

四川省遂宁地区表观健康成年人群血浆 FMN, FMN/TP 比值及 FMN/ALB 比值参考区间的建立*

肖光军, 刘艳婷, 杨 洪, 李祥坤, 杨 娜, 曹 丹, 陈小冬

(遂宁市中心医院检验科, 四川遂宁 629000)

摘要:目的 建立四川省遂宁地区表观健康成年人群血浆果糖胺(fructosamine, FMN)、果糖胺/总蛋白比值(fructosamine to total protein ratio, FMN/TP)及果糖胺/清蛋白比值(fructosamine to albumin ratio, FMN/ALB)的参考区间。方法 选取2017年1~12月遂宁市中心医院健康管理中心14 639例20~79岁的表观健康成年人作为研究对象,其中男性4 811例,女性9 828例,通过问卷调查、体格检查、超声及实验室检查排除呼吸系统、血液系统、内分泌系统、炎症和肿瘤等疾病,检测其血浆FMN、总蛋白(total protein, TP)和清蛋白(albumin, ALB)的浓度并计算该人群FMN/TP及FMN/ALB的浓度水平。根据性别和年龄将研究对象分组(男女各6组:20~29岁组,30~39岁组,40~49岁组,50~59岁组,60~69岁组和70~79岁组),对各组检测结果进行统计学分析,浓度水平差异无统计学意义的各组数据进行合并后,呈正态分布则以均值 ± 1.96 标准差($\bar{x} \pm 1.96s$)建立该地区表观健康人群血浆中FMN, FMN/TP及FMN/ALB的参考区间;呈偏态分布以百分位数法($P_{2.5} \sim P_{97.5}$)建立其参考区间。结果 男性血浆FMN, FMN/TP及FMN/ALB浓度水平依次为1.7(1.6~1.8)mmol/L, 22.0(20.7~23.5) μ mol/g和37.1(34.5~39.8) μ mol/g;女性则依次为1.7(1.6~1.8)mmol/L, 22.4(21.1~23.9) μ mol/g和38.5(36.2~41.2) μ mol/g。男性和女性血浆FMN, FMN/TP及FMN/ALB浓度水平均呈偏态分布($P < 0.05$),且两组间比较差异均具有统计学意义($P < 0.01$)。进一步分析,男性和女性各年龄组血浆FMN, FMN/TP及FMN/ALB浓度水平的中位数与其总体区间中位数的差异均 $< 25\%$,故不建议按年龄段分组建立参考区间,可仅按性别分组建立其参考区间。FMN的参考区间:男性为1.4~2.0 mmol/L,女性为1.5~2.0 mmol/L;FMN/TP的参考区间:男性为18.2~26.4 μ mol/g,女性为18.9~26.8 μ mol/g;FMN/ALB的参考区间:男性为30.4~46.1 μ mol/g,女性为32.1~46.9 μ mol/g。结论 初步建立了遂宁地区20~79岁表观健康人群血浆FMN, FMN/TP及FMN/ALB的参考区间,为临床应用其作为糖尿病患者的诊断及疗效评估指标提供依据。

关键词: 血浆; 果糖胺; 果糖胺/总蛋白比值; 果糖胺/清蛋白比值; 参考区间

中图分类号: R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2019)02-056-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.02.015

Establishment of Reference Interval for Plasma FMN, FMN/TP and FMN/ALB Value among Apparently Healthy Adult Population in Suining of Sichuan

XIAO Guang-jun, LIU Yan-ting, YANG Hong, LI Xiang-kun, YANG Na, CAO Dan, CHEN Xiao-dong
(Department of Clinical Laboratory, Suining Central Hospital, Sichuan, Suining 629000, China)

