

• 调查报告 •

儿童血清胱抑素 C 参考区间的建立

邓树琴, 谭同均, 朱国文, 何玉琼, 龙 琴, 李熙建
(四川省宜宾市第一人民医院检验科 644000)

摘要:目的 建立本实验室儿童血清胱抑素 C 的参考区间。方法 通过比较儿童与成人的血清胱抑素 C 水平, 比较其参考区间的差异, 对儿童血清胱抑素 C 进行对数转换后进行正态性统计分析, 从而建立其参考区间。结果 血清胱抑素 C 经对数转换后呈近正态分布, 1~16 岁儿童血清胱抑素 C 水平: 男性(0.86±0.225)mg/L、女性(0.81±0.218)mg/L 与青年组的血清胱抑素 C 水平: 男性(0.87±0.192)mg/L、女性(0.83±0.202)mg/L 之间的差异无统计学意义($P>0.05$), 但与中年组的血清胱抑素 C 水平: 男性(0.93±0.200)mg/L、女性(0.85±0.199)mg/L 和老年组的血清胱抑素 C 水平: 男性(1.07±0.216)mg/L、女性(1.00±0.219)mg/L 的差异有统计学意义($P<0.01$), 在儿童组中, 男、女组之间差异有统计学意义($P<0.01$)。结论 本实验儿童血清胱抑素 C 水平的参考区间: 0.42~1.30 mg/L(男)、0.38~1.24 mg/L(女)。

关键词: 胱抑素 C; 参考值; 肾小球滤过率; 儿童

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.16.030

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)16-1981-02

Construction of children serum cystatin C reference interval

Deng Shuqin, Tan Tongjun, Zhu Guowen, He Yuqiong, Long Qin, Li Xijian

(Department of Clinical Laboratory, The First People's Hospital of Yibin, Yibin, Sichuan 644000, China)

Abstract: **Objective** To construct the reference range of serum cystatin C in children. **Methods** The reference range of children was constructed by compared with that of adults and statistical analysis after logarithmic transformation. **Results** Serum cystatin C levels were close to the normal distribution after logarithmic transformation. In children group, the level of serum cystatin C was(0.86±0.225)mg/L in male and(0.81±0.218)mg/L in female. In youth group, the level was(0.87±0.192)mg/L in male and (0.83±0.202)mg/L in female, respectively. In middle age group, the level was(0.93±0.200)mg/L in male and(0.85±0.199)mg/L in female. In old age group, the level was(1.07±0.216)mg/L in male and(1.00±0.219)mg/L in female. The levels of serum cystatin C were no different between children and youth Group($P>0.05$), with significant differences between children, middle age and old age groups($P<0.01$), and with gender difference in children group($P<0.01$). **Conclusion** The reference range of serum cystatin C in children was 0.42—1.30 mg/L for male and 0.38—1.24 mg/L for female.

Key words: cystatin-C; reference value; glomerular filtration rate; child

慢性肾病(CKD)的发生率和发病率呈上升趋势, 已经成为全球关注的公共卫生问题, CKD 主要有两个结局: 肾功能丧失导致肾衰竭及发生心血管疾病; 早发现、早干预可以延缓肾脏功能的衰退, 提高患者的生活质量。而 CKD 的鉴别、分类和治疗都要求对患者的肾小球滤过率(GFR)作精确的评估^[1]。胱抑素 C(Cys-C)是一种低分子多肽, 携带正电荷, 可自由通过肾小球滤过膜, 被近曲小管重吸收并完全代谢, 无肾小管分泌, 在人体所有的有核细胞均以恒定的速率表达, 其血清浓度与 GFR 密切相关, 作为一种新的比血肌酐(Cr)更理想的 GFR 标志物, Cys-C 的临床应用备受关注。不同文献报道的血清 Cys-C 的参考区间有一定差异, 对儿童的血清 Cys-C 透射比浊法的参考区间报道较少, 作者对近 3 年本院健康体检和排除影响血清 Cys-C 浓度的特定疾病的人群进行分组, 以比较儿童与成人的血清 Cys-C 水平, 并建立本实验室儿童的血清 Cys-C 的参考区间。

