

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.16.006

北京地区儿童血清胱抑素 C 参考区间的建立及影响因素分析*

周 允,魏利龙,韩呈武,曹永彤[△]

中日友好医院检验科,北京 100029

摘要:目的 分析北京地区儿童血清胱抑素 C 的影响因素,建立北京地区儿童血清胱抑素 C 的参考区间。方法 选取北京地区体检健康儿童 3 451 例,运用颗粒增强免疫比浊法检测血清胱抑素 C 水平,探讨性别和年龄对胱抑素 C 参考区间的影响,并建立适合儿童的血清胱抑素 C 参考区间。结果 血清胱抑素 C 在儿童中的参考区间因年龄和性别的差异而不断变化。年龄 < 1 月龄参考区间为 0.93~1.75 mg/L; 1~3 月龄参考区间为 0.69~1.47 mg/L; > 3~12 月龄参考区间男性为 0.59~1.13 mg/L, 女性为 0.62~1.20 mg/L; > 1~18 岁参考区间男性为 0.55~1.03 mg/L, 女性为 0.52~1.02 mg/L。结论 本研究建立了北京地区儿童血清胱抑素 C 的参考区间,胱抑素 C 在儿童中参考区间不同于成人,建立时应考虑年龄和性别的影响。

关键词:儿童; 胱抑素 C; 参考区间; 北京地区

中图法分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)16-2324-04

Establishment of reference interval of serum cystatin C

in children in Beijing and analysis of its influencing factors*

ZHOU Yun, WEI Lilong, HAN Chengwu, CAO Yongtong[△]

Department of Clinical Laboratory, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Abstract: Objective To analyze the influencing factors of serum cystatin C in children in Beijing, and to establish the reference interval of serum cystatin C in children in Beijing. **Methods** Totally 3 451 apparently healthy children in Beijing were selected, and the particle-enhanced immunoturbidimetric method was used to detect the serum cystatin C level, explore the influence of gender and age on the cystatin C reference interval, and establish a serum cystatin C suitable for children reference interval. **Results** The reference range of serum cystatin C in children varies with age and gender. The reference range of age less than 1 month was 0.93—1.75 mg/L. The reference interval of 1—3 months was 0.69—1.47 mg/L. The reference interval of > 3—12 months was 0.59—1.13 mg/L for males and 0.62—1.20 mg/L for females. The reference interval of > 1—18 years old was 0.55—1.03 mg/L for males and 0.52—1.02 mg/L for females. **Conclusion** This study established the reference interval of serum cystatin C in children in Beijing. The reference interval of cystatin C in children is different from that in adults. The influence of age and gender should be considered when establishing the reference interval.

Key words: children; cystatin C; reference interval; Beijing

胱抑素 C 是一个相对分子质量为 13.3×10^3 的非糖基化低分子蛋白质,作为蛋白酶抑制剂参与细胞内的蛋白质分解代谢^[1]。与肌酐不同,胱抑素 C 几乎由所有有核细胞产生且生成速率恒定,可经肾小球自由过滤,并在近端肾小管细胞中几乎完全被重吸收和分解^[2]。在儿童中,肌肉含量随年龄增长变化迅速,血清肌酐基线水平也会随之变化^[3],而胱抑素 C 的血清水平不受个体肌肉含量的影响,其诊断特异度和灵敏度均优于血清肌酐,具备成为评价儿童肾功能血清标志物的潜质。在儿科临床实践中,医院多采用基于

成人数据建立的参考区间,也有部分机构结合当地患者数据自行建立儿童的参考区间;但现有文献中关于儿童血清胱抑素 C 参考区间与性别、年龄的关系尚存争议^[4-6]。本研究采用颗粒增强免疫比浊法对北京地区的 3 451 例不同年龄段儿童进行血清胱抑素 C 水平检测,并初步建立各年龄段儿童血清胱抑素 C 的参考区间,为儿科的临床诊疗实践提供重要依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2019 年 7 月至 2020 年 6 月在本院产科出生的新生儿和儿科体检的健康儿童 4 142

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81400356);北京市临床重点专科项目(2020 年度)。

