

半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 和 β_2 微球蛋白参考区间的调查与分析*

钟 堃, 王 薇, 何法霖, 张 妍, 赵 彦, 李国华, 王治国

(北京医院卫生部临床检验中心, 北京 100730)

摘要:目的 了解医疗机构中半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 和 β_2 微球蛋白这两个肾功能指标参考区间的应用现状。方法 通过互联网向 2014 年参加卫生部临床检验中心特殊蛋白室间质量评价计划的单位发送半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 和 β_2 微球蛋白的参考区间调查表, 收到反馈结果后使用 Microsoft Excel 2007 和 SPSS 13.0 进行统计分析。内容包括: 参考区间来源、统计学分析、正态性检验、不同检测系统与总体结果的比较, 以及参考区间应用前的验证情况。结果 分别有 106 和 127 家实验室上报了半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 和 β_2 微球蛋白的结果, 分别覆盖了 24 和 29 个省、自治区和直辖市。只有 5 家和 2 家实验室进行了参考区间的性别分组, 有 3 家实验室进行了参考区间的年龄分组。约 75% 的实验室采用试剂厂家说明书所给出的参考区间。所有组的组中位数和众数基本一致。所有项目和分组第 2.5 和第 97.5 百分位数差异较大。半数以上的实验室都未进行参考区间的验证。参考区间下限和上限的中位数分别为(血清中): 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C (mg/L) 0.55 和 1.09; β_2 微球蛋白 ($\mu\text{g/ml}$) 1.00 和 2.80。结论 目前半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 和 β_2 微球蛋白检验项目所应用的参考区间有一定的差异, 所用仪器试剂和检测系统多样, 建议建立适用于我国, 并且较为规范和统一的参考区间。该次调查所得两个项目参考区间为: 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C: 0.55~1.09 mg/L; β_2 微球蛋白: 1.00~2.80 $\mu\text{g/ml}$ 。

关键词: 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C; β_2 微球蛋白; 参考区间

中图分类号: R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2015)04-032-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2015.04.008

Investigation and Analysis of Reference Intervals of Cystatin C and β_2 -Microglobulin

ZHONG Kun, WANG Wei, HE Fa-lin, ZHANG Yan, ZHAO Yan, LI Guo-hua, WANG Zhi-guo

(Beijing Hospital, National Center for Clinical Laboratories, Beijing 100730, China)

Abstract: **Objective** To know the current application status of reference interval of cystatin C and β_2 -microglobulin in medical institutions of China. **Methods** Every laboratory which attended 2014 specific protein external quality assessment program of national center of clinical laboratories has been received an internet questionnaire to survey reference intervals of cystatin C and β_2 -microglobulin. After eliminating outliers the trimmed data was statistical analyzed by Microsoft Excel 2007 and SPSS 13.0. The resources of RIs, traditional statistical analysis, normalized analysis, comparison between overall median and lower and upper limits of different measurement system, and verification status of RIs were included. **Results** 106 and 127 medical laboratories submitted the questionnaire and the number of province with submission of RIs for the two renal function measurement items were 24 and 29, respectively. Less than 5 laboratories grouped their RIs according to age and/or gender. Approximately 75% of laboratories had been using the RIs referring to reagent manufacturers' instructions. All medians of upper or lower limits of analytes were as same as the Mode values of the same group. The 2.5th percentiles had tremendous differences compared with 97.5th percentiles. More than half of laboratories did not verify their RIs before using them. The overall medians of lower and upper limits of RIs were (in serum): Cystatin C (mg/L) 0.55 and 1.09; β_2 -microglobulin ($\mu\text{g/ml}$) 1.00 and 2.80. **Conclusion** The RIs of cystatin C and β_2 -microglobulin used in medical institution had some differences between each other, and there were too many kinds of reagents and instruments which made different measurement systems. The consistent and standardized reference intervals should be established in a short time. The RI for cystatin C was 0.55~1.09 mg/L, for β_2 -microglobulin was 1.00~2.80 $\mu\text{g/ml}$ considered by this study.

