

• 调查报告 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.28.028

# 广东珠海地区健康体检者血浆总同型半胱氨酸水平的分布特点

王俊峰<sup>1</sup>, 马孝天<sup>1</sup>, 刘桂枝<sup>2</sup>, 谢桃<sup>2</sup>, 谢瑶玲<sup>2</sup>

(中山大学附属第五医院:1. 神经内科;2. 预防保健科, 广东珠海 519000)

**[摘要]** **目的** 观察广东珠海地区体检人群血浆总同型半胱氨酸(tHcy)水平及其分布特点,分析与血浆 tHcy 相关的因素。**方法** 选取 2013 年 1~12 月在广东省珠海市中山大学附属第五医院检测血浆 tHcy 及相关生化指标的健康体检者 1 136 例,对血浆 tHcy 水平分布特点及与血浆 tHcy 相关的因素进行统计学分析。**结果** 广东珠海地区人群中血浆 tHcy 几何均数男性(16.11 μmol/L)高于女性(12.92 μmol/L,  $P < 0.01$ );如以血浆 tHcy  $> 10.00$  μmol/L 则诊断为高同型半胱氨酸血症(HHcy),则男性的检出率为 97.81%,高于女性的 86.67%。血浆 tHcy 水平随年龄的增长有升高趋势。多重线性回归分析显示性别、年龄和血浆肌酐影响血浆 Hcy 的水平。**结论** 广东珠海地区体检人群血浆 tHcy 水平及 HHcy 的检出率较高,且随年龄的增长有升高的趋势。性别、年龄和血浆肌酐可以影响血浆 tHcy 水平。

**[关键词]** 总同型半胱氨酸;高同型半胱氨酸血症;流行病学方法

**[中图分类号]** R589

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2016)28-3972-03

## The characteristic of total plasma total homocysteine level distribution in population of Zhuhai area

Wang Junfeng<sup>1</sup>, Ma Xiaotian<sup>1</sup>, Liu Guizhi<sup>2</sup>, Xie Tao<sup>2</sup>, Xie Yaoling<sup>2</sup>

(1. Department of Neurology; 2. Department of Prevent Health Care, the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhuhai, Guangdong 519000, China)

**[Abstract]** **Objective** To describe plasma total homocysteine(tHcy)levels, distribution and its associated factors in population of Zhuhai area. **Methods** A total of 1 136 population in Zhuhai area for health examination in the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from January to December in 2013 were selected. The plasma tHcy of the population were compared and correlations with other risk factors were analyzed. **Results** The geometric mean of plasma tHcy was higher in males than that in females(16.11 μmol/L vs. 12.92 μmol/L,  $P < 0.01$ ); the prevalence rate of hyperhomocysteinemia (tHcy  $> 10.00$  μmol/L) was 97.81% in males, higher than 86.67% in females, and the plasma tHcy level tended to increase with the growth of the age. The multiple linear regression analysis showed that gender, age and plasma creatinine affected the plasma tHcy level. **Conclusion** The population in Zhuhai area has high plasma tHcy level and prevalence rate of homocysteinemia. The gender, age and plasma creatinine are influential factors of plasma tHcy level.

**[Key words]** total homocysteine; hyperhomocysteinemia; epidemiology methods

大量的临床试验及流行病学研究已经证实血浆总同型半胱氨酸(total homocysteine, tHcy)升高是心脑血管疾病的一个独立危险因素<sup>[1-2]</sup>; 还有其他研究表明血浆 Hcy 与帕金森病、血管性痴呆、肿瘤、突发性耳聋、妊娠高血压综合征及神经精神异常等多种疾病相关<sup>[3-4]</sup>。国内研究发现,一些地区人群血浆 tHcy 水平及高 Hcy 血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)的患病率明显高于西方发达国家,且存在性别和年龄的差异<sup>[5]</sup>,可能是导致国人心脑血管疾病高发的重要因素,已引起临床流行病学家、医生和政府防治疾病部门的重视并已有的放矢地进行干预。本文对位于广东省珠海市的中山大学附属第五医院健康体检者的血浆 tHcy 水平、分布情况进行统计,并进一步分析影响血浆 tHcy 的因素,为当地 HHcy 患者的防治提供较为科学的依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取于 2013 年 1~12 月在中山大学附属第五医院检测血浆 tHcy 的健康体检者,结合常规体检项目、病史、其他实验室检查及必要的辅助检查排除患有高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症、肝脏疾病及肾脏疾病的体检者。符合纳入标准的健康体检者共 1 136 例,平均年龄(49.1 ± 11.7)岁。其中,男性体检者 686 例,平均年龄(48.9 ± 11.6)岁;女性 450 例,平均年龄(49.6 ± 11.8)岁。