Abstract: **Objective** To establish the reference intervals of fructosamine(FMN), fructosamine to total protein ratio (FMN/TP) and fructosamine to albumin ratio (FMN/ALB) in peripheral blood plasma of apparently healthy adult population in Suining of Sichuan. **Methods** From January to December 2017, 14 639 apparent healthy adults aged 20 to 79 years old in the Health Management Center of Suining Central Hospital were selected as the research objects, including 4 811 males and 9 828 females. Through questionnaire survey, physical examination, ultrasound and laboratory examination, diseases such as respiratory system, blood system, endocrine system, inflammation and tumor were excluded from the research objects. And then detected the concentration of plasma FMN, TP, ALB, and calculated standard of the concentration about FMN/TP and FMN/ALB. The subject were grouped that according to gender and age (divided into six age groups for men and women: 20~29 years old group, 30~39 years old group, 40~49 years old group, 50~59 years old group, 60~69 years old group, 70~79 years old group). The results were statistically analyzed. The data of each group that with none statistically significant difference in concentration level would be combined. If the data of group in normal distribution, the reference intervals of FMN, FMN/TP and FMN/ALB in plasma of the apparently healthy population in this region were established with mean $\pm 1.96s$ standard deviation ($\bar{x} \pm 1.96s$). In skewed distribution, established reference interval were established by percentiles ($P_{2.5} \sim P_{97.5}$). **Results** The concentration level of plasma FMN, FMN/TP and FMN/ALB were 1.7 (1.6~1.8) mmol/L,

* 作者简介: 肖光军(1986—), 男, 本科, 医学学士学位, 主管检验师, 主要从事临床检验医学的研究。

通讯作者: 李祥坤, E-mail: 694989821@qq.com。

22.0 (20.7~23.5) $\mu\text{mol/g}$, 37.1 (34.5~39.8) $\mu\text{mol/g}$ for men, (34.5~39.8) $\mu\text{mol/g}$, 1.7 (1.6~1.8) mmol/L, 22.4 (21.1~23.9) $\mu\text{mol/g}$ and 38.5 (36.2~41.2) $\mu\text{mol/g}$ for women, respectively. The concentrations level of FMN, FMN/TP and FMN/ALB in male and female plasma presented by skewed distribution ($P<0.05$), and the difference between two groups was statistically significant ($P<0.01$). Further analysis, difference value were $<25\%$, between the age group median and the overall intervals median in plasma concentration of FMN, FMN/TP and FMN/ALB in the male & females. Therefore, shouldn't advise to establish reference interval by range of ages. Could established reference interval by gender. The reference interval with FMN: 1.4~2.0 mmol/L for men and 1.5~2.0 mmol/L for women. The reference interval of FMN/TP: 18.2~26.4 $\mu\text{mol/g}$ for men and 18.9~26.8 $\mu\text{mol/g}$ for women, and the reference interval of FMN/ALB: 30.4~46.1 $\mu\text{mol/g}$ for men and 32.1~46.9 $\mu\text{mol/g}$ for women. **Conclusion** The reference ranges of plasma FMN, FMN/TP and FMN/ALB in the apparently healthy population aged 20~79 in Suining region have been preliminarily established, which provides a basis of clinical application for diagnosis and therapy in diabetic patients.

Keywords: plasma; fructosamine; fructosamine to total protein ratio; fructosamine to albumin ratio; reference interval

果糖胺(fructosamine, FMN)是血液中葡萄糖与清蛋白(albumin, ALB)及其他蛋白分子N末端的氨基发生非酶促糖化反应所产生的衍生物,但因其半衰期较短,可反映人体最近2~3周内血糖的平均水平,并与机体内血糖的浓度水平呈正相关^[1-3],且具有检测方便、成本低、不易受饮食和药物影响等优点,现已成为糖尿病患者的临床诊疗指标之一^[1-3]。目前,大部分实验室为缩短实验室内样本周转时间常使用血浆样品进行FMN的检测,但其检测报告仍沿用血清样品的参考区间。而研究表明^[4],血浆与血清所含有的成分存在一定差异,用血浆代替血清检测FMN时,不能直接使用血清样品的参考区间,故本研究初步建立了四川遂宁地区表观健康成年人群血浆FMN的参考区间;同时相关文献报道^[5-6],果糖胺/总蛋白比值(fructosamine to total protein ratio, FMN/TP)和果糖胺/清蛋白比值(fructosamine to albumin ratio, FMN/ALB)均能有效排除血清中蛋白浓度对FMN水平的影响,能较好地提高糖尿病的诊断效能,因此本研究进一步建立了该人群血浆FMN/TP和FMN/ALB的参考区间。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2017年1月~12月在遂宁市中心医院健康管理中心进行健康体检的14 639例20~79岁的表观健康成年人作为研究对象,其中男性4 811例,女性9 828例,中位年龄48岁(40~58岁)。将所有对象按性别分组后,再根据年龄分为6个亚组:20~29岁组、30~39岁组、40~49岁组、50~59岁组、60~69岁组和70~79岁组,男性各组依次为469例、624例、1 240例、1 008例、1 036例及434例,女性各组依次为1 104例、1 434例、3 141例、2 288例、1 382例及479例。研究对象入选标准:①既往无高血压、糖尿病、冠心病、卒中、血脂异常、高尿酸血症、甲状腺功能异常及其它慢性疾病史,近半年内无献血史、输血史及手术治疗史;②实验室检查其肝功、肾功、血脂、血糖、尿

