

中国南北两县 810 名老年人红细胞叶酸营养状况及其地区差异调查

周媛 王琳琳 曲全冈 靳蕾 刘建蒙

【摘要】 目的 了解中国南北方部分地区老年人的红细胞叶酸水平,评价红细胞叶酸与血浆叶酸水平的相关性。方法 在江苏省张家港市(南方)和河北省石家庄市元氏县(北方)募集 810 名 65~74 岁老年人,采集空腹静脉血标本,应用 96 孔板微生物法检测红细胞叶酸水平,经自然对数转换后,用 *t* 检验进行红细胞叶酸平均水平的比较;用 χ^2 检验进行红细胞叶酸缺乏率的比较。结果 南方老年人群红细胞叶酸平均水平为 1083.3 nmol/L (95% CI: 1034.1~1134.8), 北方为 489.1 nmol/L (95% CI: 466.7~512.6), 南方是北方的 2.2 倍 ($t=23.684, P<0.001$)。南方老年人群红细胞叶酸缺乏率为 1.0%, 北方为 28.9%, 南北方差异有统计学意义 ($\chi^2=124.06, P<0.001$)。红细胞叶酸水平与血浆叶酸水平呈正相关, 相关系数为 0.49 ($P<0.001$); 在控制了地区、性别、年龄组、BMI 分组、文化程度、吸烟及饮酒暴露情况后, 调整相关系数为 0.38 ($P<0.001$)。结论 中国 65~74 岁老年人群的红细胞叶酸营养状况有显著地区差异, 南方老年人红细胞叶酸水平高于北方, 但缺乏率却低于北方, 红细胞叶酸水平与血浆叶酸水平呈正相关。

【关键词】 红细胞叶酸; 老年人; 营养状况; 地区差异

Folate status in the red blood cell and related geographical differences among 810 with 65- to 74- year-old population of two counties in Southern and Northern China ZHOU Yuan^{1,2}, WANG Lin-lin², QU Quan-gang¹, JIN Lei², LIU Jian-meng^{1,2}. 1 Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; 2 Institute of Reproductive and Child Health, Ministry of Health Key Laboratory of Reproductive Health, Peking University Health Science Center

Corresponding author: LIU Jian-meng, Email: liujm@pku.edu.cn

This work was supported by grants from the National Nature Science Foundation of China (No. 30572071, 30471486).

【Abstract】 Objective To assess the red blood cell (RBC) folate status among Chinese elderly population and its geographical differences between Southern and Northern regions, and to evaluate the correlation between RBC and plasma folate. **Methods** This study was conducted in two counties of Jiangsu and Hebei provinces of China. A total of 810 individuals aged 65-74 years were recruited. RBC folate in blood samples was measured by microbiological assay. Data on RBC folate was log-transformed before analysis. Means of RBC folate concentration were compared by *t*-test, and the prevalence rates of RBC folate deficiency for different characteristics were compared by χ^2 test. **Results** The geometric mean of RBC folate concentration was 1083.3 nmol/L (95% CI: 1034.1-1134.8) among the Southerners and 489.1 nmol/L (95% CI: 466.7-512.6) among the Northerners, with the former being 2.2 times of the latter ($t=23.684, P<0.001$). The prevalence rates of RBC folate deficiency were 1.0% in the South and 28.9% in the North ($\chi^2=124.06, P<0.001$). The concentrations of RBC folate were positively correlated with plasma folate ($r=0.49, P<0.001$). After adjustment for region, sex, age, BMI, education, exposure to tobacco smoking and alcohol consumption, the correlation remained significant ($r=0.38, P<0.001$). **Conclusion** In 810 Chinese elderly population aged 65-74 from the two counties, Southerners had a higher RBC folate concentration and a lower deficiency prevalence than those in the Northerners. The RBC folate concentration was positively associated with plasma folate.

