

• 调查报告 •

小于 3 岁儿童三项肾功能指标参考范围的
建立及其与年龄、性别的相关性研究

黄宝兴,王红梅,肖丽霞

(深圳市儿童医院检验科,广东深圳 518026)

摘要:目的 建立深圳地区小于 3 岁儿童血清胱抑素 C、肌酐、尿素氮参考区间并分析其与年龄、性别的相关性。方法 从实验室信息系统导出 2008~2010 年同时检测了胱抑素 C、肌酐、尿素氮儿童生化筛查组合的检测数据,根据纳入条件及排除条件共选取 5 844 名儿童为参考人群。结果 5 844 名该地区儿童胱抑素 C 水平在 1~<30 d 组最高,随年龄增长逐渐下降,但均高于成人(t 分别为 60.298、41.054、19.951、8.413、4.127, $P<0.01$)。肌酐水平在 1~<30 d 组最高,1~<4 月组血清水平最低,之后随年龄增长逐渐升高,但均低于成人水平(Z 分别为 -13.709、-15.016、-15.124、-14.881、-14.338, $P<0.01$)。尿素氮在 2 岁前低于成人水平(Z 分别为 -12.058、-13.353、-9.567、-2.042, $P<0.05$)。胱抑素 C 在 5 个年龄组的参考范围分别是:1.31~2.19 mg/L、0.97~1.93 mg/L、0.71~1.48 mg/L、0.64~1.20 mg/L、0.61~1.09 mg/L;肌酐水平在 1~<30 d、1~<12 月、1~<3 岁三个年龄组中的参考范围分别是 14.5~60.0 $\mu\text{mol/L}$ 、13.7~42.8 $\mu\text{mol/L}$ 、16.4~46.7 $\mu\text{mol/L}$;尿素氮水平在 1~<30 d、1~<4 月、4~<12 月、1~<3 岁四个年龄组中的参考范围分别是 0.2~4.0 mmol/L、0.2~3.6 mmol/L、0.3~4.8 mmol/L、1.0~5.6 mmol/L。结论 小于 3 岁儿童血清胱抑素 C、肌酐、尿素氮参考区间与年龄段有关,临床应用胱抑素 C、肌酐、尿素氮评价儿童肾功能时应考虑年龄因素。

关键词:肾功能试验; 参考值; 儿童; 年龄因素; 性别因素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.06.020

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)06-0679-03

Establishment of normal reference values of renal function indicators for children younger
than 3 years old and study their correlation with age and gender

Huang Baoxing[△], Wang Hongmei, Xiao Lixia

(Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518026, China)

Abstract: **Objective** To establish pediatric serum CysC, CREA and BUN reference intervals in <3 year-old children based on the children's hospital laboratory data in Shenzhen Children's Hospital and analyse the effects of age and gender on CysC, CREA and BUN. **Methods** Data of analyzed serum CysC, CREA, BUN between 2008—2010 were exported from laboratory information system. According to inclusion criteria 5 844 subjects (4 009 boys and 1 835 girls) were selected. **Results** Serum CysC was highest in neonatal period, then declined by age, but all groups were higher than the adult (t value were 60.298, 41.054, 19.951, 8.413, 4.127 respectively, and corresponding P values all were less than 0.01). CREA was high after birth and lowest in group 1~<4 months, then increased by age, all the groups were lower than the adults significantly (Z value were -13.709, -15.016, -15.124, -14.881, -14.338, respectively, and corresponding P values all were less than 0.01). BUN levels were lower than the adults before 2 years old (Z value were -12.058, -13.353, -9.567, -2.042, respectively, $P<0.05$). The serum CysC reference intervals for children were as follows: 1.31—2.19 mg/L in the age of <1 month, 0.97—1.93 mg/L in the age 1 to <4 months, 0.71—1.48 mg/L in the age 4 to 12 months, 0.64—1.20 mg/L in the age 1 to <2 years, 0.61—1.09 mg/L in the age 2 to <3 years. the serum CREA reference intervals for children were as follows: 14.5—60.0 $\mu\text{mol/L}$ in the age of <1 month, 13.7—42.8 $\mu\text{mol/L}$ in the age of <1 years, 16.4—46.7 $\mu\text{mol/L}$ in the age of 1 to <3 years. the serum CREA reference intervals for children were as follows: 0.2—4.0 mmol/L in the age of <1 month, 0.2—3.6 mmol/L in the age 1 to <4 months, 0.3—4.8 mmol/L in the age 4 to <12 months, 1.0—5.6 mmol/L in the age 1 to <3 years. **Conclusion** There is no significant effect on pediatric CysC, CREA and BUN levels with gender but close correlated with age below 3 years old. It is necessary to establish appropriate age-related reference intervals of serum CysC, CREA and BUN for efficiently evaluating renal function in local children.

