population in Suining area showed the positive skew distribution. The HCY level in male was higher than that in female ($P<0.001$). The reference interval of 18—<70 years old in male was $\leq 20.12 \mu\text{mol/L}$, which was lower than $\leq 22.04 \mu\text{mol/L}$ of 70—<80 years old, the reference intervals in female were $\leq 14.78 \mu\text{mol/L}$ in 18—<50 years old, $\leq 16.10 \mu\text{mol/L}$ in 50—<60 years old, $\leq 17.66 \mu\text{mol/L}$ in 60—<70 years old, and $\leq 19.76 \mu\text{mol/L}$ in 70—<80 years old, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The reference intervals met the standard and were different from those in other areas. **Conclusion** The HCY levels of the apparent healthy people in Suining area are affected by the gender, age, region and other factors, so it is necessary to establish the appropriate reference intervals in various areas so as to provide more accurate laboratory data for the auxiliary diagnosis and prognosis evaluation of cardiocerebrovascular diseases.

Key words:apparent healthy population; homocysteine; reference interval; plasma

^{*} 基金项目:四川省科技计划项目(2021YFS0358)。
作者简介:刘海波,男,技师,主要从事检验项目参考区间及其生物学变异方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:112068366@qq.com。
网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20230214.0936.006.html\(2023-02-14\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20230214.0936.006.html(2023-02-14))

同型半胱氨酸(HCY)又称高半胱氨酸,是甲硫氨酸循环的中间产物。1962 年 GERRITSENT 等^[1]在对患有先天性手足短小、智力迟钝和生长不良的儿童进行生化调查期间,在 1 名 1 岁男婴尿液中检测到 HCY,报道了同型半胱氨酸尿症。1964 年 GIBSON 等^[2]报道了 4 例同型半胱氨酸尿症患者,通过尸检或活检发现最显著的变化是血管变性和血栓形成。近年来,HCY 与心血管疾病的研究越来越多,临床普遍认为高同型半胱氨酸血症(HHCY)可能与包括冠状动脉粥样硬化在内的多种心血管病变、血栓形成等病理过程有关^[3-5]。

HCY 的代谢受遗传、药物、维生素、环境等多种因素的影响,且不同的实验室使用的检测方法对检测结果也有一定的影响,故厂家说明书常常建议各实验室建立自己的参考区间^[6]。本研究拟检测遂宁地区表观健康体检人群血浆 HCY 水平,建立遂宁地区表观健康人群血浆 HCY 的参考区间,并与国内其他地区相同方法建立的参考区间进行比较,让临床更合理地使用该指标,进一步为心脑血管疾病的防治提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究纳入本院体检科 2020 年 1—12 月的表观健康体检者 3 203 例,年龄 18~79 岁,其中男 2 237 例,女 966 例。排除标准:(1)有明确心脑血管病史、静脉血栓病史、糖尿病病史和高血压病史者;(2)妊娠或哺乳期女性;(3)半年内有手术史或输血史者;(4)腹部彩超等影像学异常者;(5)血红蛋白(Hb):男<120 g/L,女<110 g/L;(6)丙氨酸氨基转移酶(ALT):男>50 U/L,女>40 U/L;(7)空腹血糖>6.11 mmol/L。

1.2 仪器与试剂 使用日立 7600-020E 全自动生化分析仪检测 HCY(酶循环法),检测试剂、校准品及质控品均购于四川迈克生物股份有限公司。

1.3 方法 清晨采集表观健康体检者空腹肘前静脉血 3 mL 于肝素抗凝管内。40 min 内分离血浆(2 352×g,离心 5 min),去除溶血、脂血和严重黄疸标本,3 h 内完成上机检测。每日常规测定高、低值质控品,结果均在控后检测标本,操作均按照厂家说明书进行。

1.4 参考区间验证 根据我国 2012 年发布的行业标准^[7],选择 2019 年 10—12 月表观健康男性 40 例(18~<70 岁和 70~<80 岁的个体各 20 例),女性 80 例(18~<50 岁、50~<60 岁、60~<70 岁和 70~<80 岁的个体各 20 例),以其检测结果验证生物参考区间。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。去除离群值,方法参照 EP28-A3 文件^[8],即最高值与较高值的差值,或最低值与较低值的差值大于极差的 1/3,则剔除最高值或最低值。采用 Kol-

mogorov-Smirnov 检验进行正态性检验,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;偏态分布的计量资料以中位数(*M*)和四分位间距(*IQR*)表示,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 数据分布及变化趋势 经正态性检验,HCY 数据呈正偏态分布,以 *M*(*IQR*)表示各年龄段的 HCY 水平。相同年龄段比较,男性 HCY 水平明显高于女性(*P*<0.001),见表 1。18~<70 岁男性 HCY 水平随年龄增加,在较低水平波动;70 岁及以上呈现上升趋势。18~<50 岁女性 HCY 水平随年龄增加,在较低水平波动;50 岁及以上呈现上升趋势。见图 1。