【Key words】 Red blood cell folate; Elderly; Nutritional status; Regional differences

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.04.003

基金项目: 国家自然科学基金(30572071, 30471486)

作者单位: 100191 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系(周媛、刘建蒙), 北京大学生育健康研究所/卫生部生育健康重点实验室(周媛、王琳琳、曲全冈、靳蕾、刘建蒙)

通信作者: 刘建蒙, Email: liujm@pku.edu.cn

叶酸缺乏不仅导致高同型半胱氨酸血症,还与心血管疾病、认知功能障碍及肿瘤等疾病的发生有关^[1-6]。65岁以上老年人叶酸缺乏率约10%,在75岁以上人群中>20%^[7]。我国65~74岁老年人群叶酸营养状况的有关数据仅见血浆叶酸^[8],未见有关红细胞叶酸的报道。红细胞叶酸与血浆(清)叶酸相比,不易受膳食因素影响,反映体内叶酸长期变化状态和储备水平,是较稳定的生化指标,常用于评价人体叶酸营养状况;也是膳食营养素参考摄入量(DRI)中确定叶酸缺乏标准的主要指标^[9]。本研究对我国南北方部分地区老年人群的红细胞叶酸水平进行调查,了解叶酸营养状况的地区差异,评价红细胞叶酸与血浆叶酸水平的相关性。

对象与方法

1. 对象:南方现场为江苏省张家港市南丰镇,北方现场为河北省石家庄市元氏县。南方现场位于长江下游、江苏省南部,所在地区当年(2006年)人均GDP为3万余元。北方现场地处太行山东麓、河北省南部,所在地区当年人均GDP为2万余元^[10]。研究对象是长期居住在当地65~74岁的一般老年人群,未患过肿瘤、心血管疾病和糖尿病;在参与调查前半年内,未服用过叶酸等维生素增补剂和已知影响叶酸代谢的药物(抗肿瘤药、左旋多巴、抗惊厥药、降糖药等)。2006年1和12月分别在北方现场和南方现场以体检方式募集研究对象,采集血液标本及相关资料。本研究经北京大学医学部医学伦理委员会批准后实施。

2. 标本检测方法 & 指标定义:用K₃-EDTA真空管采集空腹静脉血标本,在采血现场进行血标本的分离处理。将10倍体积的10 g/L抗坏血酸溶液(在采血现场新鲜配制)加入全血标本制成溶血液,混匀后室温放置2 h。血标本在转运前暂时冻存于-20℃冰箱,现场工作结束后,用干冰转运回北京大学生育健康研究所实验室,冻存于-70℃冰箱,并随后进行标本的检测。应用微生物改良法(96孔酶标板改良法)^[11],检测每名研究对象的血浆叶酸及红细胞叶酸。检测原理是利用叶酸为微生物生长所必需的营养素,在一定条件下,微生物生长、繁殖速度与待检标本中叶酸的含量相关,通过测定细菌增殖后的浊度,经标准曲线,计算标本叶酸含量。所用菌种为干酪样乳酸杆菌(*L. casei*),主要试剂购自Sigma公司、Merck公司及Difco公司。本测定方法稳定,检测过程中采用2 s原则衡量质控标本检测值

是否在可控范围内,批内变异系数<10%,批间变异系数<15%。每次测定标本时选择高中低浓度的质控品,与标本同时检测,如果质控品结果超出预实验质控图上下2倍标准差,或批内差异≥10%、批间差异≥15%,则重新检测。先检测北方标本,后检测南方标本,全部检测工作在一个实验周期(约1个月)内完成。按照国际通用标准(<363 nmol/L)诊断红细胞叶酸缺乏^[12]。