**1.2 血浆 Hcy 检测** 用含有 EDTA 的试管抽取空腹静脉血

液 2 mL,在 2 h 内完成血浆的离心分离(3 000 r/min, 5 min),分离后血浆采用荧光偏振免疫分析检测法及配套的 Hcy 测定试剂盒检测血浆 tHcy 水平(AxSYM cyclosporine 及试剂,美国雅培公司)。

**1.3 其他生化检测指标** 同时收集体检者空腹血液标本,采用 Hitachi 7600 型全自动生化分析仪进行肾功能(含肌酐、尿素氮、尿酸),血脂四项[含三酰甘油(TG)、血浆总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)],空腹血糖等生化指标的检测。

**1.4 其他体检项目** 包括常规心电图,肝、胆、脾、双肾彩超等。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS13.0 软件进行分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用独立样本  $t$  检验,不同年龄段间的资料的比较,采用单因素方差分析;定性资料的比较,采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 成年健康体检者血浆 tHcy 水平及分布** 1 136 例健康体检者血浆 tHcy 水平范围为 5.39~34.24 μmol/L,为正偏态分布,经对数转换后呈正态分布;其血浆 tHcy 几何均数为 14.76 μmol/L,其中,男性血浆 tHcy 几何均数为 16.11 μmol/L,女性血浆 tHcy 几何均数为 12.92 μmol/L,男女患者血浆 tHcy 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 广东珠海地区成年健康者血浆 tHcy 水平(μmol/L)

性别	n	G	$\bar{x}$	s	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
男	686	16.11 <sup>a</sup>	16.56	3.97	10.74	12.07	14.05	15.89	18.74	21.47	24.20
女	450	12.92 <sup>a</sup>	13.34	3.52	8.68	9.51	10.89	12.83	15.34	17.58	19.06
总计	1 136	14.76	15.29	4.11	9.54	10.52	12.34	15.03	17.49	20.19	23.07

<sup>a</sup>: 男女体检者 lg tHcy 水平的比较,  $t = -14.87, P = 0.000$ 。

**2.2 男、女性健康体检者血浆 tHcy 水平及分布** 1 136 例健康体检者, 按年龄 18~29、30~39、40~49、50~59、60~69 和 ≥70 岁分成 6 组。分别对男、女两组分析, 提示男、女两组血浆 tHcy 水平随着年龄的增加均呈现升高趋势, 见图 1。

**2.3 男、女性成年健康体检者血浆 tHcy 的分布** 若按血浆 tHcy ≥ 10.00 μmol/L 为 HHcy, 则健康体检者中血浆 HHcy 总检出率为 93.40%, 其中, 男性为 97.81%, 女性为 86.67%, 男性明显高于女性 ( $\chi^2 = 54.756, P < 0.01$ ); 若按血浆 tHcy ≥ 15.00 μmol/L 为 HHcy, 则健康体检者中血浆 HHcy 总检出率为 50.61%, 其中, 男性为 65.61%, 女性为 27.78%, 男性明显高于女性 ( $\chi^2 = 155.498, P < 0.01$ ), 见表 2。

**2.4 男、女性健康体检者血浆 tHcy 水平行多重线性回归分析** 调整心血管危险因素(年龄, 性别, 血压、肌酐、肝功能、血糖、血脂)之后, 对血浆 lg tHcy 进行多重线性逐步回归分析, 血浆 tHcy 的影响因素包括性别、年龄、血浆肌酐、血浆天门冬