Key words: kidney function tests; reference values; child; age factors; sex factors

肾小球滤过率(GFR)测定是临床上评价肾功能的重要项目,传统的评价 GFR 的指标是血清肌酐(CREA),尿素氮(BUN)。随着血清胱抑素 C(CysC)检测自动化的成熟,血清胱抑素 C 也被纳入肾功能常规检查项目。但是在儿童群体中,随着儿童的生长发育(包括肾功能),需要建立儿童基于年龄及性别差异的参考范围,目前虽然有一些关于儿童肾功能指标的参考文献^[1],但由于地区与试剂差异^[2],这些结果并不能

完全通用,因此需要建立相应地区及实验室的参考范围。本研究旨在通过严格排除标准,大样本调查,建立深圳地区学龄前儿童尿素氮、肌酐、血清胱抑素 C 参考范围。

1 资料与方法

1.1 一般资料 通过实验室信息系统收集 2008 年 2 月至 2012 年 2 月期间深圳市儿童医院住院同时检查了胱抑素 C、尿素氮、肌酐实验室检查资料。通过广东省住院病例系统对住院

患者进行筛选。为保证研究质量,按照如下标准进行选择,纳入标准:(1)选择 2008 年 2 月至 2012 年 2 月期间首次住院,期间住院次数为 1 次,以门诊收住入院,住院时间不超过 7 d,结果为治愈病例;(2)所有病例只检查了 1 次肾功能;(3)年龄小于 3 岁。排除标准:(1)ICU、血液科、肾内科、泌尿外科、心血管内科、心血管外科病例;(2)患有影响肾功能疾病的患者。成人对照组为本院职工健康体检者,年龄 25~46 岁。最终共 809 名新生儿、2 622 名婴儿及 2 413 名幼儿以及 89 名成人对照者被纳入本研究。入选病例组成见表 1。首先根据临床经验和文献方法将 5 844 名儿童细分为 0~<30 d、1~<4 月、4~<12 月、1~<2 岁、2~<3 岁,共计 5 个组进行观察。

1.2 仪器与试剂 采用 SYCHRON LX20 全自动生化分析仪(美国 Beckman Coulter 公司),肌酐、尿素氮检测采用配套试剂。胱抑素 C 检测采用北京利德曼试剂。标本于采集后 2 h 内检测。

1.3 方法 空腹采集患者静脉血 2~3 mL,使用促凝分离胶采血管(美国 BD 公司),标本接收后立即 2 500×g 离心 10 min,分离血清用于检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 结合 Excel 2003 软件进行统计学分析。正态性检验采用单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验,呈正态分布的检测数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间均数比较采用单因素方差分析,两两比较采用最小显著性差异检验。呈偏态分布的检测数据以 $M(P_{2.5} \sim P_{97.5})$ 表示,多组间均数比较采用

非参数 Kruskal-Wallis H 检验,两两比较采用 Mann-Whitney U 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。按照文献[3-4]的方法并结合临床实际来决定各年龄组是否需单独设立或合并成新的大组后再计算参考区间。Lahti 等^[4]的方法如下:对正态分布数据,按照如下合并分组,(1) R 值,即 $s_{大}/s_{小}$ 大于 1.5,分组;(2) R 值小于或等于 1.5,考虑 D_L 和 D_U 值:如果 D_L 和 D_U 均 $<0.25s_{小}$,合并;如果 $0.25s_{小} \leq D_L$ 和(或) $D_U \leq 0.75s_{小}$,为临界情况,主要依据临床实际来考虑;如果 D_L 和(或) D_U 均大于 $0.75s_{小}$,分组。 $s_{大}$ 表示两组间的离散程度大的那组的标准差, $s_{小}$ 表示两组间离散程度小的那组的标准差, $D_L = (\text{两组的 } 95\%CI \text{ 下限之差})/s_{小}$, $D_U = (\text{两组的 } 95\%CI \text{ 上限之差})/s_{小}$ 。对于非正态分布数据,按照如下原则合并分组,合并原始组数据按照合并后的界值范围,出界率大于 4.1%或小于 0.9%,不能合并分组。出界率为 1.8%~3.2%,可以合并分组。出界率在 0.9%~1.8%和 3.2%~4.1%为临界情况,主要依据临床实际来考虑。

