

• 调查报告 •

长沙市地区健康成人血清肌酐参考区间的调查

杨佳锦, 黄 猛, 杨静静, 穆 萨, 唐爱国[△]

(中南大学湘雅二医院检验科, 湖南长沙 410011)

摘 要:目的 建立长沙地区健康成人血清肌酐(Scr)的参考区间。方法 将 1 734 例健康者按性别分为男性组及女性组, 每组按年龄再分为 18~30 岁、>30~40 岁、>40~50 岁、>50~60 岁、>60~70 岁、>70 岁组。采用 Scr(肌氨酸氧化酶法)检测试剂盒及日立 7600-020 全自动生化分析仪检测上述人群的 Scr 浓度, 根据统计结果划分 95% 参考区间。结果 男性体检者的 Scr 浓度明显高于女性($P < 0.001$), 其 95% 参考区间为: 56.3~91.0 $\mu\text{mol/L}$ (18~30 岁)、56.2~95.8 $\mu\text{mol/L}$ (>30~70 岁)、60.1~112.9 $\mu\text{mol/L}$ (>70 岁); 女性体检者 Scr 的 95% 参考区间为: 41.0~65.6 $\mu\text{mol/L}$ (≤ 60 岁)、44.7~86.2 $\mu\text{mol/L}$ (>60 岁)。结论 建立长沙地区健康成人的 Scr 参考区间可为该地区临床医师和检验人员提供参考。

关键词:血清肌酐; 参考区间; 成人; 长沙

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.21.033

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)21-2863-02

A survey of reference interval of serum creatinine of healthy adults in Changsha region

Yang Jiajing, Huang Meng, Yang Jingjing, Mu Sha, Tang Aiguo[△]

(Department of Clinical Laboratory, the Second Xiangya Hospital of

Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

Abstract: Objective To establish serum creatinine(Scr) reference intervals of healthy adults in Changsha region. **Methods** 1 734 healthy people were divided into male group and female group according to gender, and each group was subdivided into 18—30, >30—40, >40—50, >50—60, >60—70, >70 years old group according to age. Scr(sarcosine oxidase) assay kit and Hitachi 7600-020 automatic biochemical analyzer were adopted to detect Scr concentrations of people mentioned above, 95% reference intervals were divided according to statistical results. **Results** Scr concentration of male people was significantly higher than that of female ($P < 0.001$), and its 95% reference intervals were: 56.3—91.0 $\mu\text{mol/L}$ (18-30 years old), >56.2—95.8 $\mu\text{mol/L}$ (30—70 years old), 60.1—112.9 $\mu\text{mol/L}$ (>70 years old). 95% reference intervals of female people were: 41.0—65.6 $\mu\text{mol/L}$ (≤ 60 years old), 44.7—86.2 $\mu\text{mol/L}$ (>60 years old). **Conclusion** Establishing Scr reference interval of healthy adults in Changsha region could provide a reference to clinicians and laboratory technicians.

Key words: serum creatinine; reference interval; adults; Changsha

血清肌酐(serum creatinine, Scr)作为监测肾功能的常规指标之一, 常用于评价肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR), 尤其是对慢性肾病的病情和预后的判断具有重要作用^[1-2]。不同地区人群的生理结构和肉类饮食习惯的差异也会影响体内肌酐的生成。此外, Scr 的检测方法有多种, 由于抗非肌酐物质干扰能力的不同, 导致各方法的测定结果存在差异^[1,3-5]。因此, 针对某一方法建立本地区人群 Scr 参考区间具有实际意义。近年来, 国内多个地区均报道了本地区健康成人的 Scr 参考区间^[6-9]。本文采用酶法检测了长沙地区 1 734 例, 年龄 18~88 岁健康成人的 Scr 水平, 建立了本地区健康成人的 Scr(肌氨酸氧化酶法)参考区间。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2011 年 1~12 月来本院健康管理中心进行常规体检的体检者。严格按 Yang 等^[6]提出的标准排除异常人群: (1) 有急、慢性感染, 怀孕, 心血管疾病, 糖尿病, 肝、肾疾病。收缩压大于 140 mm Hg 或舒张压大于 90 mm Hg 者; (2) 有长期服药史、滥用维生素或身体质量指数(body mass index, BMI) 不低于 28 kg/m² 者。 (3) 血糖水平大于 7.0 mmol/L, 三酰甘油水平大于 2.26 mmol/L, 总胆固醇水平大于 6.22 mmol/L。 (4) 血、尿常规检查有异常者, 免疫学检查提示乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B virus surface antigen,