Keywords: Cystatin C; β_2 -microglobulin; reference interval

参考区间是使用最为广泛的医学决策工具, 是判定个体是否健康的标准^[1]。实验室给临床提供

的参考区间应正确适用, 否则可能会导致误诊或漏诊, 甚至错误的治疗^[2]。建立一个检验项目的参考

* 基金项目: 北京市自然科学基金资助项目(7143182)。

作者简介: 钟 堃(1984—), 男, 硕士研究生, 助理研究员, 主要从事临床实验室管理研究工作。

通讯作者: 王治国, 男, 硕士研究生导师, Tel: 010-58115054, E-mail: zgwang@ncl.org.cn。

区间,需要综合考虑诸多方面,同时又受样品人群所处的地域、环境、经济发展水平等诸多因素影响^[3]。因此,这就意味着同一检验项目在不同地区、不同人群的参考区间存在差异^[4]。

本研究旨在全国范围内调查各临床实验室半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(以下简称“胱抑素 C”)和 β_2 微球蛋白这两个肾功能指标所使用的参考区间上下限、分组、方法仪器试剂和校准物情况,验证与否,以及来源情况,以全面了解我国这两个检验项目参考区间的现状,为将来建立我国人群的参考区间提供参考数据。

1 材料与方法

1.1 对象

1.1.1 所包括的项目:胱抑素 C 和 β_2 微球蛋白这两个项目是本次研究的指标。它们一直以来作为检测肾功能的重要指标被广泛应用(肾小球滤过率,肾小管重吸收率等)。目前的最新研究还显示,胱抑素 C 和 β_2 微球蛋白这两个检验项目还能预测周围动脉病变和动脉高血压病人的风险^[5,6]。

1.1.2 调查内容:卫生部临床检验中心向 2014 年所有参加特殊蛋白室间质评的实验室用户发放了网络版“参考区间室间调查”表,分别有 106 家和 127 家实验室回报了调查结果,包括参考区间的来源、分组(是否有性别、年龄分组)、上限值和下限值(如果有分组,分别回报各组的结果)、所用的方法仪器试剂和校准物、验证与否等相关信息。

1.2 方法

1.2.1 数据整理:将所有回报的数据信息进行处理,剔除所有异常值和明显错误的结果(如上限低于下限、异常大或小的结果),按照来源、分类、上下限情况、不同检测仪器等进行统计分析。离群值剔除准则参见美国临床化学联合会参考区间使用者

指南^[7]。

1.2.2 数据统计:数据进行整理后,使用 Microsoft Excel 2007 和 SPSS 13.0 进行统计分析。对所有检验项目参考区间的来源进行统计,包括在之前其他检验项目参考区间来源调查中所确定的选项^[8]:全国临床检验操作规程(以下简称“操作规程”)、教科书、试剂及仪器厂家说明书、实验室自己确定、其他实验室确定以及其他,计算各类来源所占百分比。对这两个项目的参考区间进行描述,包括上限和下限各组的算术平均数、中位数、众数(即 Mode 值,出现次数最多的数值)以及百分位数(P2.5 和 P97.5)。通过正态性检验(K-S 检验)判断各组数据是否服从正态性分布,比较不同检测仪器与总体相比参考区间是否存在显著性统计学差异。统计参考区间在使用前是否通过验证的情况。

2 结果

2.1 实验室回报结果和参考区间来源 胱抑素 C 和 β_2 微球蛋白分别有 106 家和 127 家实验室回报了调查结果,胱抑素 C 上报实验室覆盖了全国 24 个省、自治区和直辖市,其中广东省最多,为 15 家; β_2 微球蛋白的上报实验室覆盖了全国 29 个省、自治区和直辖市,其中同样是广东省最多,为 16 家。因各省市所回报的实验室数较少,未对实验室所应用参考区间的地域间差异进行统计分析。约 75% 的实验室所采用的参考区间来源于试剂厂家说明书,没有实验室回报参考区间来源于教科书,故未列出该项,具体参见表 1。绝大多数实验室都未对参考区间进行分组。分别只有 5 家和 2 家实验室进行了胱抑素 C 和 β_2 微球蛋白检验项目参考区间的性别分组,胱抑素 C 所进行的年龄分组以 50 岁或 60 岁为界限。故本次未对各组数据通过单因素方差分析比较组间参考区间的差异。

表 1 参考区间来源情况[n(%)]

项目	n	参考区间来源					
		试剂厂家说明	仪器厂家说明	全国临床检验操作规程	实验室自己确定	其他实验室确定及其他	未填写
胱抑素 C	106	82(77.4)	0(0.0)	17(16.0)	4(3.8)	0(0.0)	3(2.8)
β_2 -微球蛋白	127	93(73.2)	7(5.5)	16(12.6)	5(3.9)	1(0.8)	5(3.9)

2.2 参考区间分布情况及各仪器组与总体组的比较 胱抑素 C 和 β_2 微球蛋白检验项目的参考区间上下限的算术平均值、中位数、众数、第 2.5 和 97.5 百分位数,以及正态性检验的结果,参见表 2 和表 3。虽然正态性检验给出的结果中有部分组不服从正态性分布,但在实际中一般应用大数极限定理,即使从偏态总体中随机抽取样本,当样本量较大时,样本均数近似服从正态分布^[9]。除胱抑素