2 结 果

2.1 几个项目的室内质控日间变异变异系数分别是:胱抑素 C,低值质控 4.1%[(0.84±0.035)mg/L],高值质控 2.1%(\bar{x} : 1.98, s : 0.042);肌酐($\mu\text{mol/L}$),低值质控 3.4%(\bar{x} : 51, s : 1.7),高值质控 1.8%(\bar{x} : 518, s : 9.3);尿素氮(mmol/L),低值质控 3.6%(\bar{x} : 3.5, s : 0.13),高值质控 1.6%(\bar{x} : 18.2, s : 0.3)。

表 1 不同年龄组胱抑素 C、肌酐、尿素氮结果

组别	例数及性别比 [$n(\text{男}/\text{女})$]	胱抑素 C ($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)	肌酐 [$M(P_{2.5} \sim P_{97.5}), \mu\text{mol/L}$]	尿素氮 [$M(P_{2.5} \sim P_{97.5}), \text{mmol/L}$]
1~<30 d 组	809(490/319)	1.75±0.22	29.8(14.5~60.0)	1.7(0.2~4.0)
1~<4 月组	922(600/322)	1.45±0.24	25.0(12.3~40.9)	1.5(0.2~3.6)
4~<12 月组	1 700(1 160/540)	1.09±0.19	26.8(14.8~44.0)	2.1(0.3~4.8)
1~<2 岁组	1 595(1 162/433)	0.92±0.14	28.5(15.7~46.0)	3.3(0.8~5.6)
2~<3 岁组	818(597/221)	0.85±0.12	29.6(17.3~47.7)	3.6(1.4~5.6)
成人	89(44/45)	0.80±0.14	61.1(27.7~99.6)	3.7(1.7~7.4)
统计值	—	$F=3\ 208.139$	$\chi^2=479.372$	$\chi^2=1\ 871.905$
P	—	0.000	0.000	0.000

—:无数据。

2.2 胱抑素 C、肌酐、尿素氮结果总体呈非正态分布(Z 分别为 9.534、4.094、6.002, $P<0.01$),按照年龄分组后,胱抑素 C 呈正态分布(Z 分别为 1.792、0.847、1.01、1.141、1.021, $P>0.05$),肌酐(Z 分别为 2.713、2.143、2.311、2.437、2.036, $P<0.05$)、尿素氮(Z 分别为 2.338、2.210、2.622、2.521、2.548, $P<0.05$)呈非正态分布。

表 2 合并分组后血清肌酐参考范围

组别	例数(男/女)	肌酐[$M(P_{2.5} \sim P_{97.5}), \mu\text{mol/L}$]
1~<30 d 组	809(490/319)	29.8(14.5~60.0) ^a
1~<12 月组	2 622(1 760/862)	26.1(13.7~42.8) ^a
1~<3 岁组	2 413(1 759/654)	28.9(16.4~46.7) ^a
成人组	89(44/45)	61.1(27.7~99.6)
统计值	—	$\chi^2=430.894$
P	—	0.000

^a:与成人组比较, $P<0.01$;—:无数据。

2.3 不同年龄组肾功能结果在新生儿期胱抑素 C 水平最高,之后处于下降状态,且 3 岁之前 5 个年龄组血清胱抑素 C 均显著高于成人水平(t 分别是 60.298、41.054、19.951、8.413、

4.127, $P<0.01$)。肌酐 1~<30 d 显著高于之后各年龄段($P=0.000$),从 1 月开始,肌酐缓慢上升,但显著低于成人水平(Z 分别是 -15.016、-15.124、-14.881、-14.338, $P<0.01$)。尿素氮 2 岁前低于成人水平(Z 分别是 -12.058、-13.353、-9.567、-2.042, $P<0.05$),2 岁后接近成人水平($Z=-0.71$, $P=0.476$)。见表 1。