酸、血细胞检测等均正常;③胸部X线检查其心肺影均未见异常;④肝、胆、胰、脾、肾超声检查均未见异常;⑤心电图检查未见异常。排除标准:①空腹静脉血浆葡萄糖 ≥ 6.1 mmol/L的体检者;②BMI ≥ 28 Kg/m²的肥胖者;③处于妊娠期或哺乳期的女性;④体检前1个月内使用过可能影响糖代谢的药物如糖皮质激素、甲状腺激素、噻嗪类利尿剂等;⑤调查表中基本信息、既往史等填写不完善者。试验前均告知研究对象试验的性质、目的,并填写知情同意书^[7]。

1.2 仪器与试剂 FMN, TP, ALB等常规生化项目均使用日立7600全自动生化分析仪检测,试剂及其配套校准品均由四川迈克生物科技股份有限公司提供。仪器性能良好、运行正常,并定期进行维护保养和校准,室内质控均在控^[8]。

1.3 方法

1.3.1 样本采集与检测 使用肝素钠抗凝真空采血管采集所有研究对象清晨空腹静脉血3 ml,轻轻颠倒混匀6~8次后以4 000 r/min的参数离心5 min及时分离血浆,并于采样后2 h内完成全检测并收集数据。

1.3.2 FMN/TP和FMN/ALB计算:根据研究对象血浆样本中的FMN, TP及ALB的浓度计算FMN/TP和FMN/ALB,其公式分别为:FMN/TP=FMN \div TP, FMN/ALB=FMN \div ALB,单位均为 $\mu\text{mol/g}$ 。

1.4 统计学分析 所有数据采用Excel 2007及SPSS19.0统计学软件进行处理。各组数据使用Kolmogorov - Smirnov检验进行正态性检验, $P<0.05$ 表示呈偏态分布;组间比较采用Mann-Whitney U秩和检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。组间差异无统计学意义时参考区间进行合并,而差异有统计学意义但组间均值(或中位数)与总体区间均值(或中位数)间差异 $<25\%$ 时不建议分组^[7-8]。各组数据呈正态分布则使用均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,并以 $\bar{x}\pm 1.96s$ 建立参考区间;呈

偏态分布则使用中位数(M)[四分位数(P_{25} , P_{75})]表示,并以百分位数法[第2.5百分位数($P_{2.5}$)~第97.5百分位数($P_{97.5}$)]建立参考区间^[7-8]。

2 结果

2.1 检测结果的离群值检验及数据分布 所有研究对象按性别分组后, Kolmogorov-Smirnov 正态

性检验显示,男性和女性血浆 FMN, FMN/TP 及 FMN/ALB 检测结果均呈偏态分布($P<0.05$),其 Z 值和 P 值见表 1; Mann-Whitney U 秩和检验显示,血浆 FMN, FMN/TP 及 FMN/ALB 的浓度水平在男性和女性间差异均具有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

表 1 男性和女性表观健康成年人群血浆 FMN, FMN/TP 及 FMN/ALB 浓度分布[M(P_{25} , P_{75})]