HBsAg)或抗丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)抗体阳性者。根据上述排除标准, 最终 1 734 例健康者纳入本研究, 其中, 男 806 例, 女 928 例; 年龄 18~88 岁。将上述人群按性别分为男性组及女性组, 每组按年龄再分为 18~30 岁、>30~40 岁、>40~50 岁、>50~60 岁、>60~70 岁、>70 岁共 6 组。

1.2 主要仪器和试剂 检测仪器为日立 7600-020 全自动生化分析仪; Scr(肌氨酸氧化酶法)检测试剂盒由日本关东化学株式会社提供。使用英国 RANDOX 公司提供的高值(344.1 $\mu\text{mol/L}$)和低值(76.7 $\mu\text{mol/L}$)两个浓度质控品进行日常质控, 每日结果均在控。同时参加卫生部临床检验中心的室内质量评价(external quality assessment, EQA), 结果均为优秀。

1.3 方法 所有体检者采血前 1 天无饮酒或剧烈运动, 禁食 8 h 后于早晨空腹抽取静脉血, 标本收集于 5 mL 生化凝胶分离管, 室温放置 30 min 后离心, 于 2 h 内测定。标本无溶血、脂血和黄疸。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析, 利用 Dixon 检验剔除离群值, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。使用 Kolmogorov-Smirnov 检验结合茎-叶图分析各参考区间内资料是否符合正态分布。若资料分布符合正态分布则性别之间的差异比较采用 Z 检验, 而利用方差分析比较各年龄组间的差异;

反之则使用 Kruskal-Wallis H 检验判断差异,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。使用美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)推荐的方法建立参考区间,即 95%参考区间由 2.5%~97.5%位数所在区间确定。

2 结 果

2.1 健康成人总体 Scr 测定结果 健康成人总体 Scr 测定结果见表 1。通过正态性检验发现,男性组、女性组体检者的 Scr 分布成近似正态分布,无明显偏态,故选择 Z 检验和方差分析进行统计学分析。男性组体检者 Scr 总体水平明显高于女性($P<0.01$)。在未按年龄分组的情况下,以 2.5%~97.5%位数所在区间作为 95%的参考区间,男性总体 Scr 的参考区间为 59.0~104.7 $\mu\text{mol/L}$;女性总体 Scr 参考区间为 42.0~81.1 $\mu\text{mol/L}$ 。

表 1 健康成人总体 Scr 测定结果($\mu\text{mol/L}$)					
组别	n	平均值($\bar{x}\pm s$)	$P_{2.5}$	$P_{50.0}$	$P_{97.5}$
男	806	79.0 $\pm$ 11.2*	59.0	78.0	104.7
女	928	57.5 $\pm$ 9.5	42.0	56.4	81.0

*: $P<0.01$,与女性组比较。

2.2 男、女性各年龄组体检者 Scr 水平 男、女性各年龄组体检者 Scr 测定结果见表 2。女性体检者 Scr 随年龄的增加逐渐上升;男性 30 岁以下 Scr 最低,31~40 岁时达到峰值,然后又逐渐下降,在 60 岁以后又逐渐上升。各年龄段男性体检者 Scr 水平均高于同年龄组女性($P<0.01$)。男性 Scr 水平在>30~40 岁、>40~50 岁、>50~60 岁、>60~70 岁组之间无明显差异($P>0.05$),但这 4 组与 18~30 岁组、>70 岁组均有显著差异($P<0.01$)。女性体检者 Scr 水平在 18~30 岁、>30~40 岁、>40~50 岁、>50~60 岁组间无显著差异($P>0.05$);>60~70 岁、>70 岁之间也无显著差异($P>0.05$)。

表 2 男、女性各年龄组 Scr 的测定结果					
组别	男		女		
	n	SCr($\mu\text{mol/L}$)	n	SCr($\mu\text{mol/L}$)	
18~30 岁	140	72.9 $\pm$ 8.4*# Δ	138	51.7 $\pm$ 6.5 $\blacktriangle$	
>30~40 岁	144	78.3 $\pm$ 8.1* Δ	142	52.6 $\pm$ 6.2 $\blacktriangle$	
>40~50 岁	136	76.3 $\pm$ 7.3* Δ	140	53.4 $\pm$ 6.0 $\blacktriangle$	
>50~60 岁	130	75.2 $\pm$ 8.1* Δ	128	55.1 $\pm$ 5.9 $\blacktriangle$	
>60~70 岁	135	78.6 $\pm$ 11.7*	130	60.9 $\pm$ 9.6	
>70 岁	121	84.5 $\pm$ 13.3*	120	65.2 $\pm$ 12.1	

