

351-355.

- [4] 黄少伟, 苏俊芳, 周莹, 等. 三种骨组织脱钙方法的比较[J]. 解剖学研究, 2016, 38(1): 76-78.
- [5] 罗灿峤, 莫木琼, 钟觉民. 不同的脱钙液在骨组织制片中的比较应用[J]. 中国实用医药, 2011, 6(19): 27-28.
- [6] 黄勋福, 毛荣军, 房惠琼, 等. 骨组织甲酸脱钙浓度探讨[J]. 实用医技杂志, 2009, 16(3): 226.
- [7] 李玉莲, 徐晓艳. 临床病理检验中不同骨组织脱钙液效果的比较[J]. 山西医科大学学报, 2014, 45(10): 996-997.
- [8] 王珏, 朱礼国, 张健. 影响骨组织切片质量的原因分析[J]. 江西医学检验, 2007, 25(2): 175.
- [9] 万俊峰, 王影, 侯俊. 不同固定、脱钙方式对骨组织常规切片的影响[J]. 肿瘤预防与治疗, 2012, 25(3): 181-183.

- [10] 陈世梁, 卢志承, 董玉英. 介绍一种改良脱钙液在骨组织制片中的应用[J]. 临床与实验病理学杂志, 2009, 25(5): 557-558.
- [11] 张大贵, 林小芳, 张普, 等. 三种脱钙液对骨组织免疫组化染色的影响[J]. 中国现代医生, 2012, 50(24): 101-103.
- [12] 谢玲, 邹丽宜, 张志平, 等. 改良脱钙液制作脱钙骨石蜡切片与传统方法的比较[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(11): 2125-2128.
- [13] 白直成, 鲁萍, 顾栋桦, 等. 骨组织病理制片三种脱钙液比较[J]. 中国现代医生, 2011, 49(29): 75-76.

(收稿日期: 2017-08-17 修回日期: 2017-10-03)

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2018.05.031

大连地区表观健康人群同型半胱氨酸参考区间的建立*

刘 彤¹, 马建军², 杨建敏², 王 波¹, 薛邦禄¹

(1. 辽宁省大连市中心医院检验科 116033; 2. 大连医科大学检验学院, 辽宁大连 116044)

摘要:目的 分析大连地区不同性别、不同年龄表观健康人群同型半胱氨酸(HCY)的水平, 初步建立大连地区表观健康人群 HCY 参考区间。方法 使用循环酶比色法检测 2 449 例体检健康人群血清 HCY 水平, 根据性别、年龄分组(分为男女各 6 个年龄组: $\geq 20 \sim 29$ 岁、 $\geq 30 \sim 39$ 岁、 $\geq 40 \sim 49$ 岁、 $\geq 50 \sim 59$ 岁、 $\geq 60 \sim 69$ 岁、 ≥ 70 岁), 对结果进行统计学分析。结果 男女性 HCY 水平差异有统计学意义($P < 0.05$), 不同年龄组组间两两比较, 发现男女的 HCY 水平在年龄 $\geq 20 \sim 29$ 岁、 $\geq 30 \sim 39$ 岁、 $\geq 40 \sim 49$ 岁这 3 个年龄组差异均无统计学意义($P > 0.05$); 在年龄 $\geq 50 \sim 59$ 岁、 $\geq 60 \sim 69$ 岁、 ≥ 70 岁这 3 个年龄组差异也无统计学意义($P > 0.05$)。男性 HCY 参考区间: $\geq 20 \sim 49$ 岁为 $8.12 \sim 24.08 \mu\text{mol/L}$, ≥ 50 岁为 $8.73 \sim 21.53 \mu\text{mol/L}$; 女性 HCY 参考区间: $\geq 20 \sim 49$ 岁为 $5.84 \sim 17.77 \mu\text{mol/L}$, ≥ 50 岁为 $6.52 \sim 16.43 \mu\text{mol/L}$ 。结论 大连地区表观健康人群的 HCY 的参考区间与年龄、性别均有关系, 因此可以根据不同年龄、性别建立各自的参考区间, 对于临床有一定参考意义。