表 3 合并分组后尿素氮参考范围

组别	例数(男/女)	尿素氮[$M(P_{2.5} \sim P_{97.5}), \text{mmol/L}$]
1~<30 d 组	809(490/319)	1.7(0.2~4.0) ^a
1~<4 月组	922(600/322)	1.5(0.2~3.6) ^a
4~<12 月组	1 700(1 160/540)	2.1(0.3~4.8) ^a
1~<4 岁组	2 413(1 759/654)	3.4(1.0~5.6) ^b
成人组	89(44/45)	3.7(1.7~7.4)
χ^2 值	—	1 704.418
P 值	—	0.000

^a: $P<0.01$; ^b: $P=0.107$,与成人组比较;—:无数据。

2.4 胱抑素 C、肌酐和尿素氮 3 项检测,男女之间进行比较差异无统计学意义($Z=-1.386, -1.665, -1.508, P>0.05$)。

2.5 不同年龄分组合并:胱抑素 C 各相邻组 $Du>0.75s$ 不能合并分组,参考范围与表 1 中结果一致;肌酐高值临床意义较大,主要考虑高值出界值比例。1~3<4 月组与 3~<12 月组、1~<2 岁组与 2~<3 岁组合并后各组出界值均大于 1.8%且小于 3.2%,可合并分组,见表 2;尿素氮~29 d 组与~3 m 组合并后,~4 m 组出界值处于 3.2%~4.1%之间,不予合并分组。~2 岁与~3 岁组合并后出界值大于 1.8%且小于 3.2%,合并分组,见表 3。

3 讨 论

进行标准设计的大样本参考区间调查是建立参考区间的理想方法,但往往需要大量的人力物力而不易开展,对儿童尤其是 3 岁以前儿童数据尤其不易获取。而利用已有的 LIS 数据建立参考区间可能是值得探索的替代方法,国外已有不少文献基于数据挖掘利用筛选的医院患者数据建立了相应的参考区间^[5]。本研究利用 LIS 数据库的“数据导出”功能导出 2008 年 2 月至 2010 年 12 月的 8 269 份生化筛查组合结果,根据筛选标准得到 5 844 名儿童作为本研究的参考人群,筛选标准应尽可能排除影响肾功能的病例。因需要考虑年龄性别影响,初始细分为 5 个组。由于采用的样本量较大,对不同性别年龄之间的差异的统计学检验敏感性高,Lathi 等^[4]的方法和结合临床实际是决定各年龄组是否需单独分区或合并成新的大组设立参考区间的较为科学客观的依据,值得推广。

3 岁之前儿童,血清胱抑素 C 浓度与年龄呈负相关,血清胱抑素 C 浓度在新生儿期最高,可能与新生儿肾功能发育不成熟有关,但显著高于成人,表明新生儿血清胱抑素 C 浓度不会受到母体影响。新生儿期血清胱抑素 C $[(1.75\pm0.22)\text{mg/L}]$,与 Novo 等^[6]的研究结果 $[(1.70\pm0.26)\text{mg/L}]$ 一致。儿童 3 岁之前一直处于下降状态,但显著高于成人,这种变化与赵丽华等^[7]的研究结果一致。Fischbach 等^[8]研究发现儿童 18 个月之后胱抑素 C 水平处于稳定状态,而且 Piepsz 等^[9]使用 51EDTA 对儿童肾小球滤过率的研究也支持 Fischbach 等^[8]的结论。但是这两个研究采用的样本量较小,同时 2~<3 岁儿童血清胱抑素水平 $[(0.85\pm0.12)\text{mg/L}]$ 已经接近成人水平 $[(0.80\pm0.14)\text{mg/L}]$,如果采用样本量较小的话,统计学处理可能检验不出这种差异。

小于 3 岁儿童胱抑素 C 水平男女之间无性别差异,研究结果与陈学军等^[1]结果一致,由于胱抑素 C 在所有有核细胞均结构性表达,持续性分泌,谷红霞等^[10]研究发现 30~50 岁成年人男女之间血清胱抑素 C 浓度有统计学差异,而且胱抑素 C 与睾酮、雌二醇、黄体酮相关。Groesbeck 等^[11]研究发现青春期儿童胱抑素 C 有性别差异,推测这种差异主要由于生长发育速度不同导致。0~3 岁男童女童在发育水平或激素水平均无明显差异^[12],或许可以解释小于 3 岁儿童血清胱抑素 C 无性别差异。但在本研究中作为对照的成年人血清胱抑素 C 之间具有性别差异。