作者简介:周允,男,助理研究员,主要从事临床生化研究。△ 通信作者,E-mail:zryhyzy@126.com。

本文引用格式:周允,魏利龙,韩呈武,等.北京地区儿童血清胱抑素 C 参考区间的建立及影响因素分析[J].检验医学与临床,2021,18

例,筛选后最终入组 3 451 例为研究对象,年龄 0~18 岁;其中年龄<1 月龄组 802 例(男 451 例,女 351 例),1~3 月龄组 283 例(男 130 例,女 153 例),>3~12 月龄组 355 例(男 221 例,女 134 例),>1~18 岁 2 011 例(男 1 024 例,女 987 例)。新生儿要求入组者均为足月儿,出生评分 8 分以上。各组均排除有感染性疾病,肝、肾、心、肺等脏器疾病及糖尿病者,血清尿素氮、肌酐、丙氨酸氨基转移酶及天门冬氨酸氨基转移酶等常规实验室检查结果在正常范围。本研究开展前已获本院伦理委员会审核批准。

1.2 仪器与试剂 仪器为美国贝克曼 AU5800 全自动生化分析仪,胱抑素 C 为国产颗粒增强免疫比浊法检测试剂盒,室内质控品高、低两个水平为实验室严格按照质量体系文件要求使用患者新鲜血清自制。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 依据《临床化学检验血液标本的收集与处理》WS/T 225—2016^[7] 规定于清晨空腹采集静脉血,一般儿童通过肘静脉采血,新生儿和婴幼儿肘静脉难以采血时可选用颈静脉或股静脉采血,采集 3 mL 于含隔离胶的黄帽真空采血管,1 h 内离心(1 000×g,5 min)分离血清上机测试,所有检测于 5 h 内完成。

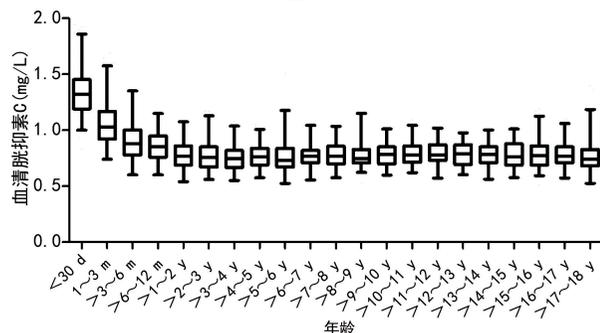
1.3.2 检测系统要求 依据 2019《临床化学定量检验程序性能验证指南》:CNAS-GL037^[8] 要求对实验室胱抑素 C 检测系统进行性能评价,结果显示正确度(室间质评物质检测结果与靶值平均偏倚低于 5%)、精密度[室内变异系数(CV)低值水平 3.1%、高值水平 2.2%]、线性范围(0.19~8.10 mg/L)、可报告范围(0.19~64.76 mg/L)等均符合临床检测需求。实验期间参加北京卫生健康委员会临检中心胱抑素 C 室间质评计划,成绩合格。依据室间质评胱抑素 C 总误差的 20%进行室内质量控制,本年度内高、低水平室内质控(高、低水平靶值分别为 2.67、1.04 mg/L)月平均 CV 分别为 4.59%和 4.77%,在允许范围(1/3 总误差)内;每日检测标本前进行高、低两个水平质控检测,质控在控方可进行实验,之后每 300 次测试后加做一次质控。

1.4 统计学处理 根据《临床实验室检验项目参考区间的制定》:WS/T 402—2012^[9] 中规定方法去除离群值,最终确保每组样本量不少于 120 例。采用 SPSS23.0 统计软件对数据进行分析,将所有资料按性别和年龄分组,对所有数据进行正态性检验,正态分布或近似正态分布数据采用参数法进行组间比较,两组间数据比较采用两独立样本 *t* 检验,多组间数据比较采用单因素方差分析,参考区间计算采用 $\bar{x} \pm 1.96s$ 表示 95%分布区间。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清胱抑素 C 在 0~18 岁儿童中随年龄的变化趋势 为明确血清胱抑素 C 水平随年龄变化的具体

规律,本研究暂将研究人群依据年龄不同进一步细化分组,即新生儿组(<1 月龄)、婴儿组(1~3 月龄、>3~6 月龄及>6~12 月龄)和>1~18 岁组,共计 21 个小组;后续依据统计分析结果将无差异各组进行合并,确定最终分组。通过各小组间比较发现,新生儿和婴儿时期血清胱抑素 C 水平较高。如图 1 所示,新生儿血清胱抑素 C 水平最高,随后几个月内迅速下降,此下降过程将持续到 12 月龄,总体下降幅度接近 50%。1 岁以后,血清胱抑素 C 水平逐步达到稳定水平,1 岁以上各年龄组间比较,差异无统计学意义(*F*=1.177,*P*=0.279),直至成年。