C 的下限之外,其他组中位数和众数基本一致。所有项目和分组第 2.5 和第 97.5 百分位数差异较大。

胱抑素 C 和 β_2 微球蛋白检验项目的检测系统化程度没有免疫球蛋白和脂类项目好^[10]。多是使用国产试剂和进口仪器组成的检测系统,三个主要仪器厂家所提供的仪器,在本次调查结果中显示的数量差异不大。参考区间比较,结果见表 2,表 3。

表 2 参考区间下限分组情况与比较

项目	仪器	数量	算术平均值	中位数	众数	P2.5	P97.5	K-S 检验 P 值	t	P*
胱抑素 C	总体	105	0.55	0.55	0.51	0.40	0.71	0.075	—	—
	Beckman	33	0.55	0.55	0.55	0.40	0.70	0.452	0.258	0.798
	Hitachi	26	0.54	0.51	0.51	0.35	0.63	0.301	-0.793	0.439
	其他	46	0.55	0.55	0.55	0.40	0.84	0.530	-0.244	0.809
β2-微球蛋白	总体	127	0.91	1.00	1.00	0.19	1.30	<0.001	—	—
	Beckman	37	0.95	1.00	1.00	0.10	1.30	0.002	-1.358	0.184
	Hitachi	27	0.92	1.00	1.00	0.30	1.30	0.127	-2.087	0.049
	Siemens	32	0.87	0.70	0.70	0.20	1.75	0.012	-2.487	0.019
	其他	31	0.89	1.00	1.00	0.10	1.30	0.044	-2.375	0.025

注：* 与总体中位数比较。

表 3 参考区间上限分组情况与比较

项目	仪器	数量	算术平均值	中位数	众数	P2.5	P97.5	K-S 检验 P 值	t	P*
胱抑素 C	总体	105	1.16	1.09	1.03	0.96	1.55	<0.001	—	—
	Beckman	33	1.17	1.15	1.03	1.00	1.55	0.174	2.518	0.017
	Hitachi	26	1.17	1.10	1.09	1.02	1.50	0.160	2.414	0.023
	其他	46	1.17	1.09	1.03	0.95	1.57	0.014	2.542	0.015
β2-微球蛋白	总体	127	2.56	2.80	3.00	1.27	3.20	<0.001	—	—
	Beckman	37	2.62	2.97	3.00	1.80	3.18	<0.001	-0.100	0.921
	Hitachi	27	2.85	3.00	3.00	1.80	3.10	<0.001	0.793	0.435
	Siemens	32	2.17	1.80	1.80	1.15	3.00	<0.001	-7.058	0.000
	其他	31	2.66	3.00	3.00	1.80	4.00	0.037	-1.434	0.162

注：* 与总体中位数比较。

2.3 参考区间在应用前的验证情况 半数以上的实验室都未能在参考区间应用前进行参考区间的验证,具体情况见表 4。

表 4 参考区间的验证情况

项目	数量	经过验证	比例(%)	未经验证	比例(%)
胱抑素 C	106	47	44.3	59	55.7
β2-微球蛋白	127	53	41.7	74	58.3

3 讨论 胱抑素 C 和 β2 微球蛋白检验项目在临床上有较为广泛的应用,它们一直以来作为检测肾功能的重要指标(肾小球滤过率,肾小管重吸收率等)。目前的最新研究还显示胱抑素 C 和 β2 微球蛋白这两个肾功能指标还能预测周围动脉病变和动脉高血压病人的风险。而且在白血病、骨髓瘤等患者中 β2 微球蛋白显著升高且与病情进展高度相关^[11]。国际临床化学联合会建议每个临床实验室都应建立符合本地人群特征的参考区间^[1,8],但本次调查只有约 4% 的实验室是自己建立的参考区间,而且有半数以上的实验室没有验证自己所应用的参考区间是否适用。自己实验室建立参考区间需要考虑很多因素,从建立参考区间项目的临床应

用到参考区间的决定和解释一共 10 个大步骤^[12],并不是所有实验室都能够独立完成的,或者说只有极少数有实力的实验室能够独立完成。一个实验室的检测质量可以通过检测结果所比较的参考区间或决定限而分为 5 个等级,而目前我们的研究和我国的医学实验室还大多只能停留在较差的第 4 和第 5 等级,也就是通过调查或教科书、说明书等获得参考区间^[13]。

