

血清游离轻链的研究主要用于轻链型多发性骨髓瘤和不分泌型多发性骨髓瘤^[11-13],轻链型多发性骨髓瘤和不分泌型多发性骨髓瘤约占多发性骨髓瘤的20%,不分泌型多发性骨髓瘤血清免疫固定电泳结果往往阴性。对于血清游离轻链检测的应用也在日益增多,本研究结果表明,单纯依靠免疫固定电泳作为多发性骨髓瘤的筛查有一定的漏诊率,而联合检测血清游离轻链则可以减少漏诊率,缩短诊断时间,对于多发性骨髓瘤的诊断、治疗检测、疗效和预后评估均有重要的意义。

参考文献

- [1] International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group[J]. Br J Haematol, 2003, 121(5):749-757.
- [2] 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准[M].3版.北京:科学出版社,2007:232-235.
- [3] 陈耐飞,崔久嵬,姚迪,等.血清游离轻链检测在多发性骨髓瘤诊治中作用的临床评价[J].临床血液学杂志,2012,25(6):703-705.
- [4] 张森森,吴霜,屈晓燕,等.血清游离轻链在多发性骨髓瘤中的临床意义研究[J].中国实验血液学杂志,2013,21(4):930-935.
- [5] 中国医师协会血液科医师分会.中国多发性骨髓瘤诊治·短篇论著·
- [6] LAHUERTA J J, MARTINEZ-LOPEZ J, SERNA J D, et al. Remission status defined by immunofixation vs. electrophoresis after autologous transplantation has a major impact on the outcome of multiple myeloma patients[J]. Br J Haematol, 2000, 109(2):438-446.
- [7] 贾成瑶,余霆,朱焕玲,等. M蛋白阳性患者 314 例体液免疫特征分析[J].现代预防医学,2011,38(4):758-760.
- [8] 王育芳,王佳丽,马顺高.血清蛋白电泳和免疫固定电泳在多发性骨髓瘤中的应用分析[J].检验医学与临床,2013,10(5):577-579.
- [9] 刘玉梅,黄琳琳,赵有利,等.296 例血清免疫固定电泳检测结果分析[J].微循环学杂志,2012,22(2):45-46.
- [10] 蔡惠兴,苏荣,黄慧萍,等.多发性骨髓瘤免疫球蛋白 M 蛋白测定的结果分析[J].现代医药卫生,2014,30(10):1441-1442.
- [11] 杨天杰,龚斐然,周佳子,等.血清免疫固定电泳和游离轻链检测在多发性骨髓瘤的诊断价值[J].江苏医药,2016,42(3):305-307.
- [12] 陈海飞,侯健,王东星.血清游离轻链检测及其临床应用进展[J].国际输血及血液学杂志,2007,30(1):74-77.
- [13] 唐江涛,李立新,冯伟华,等.免疫固定电泳和血轻链比值诊断以肾脏损伤为首发症状的多发性骨髓瘤的价值[J].四川大学学报(医学版),2016,47(4):551-555.

(收稿日期:2017-09-18 修回日期:2017-11-08)

肾功能正常人群血清胱抑素 C 水平随年龄增加的变化规律分析

冯国绪,程佳,谭琴,辛坤清

(重庆市万州区第五人民医院检验科,重庆 404020)