关键词: 同型半胱氨酸; 表观健康人群; 循环酶比色法; 参考区间**中图法分类号:** R446**文献标志码:** A**文章编号:** 1672-9455(2018)05-0672-03

同型半胱氨酸(HCY)是蛋氨酸和半胱氨酸的代谢产物, 是人体内的一种含硫氨基酸。如今已经证实 HCY 是一种血管损伤性氨基酸, 高 HCY 是心脏、外周脑血管疾病的独立危险因素^[1]。高 HCY 血症与糖尿病并发的肾病具有相关性, 动态监测血清 HCY 和尿微量清蛋白对糖尿病患者具有重要意义^[2]。血清 HCY 水平升高是脑卒中的一个独立危险因素, 如果 HCY 水平过高, 也会提高脑卒中的危险性^[3-4]。因此血清 HCY 对身体健康水平评估及临床疾病的诊治、预后有着重要意义。但目前为止, 国内外对 HCY 水平的流行病学方面的探讨研究比较多, 其参考区间的分析相对较少。且大多数医院在进行检测时选择以试剂说明书上的参考范围为标准, 忽略了对不同地域、年龄、民族等差异性的分析。本研究采用循环酶

比色法检测体检 2 449 例表观健康人群, 检测其血清 HCY 水平, 探讨性别和年龄对 HCY 水平的影响, 初步建立大连地区表观健康人群 HCY 参考区间。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取大连市中心医院体检中心 2015 年 12 月至 2016 年 12 月体检健康人群的血清标本 2 449 例, 其中男 1 314 例($\geq 20 \sim 29$ 岁 273 例、 $\geq 30 \sim 39$ 岁 260 例、 $\geq 40 \sim 49$ 岁 361 例、 $\geq 50 \sim 59$ 岁 286 例、 $\geq 60 \sim 69$ 岁 102 例、 ≥ 70 岁 32 例); 女 1 135 例($\geq 20 \sim 29$ 岁 267 例、 $\geq 30 \sim 39$ 岁 271 例、 $\geq 40 \sim 49$ 岁 238 例、 $\geq 50 \sim 59$ 岁 223 例、 $\geq 60 \sim 69$ 岁 108 例、 ≥ 70 岁 28 例)。

1.2 仪器与试剂 仪器为西门子 ADVIA 2400 全自动生化分析仪。试剂包括 HCY 体外诊断试剂盒、校

准品及质控品,均由北京九强生物技术股份有限公司提供。

1.3 方法

1.3.1 标本的选取 对体检人员进行问卷调查,调查人员通过查看体格检查和实验室检查的报告进行筛选,能够同时满足以下多种要求方为合格标本^[5]。纳入标准:(1)自觉健康;(2)无下列疾病,包括糖尿病、高尿酸血症、痛风、甲状腺功能亢进症、甲状腺功能减退、动脉粥样硬化、血管疾病、心脏病、肝硬化、胆石病、肺炎、肺结核、贫血、白血病、肌病、肥胖[体质量指数(BMI)≥28 kg/m²]和消瘦(BMI<18.5 kg/m²)等;(3)2 周内未服用药物,4 个月内未参加过献血、输血等活动,6 个月内未进行手术;(4)无酗酒(长期饮酒或 2 周内大量饮酒)、嗜烟(吸烟量>20 支/天)、营养不良、素食;(5)近期无剧烈运动或重体力劳动;(6)女性未处于妊娠或哺乳期。排除标准:(1)丙氨酸氨基转移酶>80 U/L;(2)天门冬氨酸氨基转移酶>80 U/L;(3)L-γ-谷氨酰基转移酶>80 U/L;(4)三酰甘油≥2.26 mmol/L;(5)总胆固醇≥6.22 mmol/L;(6)空腹血糖≥7.0 mmol/L;(7)尿素>8.5 mmol/L;(8)肌酐>130 μmol/L;(9)男性尿酸<500 μmol/L,女性尿酸<400 μmol/L;(10)男性血红蛋白<120 g/L,女性血红蛋白<110 g/L;(11)乙肝表面抗原阳性、丙型肝炎病毒抗体阳性、艾滋病抗体阳性。

