

• 临床研究 •

3 种参考值在高龄老年人群血肌酐检测中的应用研究*

杨玲玲^{1,2}, 王竹琪², 杨大千^{2△}

(1. 浙江中医药大学医学技术与信息工程学院, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江大学医学院附属
第一医院检验科, 浙江 杭州 310003)

[摘要] **目的** 探讨参考区间(RIs)、个性化 RIs(prRIs)及参考变化值(RCV)在高龄老年人群血肌酐(SCr)检测中的临床价值。**方法** 选取 2011—2023 年在浙江大学医学院附属第一医院连续参加 8 次及以上体检的高龄老年健康体检者 707 例, 最终纳入 378 例(男 170 例, 女 208 例)用于建立 RIs, 纳入 407 例(男 173 例, 女 234 例)用于计算 SCr 异常检出率, 同时计算 prRIs、RCV, 评估 prRIs、RCV、RIs 检测 SCr 异常的能力。**结果** 2011、2017、2023 年 SCr 检测结果呈正态分布, 其中男性 SCr 水平峰度、偏度、*P* 值分别为 0.531、0.157、0.404、0.188、0.180、0.552、0.294、0.084、0.104; 女性分别为 0.219、0.438、0.104、0.138、0.110、0.164、0.541、0.097、0.241。高龄老年健康体检者中, 男性 SCr 的 RIs 显著高于女性, 差异有统计学意义(*P* < 0.01)。线性混合模型分析显示, 高龄老年健康体检者 SCr 水平与性别、年份相关(*P* < 0.001), 与年龄、血压、BMI 无关(*P* > 0.05)。男、女性高龄老年健康体检者 SCr 异常检出率从高到低的检出方式依次是 prRIs、RCV、RIs, 且随着高龄老年健康体检者年龄的增长, SCr 异常检出率增加。**结论** 实验室宜评估高龄老年人群 SCr 的 RIs, 结合 prRIs 及 RCV 可提高 SCr 异常值检出率。

[关键词] 高龄老年人群; 血肌酐; 个性化参考区间; 参考区间; 参考变化值

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.12.021 **中图法分类号:**R446.12

文章编号:1009-5519(2025)12-2834-04 **文献标识码:**A

Application research of three reference values in in serum creatinine
detection in the elderly population*

YANG Lingling^{1,2}, WANG Zhuqi², YANG Dagan^{2△}

(1. School of Medical Technology and Information Engineering, Zhejiang University of Traditional
Chinese Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310053, China; 2. Department of Clinical
Laboratory, the First Affiliated Hospital of Medical College, Zhejiang University
School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310003, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical value of reference interval(RIs), personalized RIs(prRIs) and reference variation value(RCV) in the detection of serum creatinine(SCr) in the elderly population. **Methods** A total of 707 elderly healthy subjects who had participated in 8 or more consecutive physical examinations in the First Affiliated Hospital of Medical College of Zhejiang University from 2011 to 2023 were selected, and 378 cases(170 males and 208 females) were finally included to establish RIs, and 407 cases(173 males and 234 females) were included to calculate the abnormal detection rate of SCr. At the same time, prRIs, RCV were calculated to evaluate the ability of prRIs and RCV to detect abnormal SCr. **Results** The results of SCr testing in 2011, 2017, and 2023 showed a normal distribution. The kurtosis, skewness and *P* values of male SCr level were 0.531, 0.157, 0.404, 0.188, 0.180, 0.552, 0.294, 0.084, 0.104, respectively. And for females, they were 0.219, 0.438, 0.104, 0.138, 0.110, 0.164, 0.541, 0.097, 0.241 respectively. Among the elderly healthy examination subjects with advanced age, the RIs of male SCr were significantly higher than those of females, and the difference was statistically significant(*P* < 0.01). The linear mixed model analysis showed that the SCr levels of the elderly healthy subjects were related to gender and year(*P* < 0.001), but not to age, blood pressure and BMI(*P* > 0.05). The abnormal detection rates of SCr among elderly male and female

* 基金项目:国家重点研发计划项目(2022YFC3602302)。
作者简介:杨玲玲(1997—), 硕士研究生在读, 主要从事临床生化检验研究。 △ 通信作者, E-mail: yangdagan@zju.edu.cn。
网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250825.1816.008\(2025-08-26\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250825.1816.008(2025-08-26))

healthy subjects were highest using prRIs, followed by RCV, and then RIs. Additionally, the abnormal detection rate of SCr increased with age in these elderly healthy subjects. **Conclusion** The laboratory should evaluate the RIs of SCr in the elderly population, and the combination of prRIs and RCV can improve the detection rate of abnormal values of SCr.