3. 统计学分析:应用SPSS 18.0统计软件进行资料的整理和分析。红细胞叶酸为正偏态分布,进行自然对数转换后近似正态分布,用几何均数描述平均水平。计量资料用*t*检验进行组间均数的比较;计数资料用率或构成比(%)进行描述,用 χ^2 检验进行比较。应用一般线性模型,以红细胞叶酸的天然对数值为因变量,以性别(0=女、1=男)、年龄组(0=65~69岁组、1=70~74岁组)、体重指数(BMI=kg/m²)分组(以表1中BMI的平均水平为界,0=低BMI组、1=高BMI组)、文化程度(0=高中及以上、1=高中以下)、吸烟暴露(0=否、1=是)及饮酒暴露(0=否、1=是)等影响因素为自变量,分析各因素对红细胞叶酸水平的影响。应用多因素logistic回归模型,以北方人群红细胞叶酸缺乏情况(1=缺乏、0=不缺乏)为因变量,以性别、年龄、BMI、文化程度、吸烟及饮酒暴露情况(自变量的赋值规则同一般线性模型)为研究因素(自变量),分析各因素对红细胞叶酸缺乏与否的影响。

结 果

1. 一般情况:研究对象共810人,南北方各405人,平均年龄(69.1±3.1)岁。南方地区男性201人,女性204人;65~69岁组203人,70~74岁组202人。北方地区男性202人,女性203人,65~69岁组203人,70~74岁组202人。南北方人群在年龄、性别、民族及文化程度方面差异无统计学意义。南方人群中农民比例低于北方,而南方人群的吸烟暴露及饮酒比例高于北方;南方人群的BMI高于北方,差异均具有统计学意义(表1)。

2. 红细胞叶酸水平:南北方地区65~74岁老年人群红细胞叶酸水平相差较大(图1)。南方为1083.3 nmol/L(95%CI: 1034.1~1134.8),北方仅为489.1 nmol/L(95%CI: 466.7~512.6),南方高于北方,平均水平相当于后者的2.2倍($t=23.684, P<0.001$)。分层分析也显示,南方人群红细胞叶酸水平在各层内均显著高于北方(表2)。

表 1 我国南北方地区 810 名研究对象的一般情况

项目	合计	南方	北方
人数	810	405	405
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	69.1 \pm 3.1	69.2 \pm 2.9	69.0 \pm 3.3
男性(%)	49.8	49.6	49.9
汉族(%)	99.5	99.5	99.5
农民(%)	90.8	86.1	95.6 ^a
高中及以上文化程度(%)	5.6	4.2	6.9
吸烟(%)	32.3	38.0	26.4 ^a
饮酒(%)	22.2	28.4	15.9 ^a
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.5 \pm 3.3	23.8 \pm 3.2	23.1 \pm 3.1 ^b