1.3.2 标本的采集与处理 受检者空腹 12 h 后晨起抽取静脉血。使用真空采血管取静脉血 4 mL,室温下静置 30 min 后离心(3 500 r/min ×5 min),将血清分装于 1.0 mL 的 Eppendorf 管内,-80 ℃冰箱里冻存备用。

1.3.3 标本检测 HCY 检测按说明书进行参数设置,使用校准品获得校准曲线,每批次进行两水平室内质控检测,保证仪器处于在控状态。将冷冻的血清室温放置 1 h 溶解,反复混匀,上机检测,获得 HCY 检测结果。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 对数据进行处理。非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数间距[M(P₂₅,P₇₅)]表示。组间采用非参数 Kruskal-Wallis H 检验。HCY 参考区间的建立用 P_{2.5}和 P_{97.5}计算 95%的参考区间。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 剔除数据中异常值 用 SPSS22.0 软件对 2 449 个数值进行标准化处理,将得到的标准化 HCY 数值中绝对值大于 2 的异常值舍弃,经过处理剔除了 102 个异常值。最后,男性共 1 222 例(≥20~29 岁 247 例、≥30~39 岁 232 例、≥40~49 岁 338 例、≥50~59 岁 276 例、≥60~69 岁 101 例、≥70 岁 28 例);女性 1 125 例(≥20~29 岁 264 例、≥30~39 岁 270 例、≥40~49 岁 236 例、≥50~59 岁 220 例、≥60~

69 岁 108 例、≥70 岁 27 例)。

2.2 HCY 水平性别、年龄差异分析 结果显示,大连地区表观健康人群的 HCY 水平在男女之间差异有统计学意义,男性明显高于女性(P<0.05)。且不论男女性,血清 HCY 水平的均表现为年龄≥20~29 岁到年龄≥30~39 岁时降低,40 岁以后随着年龄的增大而逐渐升高。采用非参数 Kruskal-Wallis H 检验,对男、女性人群的 6 个年龄组分别进行两两比较,不同性别不同年龄段的检测结果差异也有统计学意义(P<0.05)。其中男性年龄≥30~39 岁与年龄≥60~69 岁、≥70 岁两个年龄段比较,差异有统计学意义(P=0.028、0.007);≥40~49 岁与年龄≥60~69 岁、≥70 岁两个年龄段比较,差异有统计学意义(P=0.015、0.005)。女性年龄≥20~29 岁与年龄≥50~59 岁、≥60~69 岁、≥70 岁这 3 个年龄段比较,差异有统计学意义(P=0.007、0.001、0.002);≥30~39 岁与年龄≥50~59 岁、≥60~69 岁、≥70 岁这 3 个年龄段比较,差异有统计学意义(P 值均小于 0.001);≥40~49 岁与年龄≥50~59 岁、≥60~69 岁、≥70 岁这 3 个年龄段比较,差异有统计学意义(P=0.004、0.001、0.002)。同时,经分析得到,男、女性的 HCY 水平在年龄≥20~29 岁、≥30~39 岁、≥40~49 岁这 3 个年龄段比较差异均无统计学意义(P>0.05),可以合并参考区间;年龄≥50~59 岁、≥60~69 岁、≥70 岁这 3 个年龄段比较,差异均无统计学意义(P>0.05),可以合并参考区间。见表 1。

表 1 不同年龄、性别血清 HCY 水平
[μmol/L,M(P₂₅,P₇₅)]

