

宜宾地区健康儿童血清胱抑素 C 参考区间的建立*

江 翠¹, 逯心敏², 胡孝彬^{2△} (1. 四川省宜宾市珙县中医院检验科 644500; 2. 四川省宜宾市第二人民医院检验科 644000)

【摘要】 目的 建立宜宾地区健康儿童血清胱抑素 C 的参考区间。方法 收集宜宾地区儿童健康体检者 1 163 例, 年龄范围 2 d 至 12 岁, 其中男 616 例, 女 547 例。按年龄分为 5 个组, 采集空腹静脉血液后离心, 用增强免疫透射比浊法测定血清胱抑素 C 浓度。以正态分布法建立各年龄阶段血清胱抑素 C 参考区间。结果 同年龄组男女血清胱抑素 C 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 学龄前 (3~6 岁) 组与学龄 (7~12 岁) 组儿童血清胱抑素 C 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。1 岁以内儿童血清胱抑素 C 随月龄增长呈下降趋势 ($Y = 1.46 - 0.047X, r = -0.947$)。新生儿组 (< 29 d)、婴儿组 (29 d 至 < 1 岁)、幼儿组 (1~2 岁)、 ≥ 3 岁的儿童血清胱抑素 C 参考区间分别为 1.18~2.28, 0.61~1.79, 0.52~1.22, 0.44~1.10 mg/L。结论 建立了宜宾地区健康汉族儿童血清胱抑素 C 参考区间, 对早期评判肾脏功能损伤具有重要意义。

【关键词】 健康人群; 半胱氨酸蛋白酶抑制剂; 参考区间

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.08.003 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)08-1016-02

Establishment of reference intervals for children serum cystatin C in Yibin area* JIANG Cui¹, LU Xin-min², HU Xiao-bin^{2△} (1. Department of Clinical Laboratory, Gongxian County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yibin, Sichuan 644500, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Yibin Municipal Second People's Hospital, Yibin, Sichuan 644000, China)

【Abstract】 **Objective** To establish the reference intervals for serum cystatin C (Cys C) in healthy children in Yibin area. **Methods** A total of 1 163 healthy children (616 boys and 547 girls) aged from 2 d to 12 years old were enrolled and divided into 5 groups according to the age. The fasting venous blood specimens were collected and centrifuged. Then serum Cys C level was measured by using the enhanced immunoturbidimetric assay. The reference intervals for various age groups were established by using the normal distribution methods. **Results** The serum Cys C level had no statistical difference between boys and girls in the same age group ($P > 0.05$). The serum Cys C level had no difference between the 3-6 years old group and the 7-12 years old group ($P > 0.05$). The serum Cys C level in children within 1 year old showed the downtrend with the month old increase ($Y = 1.46 - 0.047X, r = -0.947$). Thereference intervals for the groups of < 29 d old, 29 d - < 1 year old, 1-2 years old and ≥ 3 years old were 1.18-2.28, 0.61-1.79, 0.52-1.22, 0.44-1.10 mg/L respectively. **Conclusion** The reference intervals for serum Cys C among healthy Han children in Yibin area is established, which has an important significance for early evaluating the renal function damage.

【Key words】 healthy individual; cysteine proteinase inhibitor; reference interval

近年来, 肾脏疾病已经成为社会广为关注的医疗问题, 实验室检测有助于早期发现并有效治疗肾脏疾病, 减少并发症, 改善预后。中华医学会第八次全国中青年检验医学学术会议对肾脏疾病实验室诊断进行了专题报告, 血清胱抑素 C 检测及基于胱抑素 C-肌酐联合估算肾小球滤过率 (eGFR_{Cr-cys}) 受到了重视。胱抑素 C (Cys C) 是评价早期肾损伤的敏感指标之一, 逐渐成为临床诊疗肾脏功能常用实验室检测指标。然而儿童由于自身的生理特点不同于成人, 因而参考区间与成人有较大差异, 建立儿童参考区间将为儿童肾脏功能损伤的诊断、治疗监测提供评判标准。本课题组根据美国临床和实验室标准协会 (CLSI) 对检验项目的参考区间设定的推荐程序^[1], 对宜宾地区的健康儿童进行了血清 Cys C 测定, 拟建立本地区健康儿童 Cys C 的参考区间。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 3 月至 2015 年 9 月在宜宾市第