注:盒形图上下限分别代表第 25 和 75 百分位,水平中线代表中位数,盒的两侧的须延伸范围即为该组数据的 95%分布区间。m 表示月龄,y 表示岁。

图 1 血清胱抑素 C 在 0~18 岁儿童中随年龄变化趋势

2.2 血清胱抑素 C 在 0~18 岁儿童中与性别的关系

将差异无统计学意义的各组进行合并,最终精简为 4 个分组:<1 月龄组、1~3 月龄组、>3~12 月龄组、>1~18 岁组。单因素方差分析显示,血清胱抑素 C 水平在 4 组间差异均有统计学意义(*F*=2 469.594,*P*<0.001)。为进一步明确性别对参考区间的影响,采用 *t* 检验对各分组内血清胱抑素 C 在男、女间差异进行统计学分析。结果显示,<1 月龄组和 1~3 月龄组男、女间比较,差异无统计学意义(*t*=0.215,*P*=0.830;*t*=0.140,*P*=0.889),而>3~12 月龄组和>1~18 岁组男、女间比较,差异均有统计学意义(*t*=-3.150,*P*=0.002;*t*=4.335,*P*<0.001)。见表 1。

表 1 0~18 岁儿童中各组血清胱抑素 C 水平 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	性别	样本量(<i>n</i>)	胱抑素 C
<1 月龄组	合计	802	1.34±0.21
	男	451	1.34±0.21
	女	351	1.34±0.20
1~3 月龄组	合计	283	1.08±0.20
	男	130	1.08±0.17
	女	153	1.08±0.25
>3~12 月龄组	合计	355	0.88±0.15
	男	221	0.86±0.14
	女	134	0.91±0.15
>1~18 岁组	合计	2 011	0.78±0.13
	男	1 024	0.79±0.12
	女	987	0.77±0.13

2.3 血清胱抑素 C 在 0~18 岁儿童中的参考区间

结合以上血清胱抑素 C 各年龄和性别组间数据的统计分析,笔者发现建立血清胱抑素 C 参考区间时需考虑年龄和性别的影响。正态性检验显示 <1 月龄组、1~3 月龄组、>3~12 月龄组、>1~18 岁组数据呈近似正态分布,参照《临床实验室检验项目参考区间的制定》:WS/T 402—2012^[9] 中规定,计算该组及其各性别亚组的均值和标准差(表 1),并按照 95% 分布区间,以 $\bar{x} \pm 1.96s$ 表示参考区间上、下限(表 2)。结果显示,血清胱抑素 C 在儿童中的参考区间因年龄和性别的差异而不断变化:年龄 <1 月龄组参考区间为 0.93~1.75 mg/L;1~3 月龄组参考区间为 0.69~1.47 mg/L;>3~12 月龄组参考区间男性为 0.59~1.13 mg/L,女性为 0.62~1.20 mg/L;>1~18 岁组参考区间男性为 0.55~1.03 mg/L,女性为 0.52~1.02 mg/L。

表 2 0~18 岁儿童中血清胱抑素 C 的参考区间(mg/L)

组别	性别	样本量 (n)	参考区间	均值	参考区间
			下限		上限
<1 月龄组	男/女	802	0.93	1.34	1.75
1~3 月龄组	男/女	283	0.69	1.08	1.47
>3~12 月龄组	男	221	0.59	0.86	1.13
	女	134	0.62	0.91	1.20
>1~18 岁组	男	1 160	0.55	0.79	1.03
	女	828	0.52	0.77	1.02

3 讨 论

本研究通过对 3 451 例入组的儿童血清胱抑素 C 的检测和分析,建立了从出生到成年各时期的胱抑素 C 参考区间,并详细分析了儿童各时期血清胱抑素 C 随年龄变化情况和性别间的差异。首先,本研究明确了儿童血清胱抑素 C 水平变化与性别和年龄均密切相关,建立参考区间时需要区分亚组;其次,通过详细的分组设计(21 个年龄组及各年龄组内性别亚组),发现并非每个年龄组间差异均有统计学意义,也并非每个年龄组内两性别间差异均有统计学意义,基于此本研究将儿童分组简化为 4 个组,以便临床应用;最后,本研究还确保了包含婴幼儿在内的各分组样本量充足,增加初步建立的参考区间的可信度。

有研究表明,血清胱抑素 C 的水平与性别和年龄无关,而另一些研究却持相反观点^[10-12]。本研究显示,新生儿血清胱抑素 C 水平最高,随后随年龄增长而变化,出生后数月内迅速下降,1 岁后达到稳定。由于胱抑素 C 不能通过胎盘屏障^[13],这一时期血清胱抑素 C 的变化或与出生后肾脏功能的逐渐成熟有关。此外,本研究发现 1 岁以后各时期儿童胱抑素 C 分布特点(正态或近似正态)虽然不同,但其在各年龄段人群参考区间差异不大,>1~18 岁的人群可采用统一参考区间,且这一区间与成人数据十分接近,因此,临床应用中可以仅对 1 岁内新生儿和婴幼儿血清胱抑