1 资料与方法

1.1 一般资料 血清 Cys-C 于 2009 年作为本院生化检查的常规项目被应用于肾功能检测项目之一, 作者选择 2009 年 9 月至 2011 年 12 月本院健康体检和排除影响血清 Cys-C 浓度的特定疾病的人群, 分成儿童组(0~16 岁)、青年组(17~40 岁)、中年组(41~60 岁)、老年组(61~99 岁), 每组按男、女分别统计, 儿童组又按每一岁为年龄组分别统计。

1.2 标本 均生化真空管为静脉采血, 离心分离血清后 3 h 内完成检测。

1.3 仪器试剂 Cys-C 透射比浊检测法, 试剂盒、校准品和质

控品为迈克公司生产, 仪器为日立 7600-020 型全自动生化分析仪。

1.4 统计学处理 血清 Cys-C 经对数转换后进行正态性分析, 血清 Cys-C 测定结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 U 检验。

2 结果

2.1 儿童组按 1 岁为年龄段分组, 其血清 Cys-C 水平见表 1, 其均值与年龄的相关系数 $r=0.0663$, 说明在儿童组 0~16 岁儿童血清 Cys-C 水平与年龄无相关性。但从趋势看, 0~2 岁的儿童血清 Cys-C 水平变化大, CV% 分别达 43%、41%。

表 1 0~16 岁儿童各年龄段血清 CYS-C 水平 (mg/L)

年龄组(岁)	n	\bar{x}	s
0~	470	0.92	0.397
1~	846	0.88	0.367
2~	656	0.81	0.284
3~	515	0.77	0.314
4~	437	0.78	0.331
5~	381	0.77	0.214
6~	308	0.76	0.211
7~	245	0.78	0.214
8~	234	0.78	0.238
9~	235	0.81	0.217
10~	243	0.82	0.224
11~	244	0.83	0.244
12~	286	0.83	0.222
13~	352	0.85	0.214

续表 1 0~16 岁儿童各年龄段血清 Cys-C 水平 (mg/L)

年龄组(岁)	n	均值	标准差
14~	369	0.87	0.211
15~16	464	0.87	0.236
0~16	6 485	0.84	0.224

2.2 儿童与成人各年龄段的男、女组中血清 Cys-C 水平见表 2, 结果显示, 其血清 Cys-C 水平在男、女各组间差异均有统计学

表 2 血清 Cys-C 水平在儿童及各成人中男、女分组的比较 (mg/L)

年龄组	男			女			U 值	P 值
	n	\bar{x}	s	n	\bar{x}	s		
0~16	3 364	0.86	0.225	3 121	0.81	0.218	9.087 0	<0.01
17~40	6 032	0.87	0.192	4 457	0.83	0.202	12.796 8	<0.01
41~60	8 088	0.93	0.200	7 259	0.85	0.199	24.805 7	<0.01
61~99	700	1.07	0.216	6 167	1.00	0.219	18.419 7	<0.01
与 0~16 组比较		U 值	P 值				U 值	P 值
17~40		1.906	>0.5				1.4966	>0.5
41~60		13.633 9	<0.01				6.250 9	<0.01
61~99		39.629 6	<0.01				28.884 5	<0.01

表 3 1~16 岁儿童血清 Cys-C 水平的参考区间 (mg/L)

