

流行病学

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房亚哲¹ 郭楠² 聂庆东¹ 张秀梅¹

[摘要] 目的:建立北京地区中老年人同型半胱氨酸(HCY)的参考区间,并分析其与尿酸(UA)的相关性。方法:筛选在本院体检的2752例50岁以上表观健康中老年人,采用罗氏Cobas c702全自动生化分析仪检测其血清HCY和UA水平,分析不同性别年龄组的HCY水平差异及HCY与UA的相关性,建立适用于本地区中老年人人群的HCY参考区间。结果:本研究中2752例表观健康中老年人血清HCY数据呈偏态分布,浓度为11.41(4.62) $\mu\text{mol/L}$ 。中老年男性血清HCY水平明显高于女性($Z=20.51, P<0.05$)。血清HCY水平随年龄呈上升趋势:50~59岁组最低;男性11.75(4.00) $\mu\text{mol/L}$,女性9.36(4.05) $\mu\text{mol/L}$;80岁以上组最高;男性13.41(6.06) $\mu\text{mol/L}$,女性10.42(3.98) $\mu\text{mol/L}$,不同年龄组差异有显著性($P<0.05$)。血清UA和HCY呈正相关($r=0.312, P<0.05$)。血清HCY 95%参考区间按年龄组50~59岁、60~79岁、 ≥ 80 岁,男性分别为7.63~24.82 $\mu\text{mol/L}$ 、7.62~25.71 $\mu\text{mol/L}$ 、8.05~29.61 $\mu\text{mol/L}$;女性分别为5.90~16.14 $\mu\text{mol/L}$ 、6.19~18.16 $\mu\text{mol/L}$ 、6.04~24.23 $\mu\text{mol/L}$ 。结论:初步建立了本地区50岁以上中老年人血清HCY参考区间,并分析了血清HCY与血清UA的相关性,为中老年人群心脑血管等相关疾病风险预测、诊断治疗提供依据。

[关键词] 同型半胱氨酸;参考区间;尿酸;中老年

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.04.012

[中图分类号] R54 **[文献标志码]** A

Establish the reference range for homocysteine in middle-aged and elderly individuals in Beijing and analyze the association between homocysteine and uric acidFANG Yazhe¹ GUO Nan² NIE Qingdong¹ ZHANG Xiumei¹

(¹Department of Clinical Laboratory, Tsinghua University Hospital, Beijing, 100084, China;

²Department of Clinical Laboratory, Dongzhimen Hospital Beijing University of Chinese Medicine)

Corresponding author: ZHANG Xiumei, E-mail: 13641029055@163.com

Abstract Objective: To establish the reference range of homocysteine in middle-aged and elderly individuals in Beijing and to analyze the correlation between homocysteine and uric acid. **Methods:** The 2752 healthy middle-

¹清华大学医院检验科(北京,100084)

²北京中医药大学东直门医院检验科

通信作者:张秀梅,E-mail:13641029055@163.com

- [25] Hibi K, Kozuma K, Sonoda S, et al. A Randomized Study of Distal Filter Protection Versus Conventional Treatment During Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Attenuated Plaque Identified by Intravascular Ultrasound [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2018, 11(16):1545-1555.
- [26] 张希,王一涵,鲁思彤.替格瑞洛与氯吡格雷对老年冠心病患者HCY、hs-CRP、IL-6水平的影响[J].当代医学,2021,27(28):4-6.
- [27] Verdoia M, Rolla R, Negro F, et al. Homocysteine levels and platelet reactivity in coronary artery disease patients treated with ticagrelor [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2020, 30(2):292-299.
- [28] 白洁,杨帮国,韩谨阳.替罗非班对冠心病经皮冠状动脉介入术后患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2019,35(23):2967-2970.
- [29] 宋琼,毕丽丽,张金杰,等.阿托伐他汀对冠状动脉无复流作用机制的研究进展[J].医药导报,2021,40(5):641-644.
- [30] Polimeni A, De Rosa S, Sabatino J, et al. Impact of intracoronary adenosine administration during primary PCI: A meta-analysis [J]. Int J Cardiol, 2016, 203: 1032-1041.
- [31] The REFLO-STEMI (REperfusion Facilitated by Local adjunctive therapy in ST-Elevation Myocardial Infarction) trial: a randomised controlled trial comparing intracoronary administration of adenosine or sodium nitroprusside with control for attenuation of microvascular obstruction during primary percutaneous coronary intervention [M]. Southampton (UK): NIHR Journals Library, 2016.