素 C 结果进行“特别”解读,1 岁以上所有人群可以考虑采用相同参考区间,这也将利于此项目在临床应用中的推广。

本研究也存在一定的局限性。首先,本研究数据均来自本院就诊儿童,95% 以上为汉族,抽样误差在所难免,虽然血清胱抑素 C 因民族、地域不同差异不大,但更加完善的参考区间尚需多中心研究方可确立。其次,有文献报道不同检测方法和检测系统间血清胱抑素 C 检测水平存在差异^[14],而本研究仅局限于“贝克曼系统+颗粒增强免疫比浊法”单一体系,多系统多方法间一致性尚待进一步验证。《国家卫健委临检中心 2020 年血清胱抑素 C 能力验证报告》显示,参加血清胱抑素 C 室间质评计划的实验室共 1 466 家,而试剂品牌却高达数十家,检测体系非常分散,检测结果的一致性也不理想,对同一标本检测结果差异最高可达 28%。虽然早在 2010 年欧洲标准局(IRMM)就提出了以参考物质 ERM-DA471 作为血清胱抑素 C 检测标准化的依据^[15],大部分厂家也声明可溯源至 ERM-DA471,但由于试剂生产工艺差异及溯源链传递中仍存在问题导致血清胱抑素 C 检测不一致的现状,可见其检测标准化的道路依然漫长。最后,血清胱抑素 C 也可能会受到肾脏以外因素的影响,如甲状腺功能亢进可导致血清胱抑素 C 水平升高,而甲状腺功能减退则相反^[16],吸烟、肥胖及炎症等^[17-18]也会影响血清胱抑素 C 的水平,这些因素都会影响到实验结果,在下一步研究的实验设计中将对入组患者进行详细的问卷调查,以更完善地剔除不合格标本,尽可能减少这些因素对结果的影响。

总之,本研究给出了各年龄段儿童血清胱抑素 C 的参考区间及临床应用建议,这些结论尚需在临床实践中不断验证和完善。由于血清胱抑素 C 相较于传统标志物肌酐对肾损伤诊断有更高的特异度和灵敏度,且受肌肉含量和饮食影响较小,随着其在儿童中参考区间的建立与成熟,血清胱抑素 C 在儿童早期肾损伤和急性肾损伤诊断中的应用价值将逐步显现。

参考文献

- [1] LEVEY A S, CORESH J, TIGHIOUART H, et al. Measured and estimated glomerular filtration rate: current status and future directions[J]. Nat Rev Nephrol, 2020, 16(1): 51-64.
- [2] TEO S H, ENDRE Z H. Biomarkers in acute kidney injury (AKI)[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2017, 31(3): 331-344.
- [3] INKER L A, SCHMID C H, TIGHIOUART H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C[J]. N Engl J Med, 2012, 367(1): 20-29.
- [4] ZIEGELASCH N, VOGEL M, MÜLLER E, et al. Cystatin C serum levels in healthy children are related to age, gender, and pubertal stage[J]. Pediatr Nephrol, 2019, 34(3): 449-457.

[5] STEVENS L A, SCHMID C H, GREENE T, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels[J]. *Kidney Int*, 2009, 75(6): 652-660.

[6] 陈学军, 沈月芳, 钟小微, 等. 儿童透射比浊法血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 参考区间的建立及其与年龄、性别的相关性[J]. *中华检验医学杂志*, 2011, 34(9): 785-790.

[7] 国家卫生和计划生育委员会. 《临床化学检验血液标本的收集与处理》WS/T 225—2016. [S/OL]. (2016-12-15) [2020-06-17]. [https://max. book118. com/html/2017/0620/116944857. shtm](https://max.book118.com/html/2017/0620/116944857.shtm).

[8] 中国合格评定国家认可委员会. 2019《临床化学定量检验程序性能验证指南》: CNAS-GL037[S/OL]. (2019-04-04) [2020-08-17]. [https://www. cnas. org. cn/rkgf/sysrk/rkzn/2019/04/896307. shtml](https://www.cnas.org.cn/rkgf/sysrk/rkzn/2019/04/896307.shtml).

[9] 中华人民共和国卫生部. 《临床实验室检验项目参考区间的制定》: WS/T 402—2012[S/OL]. (2012-12-24) [2020-08-17]. [http://www. csres. com/detail/228734. html](http://www.csres.com/detail/228734.html).

