

广西防城港地区汉族健康成年男性血清叶酸和维生素 B₁₂ 正常参考值的建立

邓 燕, 秦 雪, 黄 珊, 廖湘成, 伍惠玲, 张海英, 李 山

基金项目: 广西自然科学基金资助项目(编号:2010GXNSFA013174); 广西 2010 年研究生教育创新计划资助项目(编号:2010105981002M198)

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学第一临床学院(邓 燕, 黄 珊, 廖湘成, 伍惠玲), 广西医科大学第一附属医院临床医学实验部(秦 雪, 李 山), 广西医科大学科研部(张海英)

作者简介: 邓 燕(1984-), 女, 在读硕士研究生, 技师, 研究方向: 细胞免疫学。E-mail: dengyanhelen@163.com

通讯作者: 李 山(1962-), 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 细胞免疫学。E-mail: lis8858@163.com

[摘要] 目的 建立广西防城港地区汉族健康成年男性血清叶酸和维生素 B₁₂ 的正常参考值范围。方法 通过电化学发光法测定 2 021 例 20~69 岁的健康成年男性血清叶酸和维生素 B₁₂ 水平。结果 广西防城港地区汉族健康成年男性的血清叶酸各年龄段正常参考值范围分别为 20~29 岁 8.56(4.97~14.71) ng/ml, 30~39 岁 9.25(5.24~15.42) ng/ml, 40~49 岁 9.66(5.35~16.38) ng/ml, 50~59 岁 9.31(5.49~16.60) ng/ml, 60~69 岁 9.44(4.58~14.86) ng/ml。广西防城港地区汉族健康成年男性的血清维生素 B₁₂ 各年龄段正常参考值范围分别为 20~29 岁 639.80(295.68~1 196.75) pg/ml, 30~39 岁 665.10(325.70~1 201.00) pg/ml, 40~49 岁 690.70(250.55~1 214.50) pg/ml, 50~59 岁 710.30(331.34~1 343.70) pg/ml, 60~69 岁 699.85(180.42~1 446.88) pg/ml。结论 各地区各实验室应建立各自的健康人群的正常参考值范围, 尤其是那些具有特殊饮食和生活习惯的地区。

[关键词] 叶酸; B₁₂; 正常参考值

[中图分类号] Q 592.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2011)05-0413-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.05.08

Reference values for serum levels of B₁₂ and folate in Han ethnic males from the Fangchenggang area

DENG Yan, QIN Xue, HUANG Shan, et al. Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To establish the normal reference values of serum folic acid and vitamin B₁₂ among the male Han people of the Fangchenggang area of Guangxi. **Methods** Roche Cobas E601 electrochemical immunoassay was used to measure the serum folate and vitamin B₁₂ levels among the 2 021 male Han people aged 20~69. **Results** Normal reference values of serum folic acid among the male Han people of the Fangchenggang area of Guangxi were: 8.56(4.97~14.71) ng/ml in 20~29 years, 9.25(5.24~15.42) ng/ml in 30~39 years, 9.66(5.35~16.38) ng/ml in 40~49 years, 9.31(5.49~16.60) ng/ml in 50~59 years, 9.44(4.58~14.86) ng/ml in 60~69 years. Normal reference values of vitamin B₁₂ among the male Han people of the Fangchenggang area of Guangxi were: 639.80(295.68~1 196.75) pg/ml in 20~29 years, 665.10(325.70~1 201.00) pg/ml in 30~39 years, 690.70(250.55~1 214.50) pg/ml in 40~49 years, 710.30(331.34~1 343.70) pg/ml in 50~59 years, 699.85(180.42~1 446.88) pg/ml in 60~69 years. **Conclusion** It is suggested that every region should establish respective normal reference values of healthy person, especially the region which have different diet and lifestyle habits.