本次调查结果显示,几乎没有实验室考虑到参考区间分组的问题。而在 CLSI EP28-A3c^[14]中明确指出应在建立参考区间时考虑到可能的分组情况。但在操作规程(第三版)中 β2 微球蛋白的参考区间并未给出分组,也许应在进一步研究中探索这两个项目是否存在性别或者其他影响因素上的差异。目前《全国临床检验操作规程》最新版为第三版,一直以来并未将胱抑素 C 纳入其中,所以参考区间来源填报中的胱抑素 C 填报的来源为“操作规程”的实验室肯定是存在填报错误,可能来源试剂厂家说明书的单位的比例要更高一些。小部分实验室上报的参考区间只有决定限,作为上限统计,无参考区间下限。各项目各组的中位数和众数较为一致,可以说明多数实验室 (下转 38 页)

(上接 34 页)使用相同的参考区间,并且数值在总体范围的中间位置。但第 2.5 和第 97.5 百分位数差异较大,还是说明不同实验室所使用的参考区间在数值上离散程度较大。本次研究发现胱抑素 C 和 β_2 微球蛋白这两个项目在医疗机构中检测的系统化程度较低,而且不同仪器的参考区间与总体的中位数水平的接近程度不同。

综上所述,目前我国胱抑素 C 和 β_2 微球蛋白这两个项目所应用的参考区间有一定差异,所用仪器、试剂和校准物种类繁多,而且检测所用的系统化程度比较低。建议建立适用于我国,并且较为规范和统一的参考区间。

参考文献:

- [1] 王治国. 临床检验生物学变异与参考区间[M]. 北京:人民卫生出版社,2012:89-94.
Wang ZG. Biological variation and reference intervals of clinical laboratories[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012:89-94.
- [2] Fuentes-Arderiu X, Mas-Serra A, Aluma-Thullas A, et al. Guideline for the production of multicentre physiological reference values using the same measurement system. A proposal of the Catalan Association for Clinical Laboratory Sciences[J]. Clin Chem Lab Med, 2004, 42(7): 778-782.
- [3] 钟 堃,王治国,王 薇,等. 采用多中心使用相同检测系统建立人体参考区间[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(8): 790-792.
Zhong K, Wang ZG, Wang W, et al. Requirements for the establishment of multicentre reference intervals using the same measurement system[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2010, 33(8): 790-792.
- [4] 曾 洁,陈文祥,申子瑜. 参考区间研究现状概述[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(6): 570-573.
Zeng J, Chen WX, Shen ZY. Reference interval research overview[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2010, 33(6): 570-573.
- [5] Joosten MM, Pai JK, Bertola ML, et al. β_2 -microglobulin, Cystatin C, and creatinine and risk of symptomatic peripheral artery disease[J]. J Am Heart Assoc, 2014, 3(4): e000803. doi: 10.1161/JAHA.114.

000803.

- [6] Ilardi A, D Avino MDA, Muschera RM. P254 Cystatin C: Marker of cardiac damage in patients with arterial hypertension [J]. Cardiovasc Res, 2014, 103 (Suppl1): S45.
- [7] Paul SH, Amadeo JP. Reference intervals: a user's guide[M]. AACC Press, 2005: 31-36.
- [8] 王 薇,钟 堃,白 玉,等. 全国常规化学检验项目参考区间现状调查分析[J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(12): 1139-1143.
Wang W, Zhong K, Bai Y, et al. Investigation and analysis of reference intervals of routine clinical chemistry assays in China[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2011, 34(12): 1139-1143.
- [9] 王 燕,康晓平. 卫生统计学教程[M]. 北京:北京大学医学出版社,2006:56-57.
Wang Y, Kang XP. Health statistics[M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2006: 56-57.
- [10] 赵海建,张传宝,王 薇,等. 脂类检验项目室内质控变异系数分析[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35 (12): 1172-1175.
Zhao HJ, Zhang CB, Wang W, et al. Analysis of the coefficient of variation of interval quality control of lipid testing[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2012, 35(12): 1172-1175.
- [11] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[S]. 3 版. 南京:东南大学出版社,2006:595-606.
Ye YW, Wang YS, Shen ZY. National guide to clinical laboratory procedures [S]. 3th Ed. Nanjing: Southeast University Press, 2006: 595-606.
- [12] Jones G, Barker A. Reference intervals[J]. Clin Biochem Rev, 2009, 29(Suppl 1): S93-97.
- [13] Sikaris K. Application of the stockholm hierarchy to defining the quality of reference intervals and clinical decision limits[J]. Clin Biochem Rev, 2012, 33(4): 141-148.
- [14] Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline-third edition[S]. Wayne: PA, CLSI EP28-A3c, 2008.

收稿日期:2014-10-13

修回日期:2014-11-25