氨酸氨基转移酶、舒张压。男性健康体检者血浆 tHcy 的影响因素包括丙氨酸氨基转移酶、年龄、血浆肌酐。女性健康体检者血浆 tHcy 的影响因素包括年龄、血浆肌酐, 见表 3。

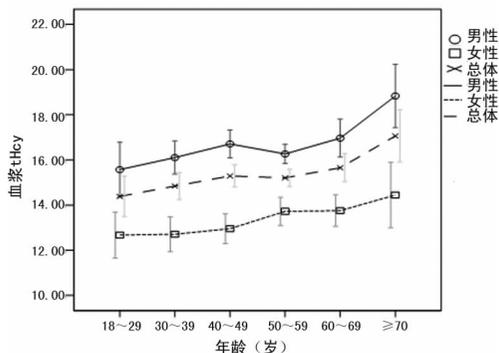


图 1 男、女性成年健康体检者各年龄段血浆 tHcy 水平

表 2 男、女性成年健康体检者不同血浆 tHcy 水平的分布表[n(%)]

性别	n	0 ~ <10 μmol/L	10.00 ~ <15 μmol/L	15.00 ~ <20 μmol/L	20.00 ~ <25 μmol/L	25.00 ~ <30 μmol/L	>30.00 μmol/L
男	686	15(2.19)	221(32.22)	337(49.13)	88(12.83)	20(2.92)	5(0.73)
女	450	60(13.33)	265(58.89)	109(24.22)	11(2.44)	4(0.89)	1(0.22)
合计	1 136	75(6.60)	486(42.78)	446(39.26)	99(8.71)	24(2.11)	6(0.53)

表 3 男、女性健康体检者血浆 tHcy 水平的多重线性回归分析

因变量	自变量	B	SE	标准系数	t	P
总体检者血浆 tHcy <sup>a</sup>	(常量)	0.969	0.034	—	28.455	0.000
	性别	0.073	0.009	0.311	7.827	0.000
	年龄(岁)	0.001	0.000	0.119	4.478	0.000
	血浆肌酐(μmol/L)	0.001	0.000	0.133	3.381	0.001
	天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	-0.001	0.000	-0.085	-3.157	0.002
	舒张血压(mm Hg)	0.001	0.000	0.058	2.133	0.033
男性血浆 tHcy <sup>b</sup>	(常量)	1.114	0.035	—	31.593	0.000
	丙氨酸氨基转移酶(U/L)	-0.001	0.000	-0.117	-3.107	0.002
	年龄(岁)	0.001	0.000	0.099	2.625	0.009
女性血浆 tHcy <sup>c</sup>	(常量)	0.953	0.040	—	23.755	0.000
	年龄(岁)	0.001	0.000	0.162	3.498	0.001
	血浆肌酐(μmol/L)	0.001	0.001	0.113	2.443	0.015

<sup>a</sup>: 为总体检者  $F = 56.677, P < 0.05, R^2 = 0.201, Rad = 0.197$ ; <sup>b</sup>: 为男性体检者  $F = 8.095, P < 0.05, R^2 = 0.034, Rad = 0.030$ ; <sup>c</sup>: 为女性体检者  $F = 9.526, P < 0.05, R^2 = 0.041, Rad = 0.037$ 。—: 此项无数据。

3 讨 论

Hcy 是机体内甲硫氨酸代谢过程中的一种中间产物, 即以甲基四氢叶酸作为底物, 维生素 B<sub>12</sub> 为辅酶, 由甲硫氨酸合成酶催化生成甲硫氨酸, 其中甲基四氢叶酸的生成需要维生素 B<sub>12</sub> 依赖的亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)催化。Hcy 除参与甲硫氨酸循环外, 还经由维生素 B<sub>6</sub> 依赖的胱硫醚 β 合酶催化的转硫途径转变为半胱氨酸, 也可以被甜菜碱-Hcy 甲基转移酶再甲基化成为甲硫氨酸。任何原因的代谢酶缺陷, 如维生素 B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub> 和叶酸缺乏和相关代谢酶的基因突变等, 均可造成 Hcy 在体内蓄积, 造成 HHcy

