

· 论 著 ·

湖南汉族健康老年人群血清肌酐参考区间的建立*

李孝鹏¹, 黄 猛^{1△}, 王 奎², 黄 飞², 杨佳锦³, 唐爱国³, 项忠元³

(1. 青岛大学附属医院检验科 266071; 2. 山东省青岛市精神卫生中心精神七科 266000;

3. 中南大学湘雅二医院检验科, 长沙 410011)

摘要:目的 建立湖南汉族健康老年人群血清肌酐(Scr)的参考区间。方法 按照美国临床和实验室标准化协会(CLSI) C28-A3 文件《医学实验室参考区间的定义、建立和确认》中参考区间研究模式及参考人群筛选标准的要求, 采用肌氨酸氧化酶法测定 768 例湖南汉族 60~<90 岁健康老年人 Scr 水平, 其中男 392 例, 女 376 例。以非参数百分位数法计算湖南汉族健康老年人酶法 Scr 的参考区间。结果 湖南地区汉族不同性别及年龄健康老年人群(60~<70、70~<80、80~<90 岁 3 个年龄组)的 Scr 参考区间: 男性分别为 53.4~95.6、58.2~105.6、60.0~111.3 μmol/L; 女性分别为 43.8~76.2、46.7~87.2、48.1~92.2 μmol/L。结论 健康老年人与其他成年人 Scr 存在差异, 湖南健康老年人群应按照性别和年龄分组制订 Scr 的参考区间。

关键词:血清肌酐; 参考区间; 老年人

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.12.005

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)12-1604-03

Reference intervals for serum creatinine in healthy elderly Han population of Hunan province*

LI Xiaopeng¹, HUANG Meng^{1△}, WANG Kui², HUANG Fei², YANG Jiajin³, TANG Aiguo³, XIANG Zhongyuan³

(1. Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266071, China; 2. The Seventh Department of Psychiatry, Mental Health Center of Qingdao, Qingdao, Shandong 266000, China; 3. Department of Clinical Laboratory, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

Abstract: **Objective** To establish the reference intervals (RIs) for serum creatinine (Scr) in healthy elderly Han population of Hunan province. **Methods** The document C28-A3 issued by CLSI was a guideline about how to define, establish, and verify reference intervals in the clinical laboratory. Scr were determined with an enzymatic method for 768 elders (aged 60 to <90 years old), including 392 males and 376 females. The central 95 percentile of RIs were determined using nonparametric statistical methods. **Results** The Scr values in elderly population showed a Gaussian distribution and age/sex related changes. The RIs for Scr in the reference population respective of age (ranged from 60-<70, 70-<80, 80-<90 years) were 53.4-95.6, 58.2-105.6, 60.0-111.3 μmol/L for males and 43.8-76.2, 46.7-87.2, 48.1-92.2 μmol/L for females respectively. **Conclusion** The RIs for Scr with an enzymatic method are established according to the gender and age groups in the healthy Chinese elderly population of Hunan province, and could provide a reference for the clinical and laboratory.

Key words: serum creatinine; reference intervals; the elderly population

血清肌酐(Scr)是机体中生成量比较恒定的内源性肌酐, 由肌酸及磷酸肌酸分解而产生^[1], 其水平是临床计算肾小球滤过率(GFR)和判断肾功能的重要指标^[2-4]。Scr 的参考区间主要用于肾脏疾病的临床诊断、预后评估^[5-7]。建立适合健康老年人群的 Scr 参考范围(RIs), 对老年人相关疾病的诊断、治疗及预后评估具有重要价值。目前, 在我国临床实验室中尚缺少参照美国临床和实验室标准化协会(CLSI) C28-A3 文件^[8]中的 RIs 研究模式建立的健康老年人群 Scr 的 RIs^[9-12]。本研究按照 CLSI C28-A3 文件建立了不同性别和年龄分组的湖南汉族健康老年人群的 Scr RIs, 以期为临床医生正确评价老年人肾脏功能提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 1 月至 2012 年 12 月湖南汉族老年人 4 217 例及 3 642 例成年人, 均填写健康情况调查问卷, 调查内容包括性别、民族、年龄、职业、运动情况、饮酒、吸烟、饮食习惯、药物及遗传疾病等, 所有研究对象均对本研究知情同意。