*: $P<0.01$,与女性比较;#: $P<0.01$,与>30~40 岁组比较; Δ : $P<0.01$,与>70 岁组比较; $\blacktriangle$: $P<0.01$,与>60~70 岁、>70 岁组比较。

2.3 不同年龄段之间 Scr 的参考区间 根据上述结果,男性组体检者 Scr 水平在>30~40 岁、>40~50 岁、>50~60 岁、>60~70 岁组之间无明显差异,因此,将其合并为一组计算参考区间。同理,可将女性 18~30 岁、>30~40 岁、>40~50 岁、>50~60 岁这 4 组与>60~70 岁、>70 岁组这 2 组分开合并,计算参考区间。因此,将男性组体检者 Scr 参考区间分为 18~30 岁,>30~70 岁和>70 岁 3 段,将女性组体检者 Scr 参考区间以 60 岁为界,分为 ≤ 60 岁组和>60 岁组 2 段。以各段 2.5%~97.5%位数所在区间作为 95%的参考区间,见表 3。

表 3 男、女性不同年龄段血清肌酐的参考区间($\mu\text{mol/L}$)		
年龄组	n	95%参考区间($P_{2.5}\sim P_{97.5}$)
男		
18~30	140	56.3~91.0
>30~70	545	56.2~95.8
>70	121	60.1~112.9
女		
≤ 60	678	41.0~65.6
>60	250	44.7~86.2

3 讨 论

参考区间在临床应用中有重要的指导作用,判断所测指标有无临床意义往往基于其与参考区间的比较^[10]。不合理的参考区间将会引起误诊或漏诊,从而使患者承受不必要的精神和经济压力或者错过最佳治疗时机。虽然 Scr 试剂盒厂商通常提供了 Scr 的参考区间,但该区间能否适用于所有地区的人群,还值得商榷。近年来,国内部分地区开展了对本地区健康成人的 Scr 参考区间的研究,但由于实验条件和地区的不同,最终得到的参考区间也有所不同。目前尚无长沙地区成人 Scr 参考区间方面报道,因此,有必要建立适合长沙地区的参考区间,以便更好地指导临床和检验工作。

在不考虑年龄分组情况下,笔者得到的男性总体 Scr(肌氨酸氧化酶法)的参考区间为 59.0~104.7 $\mu\text{mol/L}$;女性总体 Scr 参考区间为 42.0~81.1 $\mu\text{mol/L}$ 。这与第 3 版《全国临床检验操作规程》^[11]中提供男性 Scr 参考区间(59~104 $\mu\text{mol/L}$)和女性 Scr 参考区间(45.0~84.0 $\mu\text{mol/L}$)基本一致。本研究中,厂商试剂盒所提供的 Scr 参考区间为,男性:53.0~97.2 $\mu\text{mol/L}$,女性:35.4~61.9 $\mu\text{mol/L}$,较检测结果整体偏低,有较大差异,可能与种族差异有关。若盲目套用试剂说明书提供的参考区间,将出现较高的假阳性率,导致误诊。此外,由于国内开展酶法测定 Scr 的技术发展较晚^[12],部分医院虽已使用酶法检测,但所用的仍为以前苦味酸法的参考区间,该法与酶法存在明显的系统误差,在生理浓度下其测定结果往往高于酶法^[2]。如继续沿用苦味酸法的参考区间将会提高假阴性率,引起漏诊。

随着年龄增长,人体肾功能、肌肉含量和内环境激素会发生变化,从而影响肌酐的生成和代谢。本研究显示,男、女性体检者 Scr 水平随年龄增长有一个上升的趋势,提示年龄段的参考区间也会有所不同。同时,笔者也观察到男性 Scr 水平于>30~40 岁达到峰值后在>40~60 岁出现下降,但经过统计学分析发现>30~40 岁与>40~60 岁的 Scr 总体水平无明显差异。虽然 Scr 水平在>30~60 岁有波动,但各因素的综合调节使体内 Scr 保持了相对稳定。同样,女性体检者在 60 岁前虽然有小幅上升但总体保持平衡。因此,可将 Scr 水平差异不明显的年龄组合并来计算参考区间。