血清肌酐出生后浓度最高,然后下降,接着处于上升状态。新生儿出生后血清肌酐浓度最高,与 Boer 等^[13]研究一致,新生儿出生后肾小球滤过率最低,同时由于母体影响,所以肌酐浓度较高。在 Boer 等^[13]的研究中,儿童血清肌酐出生后一直下降,到 3 个月最有到达最低,本研究中,儿童在小于 4 月时达到最低。然后一直处于上升状态,这主要是由于随着儿童生长发育,肌肉量增加有关。肌酐男女之间在小于 4 岁时无性别差

异,主要在该时间段男女具有相同的发育特点。

尿素氮自出生后及处于较低水平,随着年龄增长逐渐增加,3 岁时已接近成人水平。儿童尿素氮低于成人,主要与儿童的生长发育有关。由于儿童在生长发育过程中,机体的合成代谢大于分解代谢(即生物学上所说的“正氮平衡”)。机体的合成过程需要大量氮元素,也就是说有一部分氮元素参与了机体的合成代谢,从而进入血液中的含氮物质相对减少。尿素氮男女之间无性别差异,与陈月生等^[14]研究结果一致。

在本研究中,由于胱抑素 C、尿素氮、肌酐无性别差异,对各细分组男女比例未做特别设计。

本研究发现胱抑素 C、肌酐、尿素氮受年龄因素影响较大,不能单纯使用成人参考值,建立与本地区年龄相关儿童参考范围有重要的临床价值。

参考文献

- [1] 陈学军,沈月芳,钟小微,等. 儿童透射比浊法血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 参考区间的建立及其与年龄、性别的相关性[J]. 中华检验医学杂志,2011,34(9):785-790.
- [2] 刘爱兵,李玲,李红梅,等. 北京地区健康人血浆胱抑素 C 水平及参考范围调查[J]. 北京医学,2009(2):116-118.
- [3] Lahti A, Hyltoft Petersen P, Boyd JC, et al. Objective criteria for partitioning Gaussian-distributed reference values into subgroups[J]. Clin Chem, 2002, 48(2):338-352.
- [4] Lahti A, Petersen PH, Boyd JC, et al. Partitioning of nongaussian-distributed biochemical reference data into subgroups[J]. Clin Chem, 2004, 50(5):891-900.
- [5] Heiduk M, Page I, Kliem C, et al. Pediatric reference intervals determined in ambulatory and hospitalized children and juveniles[J]. Clin Chim Acta, 2009, 406(1/2):156-161.
- [6] Novo AC, Sadeck LS, Okay TS, et al. Longitudinal study of CysC in healthy term newborns[J]. Clinics (Sao Paulo), 2011, 66(2):217-220.
- [7] 赵丽华,何谦,王香玲,等. 学龄前儿童血清胱抑素 C 正常参考范围的调查[J]. 中国儿童保健杂志,2012,20(3):280-281.
- [8] Fischbach M, Graff V, Terzic J, et al. Impact of age on reference values for serum concentration of cystatin C in children[J]. Pediatr Nephrol, 2002, 17(2):104-106.
- [9] Piepsz A, Pintelon H, Ham HR. Estimation of normal chromium-51 ethylene diamine tetra-acetic acid clearance in children[J]. Eur J Nucl Med, 1994, 21(1):12-16.
- [10] 谷红霞,孙雪峰,傅博,等. 健康成人血清胱抑素 C 与增龄关系的探讨[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2010,11(4):314-317.
- [11] Groesbeck D, Köttgen A, Parekh R, et al. Age, gender, and race effects on CysC levels in US adolescents[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 23(1):1777-1785.
- [12] Löfqvist C, Andersson E, Gelander L, et al. Reference values for IGF-I throughout childhood and adolescence: a model that accounts simultaneously for the effect of gender, age, and puberty[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(12):5870-5876.
- [13] Boer DP, de Rijke YB, Hop WC, et al. Reference values for serum CREA in children younger than 1 year of age[J]. Pediatr Nephrol, 2010, 25(1):2107-2113.
- [14] 陈月生,王红梅,章文. 儿童血液中尿素氮含量的结果分析[J]. 国际检验医学杂志,2008,29(1):76,78.