和类似动脉粥样硬化的病变。其中, MTHFR C677T 是目前证据最多的与 Hcy 水平相关的基因多态性位点, TT 基因型患者血浆 Hcy 水平较 CC 型明显升高达 25%<sup>[6]</sup>。

健康成人血浆 Hcy 约 70%~80% 与血浆蛋白(主要是清蛋白)结合; 约 1% 以游离硫醇的形式存在于循环血液中; 约 20%~30% 自身结合成 Hcy 二聚体, 或与其他硫醇如半胱氨酸结合形成 Hcy 半胱氨酸的混合二硫化物。通常测定的是血浆中所有形式 Hcy 总和, 即 tHcy<sup>[7]</sup>。目前检测 Hcy 的方法包括: 高效液相色谱法(HPLC)、荧光偏振免疫检测法(FPIA)、酶免疫测定法和循环酶法等, 其中 FPIA 法和循环酶法能够应

用于自动生化、免疫分析仪,拥有较好的精密度,且 2 种方法检测结果间的相关性良好,已广泛应用于临床实验室<sup>[8]</sup>。

由于遗传、生活习惯、环境等的差异,中国南北地区人群血浆 tHcy 水平有很大的差异<sup>[5,9]</sup>。本观察发现,广东珠海地区成年健康体检人群血浆 tHcy 水平呈正偏态分布,男性成年健康体检人群血浆 tHcy 几何均数为 16.11  $\mu\text{mol/L}$ ,95%CI 为 10.74~24.20  $\mu\text{mol/L}$ ;女性健康体检者血浆 tHcy 几何均数为 12.92  $\mu\text{mol/L}$ ,95%CI 为 8.68~19.06  $\mu\text{mol/L}$ 。不论男性或女性,血浆 tHcy 水平均随年龄的增长有升高趋势。血浆 tHcy 的多重线性回归分析显示,血浆 tHcy 水平易受性别、年龄、血浆肌酐水平的影响,这与其他研究结果一致<sup>[10]</sup>。可见血浆 tHcy 水平存在性别、年龄差异,单纯以性别建立的参考范围不可取,不同人群需要有不同的控制标准,特别是合并有其他危险因素人群的血浆 tHcy 控制<sup>[10]</sup>。

与 Hao 等<sup>[9]</sup>研究对比发现,本地地区的血浆 tHcy 水平与北方地区较接近,而比南方地区血浆 tHcy 水平偏高,可能由于该批健康体检者多为外来人口,年龄稍偏大,饮食结构等因素的影响。若按血浆 tHcy $\geq 10.00 \mu\text{mol/L}$  作为 HHcy,广东珠海地区男性健康体检者 HHcy 检出率(97.81%)明显高于女性体检者(86.67%);如按血浆 tHcy $\geq 15.00 \mu\text{mol/L}$  作为 HHcy,则该地区男性健康体检者 HHcy 检出率(65.60%)也明显高于女性体检者(27.78%)。本研究 HHcy 检出率较其他研究偏高,可能的原因是其他研究多以血浆 tHcy $\geq 16.00 \mu\text{mol/L}$  作为 HHcy<sup>[11]</sup>。

已经证实血浆 Hcy 升高是心脑血管疾病的独立危险因素<sup>[1-2]</sup>。国内外大量研究证明,补充叶酸以降低血浆 tHcy 水平能够显著降低脑卒中发生风险<sup>[12]</sup>。国外 1 项 Meta 研究<sup>[13]</sup>表明,血浆 tHcy 每升高 5  $\mu\text{mol/L}$ ,脑卒中风险增加 59%,缺血性心脏病风险升高约 32%;而血浆 tHcy 降低 3  $\mu\text{mol/L}$  可降低脑卒中风险约 24%,降低缺血性心脏病风险约 16%。Sun 等<sup>[14]</sup>的研究,纳入了 2 009 例无脑卒中、冠心病及癌症的人群,评估血浆 tHcy 水平对心脑血管事件预测价值,中位随访 12 年,结果显示血浆 tHcy $>9.47 \mu\text{mol/L}$  即增加 2.3 倍心血管事件风险。如提高血浆 tHcy 的干预值将使大量潜在脑卒中高发人群得不到及时关注和干预,增加脑卒中发生风险。目前国内指南或专家建议血浆 tHcy $>10.00 \mu\text{mol/L}$  称为 HHcy,应当积极干预,尤其合并高血压和糖尿病的患者<sup>[10,15]</sup>。