[Key words] The elderly population; Serum creatinine; Personalized reference interval; Reference interval; Reference change value

随着年龄增长和生活习惯的改变,老年人的各种机能开始衰退,其检测指标与成年人可能具有一定差异^[1]。参考区间(RIs)可判断检验结果是否正常,是重要的临床决策工具^[2]。血清肌酐(SCr)由肌酸及磷酸肌酸分解而产生,是用于计算肾小球滤过率(GFR)和判断肾功能的重要指标。

美国临床实验室标准化协会 EP28-A3c 文件和我国《临床实验室定量检验项目参考区间的制定》(WS/T 402—2024)是建立 RIs 的方法和指南^[2-3]。目前已有关于老年人群血小板聚集功能、血常规、同型半胱氨酸等项目 RIs 的研究^[4-5]。《临床常用生化检验项目参考区间第 5 部分:血清尿素、肌酐》(WS/T 404.5-2015)将 SCr 的 RIs 年龄划分到 79 岁,80 岁及以上的高龄老年人群无特定的 RIs^[6]。国外有利用大数据、生物学变异等建立个性化 RIs(prRIs)的研究^[7-9],国内也有基于生物学变异对生化、血液学等 prRIs 的研究^[10]。参考变化值(RCV)是同一个体在不同时间点的检测结果变化是否具有统计学意义的阈值。本研究利用体检数据,调查了高龄老年人群 SCr 的 RIs,评估了 RIs、RCV、prRIs 对异常 SCr 的检出能力,旨在为临床决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011—2023 年在浙江大学医学院附属第一医院连续参加 8 次及以上的高龄老年健康体检者作为研究对象。通过信息系统获取 707 例老年人的体检数据 46 462 条,包括性别、年龄、身高、体重、血压、SCr 检测结果、体检总述、电子病历、就诊信息等资料。排除 SCr 检测结果数量不足 60% (结果缺失 6 个及以上)的体检者 81 例,排除检测结果明显不稳定的体检者 204 例,排除影响 SCr 疾病的体检者 44 例,最终纳入 378 例(男 170 例,女 208 例)用于建立 RIs。选择 8 次及以上检测 SCr 的体检者 407 例(男 173 例,女 234 例)用于计算 SCr 异常检出率。纳入标准:(1)符合《中国健康老年人标准》中健康老年人要求;(1)来自医院、电厂、大学、公司等 80 岁及以上的高龄老年人;(1)SCr 检测结果基本稳定(历年检测结果变化小于 25%)。排除标准:(1)患有影响 SCr 水平的疾病,如急慢性感染、甲状腺疾病、肾脏疾病、代谢性疾病等;(2)SCr 结果缺失 40% 以上;(3)服用影响检测指标的药物。本研究经医院医学伦

理委员会审核批准(IIT2022-1569)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集和处理 体检前书面和短信告知,采血前 1 d 晚餐后至第 2 天上午采血前禁食,禁食时间 8~14 h。受检者取坐位,使用含血清分离胶的真空采血管自肘正中静脉采血。样品在采集后 2 h 内及时分离血清,在 6 h 内进行检测分析。2018 年前采用 Hitachi 7600 生化分析仪检测,2018 年后采用 cobas c702 生化分析仪检测。试剂为罗氏肌酐检测试剂盒(酶法),检测结果可溯源至同位素稀释质谱法。质控品为美国罗氏诊断公司产品,高值质控品变异系数为 2.7%,低值质控品为 2.8%。实验室于 2011 年通过 ISO15189 认可,且通过国家及浙江省临检中心室间质评。

1.2.2 RIs、RCV、prRIs 的计算 (1)RIs 的计算:依据 WS/T 402—2024 标准计算 2011、2017、2023 年 SCr 的 RIs,其中 $\bar{x} \pm 1.96s$ 表示 95% 区间的 RIs。(2)RCV 的计算:RCV 是连续测量结果之间的最小显著差异,计算公式如下^[11]:

$$RCV=k \times \sqrt{2} \times \sqrt{(SD_A^2 + SD_B^2)}$$

其中 SCr 室内质控数据的中间标准差(SD)为 SD_A 计算标准, SD_B 是个体内生物学变异^[8];SCr 的 SD_A 取 2.8%, SD_B 取 4.4%;SCr 呈正态分布时, k 值取 1.96。(3)prRIs 的计算:稳态设定点(HSP)是个体先前测试结果的平均值^[7],计算公式如下:

$$HSP=\frac{X_1+X_2+X_3+\cdots+X_n}{n}$$

其中 n 是用于计算 HSP 的总数, $X_1 \cdots X_n$ 代表每次检测结果。 TV_{set} 表示 HSP 周围的总变化,计算公式如下^[7,9]:

$$TV_{set}=k \times \sqrt{\frac{(n+1)}{n}(SD_A^2 + SD_B^2)}$$

prRIs 的计算公式如下^[7,9]:

$$prRIs=HSP \pm k \times \sqrt{\frac{(n+1)}{n}(SD_A^2 + SD_B^2)}$$

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 软件进行统计学处理。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。SCr 的固定和随机影响因素

采用线性混合模型分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 高龄老年健康体检者临床资料比较 不同性别高龄老年健康体检者临床资料(除年龄、BMI、舒张压外)比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 老年健康体检者临床资料比较			
项目	男性($n=170$)	女性($n=208$)	P
HSP($\bar{x}\pm s, \mu\text{mol/L}$)	81.00 $\pm$ 10.78	62.00 $\pm$ 6.45	<0.001
年龄 $[M(Q_1, Q_3)]$, 岁]	84(82, 87)	84(82, 86)	0.942
身高($\bar{x}\pm s$, cm)	165.00 $\pm$ 5.43	152.00 $\pm$ 5.25	<0.001
体重($\bar{x}\pm s$, kg)	65.50 $\pm$ 9.17	54.20 $\pm$ 9.20	<0.001
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	23.80 $\pm$ 3.11	23.37 $\pm$ 3.42	0.050
收缩压($\bar{x}\pm s$, mmHg)	146.00 $\pm$ 16.00	151.00 $\pm$ 15.00	0.006
舒张压($\bar{x}\pm s$, mmHg)	73.00 $\pm$ 12.00	73.00 $\pm$ 11.00	0.775

注: BMI 为身体质量指数。

2.2 高龄老年健康体检者 SCr 的 RIs 分析 2011、2017、2023 年 SCr 检测结果呈正态分, 其中男性 SCr 水平峰度、偏度、 P 值分别为 0.531、0.157、0.404, 0.188、0.180、0.552, 0.294、0.084、0.104; 女性分别为 0.219、0.438、0.104, 0.138、0.110、0.164, 0.541、0.097、0.241。高龄老年健康体检者中, 男性 SCr 的

RIs 显著高于女性, 差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 2。线性混合模型分析显示, 高龄老年健康体检者 SCr 水平与性别、年份相关($P<0.001$), 与年龄、血压、BMI 无关($P>0.05$)。

表 2 高龄老年健康体检者 SCr 的 RIs				
时间	男性(n)	男性 RIs ($\mu\text{mol/L}$)	女性(n)	女性 RIs ($\mu\text{mol/L}$)
2011 年	103	54~103	150	40~75
2017 年	158	58~106	192	49~79
2023 年	121	61~107	156	51~81

注: 不同年份样本量不同的原因是患者该年度未进行体检。

2.3 高龄老年健康体检者 SCr 异常检出情况分析 男、女性高龄老年健康体检者 SCr 异常检出率从高到低的检出方式依次是 prRIs、RCV、RIs, 且随着高龄老年健康体检者年龄的增长, SCr 异常检出率增加。见表 3、4。

表 3 高龄老年健康体检者 SCr 异常检出情况				
项目	男性($n=173$)		女性($n=234$)	
	检出数(n)	检出率(%)	检出数(n)	检出率(%)
prRIs	87	50.29	72	30.77
RCV	41	23.70	61	26.07
RIs	40	23.12	57	24.36

表 4 prRIs、RCV、RIs 应用案例($\mu\text{mol/L}$)