项 目	男性($n=4\ 811$)			女性($n=9\ 828$)		
	浓度水平	Z 值	P 值	浓度水平	Z 值	P 值
FMN(mmol/L)	1.7(1.6~1.8)	10.007	<0.001	1.7(1.6~1.8)	14.688	<0.001
FMN/TP($\mu\text{mol/g}$)	22.0(20.7~23.5)	1.657	0.008	22.4(21.1~23.9)	2.468	<0.001
FMN/ALB($\mu\text{mol/g}$)	37.1(34.5~39.8)	2.423	<0.001	38.5(36.2~41.2)	3.480	<0.001

2.2 各年龄组 FMN, FMN/TP 及 FMN/ALB 浓度水平的比较 见表 2。将男性和女性分别按年龄段分组后, Kolmogorov-Smirnov 检验显示,各组 FMN, FMN/TP 及 FMN/ALB 的检测结果显示均呈偏态分布($P<0.05$),且男性和女性血浆 FMN/TP, FMN/ALB 的浓度水平均随着年龄的增加而逐渐升高。Mann-Whitney U 秩和检验对各组进行比较,结果显示:FMN 在男性 20~29 岁组, 30~39 岁组和 40~49 岁组三组间差异均无统计学意义($P>0.05$),以及 70~79 岁组与 50~59 岁组、60~69 岁组间差异均无统计学意义($P>0.05$),其余

各组间差异均有统计学意义($P<0.05$);而在女性各年龄段间仅 70~79 岁组与 50~59 岁组、60~69 岁组间差异无统计学意义($P>0.05$),其余各组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。FMN/TP 在男性 20~29 岁组和 30~39 岁组两组间、以及 60~69 岁组和 70~79 岁组两组间差异均无统计学意义($P>0.05$),其余各组间差异均具有统计学意义($P<0.05$);而在女性各年龄段间差异均具有统计学意义($P<0.05$)。FMN/ALB 在男性和女性各年龄段间差异均具有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 各年龄组 FMN, FMN/TP, FMN/ALB 浓度水平的比较($n=14\ 639$)

年龄 (岁)	n	男性($n=4\ 811$)			n	女性($n=9\ 828$)		
		FMN(mmol/L)	FMN/TP($\mu\text{mol/g}$)	FMN/ALB($\mu\text{mol/g}$)		FMN(mmol/L)	FMN/TP($\mu\text{mol/g}$)	FMN/ALB($\mu\text{mol/g}$)
20~29	469	1.7(1.6~1.8)	21.5(20.0~22.7)	34.6(32.7~36.9)	1 104	1.7(1.6~1.8)	21.9(20.6~23.3)	37.0(34.9~39.7)
30~39	624	1.7(1.6~1.7)	21.5(20.3~22.8)	35.2(33.1~37.5)	1 434	1.7(1.6~1.8)	22.1(20.9~23.4)	37.6(35.2~40.2)
40~49	1 240	1.7(1.6~1.8)	21.9(20.6~23.3)	36.6(34.1~38.8)	3 141	1.7(1.6~1.8)	22.4(21.1~23.8)	38.5(36.1~41.0)
50~59	1 008	1.7(1.6~1.8)	22.1(20.7~23.5)	37.4(34.9~40.1)	2 288	1.7(1.6~1.8)	22.6(21.2~24.0)	38.9(36.6~41.5)
60~69	1 036	1.7(1.6~1.8)	22.6(21.2~24.1)	38.9(36.2~41.5)	1 382	1.8(1.7~1.9)	22.9(21.6~24.3)	39.8(37.4~42.5)
70~79	434	1.7(1.6~1.8)	22.7(21.3~24.1)	39.5(37.1~42.9)	479	1.8(1.7~1.8)	23.3(22.0~24.5)	40.7(38.3~43.7)