表 1 同年龄段不同性别间 HCY 水平比较
[*M*(*IQR*),μmol/L]

年龄段(岁)	男(<i>n</i> =2 237)	女(<i>n</i> =966)	<i>Z</i>	<i>P</i>
18~<30	13.70(4.10)	10.10(3.10)	1 835.000	<0.001
30~<40	13.60(4.05)	10.70(2.35)	6 340.500	<0.001
40~<50	13.90(4.20)	10.60(3.28)	10 989.000	<0.001
50~<60	14.40(4.00)	11.60(3.00)	38 341.500	<0.001
60~<70	14.70(4.10)	12.50(3.10)	25 171.500	<0.001
70~<80	15.95(4.50)	13.50(3.90)	9 154.500	<0.001

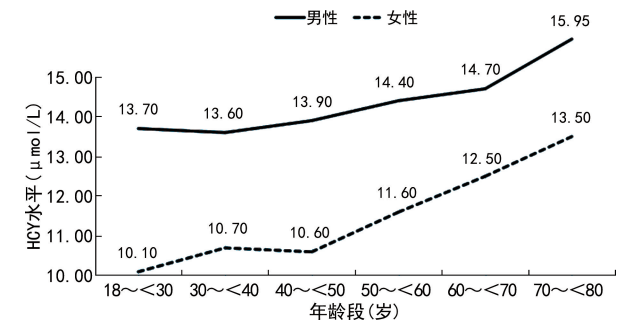


图 1 HCY 水平随年龄的变化

2.2 不同年龄段表观健康人群 HCY 参考区间比较 男性 70~<80 岁年龄段 HCY 参考区间与其余年龄段比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),其他各年龄段之间比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。女性 70~<80 岁年龄段与其余年龄段比较,差异有统计学意义(*P*<0.05);18~<30 岁、30~<40 岁、40~<50 岁年龄段 HCY 参考区间比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),但与 50~<60 岁、60~<70 岁 2 个年龄段比较,差异有统计学意义(*P*<0.05);50~<60 岁与 60~<70 岁年龄段 HCY 参考区间比较,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 遂宁地区表观健康人群 HCY 参考区间的建立 从表 2 可看出,应以不同性别和年龄人群来建立参考区间。因 HCY 数据呈正偏态分布,且低浓度结果临床意义未明确,故以 *P*₉₅ 作为单侧 95% 参考区

间,将无统计学意义的年龄段数据合并后,得到本地区表观健康人群 HCY 参考区间。见表 3。

表 2 不同年龄段 HCY 参考区间比较(μmol/L)				
年龄段(岁)	n	男	n	女
18~<30	105	≤19.74	99	≤14.60
30~<40	321	≤20.60	114	≤14.93
40~<50	479	≤20.10	128	≤14.80
50~<60	639	≤20.40	295	≤16.10*
60~<70	451	≤20.10	203	≤17.66*
70~<80	242	≤22.04*	127	≤19.76*

注:与同性别其他年龄段相比,**P*<0.05。

表 3 表观健康人群 HCY 水平及参考区间(μmol/L)				
性别	年龄段(岁)	n	水平[M(IQR)]	参考区间
女	18~<50	341	10.50(2.95)	≤14.78
	50~<60	295	11.60(3.00)	≤16.10
	60~<70	203	12.50(3.10)	≤17.66
	70~<80	127	13.50(3.90)	≤19.76
男	18~<70	1 995	14.20(4.10)	≤20.12
	70~<80	242	15.95(4.50)	≤22.04