年龄	男性	女性
≥20~29 岁	12.01(10.47,14.25)	8.86(7.81,10.30)
≥30~39 岁	11.60(10.27,13.60)	8.38(7.45,9.82)
≥40~49 岁	11.56(10.18,13.40)	9.03(7.76,10.07)
≥50~59 岁	12.10(10.94,14.02)	9.59(8.39,10.85)
≥60~69 岁	12.57(11.29,14.18)	9.99(8.81,11.34)
≥70 岁	13.72(12.38,15.46)	10.78(8.93,12.09)

2.3 男、女各年龄段的参考区间 经分析得到,男性年龄≥20~49 岁、≥50 岁的 HCY 参考区间分别为 8.12~24.08、8.73~21.53 μmol/L;女性年龄≥20~49 岁、≥50 岁的 HCY 参考区间分别为 5.84~17.77、6.52~16.43 μmol/L。

3 讨 论

HCY 属于蛋氨酸循环中的中间产物,是一种含巯基的非必需氨基酸^[4]。HCY 本身并不参与到蛋白质的合成过程中,在正常的生理状态下,人体血浆中 HCY 的水平很低。但是,作为一种反应性血管损伤性氨基酸,任何导致其代谢所需酶或相关因子缺陷以及代谢物的异常均会对人体血浆中 HCY 的水平产生

影响。如果它在血液中标准数值高于 10 mol/L, 就会对血管产生危害。

研究表明, HCY 可通过抑制一氧化氮合成或者氧自由基产生, 是一种对血管内细胞有直接毒性作用的物质, 可见 HCY 是心脑血管疾病的危险因素, 它的异常参与心脑血管疾病的发生^[5]。HCY 水平检测对判断心脑血管疾病严重程度、预测心脑血管事件的危险有重要的价值, 临床还可以指导高危人群通过饮食和药物控制 HCY 的水平, 以控制、降低心脑血管疾病的发病风险^[6-7]。同时也有试验结果显示, 高 HCY 血症与糖尿病肾病的发病具有相关性^[8-9]。BOYSEN 等^[10]研究 105 例曾发生过脑梗死的患者, 结果显示脑梗死患者发病前的血浆 HCY 水平显著高于对照组。BOUSHEY 等^[11]表明 HCY 除与动脉粥样硬化相关之外, 还具有致病效应, 是导致动脉粥样硬化性血管病的一个独立危险因素。35% 的 2 型糖尿病患者伴有高 HCY 血症, 而在糖尿病肾病、视网膜以及心血管并发症的患者中更为显著^[12-13]。以上研究结果均表明, HCY 和其他相关指标联合作用与某些疾病有关, 例如脑出血、糖尿病肾病、老年痴呆症等, HCY 值的改变在这些疾病的发生、发展中有明显的变化, 因此可作为某些疾病的诊断与不良事件预测指标^[14]。通过文献已经得知, 各个地区人群的 HCY 值并不相同^[15-16]。分析相关原因, 可能不同的性别、民族、年龄的研究对象受到环境和遗传因素的影响, 血浆 HCY 水平也存在一定的差异。本研究采用循环酶比色法检测标本的 HCY 水平, 由相关参考文献得知循环酶法检测 HCY 的方法性能验证, 符合临床要求^[17]。

本研究结果显示, 2 347 例的血清 HCY 水平不符合正态分布($P < 0.05$), 男女 HCY 水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 各个年龄组组间比较显示, 男女性 HCY 水平在年龄 $\geq 20 \sim 29$ 岁、 $\geq 30 \sim 39$ 岁、 $\geq 40 \sim 49$ 岁这 3 个年龄段差异均无统计学意义($P > 0.05$); 在年龄 $\geq 50 \sim 59$ 岁、 $\geq 60 \sim 69$ 岁、 > 70 岁这 3 个年龄段差异也均无统计学意义($P > 0.05$), 因此男性 HCY 参考区间: $\geq 20 \sim 49$ 岁为 8.12 ~ 24.08 $\mu\text{mol/L}$, ≥ 50 岁为 8.73 ~ 21.53 $\mu\text{mol/L}$; 女性 HCY 参考区间: $20 \sim 49$ 岁为 5.84 ~ 17.77 $\mu\text{mol/L}$, ≥ 50 岁为 6.52 ~ 16.43 $\mu\text{mol/L}$ 。