二人民医院的健康体检者, 营养状况良好, 无肝肺心肾等重要脏器疾病及糖尿病、近期无发热、感染以及用药情况, 血尿大便常规、体格检查正常, 以及血尿素肌酐均在文献资料提供的参考区间内的儿童^[2]。新生儿主要来源于新生儿科住院者, 筛选其中血尿素、肌酐正常者。年龄范围 2 d 至 12 岁, 其中男 616 例, 女 547 例。根据《儿科学》^[3] 将其分为新生儿组 (< 29 d) 107 例, 婴儿组 (29 d 至 < 1 岁) 263 例, 幼儿组 (1~2 岁) 296 例, 学龄前组 (3~6 岁) 246 例, 学龄组 (7~12 岁) 251 例。

1.2 仪器与试剂 检测仪器采用日立 7600-020 生化分析仪; 试剂采用血清 Cys C (增强免疫透射比浊法), 试剂盒由北京九强生物技术股份有限公司提供, 包括校准品、质控品与试剂配套。对于精密度的检测, 使用两个浓度质控品 (GQ-CysC-L/1, GQ-CysC-L/2, 批号 14-0319P), 同批重复检测 2 水平质控物各 20 次, 计算均值及变异系数。中间精密度每天检测 1 次 2 水平质控物, 共计 20 个工作日, 计算均值及变异系数。

* 基金项目: 国家高技术研究发展计划 (863 计划) 资助项目 (2011AA02A111)。

作者简介: 江翠, 女, 主管技师, 本科, 主要从事生物化学检验研究。△ 通讯作者, E-mail: xiaobin756@163.com。

1.3 方法 空腹采集受试者标本 3 mL,及时分离血清,剔除溶血、黄疸、乳糜标本,检测质控在控后测定标本。

1.4 统计学处理 用 SPSS 18.0 软件进行处理。正态性检验采用 Kolmogorov-Smirnov 检验,各组数据呈正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示,正常参考区间采用 $\bar{x} \pm 1.96s$ 描述。不同年龄组间数据比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验。不同性别组间数据比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。以正态分布法建立各年龄阶段血清 Cys C 参考区间。

2 结果

2.1 质控结果 Cys C 质控物两个水平测定结果均在控。
2.2 精密度结果 重复性结果为 Cys C 质控品 GQ-CysC-L/1 0.82 mg/L 为 2.15%,质控品 GQ-CysC-L/2 1.74 mg/L 为 1.04%。中间精密度结果胱抑素质控品 GQ-CysC-L/1 0.79 mg/L 为 2.89%,质控品 GQ-CysC-L/2 1.68 mg/L 为 1.92%。
2.3 血清 Cys C 测定结果 各组数据经 Kolmogorov-Smirnov 检验,为正态分布。同年龄组男女血清 Cys C 浓度经独立样本 *t* 检验,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。学龄前组与学龄组合并为 ≥ 3 岁组,男、女血清 Cys C 结果分别为(0.76 \pm 0.17)、(0.78 \pm 0.16)mg/L,差异无统计学意义($t = 1.35, P = 0.18$)。结果见表 1。

表 1 不同年龄阶段血清 Cys C 测定结果(mg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	男		女		<i>t</i>	<i>P</i>
	<i>n</i>	Cys C	<i>n</i>	Cys C		
新生儿组	66	1.71 \pm 0.30	41	1.75 \pm 0.26	0.72	0.48
婴儿组	141	1.17 \pm 0.31	122	1.24 \pm 0.28	1.89	0.06
幼儿组	157	0.88 \pm 0.18	139	0.86 \pm 0.18	1.00	0.32
学龄前组	124	0.77 \pm 0.16	122	0.74 \pm 0.17	1.43	0.16
学龄组	128	0.78 \pm 0.16	123	0.77 \pm 0.17	0.48	0.63