(收稿日期:2021-11-23)

aged and elderly people over 50 years old were selected as reference individuals. Serum HCY and UA levels were measured. **Results:** The data of serum HCY level for 2752 middle-aged and elderly subjects were skewed distribution, and the level was $11.41(4.62)\mu\text{mol/L}$. Male participants had higher serum HCY levels than female participants ($Z=20.51, P<0.05$). There were significant differences in HCY levels in different age groups ($P<0.05$). Serum UA and serum HCY were positively correlated ($r=0.312, P<0.05$). The reference ranges of normal serum HCY levels for different age groups (50~59, 60~79, 80~) were $7.63\sim 24.82\mu\text{mol/L}$, $7.62\sim 25.71\mu\text{mol/L}$, and $8.05\sim 29.61\mu\text{mol/L}$, respectively (for males); $5.90\sim 16.14\mu\text{mol/L}$, $6.19\sim 18.16\mu\text{mol/L}$, and $6.04\sim 24.23\mu\text{mol/L}$, respectively (for females). **Conclusion:** This study established preliminary normal serum HCY reference ranges for healthy middle-aged and elderly (>50 years) in this region, which can provide evidence for risk prediction, diagnosis, and treatment of cardiovascular and cerebrovascular diseases in middle-aged and old people.

Key words homocysteine; reference range; uric acid; middle-aged and elderly

同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)是一种人体内的含硫氨基酸,是蛋氨酸和半胱氨酸代谢的重要中间产物,高 HCY 血症可致血管内皮损伤,与动脉粥样硬化发生发展相关,是心脑血管疾病重要的独立危险因素^[1]。尿酸(uric acid, UA)是体内核酸嘌呤碱基代谢产物,参与心脑血管疾病的发生发展^[2],与 HCY 均在心脑血管病变中发挥重要作用。研究表明血清 HCY 水平受生理、疾病、环境、遗传等多因素影响,不同地区、不同人群的 HCY 水平存在差异。目前国内各临床医院使用的 HCY 参考区间多是来源于试剂厂家说明书,暂无统一标准,文献关于 HCY 参考区间的研究不尽相同,关于中老年人群的 HCY 参考区间更是罕见报道。本研究旨在通过分析北京地区 50 岁以上表观健康中老年人群的 HCY 变化趋势,建立适合本地区中老年人群的 HCY 参考区间,同时分析 HCY 与血 UA 的相关性,以探讨二者在心脑血管疾病中的相互作用,更好地健康管理中老年人群,为临床心脑血管及相关疾病的风险预测、诊断及监测提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

按照 WS/T 404《临床常用生化检验项目参考区间》^[3]附录 A 中参考个体的选择要求进行筛选。研究对象来自 2020 年 2 月—2021 年 2 月在我院体检人群,通过体格检查、实验室检查、影像学检查等方式筛选出符合要求的 50 岁以上的中老年人 2752 例,其中男 1654 例,女 1098 例。以 10 岁为一个年龄段分组,分为 50~59 岁组、60~69 岁组、70~79 岁组、≥80 岁组。

1.2 样品的采集及处理

采用带有惰性分离胶的真空采血管抽取研究对象清晨空腹静脉血 4 mL,室温条件下 2 h 内分离(3500 r/min, 10 min)血清。排除肉眼可见的溶血、脂血、严重黄疸等不合格样本,分离血清 4 h 内完成检测。

1.3 仪器与试剂

采用罗氏 Cobas c702 全自动生化分析仪进行

检测。血清 HCY 采用北京九强公司生产的 HCY 检测试剂、校准品、质控品(均在有效期内),检测原理是基于小分子捕获技术的 S-腺苷同型半胱氨酸水解酶法。血清尿酸采用罗氏配套试剂、校准品和质控品,检测原理是酶比色法。该仪器每日规范进行高低水平的室内质控,参加了北京市临床实验室质量实时监控系統,保证结果的可靠性。