HCY 水平与检测的试剂、仪器均有关系, 本研究数据仅供参考, 希望以上结果能够对大连地区人群的体检报告、疾病的诊断及鉴别有一定的临床意义。

参考文献

[1] SOUISSI M, FEKI M, MOURALI S, et al. Homocysteinaemia and coronary artery disease: a case-control study in a Tunisian population[J]. Arch Mal Coeur Vaiss, 2006, 99(9): 781-785.

[2] 张彦, 杨永长, 范小明. 血清同型半胱氨酸测定在糖尿病

肾病中的临床意义[J]. 实验与检验医学, 2011, 29(1): 53-54.

[3] 顾炳权, 王多宁. 血浆同型半胱氨酸水平及临床诊断意义[J]. 中国血液流变学杂志, 2004, 14(4): 630-634, 638.

[4] 程德君, 朱星成. β_2 -MG、CysC、Hcy 在肾病疾病中的临床应用[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 5(40): 980-981.

[5] 张芸. 北京地区社区人群同型半胱氨酸水平与心血管事件的相关性研究[D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2015.

[6] 李保华, 陶云海, 王克义, 等. 脑梗死患者血浆同型半胱氨酸检测的临床意义[J]. 浙江临床医学, 2006, 8(1): 17-18.

[7] 徐建五, 申俊俊, 朱留洋, 等. 同型半胱氨酸检测对心脑血管疾病的应用[J]. 中华临床应用杂志, 2016, 4(10): 235-235.

[8] 王锦霞, 杨西爱. 血清同型半胱氨酸检测在心血管疾病中的应用[J]. 河北医学, 2014, 20(1): 123-125.

[9] CHICO A, PEREZ A, CORDOBA A, et al. Plasma homocysteine in related to albumin excretion rate in patients with diabetes mellitus a new Link between diabetic nephropathy and cardiovascular disease[J]. Diabetologia, 1998, 41(6): 684-693.

[10] BOYSEN G, BRANDER T, CHRISTENSEN H, et al. Homocysteine and risk of recurrent stroke[J]. Stroke, 2003, 34(5): 1258-1261.

[11] BOUSHEY CJ, BERESFORD SA, OMENN GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes[J]. JAMA, 1995, 274(13): 1049-1057.

[12] BECKER A, HENRY R M, KOSTENSE P J, et al. Plasma homocysteine and Sadenosylmethionine in erythrocytes as determinants of carotid intima-media thickness different effects in diabetic and non-diabetic individuals. The Hoorn Study[J]. Atherosclerosis, 2003, 169(2): 323-330.

[13] 迟锦瑜, 任彩丽, 王红宁, 等. 精神分裂症血浆硫化氢、同型半胱氨酸、叶酸及维生素 B6 水平研究[J]. 临床精神医学杂志, 2016, 6(3): 65-65.

[14] 杨双全. 同型半胱氨酸(HCY)检测方法及其临床意义[J]. 首都食品与医药, 2015, 22(20): 110-111.

[15] DE BREE A, VERSCHUREN W M, BLOM H J, et al. Association between B vitamin intake and plasma homocysteine concentration in the general Dutch population aged 20-65 y[J]. Am J Clin Nutr, 2001, 73(6): 1027-1033.

[16] REFSUM H, NURK E, SMITH A D, et al. The Hordaland homocysteine study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease[J]. J Nutr, 2006, 136(Suppl 6): 1731S-1740S.

[17] 尚红, 王毓三, 申子瑜, 等. 全国临床检验操作规程(第 4 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.