Yang 等^[6]报道中国北方汉族男性 Scr 在 60 岁前、后有差异,可将参考区间划分为 2 段:20~<60 岁为 54.0~93.0 $\mu\text{mol/L}$,60~<80 岁为 57.1~109.9 $\mu\text{mol/L}$ 。王学晶等^[7]及李德新等^[8]的研究显示成年男性 Scr 随年龄变化不明显,因此无需按年龄分组。李德新等^[8]测定的北京市成年男性 Scr 参考区间为 56.8~97.2 $\mu\text{mol/L}$;王学晶等^[7]报道北京、香港和中国台湾地区成年男性 Scr 参考区间为 59.6~99.6 $\mu\text{mol/L}$ 。根据分析结果,笔者将男性 Scr 参考区间分为 3 段:18~30 岁为 56.3~91.0 $\mu\text{mol/L}$ 、>30~(下转第 2866 页)

表 3 本地区与近年不同地区轮状病毒检测情况					
地区	n	检出率 (%)	>6~24 个月阳性 患儿构成比(%)	男:女	流行时间
中山市	969	17.34	69.83	2.23:1.00	第 1、4 季
潮州市 ^[2]	654	28.74	84.57	1.21:1.00	1~3 月、10~12 月
安庆市 ^[3]	2467	28.00	79.45	1.50:1.00	第 4 季
桐庐县 ^[4]	634	48.58	88.64	2.21:1.00	第 1、4 季
苏州市 ^[5]	863	20.16	75.29	1.29:1.00	1~2 月、11~12 月

3 讨 论

人轮状病毒于 1973 年由澳大利亚学者在十二指肠超薄切片中首次发现^[6],是引起人类(主要是婴、幼儿)和动物病毒性腹泻的主要病原体,属于呼肠病毒科轮状病毒属。轮状病毒内含 11 个片段的双链 RNA 基因组,分别编码病毒的 6 种结构蛋白(VP1~4、VP6、VP7)以及 6 种非结构蛋白(NSP1~6)。根据外层衣壳蛋白 VP6 组特异性抗原表位将轮状病毒分为 A~G 组,根据现有研究发现,只有 A、B 和 C 组可感染人类,其中 A 组轮状病毒是导致婴、幼儿严重腹泻的最主要病原体。有人认为轮状病毒可以通过胃肠屏障而到达血液循环,引起各个脏器病变,导致多种并发症,包括呼吸系统、心血管系统、中枢神经系统、消化系统、泌尿系统感染等,成为轮状病毒感染致死的重要原因之一^[7-8]。轮状病毒具有较高的传染性,以粪-口途径传播为主,也有可能经呼吸道途径传播。

本研究结果显示,本院轮状病毒的阳性检出率为 17.34%,虽低于国内的相关报道水平,但也表明 A 组轮状病毒是引起本院婴、幼儿腹泻的主要病原体。在感染的患儿当中,男性比例高于女性,男女比为 2.23:1.00,与桐庐县地区报道的基本一致,略高于国内其他地区。本地区轮状病毒感染有明显的季节性,在第 1、4 季度,轮状病毒检出率明显高于其他季节,高峰在 11 月和 12 月,可见, A 组轮状病毒感染高发在秋、冬季节,是秋、冬季婴、幼儿腹泻的主要病原体。轮状病毒的检出率在不同的年龄段有明显差异,大于 6 个月到 18 个月组的患儿,明显比其他年龄组的患儿易感,与国内的报道基本一致。这主要

是由于小于 6 个月的婴、幼儿获得来自于母体的特异性 IgG 抗体和母乳分泌型 IgA 抗体对 A 组轮状病毒的拮抗作用,而随着年龄的增长,来自母体的抗体逐渐减少,抵抗力也随之减弱,直到 18 个月,幼儿的自身免疫系统逐渐完善,抵抗力也逐渐增强。在研究中有 1 例为成人患者,男,64 岁,在国内也曾有同样的成人感染病例的报道,可见, A 组轮状病毒同样可以感染成人,应引起人们足够的重视。

对婴、幼儿 A 组轮状病毒感染性腹泻尚缺乏特效的治疗方法,目前最有效的预防手段是疫苗的接种,但目前仍无世界公认的、理想的 A 组轮状病毒疫苗。因此,临床实验室做好 A 组轮状病毒感染的检测盒流行病学的调查至关重要,为预防感染、疫苗的研发提供基础信息。

参考文献

[1] Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, et al. Rotavirus and severe childhood diarrhea[J]. Emerg Infect Dis, 2006, 12(2): 304-306.