2.4 血清 Cys C 变化趋势 1 岁以内儿童按月份统计 Cys C 均值,作散点图可见,血清 Cys C 随年龄增长成下降趋势, $r = -0.947$,双侧 Pearson 检验, $P < 0.01$,可见婴幼儿血清 Cys C 水平与月龄负相关,建立回归方程 $Y = 1.46 - 0.047X$,方差分析显示 $F = 77.52, P < 0.01$,差异有统计学意义,此回归方程成立。见图 1。

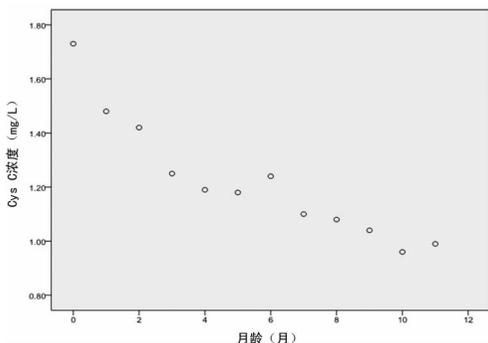


图 1 月龄与血清 Cys C 浓度变化散点图

2.5 血清 Cys C 参考区间 各组男女差异无统计学意义,将结果进行合并分析,与试剂公司提供的参考区间小于或等于 1.03 mg/L 相比较,新生儿及婴幼儿组参考区间有较明显的差异,结果见表 2。

2.6 参考区间的验证 选取新生儿组 20 例,检测血清 Cys C,有 1 例高于参考区间上限 2.28 mg/L,其余均在参考范围

内。婴儿组、幼儿组及 ≥ 3 岁组各选取 20 例,检测血清 Cys C,所有结果均在参考范围内,符合 CLSI/国际临床化学和检验医学联合会(IFCC)指南中的规定^[1],只要 20 个参考数值里有不超过 2 个落到已经建立的参考区间以外,该实验室就可以采用此参考区间。

表 2 合并后不同年龄阶段血清 Cys C 测定结果及参考区间(mg/L)

组别	<i>n</i>	测定结果	参考区间
新生儿组	107	1.73 \pm 0.28	1.18~2.28
婴儿组	263	1.20 \pm 0.30	0.61~1.79
幼儿组	296	0.87 \pm 0.18	0.52~1.22
≥ 3 岁组	497	0.77 \pm 0.17	0.44~1.10

3 讨论

Cys C 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,表达于所有有核细胞,其产生率恒定,血液中的 Cys C 仅从肾小球滤过,不被肾小管重吸收和分泌,使其成为准确反映肾小球滤过率的一项较理想的内源性标志物,评估早期肾功能损伤的敏感指标之一,新近研究还显示其与心脑血管疾病的发生、发展有密切关系^[4]。现阶段使用的参考区间,多来源于试剂说明书、教科书以及文献报道。报道显示,不同地区,不同年龄人群血清 Cys C 参考区间差别较大^[5-7],各实验室应建立自身的参考区间。

本实验表明,不同年龄阶段健康儿童血清 Cys C 参考区间有较大的差异,3 岁以内儿童参考区间明显高于 3 岁以上儿童($P < 0.05$),并且 3 岁以前随着年龄增长 Cys C 浓度逐渐下降,婴幼儿期血清 Cys C 浓度与月龄负相关($Y = 1.46 - 0.047X, r = -0.947$)。新生儿血清 Cys C 浓度达到 1.73 mg/L,参考上限达 2.28 mg/L。本实验得出 3~12 岁儿童血清 Cys C 参考区间为 0.44~1.10 mg/L,上限与试剂盒说明书提供的参考区间上限 1.03 mg/L 接近。