分组	n	\bar{x}	s	参考区间
男	3 364	0.86	0.225	0.42~1.30
女	3 121	0.81	0.218	0.38~1.24

3 讨 论

胱抑素 C 中一种在所有有核细胞表达的低分子非糖蛋白, 有 122 个氨基酸残基, 相对分子质量为 12.8×10^3 , 呈碱性; 表达胱抑素 C 的基因启动子属“管家基因”, 故其生成量恒定, 血清中胱抑素 C 可自由滤过肾小球进入原尿, 几乎全部 (99%) 在近曲小管上皮细胞被重吸收降解, 不会以原型回到血液循环中去。因此, 血中胱抑素 C 的水平主要取决于肾小球的滤过率^[2], 其血清浓度与内生肌酐清除值呈相关 ($r = -0.826$)^[3], 与 GFR 密切相关, 作为一种新的比血肌酐 (Cr) 更理想的 GFR 标志物, Cys-C 的临床应用已开始应用于常规肾功能检测指标之一。颗粒增强透射免疫比浊法和果粒增强散射免疫比浊法作为常规检测胱抑 C 的测定方法使用^[4], 颗粒增强透射免疫比浊法其批内 CV 为 1.51%, 批间 CV 为 2.8%^[5], 是一种准确、灵敏、稳定、简便的常规测定血清胱抑素 C 的方法, 在生化仪检测上得到更广泛的应用。血清 Cys-C 水平与性别、年龄之间的关系还有争论大部分文献表明, 血清 Cys-C 水平浓度几乎不受年龄、性别、肌肉、体质量等因素的影响, 但 Knight 等^[6] 研究发现老年、男性、肥胖等到均会影响血清 Cys-C 水平; 国内也有文献认为年龄、性别等可影响血清 Cys-C 水平^[7], 有报道^[8], 大于 50 岁的健康人血清胱抑素 C 的 95% 的可信区间为 0.660~1.760 mg/L。按照 ISO15189:2007 标准中要球参考区间应定期审查, 并在分析和分析前程序变化时进行验证。作者在使用胶乳增强免疫透射比浊法测定血清胱抑素 C 时, 厂商只提供的一个参考区间: 0.51~1.09 mg/L, 该参考区间是否适合儿童, 我们对儿童血清胱抑素 C 参考区间的验证并建立本实验室的参考区间。结果显示, 血清 Cys-C 检测结果经对数转换后接近正态分布, 1~16 岁儿童的血清 Cys-C 的参考区间为: 男, 0.42~1.30 mg/L; 女, 0.38~1.24 mg/L。

意义。

2.3 血清 Cys-C 水平在儿童组与青年组之间的差异无统计学意义, 但儿童组与中年组和老年组之间的血清 Cys-C 水平比较其差异有统计学意义, 老年组的血清 Cys-C 水平最高。

2.4 血清 Cys-C 检测结果经对数转换后接近正态分布, 儿童血清 Cys-C 水平的 95% 的可信区间用 $\bar{x} \pm 1.96s$ 表示, 其参考区间见表 3。

血清 Cys-C 水平水平与 0~16 岁各年龄段的相关系数为 ($r = 0.066 3$), 按儿童组与青年组的血清 Cys-C 水平比较, 其差异无统计学意义, 但儿童组与中年组、老年组比较血清 Cys-C 水平在各组间的差异有统计学意义, 说明在儿童及青年时期血清 Cys-C 水平与年龄相关性不大, 而在中老年是随着年龄变化而增高。进行标准设计的大样本儿童血清血清 Cys-C 水平参考区间调查是建立参考区间理想的方法, 也是一个庞大的工程, 在大多数实验室的职权范围内难以完成; 最近更新的 CLSI/IFCC 参考区间建立指南认为^[9], 对于大多数实验室既不可能也没必要建立自己的参考区间, 且建议采用转换和验证已经建立的参考区间; 而对参考区间的评估, 按 C28-A2 的要求须提供的 20 个样本作为参考值数据用来验证试剂合所提供的参考范围^[10], 结果表明所使用的试剂盒提供的参考区间不适用于本实验室, 故采用的样本量更大。