[Key words] Folate; Vitamin B₁₂; Reference values

叶酸是一种分布广泛的水溶性的 B 族维生素, 是机体细胞生长和繁殖所必需的营养物质。其参与有关嘌呤和嘧啶核苷酸、DNA 合成以及氨基酸的互变过程, 帮助蛋白质的代谢, 并与维生素 B₁₂ 共同促

进红细胞的生成和成熟, 是制造红细胞不可缺少的物质^[1]。维生素 B₁₂, 也称为钴胺素, 是一种水溶性维生素, 在促进红细胞的发育和成熟, 使机体造血机能处于正常状态, 预防恶性贫血和防止大脑神经受

到破坏中发挥着重要的作用^[2]。正是由于叶酸和 B₁₂ 对人体的重要性,所以国内外已有大量文献^[3,4]报道了叶酸和 B₁₂ 的正常参考值范围,但受仪器、方法、种族、环境、营养状况、甚至空腹等因素的影响,不同地区人群的叶酸和 B₁₂ 的正常参考值范围不尽相同。本研究针对广西防城港地区的汉族健康成年男性的叶酸和 B₁₂ 进行大样本的流行病学调查,采用电化学发光法进行检测,确定其具体的正常参考值范围,并分析相关可能的影响因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象 研究对象来源于 2009-09 ~ 2009-12 防城港市第一人民医院大规模体检的 4 303 名男性人群,均提供了知情同意书且该研究已获当地伦理委员会的批准。为保证研究人群的质量,本研究按照美国国家临床实验室标准委员会(NCCLS)^[5]的建议制定了纳入和排除标准。排除标准包括:(1)使用叶酸和维生素 B₁₂ 替代治疗者;(2)使用了干扰叶酸和维生素 B₁₂ 吸收的药物如抗惊厥和消化性溃疡药,甲氧苄啶,抗代谢药物等;(3)有慢性疾病者;(4)体检前 1 d 有饮酒者;(5)肝功能异常者(ALT 或 AST > 2 倍参考值);(6)资料缺失或不全者。此外,本研究要求研究对象必须是汉族。最终,2 021 例年龄在 20 ~ 69 岁之间的健康男性纳入本次研究。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 每日早上 8:00 ~ 10:00 抽取研究对象的空腹静脉血 10 ml 于干燥试管中,标本在 2 h 内 4 000 r/min 离心 5 min,收集离心出来的血清置于 -80 °C 冰箱内保存待测,整个过程都按照标准操作流程进行。

1.2.2 实验室测定 血清样本分析前避光解冻 1 h,并由实验室同一人员在解冻后 4 h 内采用同一批试剂完成检测。采用德国罗氏 COBAS 6000 system E601 免疫分析仪及其配套试剂进行测定,操作按照说明书进行。

1.2.3 质量控制 实验前对仪器进行调试和校正,并按照 NCCLS 指南应用仪器配套的低、中、高水平质控血清对每一批样本分析进行质量控制。叶酸的批间变异系数(CV)值为 3.7%,维生素 B₁₂ 的 CV 值为 2.0%。

1.3 统计学方法 采用 SPSS13.0 统计软件包进行数据分析。正态性检验采用 Kolmogorov-Smirnov 检验(样本含量 $n > 2\ 000$), $P > 0.05$ 表明资料服从正态分布, $P < 0.05$ 表明资料不服从正态分布。非正

态分布的数据将进行 log 转换或 square root 转换成正态分布的数据。用 ANOVA 分析各年龄段的正常参考值之间的差异。

2 结果

2.1 样本人群一般情况 共抽样 4 303 名,年龄范围 17 ~ 88 岁,经体格检查和实验室检查,按照纳入和排除标准筛选,最后纳入健康成年男性 2 021 名。2 021 名研究对象的年龄范围为 20 ~ 69 岁,平均 37.8 岁。研究对象的年龄范围、血清叶酸和 B₁₂ 水平见表 1。

表 1 广西防城港地区健康成年男性年龄范围、血清叶酸和 B₁₂ 水平

| | 平均数 | 范围 | s |
|----------------------------|--------|-----------------|--------|
| 年龄(岁) | 37.8 | 20 ~ 69 | 11.10 |
| 血清叶酸(ng/ml) | 9.48 | 3.31 ~ 32.07 | 2.76 |
| 血清 B ₁₂ (pg/ml) | 691.88 | 78.18 ~ 1934.00 | 241.69 |

