

• 调查报告 •

福建闽西地区儿童全血铜、锌、钙、镁、铁微量元素参考范围调查

吴定昌¹, 肖 婷¹, 王跃华¹, 郑艳斌¹, 郭笑如¹, 兰小鹏^{2△}

(1. 福建医科大学附属龙岩第一医院检验科/福建省龙岩市第一医院, 福建龙岩 364000;

2. 南京军区福州总医院检验科, 福建福州 350025)

摘要:目的 调查福建闽西地区儿童年龄特异性全血铜(Cu)、锌(Zn)、钙(Ca)、镁(Mg)、铁(Fe)微量元素正常参考范围。方法 利用 BH5300S 原子吸收光谱仪分析福建闽西地区 1 702 例 1 个月至 11 岁健康儿童的全血 Cu、Zn、Ca、Mg、Fe 微量元素浓度。结果 经统计得到福建闽西地区儿童年龄特异性全血 Cu、Zn、Ca、Mg、Fe 微量元素参考范围。分析全血微量元素与年龄的相关性,发现 Cu 和 Fe 元素与年龄呈负相关($P<0.05$),Zn 和 Ca 元素与年龄呈正相关($P<0.05$),未发现全血 Mg 元素浓度与年龄相关性($P>0.05$)。经统计优化后,各元素参考范围年龄段划分减少。结论 全血 Cu、Zn、Ca、Mg、Fe 微量元素参考范围的建立可为儿童微量元素合理补充提供指导,特别为福建闽西地区儿童微量元素缺乏的实验室诊断和流行病学调查提供重要依据。

关键词:痕量元素; 参考范围; 福建

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.03.026

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)03-0317-03

Reference intervals for blood copper, zinc, calcium, magnesium and iron in infants and children of Fujian west area

Wu Dingchang¹, Ting Xiao¹, Wang Yuehua¹, Zheng Yanbin¹, Guo Xiaoru¹, Lan Xiaopeng^{2△}

(1. Department of Laboratory Medicine, Fujian Longyan First Hospital, Longyan First

Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Longyan, Fujian 364000, China; 2. Department of

Laboratory Medicine, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Fuzhou, Fujian 350025, China)

Abstract: **Objective** To study and establish the age-specific reference intervals for blood copper(Cu), zinc(Zn), calcium(Ca), magnesium(Mg) and iron(Fe) in infants and children of Fujian west area. **Methods** Blood concentrations of Cu, Zn, Ca, Mg and Fe were measured by BH5300s atomic absorption spectrometry from 1 702 healthy infants and children(aged 1 month to 11 years) of Fuzhou area. **Results** Age-specific reference intervals suitable for Fujian west area were established for Cu, Zn, Ca, Mg and Fe. Studying on the effects of age on blood element concentrations revealed that there were inverse correlations between age and blood concentrations of Cu and Fe, positive correlation between age and blood concentrations of Zn and Fe, and no correlation between age and blood concentration of Mg. The numbers of age divisions for each trace element reference interval were reduced effectively by statistical optimization. **Conclusion** Established reference intervals for Cu, Zn, Ca, Mg and Fe can provide important guidance for the reasonable supplementation of trace elements, and form the basis for the accurate clinical diagnosis and epidemiological survey of infants and children trace element deficiency in Fujian west area clinical decision-making important.