部分报道儿童 Cys C 水平与年龄性别无关。本研究显示 1 岁以内儿童随月龄增加,Cys C 水平逐渐下降,与 Groesbeck 等^[8]研究相符合,有研究者认为婴幼儿期高血清 Cys C 是由于肾脏发育不成熟引起^[9],然而反映肾脏功能的尿素、肌酐水平在婴幼儿期明显低于成人^[2],妊娠中后期 Cys C 浓度高于健康未孕妇女^[10]及黄宝兴等^[11]研究发现青春期男女血清 Cys C 出现第二次高峰。分析随着新生儿及婴幼儿高血清 Cys C 浓度原因可能由于 Cys C 属于分泌性蛋白质,可由机体所有有核细胞产生所引起,新生儿、婴幼儿生长发育旺盛,细胞新陈代谢快,产生大量 Cys C。

本研究初步建立了宜宾地区健康儿童血 Cys C 胶乳增强免疫比浊法参考区间,对早期评判肾脏功能损伤具有重要意义。虽然如此,但新生儿及婴幼儿期血清 Cys C 报道差异甚大,高于成年人的机制尚不明确,尚需开展多实验室、多中心、多地域广泛研究予以确认。

参考文献

[1] Clinical and Laboratory Standards Institute. C28-A3 Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline-third edition [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2008.
 [2] 胡孝彬,向小节,郭晓聪,等.宜宾地区健康人群尿素和肌酐参考区间的建立[J].现代检验医学(下转第 1019 页)

次以上急性加重患者为 (22.45 ± 4.24) 分, 差异有统计学意义 ($F=43.14, P<0.05$)。

表 1 管理前后 CAT 评分及肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	CAT (分)	FEV1 (L)	FEV1/FVC (%)	FEV1% 预计值
管理前	19.31 ± 3.78	1.28 ± 0.25	45.26 ± 7.59	35.57 ± 4.96
管理后 6 个月	16.64 ± 3.91*	1.67 ± 0.26*	57.38 ± 6.51*	40.17 ± 5.39*
管理后 1 年	16.69 ± 4.45*	1.69 ± 0.27*	58.02 ± 6.47*	41.53 ± 5.61*

注:与管理前比较, * $P<0.05$ 。

3 讨 论

COPD 以持续性肺通气气流受限为特征, 缓解期的 COPD 患者气道的慢性炎症是持续存在的, 肺功能随时间推移而降低, 病情也呈进行性发展。目前对于处于缓解期的中重度 COPD 患者, 欧洲呼吸学会 (ERS) 和美国胸科协会 (ATS) 均推荐长期规律性的联合吸入糖皮质激素和 β_2 受体激动剂的治疗方案 (SM/FP), 是控制 COPD 病情进展的较为有效的方法^[4]。但是, COPD 患者以老年人居多, 患者往往不能完全掌握吸入疗法, 或者掌握后又忘记, 所以需要由专人一对一反复辅导如何用药, 而且需要反复督查, 检查使用方法是否正确。COPD 患者的肺功能都有不同程度的受损, 因此进行肺康复训练非常重要, 有观点认为: 肺康复在 COPD 的临床价值超越了任何一种药物治疗^[5]。肺康复的治疗包括运动训练、呼吸机的锻炼、心理指导、健康教育、营养支持及综合性肺康复等措施, 多数专家认为 6~12 周正规、系统治疗才能获得较为明显的治疗效果^[6]。因此肺康复是一个长期的过程, 需要有专人长期指导、督导才能取得理想效果。本研究引进 CAT 综合评价 COPD 患者生活质量, CAT 量表简单易操作, 涵盖了患者症状、生活状态、精神心理因素等 8 个不同层面, 信度和效度均较好, 可为医生和患者提供一个高效率沟通的框架结构。本文以 CAT 的方式比较了规范化管理前后患者的生活质量和急性发作情况, 结果显示规范化管理 1 年内患者的生活质量明显提高, 相应肺功能指标也优于管理前, 规范化管理后患者急性发作的次数明显少于管理前, 发作次数较多的患者其 CAT 也较高, 有研究表明 CAT 与肺功能呈负相关, 能在一定程度上反映肺功能状况^[7-9], 但 CAT 量表比检测肺功能方便、经济, 更容易为患者接受。