2.2 ANOVA 分析 为了做分层分析,把所有研究对象按照年龄分为 5 个大组,分别是 20 ~ 29 岁,30 ~ 39 岁,40 ~ 49 岁,50 ~ 59 岁,60 ~ 69 岁。由于叶酸和 B₁₂ 的数据不服从正态分布,将数据分别进行 log 转换或 square root 转换成正态分布的数据。用 ANOVA 分析各年龄段的正常参考值之间的差异。对于血清叶酸水平而言,年龄最小的第 1 组与年龄最大的第 5 组的叶酸水平差异无统计学意义($P > 0.05$),第 2、3、4 组之间的叶酸水平也差异无统计学意义($P > 0.05$),但第 1 组和第 5 组的叶酸水平明显低于第 2、3、4 组的叶酸水平($P < 0.05$)。血清维生素 B₁₂ 的变化趋势与血清叶酸类似。

2.3 叶酸和 B₁₂ 的参考值范围 叶酸和 B₁₂ 数据经过 Kolmogorov-Smirnov 检验($P < 0.05$),数据不服从正态分布,以中位数表示平均水平,以 2.5% 和 97.5% 的百分位点表示 95% 参考区间。广西防城港地区汉族健康成年男性的血清叶酸各年龄段正常参考值范围分别为 20 ~ 29 岁 8.56 (4.97 ~ 14.71) ng/ml,30 ~ 39 岁 9.25 (5.24 ~ 15.42) ng/ml,40 ~ 49 岁 9.66 (5.35 ~ 16.38) ng/ml,50 ~ 59 岁 9.31 (5.49 ~ 16.60) ng/ml,60 ~ 69 岁 9.44 (4.58 ~ 14.86) ng/ml。广西防城港地区汉族健康成年男性的血清维生素 B₁₂ 各年龄段正常参考值范围分别为 20 ~ 29 岁 639.80 (295.68 ~ 1 196.75) pg/ml,30 ~ 39 岁 665.10 (325.70 ~ 1 201.00) pg/ml,40 ~ 49 岁 690.70 (250.55 ~ 1 214.50) pg/ml,50 ~ 59 岁 710.30 (331.34 ~ 1 343.70) pg/ml,60 ~ 69 岁 699.85 (180.42 ~ 1 446.88) pg/ml。见表 2,3。

表2 广西防城港地区健康成年男性各年龄组血清叶酸参考值范围(ng/ml)

| 年龄(岁) | 人数 | 平均值 | 中位数 | s | P _{2.5} ~ P _{97.5} | P ₅ ~ P ₉₅ |
|-------|-----|------|------|------|--------------------------------------|----------------------------------|
| 20~29 | 549 | 9.00 | 8.56 | 2.58 | 4.97~14.71 | 5.28~13.65 |
| 30~39 | 669 | 9.51 | 9.25 | 2.62 | 5.24~15.42 | 5.74~14.00 |
| 40~49 | 499 | 9.89 | 9.66 | 2.99 | 5.35~16.38 | 5.76~14.82 |
| 50~59 | 188 | 9.76 | 9.31 | 2.88 | 5.49~16.60 | 5.62~15.32 |
| 60~69 | 116 | 9.31 | 9.44 | 2.83 | 4.58~14.86 | 4.98~14.22 |

表3 广西防城港地区健康成年男性各年龄组血清维生素 B₁₂ 参考值范围(pg/ml)

| 年龄(岁) | 人数 | 平均值 | 中位数 | s | P _{2.5} ~ P _{97.5} | P ₅ ~ P ₉₅ |
|-------|-----|--------|--------|--------|--------------------------------------|----------------------------------|
| 20~29 | 549 | 655.29 | 639.80 | 228.23 | 295.68~1196.75 | 333.90~1071.50 |
| 30~39 | 669 | 695.75 | 665.10 | 229.00 | 325.70~1201.00 | 362.65~1101.50 |
| 40~49 | 499 | 702.65 | 690.70 | 239.68 | 250.55~1214.50 | 341.50~1119.00 |
| 50~59 | 188 | 727.94 | 710.30 | 260.60 | 331.34~1343.70 | 365.29~1219.45 |
| 60~69 | 116 | 738.04 | 699.85 | 320.52 | 180.42~1446.88 | 267.83~1309.40 |