Key words: trace elements; reference intervals; Fujian

微量元素虽然在人体内含量不多,但与生存和健康密切相关。微量元素摄入过量、不足或缺乏都会不同程度地引起人体生理的异常或发生疾病。其中微量元素铜(Cu)和锌(Zn)是人体新陈代谢的基本物质,钙(Ca)、镁(Mg)和铁(Fe)元素则直接影响人体的生长发育,因此对处于生长发育关键期的儿童至关重要^[1-2]。了解儿童机体微量元素水平对微量元素缺乏的临床诊疗以及流行病学调查都具有重要意义。然而,调查儿童微量元素参考值标准的报道还不多,其原因在于儿童期各微量元素水平会因年龄不同而变化,那么在调查参考范围时,需要更多各年龄段健康儿童血液标本^[3]。此外在已报道的调查资料中,部分研究因为样本例数没有达到统计学要求,没有明确研究对象入选标准,未在数据分析前去除异常值,年龄层次跨度过大或统计学方法不正确等问题^[4-6],所建立儿童微量元素参考范围的临床参考价值有限。同时地域也是微量元素水平的影响因素,每个实验室都应建立适当本地区人群的参考范围^[7]。

为此本研究以年龄 1 个月至 11 岁的福建闽西地区健康儿童人群为对象,建立了年龄特异性的全血 Cu、Zn、Ca、Mg、Fe 微量元素参考范围。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对本院门诊就诊以及进行健康体检儿童的家长进行问卷调查,确定 1 702 例健康儿童作为研究对象,其中男 819 例,女 883 例;年龄范围 1 个月至 11 岁。入选标准如下:无内分泌疾病史、营养缺乏症疾病、肾脏疾病或其他可能影响待测元素含量的疾病;足月儿;身高、体质量符合正常年龄、性别标准;未接受影响微量元素浓度检测的治疗;血常规、肝、肾功能正常;在福建闽西地区生活。152 例来本院体检的健康成年人,作为成年对照,其中男 69 例,女 83 例;年龄范围 25~47 岁。本调查研究已获得儿童家长的知情同意。

1.2 样本采集 使用肝素锂抗凝剂真空采血管,空腹采集静脉血 1~2 mL 后,充分混匀,并于 4℃ 冰箱保存过夜。全部血

液样本微量元素检测在 2 h 内完成。

1.3 设备、试剂与方法 样本全血 Cu、Zn、Ca、Mg、Fe 浓度的检测应用 BH5300S 型原子吸收光谱仪。分析仪器、检测试剂、标准品和质控品试剂均购自北京博晖创新光电技术股份有限公司。样本检测按照北京博晖公司提供的标准程序操作,要求开机预热 30 min,标准曲线相关系数 $r>0.999$ 。每次样本检测,同步进行对同一样本的连续 20 次测定,分析仪器的批内及批间变异系数。目前本院采用说明书中推荐的参考范围为 Cu (11.8~39.3 $\mu\text{mol/L}$)、Zn (76.5~140 $\mu\text{mol/L}$)、Ca (1.55~2.65 mmol/L)、Mg (1.12~2.06 mmol/L) 和 Fe (7.52~11.80 mmol/L)。

1.4 统计学处理 所有统计分析采用 SPSS 19.0 统计软件。采用非参数统计方法确定百分位数 $p_{2.5}$ 和 $p_{97.5}$ 作为参考限,确定 95%可信区间参照范围。为了确保参考范围的准确性,首先根据 Dixon 法,利用箱线图分析数据中的离群值,在每组数据中,D/R 比值大于 1/3 的数值判定为离群值(D 代表极值与其相邻点之差的绝对值,R 代表全距),并去除。全血微量元素浓度与年龄的相关性用非参数 Spearman's rank correlation test 分析。不同年龄间元素浓度均值的两两比较采用单

因素 AVONA 的 LSD 检验分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 精密度验证 全血元素定量检测的批内变异系数 CV% 为 Cu 1.72%~7.58%、Zn 1.26%~8.17%、Ca 0.76%~3.45%、Mg 2.21%~4.59%、Fe 1.13%~3.28%,满足说明书中 CV% $<10\%$ 的要求。批间变异系数为 Cu 3.11%~9.04%、Zn 2.78%~11.49%、Ca 2.13%~5.61%、Mg 3.45%~6.92%、Fe 1.81~4.17%。