2.4 参考区间的验证 2019 年 10—12 月表观健康男性 40 例,女性 80 例的检测结果在参考区间之外的数据均不超过 2 个,验证通过。

3 讨 论

血液中的 HCY 通过炎症因子等损伤内皮细胞、促进血管平滑肌细胞增殖、影响凝血系统及脂质代谢,从而增加动脉粥样硬化、心肌梗死、脑卒中、阿尔茨海默病等发生的风险。正常情况下,血液中的 HCY 在酶、维生素的参与下进行转硫基和转甲基,降解为半胱氨酸及部分蛋白质,故 HCY 水平的升高也是反映叶酸和维生素 B₁₂ 缺乏的敏感指标^[9]。中青年 H 型高血压患者,低 HCY 组(HCY<10 μmol/L)、中 HCY 组(HCY 10~20 μmol/L)与高 HCY 组(HCY>20 μmol/L)3 组患者白细胞介素-6、超敏 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子-α 等炎症因子水平随 HCY 水平的升高而明显增加^[10]。HCY 与心房颤动之间存在显著关联,HCY 的对数值每增加 1 个单位,风险增加至 1.27 倍(1.01~1.61)^[11]。

本研究对 3 203 例遂宁地区表观健康人群血浆 HCY 数据进行分析,建立的参考区间存在性别和年龄的差异,同一年龄段男性 HCY 水平高于女性,高年龄段 HCY 水平大多高于低年龄段,这与北京^[12]、辽宁大连^[13]、新疆克拉玛依^[14]、西藏拉萨^[15]及四川德阳^[6]等地区的研究结论基本一致。然而本研究建立的参考区间与上述地区有一定差异。与北京和克拉玛依地区相比,遂宁地区各年龄段人群的 HCY 参考区间上限值均低,而与拉萨和大连地区相比,参考区

间上限值较为接近。与德阳地区相比,遂宁男性各年龄段参考区间上限值更低,而女性各年龄段较接近。引起上述差异的可能原因:在检测试剂选择上,北京、大连、克拉玛依、拉萨 4 个地区均使用北京九强公司试剂检测血清 HCY,本研究中遂宁和文献^[6]中的德阳均使用四川迈克公司试剂检测血浆 HCY。北京九强和四川迈克公司两种试剂均采用 S-腺苷同型半胱氨酸水解循环酶法。四川迈克公司试剂说明书及《临床生物化学检验》中指出,检测标本的要求虽然血清和血浆均可,但血浆优于血清。在数据处理上,北京和大连地区以 *P*_{2.5}~*P*_{97.5} 作为各组人群的参考区间;本地区(遂宁)、德阳、克拉玛依和拉萨以 *P*₉₅ 为 HCY 的参考区间上限,不设检测下限,因数据均呈正偏态分布,故较前二者的参考区间更科学合理。另一方面可能与入选患者的纳入和排除标准不完全一致有关。

另有研究报道,引起 HCY 参考区间的差异还包括遗传背景、生活方式和饮食习惯等。近年来分析遗传因素对 HCY 水平的影响研究较多,其中亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 的基因多态性对 HCY 水平有着显著影响,且在部分人群中发现了新的位点,以及新的影响 HCY 水平的机制^[16-18]。我国居民的生活方式和饮食习惯区域差异较大,北方地区、新疆和西藏寒冷,新鲜蔬菜水果、杂粮根茎等食物较难获得,另外也需要高蛋白高脂肪的肉类补充热量。有研究表明,富含水果蔬菜、杂粮根茎、鱼类及鸡肉等膳食模式对维持血液中低水平 HCY 有着重要意义^[19]。我国 2014 年的一项 Meta 分析共纳入 36 项研究,包括 60 754 例受试者(57.3%为男性;年龄范围为 3~97 岁),HHCY 的总患病率约为 27.5%;从地理上看,发病率在北部地区较高,中部地区其次,南部地区较低,内陆地区高于沿海地区;患病率随年龄增长而增加,男性明显高于女性^[20]。

本研究建立了遂宁地区表观健康人群血浆 HCY 参考区间,并与国内其他地区进行了比较,一定程度上能够反映该参考区间的科学性和合理性,也为心脑血管疾病的评价提供数据支撑。不同地区和不同人群的 HCY 参考区间不完全一致,儿童、孕妇等特殊人群的参考区间也需进一步探讨,后期有必要进行更多的研究并进行验证,以期获得更为可靠的参考区间。

参考文献

[1] GERRITSENT T, VAUGHN J G, WAISMAN H A. The identification of homocystine in the urine[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1962, 9(1): 493-496.

[2] GIBSON J B, CARSON N A, NEILL D W. Pathological Findings in homocystinuria[J]. J Clin Pathol, 1964, 17(4): 427-437.