注: ^a $P < 0.001$; ^b $P < 0.05$

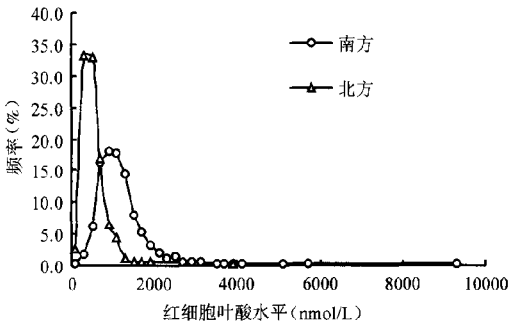


图 1 我国南北方地区 810 名老年人红细胞叶酸水平的频率分布

表 2 我国南北方地区 810 名老年人红细胞叶酸水平

项目	南方		北方	
	人数	红细胞叶酸水平及 95%CI(nmol/L)	人数	红细胞叶酸水平及 95%CI(nmol/L)
性别				
男	201	1008.7(943.8 ~ 1078.2)	202	456.9(428.4 ~ 487.4)
女	204	1162.1(1090.3 ~ 1238.7)	203	523.3(489.2 ~ 559.8)
年龄组(岁)				
65 ~ 69	203	1122.5(1048.8 ~ 1201.5)	203	499.0(466.8 ~ 533.4)
70 ~ 74	202	1045.2(981.0 ~ 1113.7)	202	479.4(448.5 ~ 512.3)
BMI 分组				
高 BMI	188	1065.6(992.3 ~ 1144.3)	203	472.5(443.2 ~ 503.7)
低 BMI	217	1098.9(1033.5 ~ 1168.3)	202	506.4(472.7 ~ 542.5)
文化程度				
高中以下	388	1082.9(1032.4 ~ 1135.9)	377	487.1(464.0 ~ 511.3)
高中及以上	17	1092.4(885.3 ~ 1347.9)	28	517.0(424.6 ~ 629.6)
吸烟暴露				
是	154	1009.1(938.2 ~ 1085.3)	107	415.9(382.5 ~ 452.2)
否	251	1131.5(1065.8 ~ 1201.3)	298	518.4(490.7 ~ 547.7)
饮酒				
是	115	1056.7(973.9 ~ 1146.5)	64	448.9(406.0 ~ 496.4)
否	290	1094.0(1034.0 ~ 1157.6)	339	498.1(472.5 ~ 525.0)

注: 南北方两地区红细胞叶酸水平统计检验 P 值均 = 0.000

由于红细胞叶酸水平存在显著的地区差异,因此采用一般线性模型对南北方分别进行影响因素的综合分析。将性别、年龄、BMI、文化程度、吸烟及饮酒等因素同时纳入模型,结果显示,在南方人群中,女性的红细胞叶酸水平是男性的 1.18 倍(95%CI: 1.02 ~ 1.37, $\beta = 0.164$, $e^{0.164} = 1.18$, $P = 0.03$);在北方

人群中,从未吸烟者红细胞叶酸水平是吸烟者的 1.24 倍(95%CI: 1.09 ~ 1.42, $\beta = 0.217$, $e^{0.217} = 1.24$, $P = 0.002$);低 BMI 者是高 BMI 者的 1.12 倍(95%CI: 1.02 ~ 1.23, $\beta = 0.114$, $e^{0.114} = 1.12$, $P = 0.018$)。

3. 红细胞叶酸缺乏率: 南北方 65 ~ 74 岁人群红细胞叶酸缺乏率的差别明显。北方人群红细胞叶酸缺乏率为 28.9%, 南方仅为 1.0%, 北方显著高于南方, 差异有统计学意义($\chi^2 = 124.06$, $P < 0.001$)。由于南方人群红细胞叶酸缺乏率低, 总缺乏人数仅 4 例, 因此仅对北方人群采用多因素 logistic 回归模型做进一步分析, 表 3 结果显示, BMI 水平和吸烟暴露显著影响红细胞叶酸缺乏, 高 BMI 组的红细胞叶酸缺乏率高于低 BMI 组($OR = 1.712$, $P = 0.021$); 吸烟者高于不吸烟者($OR = 2.009$, $P = 0.027$)。

表 3 老年人红细胞叶酸缺乏影响因素的多元 logistic 回归分析

因素	β	OR 值(95%CI)	P 值
男性 ^a	0.185	1.203(0.678 ~ 2.136)	0.528
高 BMI 组 ^b	0.537	1.712(1.084 ~ 2.701)	0.021
70 ~ 74 岁组 ^c	0.265	1.304(0.836 ~ 2.034)	0.242
高中以下文化程度 ^d	0.187	1.205(0.486 ~ 2.988)	0.687
有吸烟暴露者 ^e	0.698	2.009(1.081 ~ 3.733)	0.027
有饮酒暴露者 ^f	-0.159	0.853(0.443 ~ 1.642)	0.633

注: 对照组分别为 ^a 女性; ^b 低 BMI 组; ^c 65 ~ 69 岁组; ^d 高中及以上文化程度; ^e 不吸烟者; ^f 不饮酒者

4. 红细胞叶酸与血浆叶酸的相关性分析: 红细胞叶酸和血浆叶酸均为正偏态分布, 经自然对数转换后近似正态分布, 进行相关性分析发现, 二者的相关系数为 0.49($P < 0.001$)。在控制了地区、性别、年龄组、BMI 分组、文化程度、吸烟及饮酒暴露情况之后, 二者的相关系数为 0.38($P < 0.001$)。