本文结果在一定程度上反映了珠海地区健康体检人群的血浆 tHcy 水平偏高,提示在珠海“健康人群”中提倡清淡饮食的同时,还应积极适当补充叶酸、维生素 B<sub>6</sub>、甲钴胺等能够降低血浆 tHcy 水平的药物,力争使血浆 tHcy 水平保持在 10.00  $\mu\text{mol/L}$  以下,以减少诱发动脉粥样硬化甚至心脑血管病的概率。但由于本观察为非随机抽样的流行病学调查,且未能观察体检者抽烟、饮食及 MTHFR 基因型等易影响血浆 tHcy 水平的因素,尚需进行规范的大样本流行病学调查及 MTHFR 基因型分析,以取得更科学的结果。

综上所述,广东珠海地区健康体检人群血浆 tHcy 水平普遍较高,且明显存在性别、年龄的差异且易受血浆肌酐水平的影响。应对其采取适当的措施以降低血浆 tHcy 水平,预防动脉粥样硬化及相关疾病的发生。

## 参考文献

[1] Perry IJ, Refsum H, Morris RW, et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of

stroke in middle-aged British men[J]. *Lancet*, 1995, 346(8987):1395-1398.

- [2] Majors A, Ehrhart LA, Pezacka EH. Homocysteine as a risk factor for vascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17(10):2074.
- [3] 宋万智,吐汉·艾买提,杨新玲. 血同型半胱氨酸水平与帕金森病关系的 Meta 分析[J]. *新疆医科大学学报*, 2013(3):287-291.
- [4] 冯磊光,邵春青,祁萍萍,等. 同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B<sub>12</sub> 与精神分裂症的关系[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2009, 35(1):40-41.
- [5] 杨梅玉,廖联明. 福州地区同型半胱氨酸在健康人群中的分布特点[J]. *检验医学与临床*, 2011, 8(14):1696-1697.
- [6] Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease; a common mutation in methyl-entetrahydrofolate reductase [J]. *Nat Genet*, 1995, 10(1):111-113.
- [7] 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.
- [8] 孙爱华,陆怡德,马蔚芸. 血浆总同型半胱氨酸检测系统的方法学评价和量值溯源[J]. *诊断学理论与实践*, 2014, 13(3):280-283.
- [9] Hao L, Ma J, Zhu J, et al. High prevalence of hyperhomocysteinemia in Chinese adults is associated with low folate, vitamin B<sub>12</sub>, and vitamin B<sub>6</sub> status [J]. *J Nutr*, 2007, 137(2):407.
- [10] 徐希奇,张伟丽,孙凯,等. 青岛港中老年人人群血浆同型半胱氨酸分布特点及危险因素分析[J]. *中国临床康复*, 2006(24):7-9.
- [11] Wang Y, Li X, Qin X, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia and its major determinants in rural Chinese hypertensive patients aged 45-75 years [J]. *Br J Nutr*, 2013, 109(7):1284-1293.
- [12] 郑美丽,王清涛,惠汝太,等. 血浆同型半胱氨酸的 CutOff 值及其临床意义探讨[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2013(11):20-24.
- [13] Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease; evidence on causality from a meta-analysis [J]. *BMJ*, 2002, 325(7374):1202.
- [14] Sun Y, Chien KL, Hsu HC, et al. Use of serum homocysteine to predict stroke, coronary heart disease and death in ethnic Chinese. 12-year prospective cohort study [J]. *Circ J*, 2009, 73(8):1423-1430.
- [15] Sacco RL, Harbaugh R, Johnston SC, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack; a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke; co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline [J]. *Stroke*, 2006, 37(2):577-617.