建立的儿童参考试区间的范围更大, 可能是选择作为参考人群的标准不同, 也可能是建立的检测系统的精密程度等原因, 因而所建立的儿童参考区间有一定的局限性, 但比单纯用一个血清 Cys-C 水平的参考区间运用于所有的年龄段而言, 建立的儿童血清 Cys-C 水平的参考区间, 在儿童的肾病诊断中要更符合实际, 建立本实验室的儿童血清 Cys-C 水平的参考区间对儿童肾功能的科学评价更为重要。

参考文献

- [1] Myers GL, Miller WG, Coresson J, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement; a report from the laboratory working group of the National kidney Disease Education Program[J]. Clin Chem, 2006, 52(1): 15-18.
- [2] Yashiro M, Kamata T, Segawa H, et al. Comparisons of cyctantin C with creatinine for evaluation of renal function in chronic kidney disease[J]. Clin Exp Ephrol, 2009, 13(6): 598-604.
- [3] 朱国文. 血清胱抑素 C 在肾脏疾病中的应用评价[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(5): 470-471.
- [4] 候振江, 魏明竟. 胱抑素 C 及其检测方法研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(11): 1013-1015.
- [5] 李昕, 韩鸿玲, 贾海员, 等. 应用颗粒增强比浊 (下转第 1989 页)