按照 CLSI C28-A3 文件中的要求, 本研究选择的健康老年人均符合以下标准: (1) 排除冠心病、糖尿病或其他内分泌疾病, 慢性肾脏衰竭, 肝硬化或任何其他肝脏疾病, 以及肿瘤等慢性疾病; (2) 排除高血压者, 即研究对象收缩压大于或等于 140 mm Hg 或舒张压大于或等于 90 mm Hg, 且血压升高已经超过 3 年; (3) 排除过去半年之内接受过手术, 或 4 个月内接受过输血, 或两周之内接受过药物治疗者; (4) 排除肥胖者, 即体质指数(BMI) ≥ 28 kg/m²; (5) 排除严重吸烟或嗜酒者; (6) 排除血红蛋白(Hb) ≤ 110 g/L、三酰甘油(TG) ≥ 2.26 mmol/L、总胆固醇(TC) ≥ 6.22 mmol/L 者, 空腹血糖(FPG) ≥ 7.0 mmol/L; 排除乙型肝炎表面抗原、乙型肝炎核心抗体及 HIV 抗体有一项阳性者; 排除尿常规检查异常者。本研究参考人群的选择来自长沙市天心区、芙蓉区、开福区、岳麓区、雨花区、长沙县、望城县、宁乡县、浏阳市的常住居民, 利用分层不等概率二阶的整群抽样法, 以芙蓉区、天心区、岳麓区、雨花区、开福区、望城县、宁乡县、长沙县、浏阳市等九个不同地区作为研究

* 基金项目: 湖南省科技厅自然科学基金项目(2013FJ4087); 青岛大学附属医院博士启动基金项目(QDFYBSJJ2014058); 青岛大学附属医院青年基金的资助项目(QDFYQNJJ2014063)。

作者简介: 李孝鹏, 女, 主管检验技师, 主要从事临床生化检验研究。△ 通讯作者, E-mail: jfhuangchao@163.com。

的一级抽样单位,每 10 周岁作为一个年龄段及不同的性别分层,最后将城镇和农村人群作为末级抽样单位,本研究中抽取的参考个体的数目以能保证每个年龄段、每种性别不低于 120 例为最低限。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有研究对象均禁食 12 h,于次日清晨抽取右肘静脉血 5 mL 于生化真空采血管(BD 公司,美国)中,室温静置 30 min 后,以 3 000 r/min 离心 10 min,所有血液标本均在 2 h 以内检测完毕。

1.2.2 仪器与试剂 罗氏 Modular P800 全自动化学分析仪(罗氏公司,德国);Scr 酶试剂(关东试剂株式会社,日本),方法学溯源到 ID-MS、GC-MS 和 LS-MS^[3];配套校准品(关东试剂株式会社,日本)对仪器进行校准;Lyphocheck Level 1 及 Lyphocheck Level 2 两种不同的质控品(伯乐公司,美国),对每一批标本分析进行质量控制;根据 CLSI EP-15A 文件,使用 SRM 976a Level 1 和 Level 2(NIST 公司,美国)对仪器 Scr 测

定的精密度进行评估,总变异系数(CV)和偏倚度符合 1/2 美国临床实验室改进修正法规^{’88}(CLIA^{’88})要求。

1.3 统计学处理 采用 Dixon, s range 法,去除极值^[8]。数据使用 IBM SPSS20.0 统计学软件进行管理;Shapiro-wilk 法行数据的正态性检验;标准正态离差检验判断性别的分组;单因素方差分析及 Tukey 检验用来比较不同组别 Scr 的差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;按照 CLSI 文件 C28-A3 的要求,以非参数 95%百分位数法计算酶法 Scr 的 RIs,并计算出 90%的置信区间(CI)。