[3] ROTARU M, MARIANA I G, BALDOVIN I. A prospec-

tive study on hyperhomocysteinemia as an aggravating factor in chronic venous insufficiency[J]. *Exp Ther Med*, 2022,24(1):449-456.

[4] WANG B,MO X Y,WU Z,et al. Systematic review and Meta-analysis of the correlation between plasma homocysteine levels and coronary heart disease[J]. *J Thorac Dis*,2022,14(3):646-653.

[5] LIU C,LIU L,WANG Y,et al. Hyperhomocysteinemia Increases risk of metabolic syndrome and cardiovascular death in an elderly Chinese community population of a 7-year follow-up study[J]. *Front Cardiovasc Med*,2022,8: 811670.

[6] 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.

[7] 中华人民共和国卫生部. 临床实验室检验项目参考区间的制定: WS/T 402-2012[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.

[8] Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline-third edition: EP28-A3 [S]. Wayne,PA,USA:CLSI,2010.

[9] 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.

[10] 李丹,宋海涛,胡森安,等. 中青年 H 型高血压患者同型半胱氨酸水平与炎症因子和瘦素的相关性分析[J]. *检验医学与临床*,2021,18(10):1427-1430.

[11] KUBOTA Y,ALONSO A,HECKBERT S R,et al. Homocysteine and incident atrial fibrillation; the atherosclerosis risk in communities study and the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *Heart Lung Circ*, 2019, 28(4):615-622.

[12] 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.

[13] 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.

[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.

[15] 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.

[16] PATEL S,NANDA R,HUSSAIN N,et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms as genetic markers to predict homocysteinemia and clinical severity in sickle cell disease[J]. *Biomark Med*, 2021, 15(5): 337-345.

[17] KIM S,NHO K,RAMANAN V K,et al. Genetic influences on plasma homocysteine levels in African Americans and Yoruba Nigerians[J]. *J Alzheimers Dis*,2016,49(4):991-1003.

[18] LI J G,BARRERO C,MERALI S,et al. Genetic absence of ALOX5 protects from homocysteine-induced memory impairment, tau phosphorylation and synaptic pathology [J]. *Hum Mol Genet*,2017,26(10):1855-1862.

[19] TEIXEIRA J A,STELUTI J,GORGULHOB M,et al. Prudent dietary pattern influences homocysteine level more than folate,vitamin B₁₂, and docosahexaenoic acid: a structural equation model approach [J]. *Eur J Nutr*, 2019,59(1):81-91.

[20] YANG B,FAN S,ZHI X,et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in China: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrients*,2014,7(1):74-90.

(收稿日期:2022-09-15 修回日期:2022-12-12)

(上接第 887 页)

[12] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 阴道微生物评价的临床应用专家共识[J]. *中华妇产科杂志*,2016, 51(10):721-723.

[13] WORKOWSKI K A,BOLAN G A. Sexually transmitted diseases treatment guidelines,2015[J]. *MMWR Recomm Rep*,2015,64(RR-03):1-137.

[14] 郑大勇. 迪瑞 GMD-S600 全自动妇科分泌物分析系统的应用效果[J]. *医疗装备*,2021,34(5):45-46.

[15] CHEN X,LU Y,CHEN T,et al. The female vaginal microbiome in health and bacterial vaginosis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2021,11:631972.

[16] 唐吉斌,焦瑞宝,张岑. 阴道分泌物生化标志物联合检测的评价[J]. *中华医院感染学杂志*,2012,22(2):436-438.

[17] 罗园生,彭心华. 白带常规检验中阴道炎五联检的价值分析[J]. *中国当代医药*,2019,26(9):155-157.

[18] SANON A,TOURNAIRE-ARELLANO C,EL H S,et al. N-acetyl-beta-D-hexosaminidase from trichomonas vaginalis; substrate specificity and activity of inhibitors[J]. *Biomed Pharmacother*,2005,59(5):245-248.

[19] ROBERTON A M,WIGGINS R,HORNER P J,et al. A novel bacterial mucinase, glycosulfatase, is associated with bacterial vaginosis [J]. *J Clin Microbiol*, 2005, 43(11):5504-5508.

[20] 形态学自动化分析专业委员会. 尿液和粪便有形成分自动化分析专家共识[J]. *临床检验装备杂志*,2016,2(3): 29-30.

(收稿日期:2022-06-10 修回日期:2022-12-05)