摘要:目的 探讨肾功能正常人群血清胱抑素 C(CysC)随年龄增长的变化规律。方法 将本院 50 912 例肾功能正常且病历资料中具备血清 CysC 检测结果的研究对象纳入研究,所有研究对象 CysC 检测方案均为血清透射比浊法。分析男性及女性人群血清 CysC 水平随年龄增长的变化规律。结果 50 912 例研究对象的检测数据按性别分组、年龄分层后,剔除异常点,得到有效资料 46 756 例。除 1~10 岁年龄段男性血清 CysC 水平与女性比较差异无统计学意义($P>0.05$)外,其余年龄段男性血清 CysC 水平均明显高于女性($P<0.05$)。不同年龄段男性及女性组内血清 CysC 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$),且组内各年龄段两两比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。总体分析显示男性及女性血清 CysC 水平与年龄均呈正相关($\rho=0.465, 0.483$,均 $P<0.001$),但按年龄段分组后,各年龄段内血清 CysC 水平与年龄均无明显相关性($P>0.05$),或仅呈轻度相关($-0.100<\rho<0.180, P<0.05$)。结论 在年龄 >10 岁时,肾功能正常男性血清 CysC 水平高于女性;在 1~100 岁范围内,血清 CysC 水平随年龄的升高呈增加趋势,但进一步以 10 岁为单位分层后,各个年龄段内血清 CysC 水平均与年龄无相关性或仅有轻度相关性。

关键词:健康人群; 胱抑素 C; 参考值; 年龄因素; 性别因素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.09.036

文章编号:1673-4130(2018)09-1141-04

中图法分类号:R446.1

文献标识码:A

胱抑素 C(CysC)是一种小分子蛋白,机体内几乎

指南(2015 年修订).中华内科杂志,2015,54(12):1066-1068.

- [6] LAHUERTA J J, MARTINEZ-LOPEZ J, SERNA J D, et al. Remission status defined by immunofixation vs. electrophoresis after autologous transplantation has a major impact on the outcome of multiple myeloma patients[J]. Br J Haematol, 2000, 109(2):438-446.
- [7] 贾成瑶,余霆,朱焕玲,等. M 蛋白阳性患者 314 例体液免疫特征分析[J].现代预防医学,2011,38(4):758-760.
- [8] 王育芳,王佳丽,马顺高.血清蛋白电泳和免疫固定电泳在多发性骨髓瘤中的应用分析[J].检验医学与临床,2013,10(5):577-579.
- [9] 刘玉梅,黄琳琳,赵有利,等.296 例血清免疫固定电泳检测结果分析[J].微循环学杂志,2012,22(2):45-46.
- [10] 蔡惠兴,苏荣,黄慧萍,等.多发性骨髓瘤免疫球蛋白 M 蛋白测定的结果分析[J].现代医药卫生,2014,30(10):1441-1442.
- [11] 杨天杰,龚斐然,周佳子,等.血清免疫固定电泳和游离轻链检测在多发性骨髓瘤的诊断价值[J].江苏医药,2016,42(3):305-307.
- [12] 陈海飞,侯健,王东星.血清游离轻链检测及其临床应用进展[J].国际输血及血液学杂志,2007,30(1):74-77.
- [13] 唐江涛,李立新,冯伟华,等.免疫固定电泳和血轻链比值诊断以肾脏损伤为首发症状的多发性骨髓瘤的价值[J].四川大学学报(医学版),2016,47(4):551-555.

所有有核细胞均可产生该蛋白,且产生率恒定,该蛋白

白主要由肾小球滤过而被清除,其对肾小球滤过率的检测效能较血清肌酐、肌酐清除率等更高^[1]。但由于检测标准尚未完全标准化,不同文献报道的 CysC 正常参考范围有一定差异^[2-3],建立符合本地区健康人群的 CysC 参考范围有一定价值。同时,该指标能够反映肾功能,因此在不同年龄段的男性、女性人群内表达水平应呈现一定的差异性与规律性。本研究开展院内大范围调查,纳入于本院接受诊断及治疗的肾功能正常人群 50 912 例,开展回顾性分析,重点探讨 CysC 随增龄的变化趋势,并为建立 CysC 在本地区健康人群的参考范围提供一定的信息,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用病历资料回顾性调查方案,不开展随机抽样,总体分析所有研究对象资料。纳入 2015 年 7 月 9 日至 2017 年 3 月 7 日于本院儿科、耳鼻咽喉科、妇产科、肛肠科、急诊科、健康体检科、门诊就诊的肾功能正常人群 50 912 例,开展探索性数据分析,本研究已获得院伦理委员会批准。纳入标准:年龄 1~100 岁;院内接受 CysC 水平检测;院内检测资料完整,除 CysC 外,各项实验室检查指标均处于正常参考区间;经常规肾功能检查,各项指标均正常。排除标准:肾功能异常,或罹患可能导致肾功能损害的相关疾病史,如肾脏疾病史、糖尿病史、高血压史、发育及精神异常、6 个月内输血及大手术史。50 912 例