2.3 表观健康成年人群血浆 FMN, FMN/TP 及 FMN/ALB 参考区间建立 分别将表 2 中的男性和女性各年龄组表观健康成年人群血浆 FMN, FMN/TP 及 FMN/ALB 浓度水平的中位数与其总体区间的中位数进行比较,男性各年龄组血浆 FMN, FMN/TP 及 FMN/ALB 浓度水平中位数的变异依次为 0, -2.27%~3.18% 和 -6.74%~6.47%;而女性则依次为 0~5.88%, -2.23%~2.23% 和 -3.90%~5.71%。男女各年龄组 FMN, FMN/TP 及 FMN/ALB 中位数的变异均 $<25\%$,故男性和女性各年龄组均可合并,不需按年龄段分组设置参考区间。按性别分组,以百分位数

法建立四川遂宁地区男性和女性表观健康成年人群血浆 FMN, FMN/TP 及 FMN/ALB 的参考区间,见表 3。

表 3 表观健康成年人群血浆 FMN, FMN/TP 及 FMN/ALB 的参考区间($P_{2.5}$, $P_{97.5}$)

项 目	男性($n=4\ 811$)	女性($n=9\ 828$)
FMN(mmol/L)	1.4~2.0	1.5~2.0
FMN/TP($\mu\text{mol/g}$)	18.2~26.4	18.9~26.8
FMN/ALB($\mu\text{mol/g}$)	30.4~46.1	32.1~46.9

3 讨论 糖尿病(DM)是一种常见的内分泌系统

疾病,其发病率一直处于上升趋势,对患者早期诊断、及时干预和长期治疗监测是减少并发症、降低其死亡率的关键措施^[1]。目前糖尿病常用的诊断及监测指标有空腹血糖、口服葡萄糖耐量试验、糖化血红蛋白、糖化清蛋白、FMN 和血清 1,5 - 脱水葡萄糖醇等^[1-3],但因 FMN 检测结果不受饮食、药物、运动、贫血及血红蛋白变异体等因素的影响^[5-6],且检测方便、成本低廉,而被大量应用于临床;同时,因其半衰期比糖化血红蛋白短,能更灵敏地反映患者检测前 2~3 周内血糖的波动情况,作为糖化血红蛋白检测的有效补充,能指导临床及时调整用药方案,已成为 DM 和 DM 前期简单而可靠的疗效监测依据^[1-3,5-6]。相关研究表明^[5-6],FMN 易受血清蛋白浓度的影响,从而限制了其临床应用价值,但可通过 FMN/TP 比值和 FMN/ALB 比值来排除血清蛋白浓度对 FMN 水平的影响,提高 FMN 对糖尿病的诊断效能。故本文对四川遂宁地区健康成年人群血浆中 FMN,FMN/TP 比值和 FMN/ALB 比值的浓度水平进行了探讨,观察其在性别和年龄段间是否有差异,并建立了血浆参考区间,以指导临床合理应用实验室检查结果。

研究结果显示,男性和女性间血浆 FMN,FMN/TP 及 FMN/ALB 浓度水平比较差异均具有统计学意义($P < 0.01$),且均呈偏态分布($P < 0.05$)。将其进一步按年龄段分组,各年龄组数据均呈偏态分布。从表 2 可见男性和女性血浆 FMN/TP,FMN/ALB 的浓度水平均随着年龄的增加而逐渐升高,而各组间 FMN 的浓度水平差异较小;但男性和女性各年龄组血浆 FMN,FMN/TP 及 FMN/ALB 浓度水平的中位数与其总体区间中位数的差异均 $< 25\%$,均可不独立分组建立参考区间,以避免过多分组给临床的诊疗带来不必要的干扰^[8],故本研究仅按性别进行分组建立了适宜于本实验室检测系统及其所服务成年表观健康人群的血浆 FMN,FMN/TP 及 FMN/ALB 参考区间。所建立的血浆 FMN 参考区间与厂商试剂说明书提供的成人 FMN 血清参考区间(1.1~2.2 mmol/L)相比较有较大的差异,这可能与参考人群、饮食与营养、居住环境与气候、标本类型、实验室环境及其检测系统不一致等多种因素有关,这也进一步说明实验室需根据实际情况建立适宜于其服务人群的参考区间^[9-10]。

本研究所建立的参考区间也存在一定的局限性,首先本研究的研究对象为表观健康人群,所制定的纳入标准和排除标准可能存在缺陷,可能会影响研究结果;其次研究对象为 20~79 岁的体检人