1.4 统计学处理

采用 Excel 2007 建立数据库,SPSS 20.0 统计学软件进行分析。正态分布数据以 $\bar{X}\pm S$ 表示,偏态分布数据以中位数(四分位间距)[$M(IQR)$]表示,两组比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组比较采用 Kruskal-Wallis Test 检验。以每组数据的第 2.5 个和第 97.5 个百分位数作为各组人群的参考区间上下限。所有统计学分析均采用双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中老年人血清 HCY 水平正态性检验

血清 HCY 数据呈偏态分布,偏度系数为 1.705,峰度系数为 4.220,见图 1。本研究纳入 2752 例表观健康中老年人,血清 HCY 浓度为 $11.41(4.62)\mu\text{mol/L}$,95%CI 为 $6.60\sim 21.35\mu\text{mol/L}$ 。

2.2 血清 HCY 浓度与性别、年龄的关系

分析血清 HCY 浓度在不同性别的中老年人群间的差异,结果见图 2。男性 HCY 水平高于女性 HCY 水平,差异有统计学意义 [$12.54(4.81)\mu\text{mol/L}$ vs $9.81(3.55)\mu\text{mol/L}, P<0.05$]。

不同年龄组的中老年人群血清 HCY 浓度存在显著性差异 ($P<0.05$)。HCY 浓度随年龄呈上升趋势,50~59 岁组 HCY 浓度最低,男性为 $11.75(4.00)\mu\text{mol/L}$,女性为 $9.36(4.05)\mu\text{mol/L}$; ≥80 岁组 HCY 浓度最高,男性为 $13.41(6.06)\mu\text{mol/L}$,女性为 $10.42(3.98)\mu\text{mol/L}$ 。相邻组两两比较发现,男性 60~69 岁组和 70~79 岁组、女性 60~69 岁组和 70~79 岁组之间差异无统计学意义,其余各组之间的差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

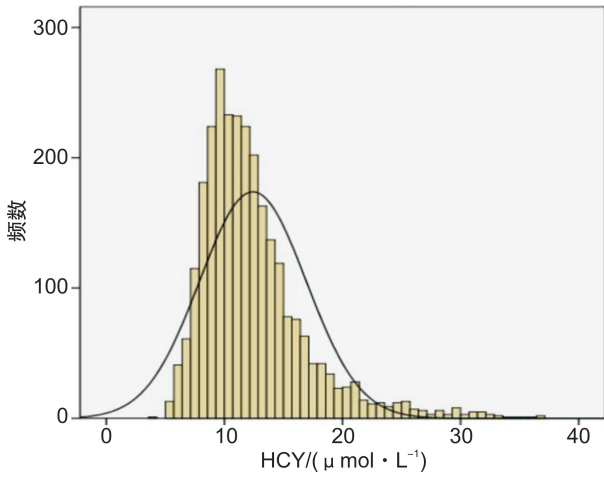


图1 中老年人血清 HCY 水平正态性检验
Figure 1 Normality test of HCY level in middle-aged and elderly people

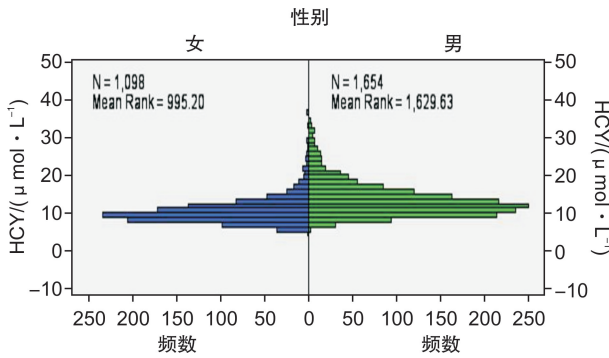


图2 不同性别的中老年人 HCY 水平比较
Figure 2 Comparison of HCY levels in middle-aged and elderly people of different genders

表1 不同年龄组中老年人血清 HCY 水平比较

Table 1 Comparison of serum HCY levels in middle-aged and elderly people of different age groups

组别	M(IQR), μmol/L			
	男性		女性	
	例数	HCY	例数	HCY
50~59岁	538	11.75(4.00)	162	9.36(4.05)
60~69岁	352	12.60(5.10) ¹⁾	284	9.77(3.24) ¹⁾
70~79岁	365	12.74(4.80) ¹⁾	397	9.84(3.32) ¹⁾
≥80岁	399	13.41(6.06) ¹⁾²⁾	255	10.42(3.98) ¹⁾²⁾
合计	1654	12.54(4.81)	1098	9.81(3.55)
Z		42.68		21.03
P		<0.001		<0.001