[2] 卢添宝, 张志智. 潮州市轮状病毒感染所致腹泻的流行病学特点[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2012, 33(2): 214-215.

[3] 张斗星, 胡安群, 袁舟亮. 安徽省安庆地区婴幼儿腹泻轮状病毒的检测及流行病学特征[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(9): 1080-1081.

[4] 杨黎明, 方玉才. 小儿轮状病毒肠炎患儿的流行及临床调查[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2011, 25(5): 371-373.

[5] 施蓓蕾, 李世红, 王天成. 苏州地区婴幼儿 A 群轮状病毒腹泻的流行病学特征[J]. 吉林医学, 2010, 31(32): 5769-5770.

[6] Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, et al. Detection of a new virus by electron microscopy of faecal extracts from children with acute gastroenteritis[J]. Lancet, 1974, 1(7849): 149-151.

[7] Blutt SE, Kirkwood CD, Parreño V, et al. Rotavirus antigenaemia and viraemia: a common event[J]. Lancet, 2003, 362(9394): 1445-1449.

[8] 刁艳霞, 陈兰举. 轮状病毒肠道外感染的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2010, 37(2): 203-205.

(收稿日期: 2013-05-01)

(上接第 2864 页)

70 岁为 56.2~95.8 μmol/L, >70 岁为 60.1~112.9 μmol/L。总体来说, 本研究结果与 Yang 等^[6]的报道比较接近。部分学者研究结果显示, 成年女性 Scr 在 60 岁前后有显著差异^[3,5]。王学晶等^[7]提供的北京、香港和中国台湾地区成年女性参考区间, <60 岁为 43.3~72.7 mol/L, ≥60 岁为 43.9~81.9 mol/L。武强等^[9]报道了上海市女性参考区间, <60 岁为 38.3~79.1 μmol/L, ≥60 岁为 39.9~93.5 μmol/L, 这与王学晶等^[7]报道的有差异。本研究测定的女性 Scr 参考区间, ≤60 岁为 41.0~65.6 μmol/L, >60 岁为 44.7~86.2 μmol/L, 与上述研究人员报道的结果也有差异。

本项调查根据排除标准严格筛选健康人群, 结果可靠, 基本反映了长沙地区健康成人 Scr 的水平, 建立了长沙地区健康成人 Scr 的参考区间, 可供本地区临床医师和检验人员参考。

参考文献

[1] 王海燕. 慢性肾脏病(CKD)现状、争议与研究前景[J]. 中华保健医学杂志, 2010, 12(2): 81-82.

[2] 周碧燕, 李友邕, 覃政, 等. 血清肌酐常规测定方法和临床应用的研究进展[J]. 化学试剂, 2011, 33(8): 718-722.

[3] 曾洁. 常规生化检验项目分析前变异、个体内生物学变异和参考区间的研究[D]. 北京: 中国协和医科大学, 2010.

[4] 李凤贞, 区文凯, 何凤群, 等. 三种方法检测尿中肌酐的结果比对[J]. 中国卫生检验杂志, 2011, 21(9): 2183-2184.

[5] 孙艳虹, 高玲, 钟方毅, 等. 三种肌酐测定方法偏倚的比较[J]. 实用医学杂志, 2004, 20(3): 324-326.

[6] Yang S, Qiao R, Li Z, et al. Establishment of reference intervals of 24 chemistries in apparently healthy adult Han population of Northern China[J]. Clin Biochem, 2012, 45(15): 1213-1218.

[7] 王学晶, 徐国宾, 李海霞, 等. 北京、香港和中国台湾地区成人血清肌酐参考区间的初步调查[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(2): 111-115.

[8] 李德新, 李玉凤, 陈华伟, 等. 平谷区健康成人血清肌酐参考值的建立[J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20(9): 2212-2213.

[9] 武强, 王龙武, 申春梅. 肌氨酸氧化酶法测定健康成人血清肌酐参考值的建立[J]. 检验医学, 2009, 24(1): 69-70.

[10] 王洪亚, 张捷. 建立检验项目参考区间的探讨[J]. 临床检验杂志, 2011, 29(7): 548-550.

[11] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 465-466.

[12] 徐静, 徐国宾, 童清, 等. 北京市 13 家医院 31 套血清肌酐检测系统测定结果的比对调查及分析[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(11): 1288-1292.

(收稿日期: 2013-05-23)