肺功能是诊断 COPD 的可靠依据, CAT 量表既可以为长

期随诊和疾病监测提供方便, 又可以预测 COPD 急性加重的风险, 二者互为补充。COPD 患者的管理与 CAT 量表的有机结合, 为临床更加规范地管理 COPD 患者提供了更为简便、快捷、高效的方法, 为评价缓解期 COPD 患者的治疗效果、评估急性发作风险提供了新思路, 值得在临床上推广应用。

参考文献

- [1] 宋秋英, 曾吾德. 噻托溴铵联合舒利迭治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的疗效研究[J]. 江西医药, 2012, 47(2): 135-136.
- [2] Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(5): 1256-1276.
- [3] 柳涛, 蔡柏嵩. 一种新型的生活质量评估问卷: 慢性阻塞性肺疾病评估测试[J]. 中国医学科学院学报, 2010, 32(2): 234-238.
- [4] 余晓凌, 赵广丹. 舒利迭吸入剂治疗稳定期中, 重度慢性阻塞性肺疾病患者临床研究[J]. 中国医学工程, 2015, 23(6): 23-24.
- [5] 李平东, 黄丹霞, 宫玉翠. 以肺康复指南为指导的肺移植术后康复研究现状[J]. 中华护理杂志, 2012, 47(8): 755-757.
- [6] 王明航, 李建生, 余学庆, 等. 慢性阻塞性肺疾病肺康复临床随机对照试验的系统评价[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(24): 4745-4748.
- [7] 张景熙, 胡建军, 徐健, 等. 慢性阻塞性肺疾病评估测试评分与慢性阻塞性肺疾病预后因素相关性分析[J]. 第二军医大学学报, 2013, 34(8): 839-845.
- [8] 姜艳平, 程改存, 赵云峰, 等. COPD 稳定期患者噻托溴铵联合沙美特罗/氟替卡松治疗效果的 CAT 量表评估[J]. 东南大学学报: 医学版, 2012, 31(3): 294-298.
- [9] 高文英, 韩顺利, 刘宏平. 噻托溴铵联合沙美特罗替卡松对稳定期慢性阻塞性肺病患者肺功能及运动耐力的影响[J]. 中国临床研究, 2015, 28(6): 728-731.

(收稿日期: 2015-10-21 修回日期: 2015-12-18)

(上接第 1017 页)

杂志, 2013, 28(4): 79-82.

- [3] 王卫平. 儿科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 3-4.
- [4] 王要鑫, 刘洁云, 秦雷. 胱抑素 C 与心血管疾病关系的研究进展[J]. 中国全科医学, 2013, 16(9): 961-962.
- [5] 彭建明, 陈艳玲, 官燕飞, 等. 不同妊娠状态下的血清胱抑素 C 及肌酐水平分析[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(7): 1163-1164.
- [6] 林勇平, 彭淑莹, 刘忠民, 等. 血清胱抑素 C 参考区间的建立及其应用[J]. 广东医学, 2012, 33(13): 1954-1956.
- [7] 常明. 昆明地区健康人群血清胱抑素 C 参考区间调查

[J]. 医学检验与临床, 2012, 23(1): 14-16.

- [8] Groesbeck D, Kottgen A, Parekh R, et al. Age, gender, and race effects on cystatin C levels in US adolescents [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(6): 1777-1785.
- [9] 莫海岸. 健康婴儿血清胱抑素 C 参考值范围的探讨[J]. 广西医学, 2012, 34(4): 484-485.
- [10] 杨小星, 沈婉萍, 徐传彬. 妊娠妇女胱抑素 C 参考范围的建立[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(2): 223-224.
- [11] 黄宝兴, 马东礼, 肖丽霞. 深圳地区儿童血清胱抑素 C 水平调查[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(24): 3012-3013.

(收稿日期: 2015-10-18 修回日期: 2015-12-12)