讨 论

本研究报道了我国 65 ~ 74 岁老年人群的红细胞叶酸营养状况, 结果显示南北方差异显著。南方人群红细胞叶酸平均水平高于北方, 红细胞叶酸缺乏率低于北方。南北方人群的红细胞叶酸水平与血浆叶酸水平呈正相关。

有研究显示我国 35 ~ 64 岁人群血浆叶酸和红细胞叶酸水平^[13]、以及 65 ~ 74 岁人群血浆叶酸水平^[8], 均存在南方高于北方的地区差异。本研究显示 810 名 65 ~ 74 岁老年人群的红细胞叶酸水平也存在这种地区差异。本研究的南方地区 65 ~ 74 岁老年人群红细胞叶酸平均水平为 1083.3 nmol/L, 北方为 489.1 nmol/L, 南方是北方的 2.2 倍。进一步分析显示, 影响两地区人群红细胞叶酸水平的因素有所不

同:南方地区男性的红细胞叶酸水平较低,而北方地区则是吸烟者和高BMI者的红细胞叶酸水平较低。

65~74岁老年人红细胞叶酸缺乏率的地区差别明显,北方人群缺乏率高达28.9%,显著高于南方(1.0%, $\chi^2=124.06, P<0.001$)。对北方人群的多因素分析显示,高BMI和吸烟者的红细胞叶酸缺乏率较高。这与上述对北方人群红细胞叶酸水平的分析结论相一致。高BMI和吸烟者蔬菜水果的摄入量通常较少^[14,15];吸烟又可干扰维生素B₁₂的代谢,导致继发性叶酸代谢障碍^[4,16],这可能与高BMI和吸烟者叶酸营养状况较差有关。美国Framingham研究中采用了两种判断标准评价红细胞叶酸的营养状况^[12],除了红细胞叶酸缺乏之外,还将红细胞叶酸高于453 nmol/L定义为可接受的叶酸水平,该研究结果显示在32~80岁组人群中,87.0%的研究对象红细胞叶酸在可接受水平以上。按此标准,本研究中南北方分别有97.3%和53.6%的老年人红细胞叶酸在可接受水平以上($\chi^2=287.7, P<0.001$)。不管是按照红细胞叶酸缺乏水平的判断标准,还是按照红细胞叶酸可接受水平的判断标准,本研究结果均显示,南方人群的红细胞叶酸营养状况明显优于北方。

对可能的影响因素进行控制后,本研究也发现红细胞叶酸与血浆叶酸具有显著的相关性。既往对孕妇和婴儿的研究显示,红细胞叶酸和血浆叶酸水平呈正相关。对于妊娠中晚期孕妇,二者的相关系数为0.48~0.61^[17],对于婴儿为0.34~0.63^[18]。本研究中的老年人群红细胞叶酸与血浆叶酸也存在正相关性。血浆叶酸和红细胞叶酸均反映人体叶酸营养状况,但意义不同。血浆叶酸易受膳食等因素的影响,反映短期内的叶酸营养水平;红细胞叶酸水平较稳定,反映体内叶酸的储备情况。若在人群调查中仅测量血浆叶酸,则不能判别叶酸水平下降是由于短期内叶酸摄入不足还是慢性叶酸缺乏所致^[9],只有结合红细胞叶酸水平才能完整、准确评价叶酸营养状况。

本研究的南北方现场在地理位置上是独立的;南方现场属经济发达地区,北方现场属中度发达地区^[9,10];南方现场气候条件与北方不同,即使在冬季,富含叶酸的蔬菜、水果供应也比北方丰富。其次,研究对象为当地常住人口,饮食习惯和生活方式等均与当地其他居民相似。因此,就两地经济发展水平、膳食构成和生活习性等而言,研究结果在一定程度上反映我国65~74岁老年人群红细胞叶酸营养状况的地区差异。也填补了我国该年龄段老年人群在红细胞叶酸营养状况数据上的空白。