3 讨论

3.1 叶酸不仅在人体生长发育阶段,甚至在整个生命活动中都必不可少。在危害人口质量的诸多危险因素中,出生缺陷是一个十分突出的问题,而我国又是各种出生缺陷最多和最严重的国家之一。叶酸对健康的影响是众所周知的,它对常见的出生缺陷有不同程度的预防作用。早在1998年,美国就开始了对于孕妇加强叶酸的干预措施来降低婴儿脊柱裂和其他相关出生缺陷发生率^[6]。近年来,叶酸引起了人们的广泛关注,主要是由于大量研究报道叶酸缺乏与多种疾病相关,其中包括冠心病^[7]、老年人的认知障碍^[8]、宫颈癌^[9]、结肠癌^[10]、乳腺癌^[11]、白血病^[12]、胰腺癌^[13]等。甚至有研究报道叶酸与男性的生育功能有关^[14]。维生素 B₁₂,作为辅助因子,在叶酸代谢中起着关键作用。虽然维生素 B₁₂ 缺乏很少引起严重贫血,但是维生素 B₁₂ 与血液和神经系统异常呈负相关。有报告指出,叶酸摄入量可能会掩盖维生素 B₁₂ 缺乏,尤其是在维生素 B₁₂ 吸收不良的老年人^[15]。因此,监测叶酸和维生素 B₁₂ 水平将是十分必要的。

3.2 以往已有大量文献报道了妇女和儿童中的叶酸和维生素 B₁₂ 水平,但极少有关男性的叶酸和维生素 B₁₂ 的报道,本次研究发现,男性血清叶酸平均水平为 9.48(3.31~32.07)ng/ml,与一个欧洲研究报道的结果相似^[3]。但是男性血清维生素 B₁₂ 水平为 691.88(78.18~1934.00)pg/ml,明显高于国外报道的 312.88 pmol/L(425.52 pg/ml)^[3],这可能是由于本次研究观察对象是年龄在 20~69 岁的男性,而前者的研究对象是年龄在 35~80 岁的男性。此外,年龄、生活习惯、遗传因素或研究人群差异也可能导致研究结果的差异。众所周知,维生素 B₁₂ 主要来源于谷物、家禽、牛肉和鱼,防城港地区是中国南部的

一个沿海城市,鱼是当地人日常饮食中主要的食物。因此,食物这一影响因素也有可能是导致血清维生素 B₁₂ 水平较高的原因。

3.3 此次研究结果显示,血清维生素 B₁₂ 水平随着年龄的增加而增加,这与最近美国的一项大规模研究数据一致^[16],尽管一些研究认为,随着年龄的增加,老年萎缩性胃炎的患病率增加,血清维生素 B₁₂ 水平应该随年龄增加而下降^[15]。这次调查结果还表明,血清叶酸水平随着年龄增加而增加,在 40~49 岁时叶酸水平达到峰值,此后随着年龄增加而下降。目前还没有研究报道类似的结果,因此,需要进一步分析其原因。

3.4 随着社会的发展,城市的生活水平提高很快,人民的膳食结构也发生了很大的变化,制定新的血清叶酸和维生素 B₁₂ 的正常参考值范围就显得十分必要。此外,在本研究中,血清叶酸和维生素 B₁₂ 的正常参考值范围随着年龄的变化而变化,应该根据不同的年龄段制定相应的正常参考值范围。因此,各地区各实验室应建立各自的健康人群的正常参考值范围,尤其是那些具有特殊饮食和生活习惯的地区。

参考文献

- Papakostas GI, Petersen T, Lebowitz BD, et al. The relationship between serum folate, vitamin B12, and homocysteine levels in major depressive disorder and the timing of improvement with fluoxetine [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2005,8(4):523-528.
- Hess CT. Monitoring laboratory values: vitamin B1, vitamin B6, vitamin B12, folate, calcium, and magnesium [J]. *Adv Skin Wound Care*, 2009,22(6):288.
- Wahlin A, Bäckman L, Hultdin J, et al. Reference values for serum levels of vitamin B12 and folic acid in a population-based sample of adults between 35 and 80 years of age [J]. *Public Health Nutr*, 2002,5(3):505-511.
- 肖路延,王萌,朱明炜,等. 电化学发光法测定血清叶酸 [J]. *中国临床营养杂志*, 2007,15(2):75-78.