群,未能覆盖儿童、青少年、孕妇等人群,也未能对城镇居民与农村居民的差异进行探讨,今后尚需多中心、多地域的前瞻性随访研究以进一步确认^[9]。

参考区间:

- [1] JUNG M, WARREN B, GRAMS M, et al. Performance of non-traditional hyperglycemia biomarkers by chronic kidney disease status in older adults with diabetes: results from the atherosclerosis risk in communities study[J]. *Journal of Diabetes*, 2018, 10(4): 276-285.
- [2] PARRINELLO C M, SHARRETT A R, MARUTHUR N M, et al. Racial differences in and prognostic value of biomarkers of hyperglycemia[J]. *Diabetes care*, 2016, 39(4): 589-595.
- [3] 季雄娟,邵静,陆胜. 糖化血红蛋白及糖化清蛋白水平对糖尿病视网膜病变的诊断价值分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2018, 33(5): 77-81.
JI Xiongjuan, SHAO Jing, LU Sheng. Diagnostic value of glycosylated hemoglobin A1c and glycated albumin levels in diabetic retinopathy[J]. *J Mod Lab Med*, 2018, 33(5): 77-81.
- [4] 杨琳,肖光军,杨洪,等. 血浆与血清样本果糖胺检测结果的比较分析[J]. *医学信息*, 2018, 31(19): 158-160.
YANG Lin, XIAO Guangjun, YANG Hong, et al. Comparative analysis of the results of detection of fructosamine in plasma and serum samples[J]. *Medical Information*, 2018, 31(19): 158-160.
- [5] 陈立新,张靖宇,王丽芳,等. 果糖胺/血浆清蛋白与果糖胺/血浆总蛋白在糖尿病诊断中的价值比较[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(16): 2288-2290.
CHEN Lixin, ZHANG Jingyu, WANG Lifang, et al. Comparison of the value of fructosamine to albumin ratio and fructosamine to total protein ratio in the diagnosis of diabetes mellitus[J]. *Int J Lab Med*, 2017, 38(16): 2288-2290.
- [6] 张丽红,黄婷婷. 果糖胺/血清蛋白比值对糖尿病的诊断价值[J]. *中国糖尿病杂志*, 2015, 23(10): 912-914.
ZHANG Lihong, HUANG Tingting. The value of fructosamine/serum protein ratio in diagnosis of diabetes mellitus[J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2015, 23(10): 912-914.
- [7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS/T 402-2012: 临床实验室检验项目参考区间的制定[S]. 北京: 中国标准出版社, 2013.
Ministry Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. WS/T402-2012: Define and determine the reference intervals in clinical laboratory[S]. Beijing: China Standard Press, 2013.

(下转 63 页)

(上接 59 页)

- [8] 高原,杨剑敏,王欢,等.上海市区 2 408 例健康儿童末梢血血常规参数的参考区间调查分析[J]. 检验医学,2012,27(3):217-220.

GAO Yuan, YANG Jianmin, WANG Huan, et al. Survey analysis on the routine reference intervals of peripheral blood determination among 2 408 healthy children in Shanghai[J]. Laboratory Medicine, 2012, 27(3):217-220.

- [9] 章晓燕,王薇,何法霖,等.全国网织红细胞计数参考区间和决定限现状调查与分析[J]. 现代检验医学杂志,2016,31(3):158-161.

ZHANG Xiaoyan, WANG Wei, HE Falin, et al. Investigation and analysis of reference intervals and decision limits of reticulocyte count in China[J]. J Mod Lab Med, 2016, 31(3):158-161.

- [10] 段敏,赵海建,王薇,等.临床检验参考区间和决定限的质量要求[J]. 现代检验医学杂志,2017,32(5):148-151.

DUAN Min, ZHAO Haijian, WANG Wei, et al. Quality requirements for reference intervals and decision limits in clinical laboratory[J]. J Mod Lab Med, 2017, 32(5):148-151.

收稿日期:2018-09-17

修回日期:2019-03-06