与50~59岁组比较,¹⁾ P<0.05;与70~79岁组比较,²⁾ P<0.05。

2.3 中老年人血清 HCY 参考区间的建立

根据以上分析结果,我们将血清 HCY 浓度无显著差异的年龄组合并,建立针对不同性别、不同年龄的中老年人群参考区间,见表2。

表2 中老年人血清 HCY 参考区间

Table 2 Reference ranges of serum HCY in middle-aged and elderly people

组别	性别	例数	M	IQR	参考区间 μmol/L
50~59岁	男	538	11.75	4.00	7.63~24.82
	女	162	9.36	4.05	5.90~16.14
60~79岁	男	717	12.66	4.99	7.62~25.71
	女	681	9.83	3.29	6.19~18.16
≥80岁	男	399	13.41	6.06	8.05~29.61
	女	255	10.42	3.98	6.04~24.23

2.4 表观健康中老年人 UA 水平和 HCY 的相关性分析

本地区表观健康中老年人血 UA 数据呈正态分布,浓度为(327±69) μmol/L。相关性分析显示,血尿酸水平和血清 HCY 水平呈正相关(r=0.312, P<0.05),见图3。

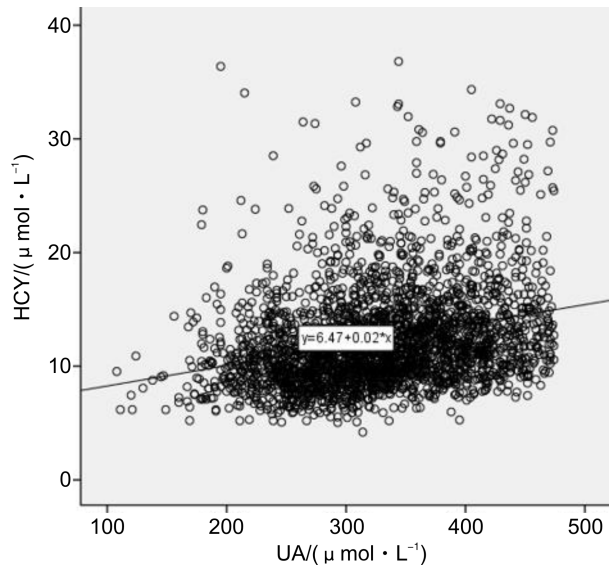


图3 中老年人血 UA 和血 HCY 相关性分析
Figure 3 Correlation analysis of UA and HCY in middle-aged and elderly people

3 讨论

随着人民生活水平的提高和社会老龄化进程,心脑血管疾病发生率逐年增加,已成为威胁中老年人生命健康的一大类疾病。HCY 是人体内的一种含硫氨基酸,正常情况下可以被分解,浓度维持在较低水平,但当其浓度升高时会增加冠心病、外周血管疾病及脑血管疾病的发病风险,是预测心血管疾病及其死亡率的危险因素^[4-5]。生物参考区间是临床上判断检测指标是否正常的重要因素,本研究对近一年来在我院体检的2752例表观健康中老年人血清 HCY 数据进行分析,探讨不同性别、年龄分组中 HCY 水平的差异,建立本地区中老年人群血清 HCY 的参考区间。

本研究显示,中老年人男性血清 HCY 水平明显高于女性,与其他学者研究一致^[6]。男性与女性间叶酸、维生素 B 水平有一定的差异,健康女性叶酸的中位浓度显著高于男性^[7],而叶酸和维生素 B 的浓度与 HCY 浓度呈负相关^[8]。雌激素能显著降低血清 HCY 水平,陈芳^[9]研究发现绝经后女性的血清雌激素水平与血清 HCY 浓度呈负相关。另外有文献发现吸烟者血清 HCY 水平显著高于非吸烟者,吸烟与 HCY 水平呈正相关^[10],这可能也是男性 HCY 水平显著高于女性的原因之一。

随着年龄增长,血清 HCY 浓度呈上升趋势,到 ≥ 80 岁组达到最高值,不同年龄组的中老年人群血清 HCY 浓度存在显著差异,与吴琴琴等^[11]研究一致。其原因可能是因为血清 HCY 是通过肾脏被清除,随着年龄增长,肾功能逐渐下降,会导致 HCY 增高;中老年人叶酸及维生素 B₁₂ 摄入量也可能因食物含量不足或肠道吸收功能不佳等原因下降,亦导致 HCY 浓度显著增加。