纳入研究者中男 25 289 例,中位年龄 58 岁,女 25 623 例,中位年龄 52 岁。

1.2 方法 取受检者空腹静脉血,置于含分离胶的真空采血管,分离血清,2 h 内采用血清透射比浊法测定血清 CysC,试剂盒由深圳迈瑞公司提供,检测设备为 BS800 全自动生化分析仪(深圳迈瑞公司)。严格参考试剂及仪器说明书开展检测。

1.3 统计学方法 采用 SPSS19.0 软件处理数据,计量资料首先按性别分组,然后按年龄分层,以减少性别及年龄造成的偏倚,并采用箱线图剔除异常数据。随后采用 Kolmogorov-Smirnov 检验评价正态性, $P > 0.05$ 提示数据呈正态分布。非正态分布的计量资料用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示。采用 Spearman 相关性分析方案分析血清 CysC 与年龄的相关性;采用 Kruskal-Wallis、Mann-Whitney 等非参数检验方案评价组间差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 按性别、年龄分层后 CysC 的百分位分布 50 912 例检测资料按性别分组、年龄分层后 CysC 描述性分析男性样本共 25 289 例,其检测中位值 1.03 mg/L,QR=0.34 mg/L;女性样本共 25 623 例,其检测中位值 0.92 mg/L,QR=0.33 mg/L。按年龄进一步分层后,血清 CysC 百分位分布情况见表 1。

表 1 50 912 例检测资料按性别、年龄分层后 CysC 百分位分布结果 (mg/L)

人群分类	n	不同百分位数的 CysC 水平						
		5	10	25	50	75	90	95
男性	25 289	0.73	0.78	0.89	1.03	1.23	1.62	2.14
1~10岁	292	0.65	0.70	0.79	0.89	0.99	1.08	1.13
>10~20岁	869	0.67	0.72	0.83	0.93	1.04	1.14	1.21
>20~30岁	1 596	0.68	0.74	0.83	0.92	1.03	1.15	1.28
>30~40岁	2 015	0.70	0.75	0.84	0.93	1.05	1.22	1.54
>40~50岁	4 979	0.70	0.75	0.84	0.93	1.08	1.24	1.44
>50~60岁	3 956	0.72	0.78	0.87	0.99	1.13	1.32	1.53
>60~70岁	5 475	0.75	0.81	0.93	1.07	1.26	1.60	2.09
>70~80岁	4 323	0.81	0.89	1.03	1.22	1.53	2.09	3.27
>80~90岁	1 693	0.95	1.03	1.18	1.41	1.79	2.52	3.29
>90~100岁	91	1.05	1.09	1.30	1.64	1.98	2.47	3.26
女性	25 623	0.62	0.68	0.78	0.92	1.11	1.42	1.76
1~10岁	172	0.64	0.69	0.77	0.87	0.99	1.06	1.13
>10~20岁	914	0.57	0.63	0.70	0.81	0.93	1.09	1.22
>20~30岁	2 655	0.56	0.61	0.69	0.82	1.05	1.31	1.46
>30~40岁	2 414	0.57	0.62	0.70	0.80	0.90	1.07	1.25
>40~50岁	5 563	0.61	0.66	0.74	0.84	0.95	1.10	1.26
>50~60岁	3 888	0.66	0.71	0.81	0.93	1.07	1.28	1.59
>60~70岁	4 906	0.68	0.75	0.87	1.00	1.16	1.44	1.91
>70~80岁	3 608	0.74	0.82	0.95	1.11	1.34	1.78	2.28
>80~90岁	1 386	0.81	0.90	1.07	1.27	1.58	2.05	2.55
>90~100岁	117	0.84	0.92	1.12	1.51	2.06	3.05	3.66