2.2 微量元素参考范围统计结果 以 1 702 例健康儿童的血液样本为研究对象,本研究建立了年龄特异性的全血 Cu、Zn、Ca、Mg、Fe 参考范围。使用 Dixon 法对纳入本研究的所有数据进行离群值检查,结果未发现离群值。表 1 总结了各种微量元素在不同年龄组中的均值和 95%可信区间参考范围。从各年龄组儿童的平均全血 Cu、Zn、Ca 元素浓度均与成人比较差异有统计学意义($P<0.05$);全血 Fe 元素浓度在低龄儿童组与成人比较差异有统计学意义($P<0.05$),高龄儿童年龄组与成人比较差异无统计学意义($P>0.05$);全血 Mg 元素在各年龄组与成人差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 不同年龄组儿童全血 Cu、Zn、Ca、Mg 和 Fe 元素浓度均值和 95%参考范围

年龄(岁)	<i>n</i>	构成比 (%)	Cu($\mu\text{mol/L}$)		Zn($\mu\text{mol/L}$)		Ca(mmol/L)		Mg(mmol/L)		Fe(mmol/L)	
			均值	参考范围	均值	参考范围	均值	参考范围	均值	参考范围	均值	参考范围
<1	187	11.0	15.8 ^a	7.6~24.6	50.3 ^a	28.4~80.1	1.9 ^a	1.6~2.3	1.4	1.3~1.9	7.1 ^a	5.7~8.5
1	181	10.6	17.6 ^a	8.8~25.2	59.1 ^a	37.3~86.5	1.8 ^a	1.5~2.2	1.4	1.3~1.8	7.4 ^a	6.0~8.7
2	201	11.8	17.4 ^a	8.5~27.5	65.6 ^a	41.4~92.8	1.7 ^a	1.4~2.1	1.5	1.3~1.8	7.6 ^a	6.3~9.1
3	174	10.2	18.3 ^a	8.9~29.2	69.4 ^a	45.7~95.6	1.7 ^a	1.4~2.1	1.5	1.2~1.9	7.7 ^a	6.3~9.1
4	170	10.0	18.5 ^a	9.3~30.7	72.3 ^a	47.0~98.2	1.7 ^a	1.3~2.1	1.5	1.3~1.8	7.8 ^a	6.4~9.2
5	152	8.9	18.6 ^a	8.6~29.3	74.3 ^a	49.9~101.6	1.7 ^a	1.3~2.1	1.4	1.3~1.8	7.9	6.5~9.3
6	132	7.8	18.2 ^a	8.5~31.0	75.4 ^a	51.8~102.6	1.7 ^a	1.3~2.0	1.4	1.2~1.9	7.9	6.6~9.3
7	121	7.1	17.4 ^a	8.4~29.2	77.1 ^a	53.2~98.4	1.7 ^a	1.3~2.0	1.4	1.3~1.8	7.7	6.4~9.0
8	135	7.9	16.4 ^a	8.5~27.7	76.8 ^a	54.9~103.8	1.7 ^a	1.3~2.1	1.5	1.2~1.8	8.0	6.5~9.2
9	127	7.5	15.7 ^a	7.8~26.9	78.3 ^a	53.7~108.7	1.6 ^a	1.3~2.0	1.5	1.3~1.8	7.9	6.6~9.3
10~11	122	7.2	15.1 ^a	7.6~24.4	77.3 ^a	57.2~104.3	1.6 ^a	1.2~2.1	1.5	1.2~1.9	8.2	6.7~9.5

与成人相比,^a: $P<0.05$ 。

2.3 微量元素与年龄的相关性 表 2 总结了全血 Cu、Zn、Ca、Mg、Fe 元素浓度与年龄的相关性。全血 Cu、Fe 元素浓度与年龄呈负相关($P<0.05$),全血 Zn、Ca 元素浓度与年龄呈正相关($P<0.05$),未发现全血 Mg 元素浓度与年龄有相关性($P>0.05$)。