2 结果

2.1 参考人群的一般临床特征描述 本研究以实验室检查及调查问卷的形式,排除对 Scr 有影响的因素,得到符合筛选标准的老年参考个体共 768 例,其中男 392 例,女 376 例;成年人参考个体共 984 例,其中男 502 例,女 482 例。参考个体的基本资料见表 1。

表 1 984 例健康成年人及 768 例老年人参考人群的基本资料($\bar{x} \pm s$)

性别	年龄组(岁)	n	年龄(岁)	BMI (kg/m ²)	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)	FPG (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	Hb (g/L)
男	合计	894	57.2±19.3	25.4±3.0	115.2±11.3	67.8±9.5	5.13±0.58	4.73±0.65	1.29±0.51	147.2±8.5
	18~<60	502	35.8±13.2	27.5±2.9	110.2±12.4	61.8±10.4	5.01±0.48	4.62±0.62	1.32±0.48	152.0±9.1
	60~<90	392	71.2±6.9	24.0±3.2	127.7±10.6	73.7±8.2	5.36±0.67	4.80±0.71	1.26±0.53	144.6±7.7
女	合计	858	52.8±18.6	22.7±2.8	113.5±11.8	64.7±10.1	4.93±0.52	4.86±0.65	1.25±0.45	126.2±7.1
	18~<60	482	39.1±12.8	23.2±2.4	106.8±12.2	56.2±11.7	4.89±0.45	4.62±0.60	0.92±0.41	130.1±7.3
	60~<90	376	70.1±8.9	21.8±2.2	125.1±10.2	68.3±8.5	5.04±0.56	5.12±0.72	1.30±0.47	122.3±5.9

表 2 湖南汉族健康成年人群和老年人群不同性别 Scr 的 RIs($\mu\text{mol/L}$)

年龄组 (岁)	男性				女性			
	n	均数(Median)	P _{2.5}	P _{97.5}	n	Median	P _{2.5}	P _{97.5}
18~<60	502	72.8	56.0	87.7	482	54.3	41.2	68.8
60~<90	392	82.9	57.8	105.4	376	65.7	45.7	86.8
合计	894	77.4	57.1	98.3	858	57.2	43.2	84.3

2.2 湖南健康成年人群和老年人群不同性别 Scr 的 RIs 湖南男性与女性 Scr 测定值近似正态分布($P > 0.05$),其参考区间的建立需按性别($Z = 35.66, Z^* = 8.11, Z > Z^*$)和年龄分组,成年和老年男性组间差异有统计学意义($F = 74.8, P = 0.001$);成年和老年女性组间差异有统计学意义($F = 89.1, P = 0.001$)。湖南省汉族健康成年和老年人群不同性别间 Scr

的 RIs 见表 2。

2.3 湖南健康老年人群各年龄组别 Scr 参考区间 湖南汉族健康老年男性与女性 Scr 值近似正态分布($P > 0.05$),其参考区间的建立需按性别($Z = 19.21, Z^* = 5.37, Z > Z^*$)和年龄组进行(60~<70、70~<80、80~<90 岁 3 个年龄组);健康老年人群男性不同年龄组之间差异有统计学意义($F = 16.9, P = 0.001, 0.015, 0.015$);女性不同年龄组之间差异有统计学意义($F = 21.9, P = 0.046, 0.001, 0.001$);最后,建立的不同性别及年龄组 Scr 参考区间:男性 60~<70、70~<80、80~<90 岁分别为 53.4~95.6、58.2~105.6、60.0~111.3 $\mu\text{mol/L}$;女性 60~<70、70~<80、80~<90 岁分别为 43.8~76.2、46.7~87.2、48.1~92.2 $\mu\text{mol/L}$ 。湖南汉族健康老年人群 Scr 参考区间及各参考限的 90%CI,见表 3。