2.2 剔除异常数据后的描述性分析 所有数据经箱线图处理并首次剔除异常值后,再次绘制箱线图,仍发现异常值,经多次再处理后,最终得到可靠数据 46 756 例,按性别分组、年龄分层后 CysC 的箱线图分布,见图 1,后续处理仅分析该 46 756 例数据。

2.3 不同性别、年龄人群血清 CysC 水平的比较 男性样本共 23 162 例,CysC 中位数 1.00 mg/L,QR=0.29 mg/L;女性样本共 23 594 例,CysC 中位数 0.90 mg/L,OR=0.29 mg/L,2 组总体对比,CysC 水平差异有统计学意义($Z=-51.938$; $P<0.001$)。按年龄段分层进行比较,见表 2,除 1~10 岁人群外,其余年龄段男性血清 CysC 水平均明显高于女性($P<0.05$)。组内比较显示,男性及女性人群中,不同年龄段人群 CysC 水平差异有统计学意义($P<0.05$),且组内不同年龄段人群两两比较,差异均有统计学意义

($P<0.05$),表现为随年龄的增加,CysC 呈上升趋势。

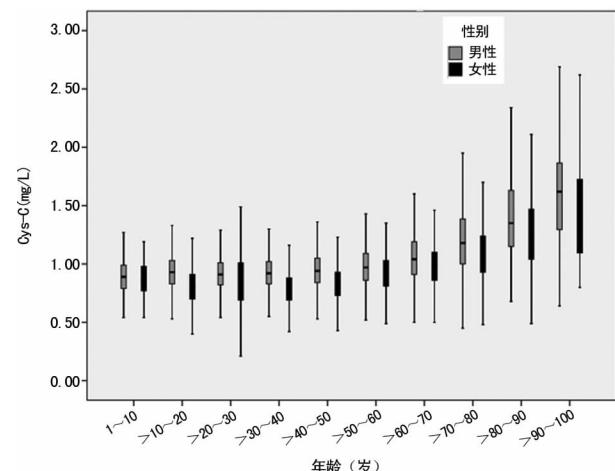


图 1 剔除异常数据后血清 CysC 的箱线图分布结果

表 2 不同性别、年龄人群血清 CysC 水平对比 (mg/L)

年龄段(岁)	男性		女性		Z	P
	n	$M(P_{25} \sim P_{75})$	n	$M(P_{25} \sim P_{75})$		
1~10	288	0.89(0.79~0.99)	170	0.86(0.77~0.98)	-1.202	0.229
>10~20	848	0.90(0.83~1.03)	870	0.80(0.70~0.91)	-15.189	0.000
>20~30	1 515	0.91(0.82~1.01)	2 541	0.81(0.69~1.01)	-12.948	0.000
>30~40	1 865	0.92(0.83~1.02)	2 239	0.78(0.69~0.88)	-28.697	0.000
>40~50	4 662	0.94(0.84~1.05)	5 253	0.83(0.73~0.93)	-34.871	0.000
>50~60	3 691	0.97(0.86~1.09)	3 557	0.91(0.81~1.03)	-15.031	0.000
>60~70	4 920	1.04(0.91~1.19)	4 407	0.98(0.86~1.10)	-16.305	0.000
>70~80	3 804	1.18(1.00~1.39)	3 194	1.07(0.93~1.24)	-17.169	0.000
>80~90	1 485	1.35(1.15~1.63)	1 260	1.24(1.04~1.47)	-9.880	0.000
>90~100	84	1.62(1.29~1.87)	103	1.39(1.09~1.73)	-2.560	0.010
H		5 496.613			6 169.697	
P		0.000			0.000	