本研究有局限性:在募集参加者之前进行了宣传、摸底、初筛和知情同意等工作,并有纳入和排除标准,因此参加者与不参加者在某些潜在因素上可能存在差异;日本研究的样本采集时间为冬季,限制结论的适用范围。其次,模型中的吸烟、饮酒为定性资料(未收集数量和频率),不排除仍有残余混杂的影响;可能尚有其他混杂因素未被纳入模型。最后,叶酸的主要食物来源为叶菜、大豆及其制品和动物肝脏,本研究没有收集膳食资料,无法评价南北方膳食构成的差异及其对红细胞叶酸水平的影响。

参 考 文 献

- [1] Moat SJ, Lang D, McDowell IFW, et al. Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular disease. *J Nutr Biochemistry*, 2004, 15(2): 64-79.
- [2] Stover PJ. Physiology of folate and vitamin B₁₂ in health and disease. *Nutr Rev*, 2004, 62: 3-12.
- [3] Ness AR, Powles JW. The role of diet, fruit and vegetables and antioxidants in the aetiology of stroke. *J Cardio Risk*, 1999, 6(4): 229.
- [4] Giles WH, Kittner SJ, Croft JB, et al. Serum folate and risk for coronary heart disease: results from a cohort of US adults. *Annals Epidemiol*, 1998, 8(8): 490-496.
- [5] Selhub J, Bagley LC, Miller J, et al. B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71(Suppl): S614-620.
- [6] Giovannucci E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review. *J Nutr*, 2002, 132(8 Suppl): S2350.
- [7] Clarke R, Refsum H, Birks J, et al. Screening for vitamin B-12 and folate deficiency in older persons. *Am J Clin Nutr*, 2003, 77(5): 1241.
- [8] Qu QG, Gao JJ, Liu JM. Prevalence of hyperhomocysteinaemia in a Chinese elderly population. *Public Health Nutr*, 2010, 13(12): 1974-1981.
- [9] Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. A Report of the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary References Intakes and Its Panel on Folate, Other B Vitamins and Choline and Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients. National Academy Press, Washington, DC, 1998.
- [10] <http://www.stats.gov.cn/>.
- [11] O' Broin S, Kelleher B. Microbiological assay on microtitre plates of folate in serum and red cells. *J Clin Pathol*, 1992, 45(4): 344-347.
- [12] Choumenkovitch SF, Jacques PF, Nadeau MR, et al. Folic acid fortification increases red blood cell folate concentrations in the Framingham study. *J Nutr*, 2001, 131(12): 3277-3280.
- [13] Hao L, Ma J, Stampfer MJ, et al. Geographical, seasonal and gender differences in folate status among Chinese adults. *J Nutr*, 2003, 133(11): 3630-3635.
- [14] Vardavas C, Linardakis M, Hatzis C, et al. Smoking status in relation to serum folate and dietary vitamin intake. *Tobacco Induced Dis*, 2008, 4(1): 8.
- [15] Ortega RM, Requejo AM, Lopez-Sobaler AM, et al. Smoking and passive smoking as conditioners of folate status in young women. *J Am College Nutr*, 2004, 23(4): 365-371.
- [16] Piyathilake CJ, Macaluso M, Hine RJ, et al. Local and systemic effects of cigarette smoking on folate and vitamin B-12. *Am J Clin Nutr*, 1994, 60(4): 559.
- [17] Ek J, Magnus EM. Plasma and red blood cell folate during normal pregnancies. *Acta Obstetrica Gynecologica Scandinavica*, 1981, 60(3): 247-251.
- [18] Ek J, Magnus E. Plasma and red blood cell folate in breastfed infants. *Acta Pdiatrica*, 1979, 68(3): 239-243.

(收稿日期:2011-10-25)

(本文编辑:尹廉)