- 2005, 111(3-4):273-280.
- [2] 尹志农, 刘薇, 王俊文. 乙型肝炎感染者血清标志物与 ApoA I-75MSPI 基因多态性的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(2):276-280.
- [3] 莫和国, 尹志农, 王俊文, 等. II b 型高血脂症患者 MTHFR C677T 基因多态性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(1):41-43.
- [4] Brandalize AP, Bandinelli E, Dos Santos PA, et al. Maternal gene polymorphisms involved in folate metabolism as risk factors for Down syndrome offspring in Southern Brazil[J]. Dis Markers, 2010, 29(2):95-101.
- [5] Fredriksen A, Meyer K, Ueland PM, et al. Large-scale population-based metabolic phenotyping of thirteen genetic polymorphisms related to one-carbon metabolism[J]. Hum Mutat, 2007, 28(9):856-865.
- [6] Biselli JM, Goloni-Bertollo EM, Zampieri BL, et al. Genetic polymorphisms involved in folate metabolism and elevated plasma concentrations of homocysteine; maternal risk factors for Down syndrome in Brazil Genet[J]. Mol, Res, 2008, 7(1):33-42.
- [7] Sadiq MF, Al-Refai EA, Al-Nasser A, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms C677T and A1298C as maternal risk factors for Down syndrome in Jordan[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2011, 15(1-2):51-57.
- [8] Kokotas H, Grigoriadou M, Mikkelsen M, et al. Investigating the impact of the Down syndrome related common MTHFR 677C>T polymorphism in the Danish population[J]. Dis Markers, 2009, 27(6):279-285.
- [9] Meguid NA, Dardir AA, Khass M, et al. MTHFR genetic polymorphism as a risk factor in Egyptian mothers with Down syndrome children[J]. Dis Markers, 2008, 24(1):19-26.
- [10] Cyrus C, Padmalatha R, Chandra N, et al. MTHFR Gene variants C677T, A1298C and association with Down syndrome; A Case-control study from South India[J]. Indian J Hum Genet, 2009, 15(2):60-64.
- [11] Joice MB, Daniela B, Vivian FF, et al. A80G polymorphism of reduced folate carrier 1 (RFC1) and C776G polymorphism of transcobalamin 2 (TC2) genes in Down's syndrome etiology[J]. Sao Paulo Med J, 2008, 126(6):329-332.
- [12] Scala I, Granese B, Sellitto M, et al. Analysis of seven maternal polymorphisms of genes involved in homocysteine/folate metabolism and risk of Down syndrome offspring[J]. Genet Med, 2006, 8(7):409-416.
- [13] Neagos D, Cretu R, Tutulan-Cunita A, et al. RFC - 1 gene polymorphism and the risk of down syndrome in romanian population [J]. Maedica (Buchar), 2010, 5(4):280-285.
- [14] Zeng W, Liu L, Tong Y, et al. A66G and C524T polymorphisms of the methionine synthase reductase gene are associated with congenital heart defects in the Chinese Han population[J]. Genet Mol Res, 2011, 10(4):2597-2605.
- [15] Pozzi E, Vergani P, Dalprà L, et al. Maternal polymorphisms for methyltetrahydrofolate reductase and methionine synthetase reductase and risk of children with Down syndrome[J]. Am J Obstet Gynecol, 2009, 200(6):636. e1-6.
- [16] Hsu FC, Sides EG, Mychaleckyj JC, et al. Transcobalamin 2 variant associated with poststroke homocysteine modifies recurrent stroke risk[J]. Neurology, 2011, 77(16):1543-1550.
- [17] Fintelman-Rodrigues N, Corrêa JC, Santos JM, et al. Investigation of CBS, MTR, RFC-1 and TC polymorphisms as maternal risk factors for Down syndrome[J]. Dis Markers, 2009, 26(4):155-161.
- [18] Coppedè, Grossi E, Migheli F, et al. Polymorphisms in folate metabolizing genes, chromosome damage, and risk of Down syndrome in Italian women; identification of key factors using artificial neural networks[J]. BMC Medical Genomics, 2010, 24(3):42.
- [19] Marucci GH, Zampieri BL, Biselli JM, et al. Polymorphism C1420T of Serine hydroxymethyltransferase gene on maternal risk for Down syndrome[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(3):2561-2566.
- [20] Cristiani CM, Joice MB, Bruna LZ, et al. 19-base pair deletion polymorphism of the dihydrofolate reductase (DHFR) gene; maternal risk of Down syndrome and folate metabolism[J]. Sao Paulo Med J, 2010, 128(4):215-218.
- [21] Liao YP, Bao MS, Liu CQ, et al. Folate gene polymorphism and the risk of Down syndrome pregnancies in young Chinese women [J]. Heredity, 2010, 32(5):461-466.
- [22] Schupf N, Kapell D, Lee JH, et al. Increased risk of Alzheimer's disease in mothers of adults with Down's syndrome[J]. Lancet, 1994, 334(8919):353-356.
- [23] Avramopoulos D, Mikkelsen M, Vassilopoulos D, et al. Apolipoprotein E allele distribution in parents of Down's syndrome children[J]. Lancet, 1996, 30(347):862-865.
- [24] Ezquerria M, Ballestaa F, Queralt R, et al. Apolipoprotein E e4 alleles and meiotic origin of non-disjunction in Down syndrome children and in their corresponding fathers and mothers[J]. Neuroscience Letters, 1998, 248(1):1-4.

(收稿日期:2012-01-02)

(上接第 1982 页)

- 法测定血清胱抑素 C 的探讨[J]. 天津医科大学学报, 2008, 14(2):195-196.
- [6] Knight el, Verhave JC, Spiegelman D, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement[J]. Kidney Int, 2004, 65(4):1416-1421.
- [7] 刘爱兵, 李玲, 李红梅, 等. 北京地区健康人血浆胱抑素 C 水平及参考区间[J]. 现代检验医学杂志, 2009, 24(10):116-118.
- [8] 韩平治, 丁进芳, 张翀, 等. 兰州市健康人血清胱抑素 C 浓度参考范围的调查[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(2):176-178.
- [9] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory [J]. Approved guideline, 3rd ed. CLSI document C28-A3, Wayne: Clinical Laboratory standards Institute, 2008.
- [10] Clinical and Laboratory Standards Institute. How to define and determine reference interval in the Clinical Laboratory[S]. C28-A2, CISI, 2000.

(收稿日期:2012-01-12)