表 2 全血微量元素与年龄的相关性

元素	<i>r</i>	<i>P</i>
Cu	-0.116	0.000
Zn	0.549	0.000
Ca	-0.499	0.000
Mg	-0.037	0.159
Fe	0.312	0.000

表 3 经统计优化的全血 Cu、Zn、Ca、Mg 和 Fe 元素浓度参考范围

年龄 (岁)	Cu ($\mu\text{mol/L}$)	Zn ($\mu\text{mol/L}$)	Ca (mmol/L)	Mg (mmol/L)	Fe (mmol/L)
<1	7.6~24.6	28.4~80.1	1.6~2.3	1.3~1.8	6.0~8.4
1	8.8~25.2	37.3~86.5	1.5~2.2	—	—
2	8.9~29.2	41.4~92.8	1.4~2.1	—	6.5~9.1
3	—	50.7~98.1	—	—	—
4	—	—	1.3~2.1	—	—
5	—	—	1.3~2.0	—	—
6	8.5~29.3	—	—	—	—

续表 3 经统计优化的全血 Cu、Zn、Ca、Mg 和 Fe 元素浓度参考范围

年龄 (岁)	Cu ($\mu\text{mol/L}$)	Zn ($\mu\text{mol/L}$)	Ca (mmol/L)	Mg (mmol/L)	Fe (mmol/L)
7	—	55.7~103.9	—	—	—
8	—	—	6.6~9.3	—	—
9	7.8~24.5	—	—	—	—
10~11	—	—	—	—	—

—:表示此项无数据。

2.4 微量元素参考范围的统计学优化 为了便于指导临床诊疗,研究对不同年龄组各微量元素浓度均值进行两两比较,并将样本均值统计学差异不显著的各组数据合并,然后统计合并数据并确立新的 95%可信区间参考范围。表 3 总结了经统计学优化后的各种微量元素参考范围。结果可见全血 Cu、Zn、Ca 元素在低年龄幼儿间两两比较差异有统计学意义($P<0.05$),在小于 1 岁和 1 岁均需建立参考范围。随着年龄增长,微量元素在个别相邻年龄间样本均值两两比较可出现差异无统计学意义($P>0.05$),经合并后各种微量元素参考值年龄段划分均减少,其中 Mg 元素由原 11 个减少至 1 个,Fe 元素减少至 3 个,Cu、Zn、Ca 元素也分别减少至 5 个。

3 讨 论

对微量元素缺乏症的临床实验室诊断以及人群微量元素缺乏的流行病学调查等需要科学准确的微量元素参考值标准。目前对儿童期微量元素参考范围的报道却较少。作为特殊群体,儿童生长发育迅速,一方面需要包括微量元素在内的大量营养物质;另一方面家长盲目过量补充又可诱发疾病。此外人群中微量元素水平天然存在较大差异,这主要是因为血液中微量元素的浓度往往会受到环境暴露因素以及生理参数的影响。膳食结构、生活方式等因素也可对机体正常微量元素水平产生影响。因此,根据临床检验质量管理要求,根据所在地区人群特点,调查并建立儿童期年龄特异性的微量元素参考范围是每个临床实验室必需完成的重要任务。

在本研究中,我们调查了福建闽西地区儿童全血 Cu、Zn、Ca、Mg、Fe 微量元素参考范围。首先,研究人群入选标准和规模都要符合建立参考范围研究的基本要求。以 95%可信区间的参考范围为例,需要每个年龄段分组应至少 120 个原始数据^[6]。然而,获得足够量的健康儿童样本并不容易。对微量元素而言,其体内含量异常并不总表现出临床生理异常,那么“健康”也就只是一个相对概念,因此在符合一定入选标准的情况下,可以把医院人群作为“健康”人群研究对象以获得足够的样本量^[8]。其次,研究由于采用的方法、设备和试剂,以及样本采集时间存在差异,参考范围调查结果往往不同。即便以上条件相同,由于地域差异等因素,调查结果也会不同。与其他文献报道比较,本研究全血 Cu、Zn、Ca 的参考限偏低,而全血 Mg 偏高^[9],但与 Liu 等^[10]调查所得水平类似。这可能由于研究人群的地域差异造成,此外一些调查研究并没有排除摄入含微量元素药物的研究对象,这也可能是造成部分参考限水平偏高的原因。研究还探讨了各微量元素与年龄的相关性,随着年龄