5 Gary L. Horowitz SA, James C. Boyd, Ferruccio Ceriotti, Uttam Garg. National Committee for Clinical Laboratory Standards. defining, Establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline -Third Edition C28-A3 2008 NCCLS [J]. 28 (30).

6 Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, et al. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects[J]. JAMA, 2001, 285(23):2981-2986.

7 Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians[J]. JAMA, 1992, 268(7):877-881.

8 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.

9 Butterworth CE Jr. Folate status, women's health, pregnancy outcome, and cancer[J]. J Am Coll Nutr, 1993, 12(4):438-441.

10 Slattery ML, Potter JD, Samowitz W, et al. Methylene tetrahydrofolate reductase, diet, and risk of colon cancer[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1999, 8(6):513-518.

11 Zhang S, Hunter DJ, Hankinson SE, et al. A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer[J]. JAMA, 1999, 281(17):1632-1637.

12 Skibola CF, Smith MT, Kane E, et al. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with susceptibility to acute leukemia in adults[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96(22):12810-12815.

13 Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Barrett MJ, et al. Dietary and other methyl-group availability factors and pancreatic cancer risk in a cohort of male smokers[J]. Am J Epidemiol, 2001, 153(7):680-687.

14 Wong WY, Merkus HM, Thomas CM, et al. Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. Fertil Steril, 2002, 77(3):491-498.

15 Baik HW, Russell RM. Vitamin B12 deficiency in the elderly[J]. Annu Rev Nutr, 1999, 19:357-377.

16 Pfeiffer CM, Johnson CL, Jain RB, et al. Trends in blood folate and vitamin B-12 concentrations in the United States, 1988-2004[J]. Am J Clin Nutr, 2007, 86(3):718-727.

[收稿日期 2011-02-10][本文编辑 宋卓孙 刘京虹]

课题研究 · 论著

中国人群中几种常见的线粒体 DNA 单倍型 帕金森病致病相对危险度研究

郭才华, 袁志刚, 罗曙光, 杨华丹, 卢翠玲, 易祖芳, 舒伟

基金项目: 广西科学自然科学基金资助项目(编号:桂科自 0832139)

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学第一附属医院神经内科(郭才华, 罗曙光); 广西医科大学基础医学院(袁志刚, 舒伟); 广西壮族自治区江滨医院神经内科(杨华丹); 广西壮族自治区人民医院神经内科(易祖芳); 523770 广东, 东莞市大朗医院内二科(卢翠玲)

作者简介: 郭才华(1983-), 男, 在读研究生, 研究方向: 帕金森病分子生物学。E-mail: wk-llj1208@sohu.com

通讯作者: 罗曙光(1963-), 男, 医学硕士, 主任医师, 研究方向: 运动障碍及脑血管疾病。E-mail: robert58243@sohu.com

[摘要] 目的 研究几种东亚人群中常见的线粒体 DNA(mtDNA)单倍型与散发性帕金森病(PD)的关系。方法 用酚/氯仿法从 79 例 PD 患者和 63 名健康对照者的外周静脉血中提取基因组 DNA, 采用限制片段长度多态性(PCR-RFLP)方法对其进行 4 个东亚人群常见的 mtDNA 单倍型相关单核苷酸多态性(SNP)位点的检测。结果 PD 组检出单倍型 A 2 例, 单倍型 C 4 例, 单倍型 D 5 例, 单倍型 G 2 例; 对照组检出单倍型 A 3 例, 单倍型 C 9 例, 单倍型 D 8 例, 单倍型 G 1 例。在这 4 种单倍型中, 单倍型 G 的 PD 致病相对危险度最高, 而单倍型 C 最低, 但差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 在我们研究的 4 种单倍型中, 没有发现 PD 致病相对优势单倍型, 虽然单倍型 C 致病相对危险度最低, 但还需要进一步加大样本量作年龄和性别分层研究来证实它的作用。

[关键词] 线粒体 DNA; 单倍型; 帕金森病(PD)

[中图分类号] Q 987 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2011)05-0416-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.05.09

万方数据