表 3 湖南汉族健康老年人群男性及女性各年龄组 Scr 的 RIs 及各参考限的 90%CI

年龄组 (岁)	男性				女性			
	n	Median	P _{2.5}	P _{97.5}	n	Median	P _{2.5}	P _{97.5}
60~<70	140	76.5	53.4(47.3~59.8)	95.6(91.2~97.8)	128	60.9	43.8(41.1~46.9)	76.2(70.2~79.5)
70~<80	129	81.1	58.2(51.2~62.4)	105.6(96.9~107.2)	125	63.6	46.7(39.5~48.3)	87.2(83.2~94.1)
80~<90	123	84.8	60.0(54.2~65.1)	111.3(106.1~113.6)	123	70.5	48.1(43.6~51.8)	92.2(84.8~95.3)
合计	392	81.7	57.4(54.8~60.3)	106.8(102.7~111.2)	376	65.4	45.7(42.8~47.3)	86.8(84.1~91.5)

2.4 湖南健康老年人群各年龄组 Scr 的 RIs 验证 按照 CLSI C28-A3 文件中的要求,选取不同年龄组湖南省健康老年人群各 20 例,用 MODULAR P800 全自动化学分析仪检测 Scr 水平,并与本研究中建立的湖南健康老年人群 Scr 的 RIs

进行比较,所有的 Scr 结果均在本研究所建立的 Scr RIs 范围内。

3 讨论

老年人有别于其他成年人,其生理、生化代谢功能均有

所退化。中华医学会老年医学学会根据我国实际情况,推荐无论男性、女性,年龄处于 60~89 岁的人群即为老年人。我国 2010 年时的第六次人口普查数据显示大于或等于 60 周岁的老年男性、女性占全国人口总数的 11%^[13],这就说明老年人群所带来的健康问题也就愈加突出。对健康老年人群而言,许多临床常规检测项目的 RIs(包括 Scr RIs)均未单独建立^[14-15]。长期以来一直同成年人群使用共同的 RIs,这就给临床造成很多困惑。建立适合本地地区的健康老年人使用的 RIs,对临床医生做出更加准确的诊断很有必要^[16-17]。本研究抽取 2011 年 1 月至 2012 年 12 月湖南长沙市不同地区老年人群进行问卷调查和临床实验室常规项目检查,并采用肌氨酸氧化酶法测定其 Scr 水平。本研究表明,湖南健康老年人群 Scr 水平因人群年龄、性别不同存在明显差异,湖南地区汉族健康男性的 Scr 水平明显高于女性,即男性人群的 Scr RIs 的上限、下限都要明显高于对应的女性人群。与成年人群的 Scr RIs 相比,湖南健康老年人群 Scr RIs 的上限与下限都明显增高($P < 0.05$),尤其是老年女性 Scr RIs 的上限,要比成年女性 Scr RIs 上限大约高出 10~25 $\mu\text{mol/L}$ 。本研究中,湖南地区汉族健康老年男性人群及女性不同年龄组之间的 Scr 水平均有明显差异,但健康老年男性与老年女性 Scr RIs 却存在着相似的变化规律,即老年男性人群 3 个年龄组间 Scr RIs 下限及老年女性人群 3 个年龄组间 Scr RIs 下限接近,而其上限都是随着年龄的增长而升高。这也表明,湖南地区健康老年人群 Scr RIs 有必要按照性别和详细的年龄分组进行制定,才能为临床提供更好的决策依据。