的增长,全血 Zn、Fe 元素水平有增加的趋势,而全血 Cu、Ca 元素水平有降低的趋势。在现有关于儿童期微量元素与年龄相关性的报道中,除了已明确 Zn 元素与年龄成正相关外,Cu、Ca、Mg、Fe 元素与年龄的相关性并没有一致的结论^[10],还有待更大研究对象群体的调查分析。但可以肯定的是在儿童阶段根据年龄区分建立参考范围非常重要。

本研究选择 95%可信区间作为参考范围。这是在已制定严格人群入选标准基础上,基于统计学的选择方案。但也有报道将参考范围下限调整至 p10,甚至更高,目的是排除微量元素缺乏的“亚临床健康”人群^[3]。但哪些元素需要调整,调整至何水平,尚缺乏理论依据。而现有关于儿童微量元素缺乏状况的流行病学资料,也多采用无年龄特异性参考范围作为依据^[11]。因此对于参考范围区间应如何选择,还有待更深入的临床和流行病学研究。

总之,本研究以福建闽西地区健康儿童人群为对象的大样本量研究,建立了年龄特异性的全血 Cu、Zn、Ca、Mg、Fe 微量元素参考范围。虽然受研究对象规模限制,调查并没有涵盖 12 岁以上青少年组,此外性别与微量元素的相关性也有待进一步探讨。但本研究结果仍可作为家长为儿童补充微量元素的指导,特别为福建闽西地区儿童微量元素缺乏症的实验室诊断和流行性病学调查提供重要依据。

参考文献

[1] Fretham SJ, Carlson ES, Georgieff MK. The role of iron in learning and memory[J]. Adv Nutr, 2011, 2(2): 112-121.

[2] Hambidge KM, Miller LV, Krebs NF. Physiological requirements for zinc[J]. Int J Vitam Nutr Res, 2011, 81(1): 72-78.

[3] 虞洁, 马剑华, 张书楠, 等. 101 600 例 0~17 岁人群末梢血锌元素参考值研究[J]. 广东微量元素科学, 2011, 18(4): 16-20.

[4] 毛万成, 陈小勇, 张永红, 等. 思南县 0~10 岁儿童 5 种金属元素参考范围的调查[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(16): 986-987.

[5] 徐美亦, 关雄泰. 湛江地区健康儿童发中微量元素正常参考值的探讨[J]. 广东微量元素科学, 1999, 7: 33-37.

[6] Reed AH, Henry RJ, Mason WB. Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range[J]. Clin Chem, 1971, 17(3): 275-284.

[7] Dongarrà G, Varrica D, Tamburo E, et al. Trace elements in scalp hair of children living in differing environmental contexts in Sicily (Italy)[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2012, 34(2): 160-169.

[8] Walton RM. Establishing reference intervals: health as a relative concept[J]. Semin Avian Exot Pet Med, 2006, 10: 67-68.

[9] 张凤霞, 鲍素华, 郝春怡, 等. 北京石景山区 6 岁以下儿童微量元素正常参考范围调查[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(9): 925.

[10] Liu J, Yuan E, Zhang Z, et al. Age- and sex-specific reference intervals for blood copper, zinc, calcium, magnesium, iron, lead, and cadmium in infants and children[J]. Clin Biochem, 2012, 45(6): 416-419.

[11] 高丽钦, 俞娃娜, 吴文红, 等. 福州地区儿童微量元素检测结果分析[J]. 中国实用医刊, 2010, 37(2): 10-11.