表 3 不同性别人群在不同年龄段时 CysC 与年龄相关性

年龄段(岁)	男性		女性	
	ρ	P	ρ	P
1~10	-0.151	0.010	-0.079	0.304
>10~20	-0.096	0.005	-0.095	0.005
>20~30	0.003	0.905	-0.003	0.886
>30~40	0.035	0.132	0.011	0.615
>40~50	0.021	0.149	0.130	0.000
>50~60	0.026	0.113	0.092	0.000
>60~70	0.090	0.000	0.130	0.000
>70~80	0.108	0.000	0.079	0.000
>80~90	0.178	0.000	0.178	0.000
>90~100	0.004	0.975	0.076	0.444

2.4 不同性别人群血清 CysC 与年龄相关性分析 将

年龄、血清 CysC 水平均视为连续变量,采用 Spearman 相关性分析,显示在男性、女性人群中,2 者均呈明显正相关($\rho=0.465$ 、 0.483 ; 均 $P<0.001$)。进一步分析固定年龄段时年龄与血清 CysC 水平的相关性,见表 3。可见,在各年龄段内部,血清 CysC 与年龄均不呈相关性($P>0.05$),或仅呈轻度相关($-0.100<\rho<0.180$, $P<0.05$)。

3 讨 论

血清 CysC 主要经肾小球滤过而清除,其作为肾小球滤过率的标志物,敏感性及特异性均明显高于血清肌酐^[4]。李青等^[5]纳入 150 例慢性肾衰竭患者及 40 例健康体检者,对比证实 CysC 与血清肌酐、尿素氮等指标均能够判断肾衰竭,但 CysC 更灵敏;何平^[6]纳入 125 例肾功能异常者和 164 例健康体检者,证实肾功能损伤早期,患者尚未表现出尿素氮及肌酐水平变化时,CysC 即已出现明显变化,因此推测 CysC 对

肾功能异常的诊断敏感性优于常规肾功能指标。可见,检测健康人群血清 CysC 范围,并建立其参考范围有一定价值。但近年研究显示,除肾功能外,尚有其他因素可能对血清 CysC 造成明显影响,如 BMI 是老年人 CysC 水平的独立影响因素,而性别则是年轻人 CysC 水平的独立影响因素^[7]; MAAHS 等^[8]纳入 12~19 岁人群 337 例,证实年龄与 1 型糖尿病患者血清 CysC 水平相关,且年龄、性别均对非糖尿病患者血清 CysC 水平有影响。这提示在建立健康人群血清 CysC 参考范围时,需要考虑性别、年龄的影响,基于此,本研究重点探讨了不同性别肾功能正常人群随增龄的血清 CysC 水平变化规律。

本研究证实,对年龄≤10 岁儿童,血清 CysC 水平与性别无关,KANDASAMY 等^[9]也证实新生儿血清 CysC 水平不受性别的影响,且该研究指出在娩出首日其参考范围在 1~2 mg/L 内,其异常变化可能与新生儿败血症、急性肾损伤、先天性肾功能异常有关。本研究显示,对年龄≥11 岁人群,男性血清 CysC 水平普遍高于女性,这与万晓华等^[10]报道基本一致,但王天然等^[11]纳入不同年龄、性别的 216 例人群,观察显示正常人群中同一年龄段男性与女性人群 CysC 水平无明显差异。研究结论的差异可能与样本量、检测方案、研究地区不同有关。