鉴于 HCY 和 UA 均与心脑血管疾病、慢性肾脏疾病^[12-14]等均具有较大相关性,本研究将表现健康中老年人群的血 UA 纳入研究,发现 HCY 与 UA 呈正相关。血 UA 和 HCY 主要经过肾脏排泄,HCY 会导致肾血管动脉粥样硬化,使肾脏对血 UA 的清除功能降低,从而使其浓度升高^[15]。高 UA 为促氧化剂,能激活前炎性因子并损伤血管功能,促进肾小球内血管内皮功能紊乱,导致肾功能不全,从而影响血 HCY 代谢,使血 HCY 水平升高。可见 UA 和 HCY 协同加速动脉粥样硬化的进程,影响心脑血管患者肾功能。因此通过调节血 UA 水平来间接控制 HCY,也是降低 HCY 水平的途径之一。

目前本实验室采用的 HCY 参考区间是由试剂说明书提供,没有进行性别分类,不符合本地区的实际情况,因此我们根据不同性别年龄建立了本地区中老年人群血清 HCY 参考区间。本研究人群限于 50 岁以上的中老年人,对 50 岁以下人群并不适用,我们将进一步分析建立健康成年人的血清 HCY 参考区间,完善参考区间体系,以便更早地应用于临床,为预警心脑血管疾病高风险人群提供有效依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 唐万富,程玉霞,吴文婷.同型半胱氨酸与心脑血管疾病转归的关系[J].中国医药导报,2017,14(8):68-70,75.
[2] Chang CC, Wu CH, Liu LK, et al. Association be-

tween serum uric acid and cardiovascular risk in non-hypertensive and nondiabetic individuals; The Taiwan I-Lan Longitudinal Aging Study[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):5234.
[3] 中华人民共和国卫生部.临床常用生化检验项目参考区间[S].北京:中国标准出版社,2012.
[4] Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, et al. Total homocysteine in plasma or serum; methods and clinical applications[J]. Clin Chem, 1993, 39(9):1764-1779.
[5] 匡建梅,徐全民.血液检验指标在无症状心肌缺血患者诊断中的价值[J].临床血液学杂志,2020,33(2):93-96.
[6] 黄海威,郭明辉,黄家星,等.1020名社区人群同型半胱氨酸水平的调查和相关分析[J].中华流行病学杂志,2006,27(8):721-724.
[7] Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid; a new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus; the redox shuttle[J]. Nutr Metab, 2004, 1(1):1-15.
[8] Ni J, Zhang L, Zhou T, et al. Association between the MTHFR C677T polymorphism, blood folate and vitamin B12 deficiency, and elevated serum total homocysteine in healthy individuals in Yunnan Province, China[J]. J Chin Med Assoc, 2017, 80(3):147-153.
[9] 陈芳.女性绝经后雌激素水平与血脂、血糖和血同型半胱氨酸的关系研究[J].中国实验诊断学,2016,20(5):758-760.
[10] Guo S, Pang H, Guo H, et al. Ethnic difference in the prevalence of high homocysteine levels among low-income rural Kazakh and Uyghur adults in far western China and its implications for preventive public health[J]. Int J Environ Res Public Health, 2015, 12(5):5373-5385.
[11] 吴琴琴,唐怀蓉,唐国华,等.成都地区人群血清同型半胱氨酸水平横断面调查研究[J].四川医学,2016,37(7):783-787.
[12] 李慧.C-反应蛋白、同型半胱氨酸、血尿酸及胆红素在冠心病患者中的临床意义[J].内蒙古中医药,2013,32(8):2-3.
[13] 梁艳,戴晖,漆荣堂,等.慢性肾脏病3期患者血尿酸及同型半胱氨酸水平与动脉硬化的相关性[J].临床心血管病杂志,2020,36(11):1004-1007.
[14] 张新研.外周血及尿液中相关指标在中老年早期糖尿病肾病中的研究[J].临床血液学杂志,2021,34(8):564-567.
[15] 王蓓,林玲,赵嫦.老年H型高血压患者血尿酸与血尿酸的相关性研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2016,18(1):16-18.

(收稿日期:2022-01-06)