[10] 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.

[11] 梁西强, 陈建梅, 常迺萍. 西安地区儿童血清胱抑素 C 水平参考范围调查[J]. *检验医学与临床*, 2013, 10(3): 281-282.

[12] 钟旭辉, 丁洁, 周建华, 等. 中国儿童 15 项常用临床检验指标的生物参考区间研究[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56

(11): 835-845.

[13] BÖKENKAMP A, DIETERICH C, DRESSLER F, et al. Fetal serum concentrations of cystatin C and beta2-microglobulin as predictors of postnatal kidney function[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 185(2): 468-475.

[14] YATA N, UEMURA O, HONDA M, et al. Reference ranges for serum cystatin C measurements in Japanese children by using 4 automated assays[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17(6): 872-876.

[15] GRUBB A, BLIRUP-JENSEN S, LINDSTRÖM V, et al. First certified reference material for cystatin C in human serum ERM-DA471/IFCC [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2010, 48(11): 1619-1621.

[16] FRICKER M, WIESLI P, BRÄNDLE M, et al. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C[J]. *Kidney Int*, 2003, 63(5): 1944-1947.

[17] DEN BAKKER E, GEMKE RBJ, BÖKENKAMP A. Endogenous markers for kidney function in children: a review[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2018, 55(3): 163-183.

[18] GRUBB A, BJÖRK J, NYMAN U, et al. Cystatin C, a marker for successful aging and glomerular filtration rate, is not influenced by inflammation[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2011, 71(2): 145-149.

(收稿日期: 2020-10-09 修回日期: 2021-04-20)

(上接第 2323 页)

[3] 邢薇, 符爱贞, 史春, 等. 孕妇围生期 B 族链球菌感染与妊娠结局的关系[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(11): 1704-1707.

[4] 王晓娜, 丛桂敏, 冯小静, 等. 围生期孕妇生殖道 B 族链球菌感染高危因素分析及母婴结局探讨[J]. *微生物学免疫学进展*, 2019, 47(1): 44-48.

[5] KONIKKARA K P, BALIGA S, SHENOY S, et al. Evaluation of culture, antigen detection and polymerase chain reaction for detection of vaginal colonization of group B streptococcus (GBS) in pregnant women[J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(2): 47-49.

[6] 赵丽娟, 李合欣, 张彦玲. 围生期孕妇 B 族链球菌感染及妊娠结局的相关研究[J]. *中国药物与临床*, 2018, 18(12): 2186-2187.

[7] FRY R M. Fatal infections by haemolytic streptococcus group B[J]. *Lancet*, 1938, 231(5969): 199-201.

[8] 刘红英, 章伟红, 邬朝晖. 围生期孕妇生殖道 B 族链球菌感染和耐药情况及其对妊娠结局的影响[J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 25(5): 707-709.

[9] VAN DYKE M K, PHARES C R, LYNFIELD R, et al. Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(25): 2626-2636.

[10] NARAVA S, RAJARAM G, RAMADEVI A, et al. Pre-

vention of perinatal group B streptococcal infections: a review with an Indian perspective[J]. *Indian J Med Microbiol*, 2014, 32(1): 6-12.

[11] 张静华, 袁应华, 成洁, 等. 妊娠末期 B 族链球菌检测方法的评估[J]. *检验医学*, 2016, 31(11): 974-977.

[12] 向燕群, 范汉恭, 袁春雷. 2 种方法在孕妇产前 B 族链球菌感染检测中的价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(18): 2612-2614.

[13] LU B, LI D, CUI Y, et al. Epidemiology of group B streptococcus isolated from pregnant women in Beijing, China [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(6): 370-373.

[14] 廖宗琳, 陈丽霞, 沈宏志, 等. 围生期孕妇生殖道 B 族链球菌感染的影响因素分析及对妊娠结局的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(2): 247-249.

[15] 汪锋平, 季建生. 围生期孕妇 B 族链球菌的产前筛查与耐药性研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2017, 27(7): 994-996.

[16] 谭浩, 向跃芸, 陈敏, 等. 孕妇 B 族链球菌感染耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(16): 2524-2527.

[17] 杨银焱, 凌波, 杨晓, 等. 孕晚期 B 族链球菌感染菌株基因分型及其耐药性[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(16): 2515-2519.

[18] 蔡建星, 赵艳坤, 王帅, 等. 无乳链球菌耐药性及分子分型方法的研究进展[J]. *微生物学杂志*, 2018, 38(6): 114-124.

(收稿日期: 2020-10-09 修回日期: 2021-04-16)