将本研究中 RIs 结果与国内同类研究比较,健康老年人群 Scr RIs 并不相同。Wang 等^[9]所建立的中国北方老年人群(>60 岁)男性与女性的 Scr RIs 基本相同,但老年男性、女性 Scr RIs 仅分别与本研究结果中的 80~<90 岁年龄组男性 Scr 的 RIs(59.0~110.8 $\mu\text{mol/L}$)及女性 70~<80 岁年龄组 Scr 的 RIs(47.1~85.5 $\mu\text{mol/L}$)相接近,其研究中的 RIs 上限要远高于本研究中相应 60~<70 岁年龄组的 Scr RIs。与国际上的同类研究比较,发现健康老年人群 Scr 的 RIs 间也存在着许多不同。Stehman-Breen 等^[11]研究发现年龄并不是影响 Scr RIs 水平的主要因素,其抽取 240 例 18~74 岁德国参考个体,检测 Scr 水平,建立了 Scr RIs 为 64~104 $\mu\text{mol/L}$; 然而 Arzideh 等^[10]在德国的一项研究认为 50 岁为 Scr RIs 的划分年龄,其所建立的老年男性与女性 Scr RIs 分别为 51~109、42~89 $\mu\text{mol/L}$; 以上国内外多个不同研究建立的老年人 Scr RIs,都要明显高于本研究所建立 60~<70 岁年龄组的 Scr RIs,这就提示现行使用的 Scr RIs 并不适合所有年龄段的健康老年人群。因此,本研究特别注意问卷调查内容的事实依据和实验室筛查,使健康老年人群参考个体的筛查和选择更加严格、科学,使本研究最后收集到了足够数量(大于 120 例)的健康老年参考个体,最后建立了详细年龄、性别分组的健康老年人群 Scr RIs,从而将低对老年人群肾脏功能异常的漏诊,进而为临床医生的决策提供帮助。

综上所述,本研究仍为单中心健康老年人群 Scr RIs 研究。按照 CLSI C28-A3 文件中 RIs 建立的标准,只有多中心、大样本参考个体的研究,临床实验室才能获取更客观的 RIs,并降低因地区不同差异带来的影响,这对临床决策意义更大。

参考文献

[1] Wyss M, Kaddurah DR. Creatine and creatinine metabo-

lism[J]. *Physiological Rev*, 2000, 80(3):1108-1182.

[2] Blantz RC, Deng A, Miracle CM, et al. Regulation of kidney function and metabolism: a question of supply and demand[J]. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 2007, 118(1): 23-43.

[3] Myers GL, Miller WG, Coresh 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):5-18.

[4] IFCC Scientific Division, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Enzymatic assays for creatinine: time for action[J]. *Clin Chem Lab Med* 2008, 46(4):567-572.

[5] Junge W, Wilke B, Halabi A, et al. Determination of reference intervals for serum creatinine, creatinine excretion and creatinine clearance with an enzymatic and a modified Jaffe method [J]. *Clin Chim Acta*, 2004, 344(1/2):137-148.

[6] Ceriotti F, Boyd JC, Klein G, et al. Reference intervals for serum creatinine concentrations; assessment of available data for global application[J]. *Clin Chem*, 2008, 54(3): 559-566.

[7] Pottel H, Vrydags N, Mahieu B, et al. Establishing age/sex related serum creatinine reference intervals from hospital laboratory data based on different statistical methods [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2008, 396(1/2):49-55.

[8] Clinical Laboratory and Standards Institute. C28-A3 Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2008.

[9] Wang XJ, Xu GB, Li HX, et al. Reference intervals for serum creatinine with enzymatic assay and evaluation of four equations to estimate glomerular filtration rate in a healthy Chinese adult population[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2011, 412(19/20):1793-1797.

[10] Arzideh F, Wosniok W, Haeckel R. Reference limits of plasma and serum creatinine concentrations from intra-laboratory data bases of several German and Italian medical centres; Compa RIs on between direct and indirect procedures[J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(3/4):215-221.

[11] Stehman-Breen CO, Gillen D, Steffes M, et al. Racial differences in early-onset renal disease among young adults; the coronary artery RIs development in young adults (CARDIA) study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(9):2352-2357.

[12] Fox CS, Yang Q, Cupples LA, et al. Genomewide linkage analysis to serum creatinine, GFR, and creatinine clearance in a community-based population; the Framingham Heart Study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(9):2457-2461.

[13] Chan AOK, Lee KC, Leung JNS, et al. Reference intervals of common serum analytes of Hong Kong Chinese[J]. *J Clin Pathol*, 2008, 61(5):632-636.