固定性别后,本研究显示在总体范围内,随着年龄的增加,人群 CysC 水平呈上升趋势,两者相关性较高,这可能与肾功能的增龄性退化有关。王丽娜等^[12]纳入宝鸡地区健康成年男性 729 例、女性 722 例,证实男性及女性 CysC 均随年龄升高而增加;郝雅娟等^[13]纳入肾功能正常人群 611 例,证实健康人群血清 CysC 水平随年龄的增加而上升,且在 50 岁以上人群中尤为明显。本研究同时证实,固定性别及年龄段后,血清 CysC 与年龄仅表现出较低的相关性 ($-0.100 < \rho < 0.180$, $P < 0.05$),或不具备相关性 ($P > 0.05$),这提示在固定年龄段内,健康人群血清 CysC 水平相对稳定,说明限定较窄的年龄范围,建立 CysC 水平的参考区间可能更有临床意义。王德彬等^[14]参考美国临床和实验室标准化协会制定的 C28-A2 文件方案,建立针对唐山不同妊娠时期孕妇 CysC 的参考范围,显示妊娠早期 CysC 参考范围为 0.58~0.96 mg/L,中期为 0.81~1.37 mg/L,晚期为 1.19~1.80 mg/L,江翠等^[15]建立了针对宜宾地区健康儿童血清 CysC 的参考范围,此类研究限定了较窄的年龄段,参考本研究,且结论对指导当地医疗工作可能更有价值。但本研究仅为院内资料的回归性分析,纳入患者存在明显的局限性,可能难以有效反映本地区 CysC 水平的变化情况,尚待后续更完善的随机抽样横断面研究补充论证。

综上所述,本研究显示,在年龄>10 岁时,肾功能

正常男性血清 CysC 水平高于女性;在 1~100 岁范围内,血清 CysC 水平随年龄的升高呈增加趋势,但进一步以 10 岁为单位分层后,各个年龄段内血清 CysC 水平均与年龄无相关性或仅有轻度相关性。

参考文献

- [1] 刘红春,苏利沙,赵占正,等. 血清胱抑素 C 评估慢性肾脏病患者肾小球滤过率的应用研究[J]. 中华检验医学杂志,2014,37(3):184-188.
- [2] OKONKWO I N, OGBU I I, IJOMA U N, et al. Reference intervals for serum cystatin C and creatinine of an indigenous adult Nigerian population[J]. Niger J Clin Pract, 2015, 18(2): 173-177.
- [3] 马梅,成玲,林娟,等. 福州地区健康孕妇血清胱抑素 C 检测参考值范围的建立[J]. 福建医药杂志,2016,38(5):79-81.
- [4] 王伟,吕红光,杨梅,等. 胱抑素 C 异常患者部分实验室检查指标分析[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(24):3509-3511.
- [5] 李青. 血清胱抑素 C 在慢性肾功能衰竭诊断中的价值[J]. 检验医学与临床,2015,12(16):2449-2450.
- [6] 何平. 血清胱抑素 C 与其他肾功能指标的应用分析[J]. 检验医学与临床,2014,11(z2):68-69.
- [7] 滕义建. 急性肾损伤患者血清 Cys-C 及尿 NGAL 检测的临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(24):3637-3638.
- [8] MAAHS D M, PRENTICE N, MCFANN K, et al. Age and sex influence cystatin C in adolescents with and without type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2011, 34(11): 2360-2362.
- [9] KANDASAMY Y, SMITH R, WRIGHT I M. Measuring cystatin C to determine renal function in neonates[J]. Pediatr Crit Care Med, 2013, 14(3): 318-322.
- [10] 万晓华,刘向祎,文江平,等. 表观健康人群血清胱抑素 C 参考区间的初步调查[J]. 中国医药导报,2016,13(25):138-141.
- [11] 王天然,古宇. 不同年龄正常人群血清胱抑素 C 的观察与比较[J]. 中国现代医学杂志,2015,25(4):30-33.
- [12] 王丽娜,葛君玲,郭苗. 宝鸡地区成年健康人群血清胱抑素 C 参考区间调查[J]. 现代检验医学杂志,2016,31(6):141-142,146.
- [13] 郝雅娟,赵志兰,邱斌建. 不同年龄性别健康体检者血清 CysC 水平的比较[J]. 中国基层医药,2016,23(9):1405-1408.
- [14] 王德彬,赵茹妹,高翠红. 参照 CLSI C28-A2 文件制定不同妊娠时期胱抑素 C 的参考范围[J]. 中国医药导刊,2015,17(3):294-295.
- [15] 江翠,逯心敏,胡孝彬. 宜宾地区健康儿童血清胱抑素 C 参考区间的建立[J]. 检验医学与临床,2016,13(8):1016-1017,1019.