序号	案例	SCr													RCV	prRIs
		2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	2020 年	2021 年	2022 年	2023 年		
1	男, 85 岁, 2017 年肾积水, 2018 年尿路感染	—	78	—	73	78	74	102 ^c	104b ^c	99	101	94	95	87	76~103	79~100
2	男, 82 岁, 2019 年糖尿病肾病	—	—	80	70	82	104 ^a	92	95	92	99	117 ^{abc}	110 ^{ac}	132 ^{abc}	84~111	88~108
3	男, 80 岁, 2020 年高血压	—	—	—	61	73	73	68	62	65	77	88 ^c	79	85 ^c	59~90	63~82
4	女, 87 岁, 2021 年肾结石	—	60	56	64	70	70	71	74	75	74	88 ^{abc}	79	67	57~84	61~81
5	女, 90 岁, 2017 年高脂血症	74	65	59	66	64	66	79 ^{ac}	66	65	67	67	73	71	54~81	58~78
7	女, 88 岁, 2018 年肺癌	66	61	76	72	74	70	74	89 ^{ac}	83 ^a	93 ^{abc}	88 ^{ac}	81 ^a	81 ^a	64~91	68~88

注: —表示无数据; ^a 表示超出 RIs, ^b 表示超出 RCV, ^c 表示超出 prRIs。

3 讨 论

SCr 水平与年龄和性别相关, 儿童 SCr 水平会随着生长发育而持续升高, 约 20 岁时达到峰值, 随后维持在稳定水平^[12], 然后从 60 岁开始又进一步升高。关于 80 岁以上的高龄老年人群 SCr 水平的研究较少见。本研究结果显示, 随着年龄增长和肾脏衰弱, 高龄老年健康体检者 SCr 的 RIs 呈缓慢升高, 且 RIs 下

限比上限升高更明显, 但低于文献报道^[13]; 男性 SCr 的 RIs 显著高于女性, 与 WS/T 402 标准及与大多数文献报道^[14-16]是一致的, 但低于 WANG 等^[16]的研究结果(男性 SCr 的 RIs 为 75~127 $\mu\text{mol/L}$, 女性为 62~107 $\mu\text{mol/L}$), 高于 MA 等^[17]的研究结果(男性 SCr 的 RIs 为 54~96 $\mu\text{mol/L}$, 女性为 47~73 $\mu\text{mol/L}$)。不同研究中 SCr 的 RIs 存在差异的原因: 年龄分

组标准不同,排除疾病标准不同,各地饮食、生活习惯、地理环境等差异影响 SCr 水平。

高龄老年人群如果不受各种疾病及药物的影响, SCr 水平比较稳定。高龄老年人群各种疾病发病率显著升高,有效地监测 SCr 的变化非常重要。基于人群的 RIs 是最常用的标准,但更新频率慢,且忽略了个体差异,不适用特定疾病状态或特殊人群^[18]; prRIs 是基于个体历史数据的 RIs,可避免按性别、年龄、种族等对个人进行分组的需要^[7],但需要足够数量; RCV 是基于 2 次检测结果的比较,但其准确性依赖于分析变异和生物学变异^[11]。本研究结果显示,男、女性高龄老年健康体检者 SCr 异常检出率从高到低的检出方式依次是 prRIs、RCV、RIs。高龄老年人群 SCr 的 prRIs、RCV、RIs 的有效应用,可实现早期预警。本研究中案例 1 的数据显示,2017 年 SCr 水平为 102 $\mu\text{mol/L}$, RIs 未检出异常,但超出 prRIs; 2018 年 SCr 水平为 104 $\mu\text{mol/L}$,同时超出了 prRIs 及 RCV,提示预警,检出异常。建议在患者 SCr 的历史检测结果次数大于或等于 2 次时计算 RCV, ≥ 3 次时计算 prRIs,结果超出范围则在审核报告及临床查阅时提示预警,以辅助对临床结果进行解释和分析。

综上所述,高龄老年人群 SCr 的 RIs 随年龄增长呈升高趋势,但 WS/T 402 标准仍适用于高龄老年人群。采用 prRIs、RCV 方式检出 SCr 异常的概率高于 RIs 方式,可为高龄老年人群的随访提供更个性化且有效的方案。本研究存在以下不足:作为回顾性分析,存在一定的选择偏倚; 80 岁及以上健康高龄老年人群中,符合纳入标准的样本量较少。

参考文献

- [1] 丛玉隆. 重视老年检验结果参考区间的调查与制定[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(1): 3-6.
- [2] Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guidelines, CLSI document C28-A3 [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2010.
- [3] 国家卫生健康委员会. 临床实验室定量检验项目参考区间的制定: WS/T 402-2024 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2024.
- [4] 邓新立, 刘渊, 蔡力力, 等. 老年表观健康人群血小板聚集功能检验结果调查与分析[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(1): 45-49.
- [5] 江虹, 陈思, 蔡力力, 等. 中国老年健康人群血常规检测结果多中心调查[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(1): 25-31.
- [6] 国家卫生健康委员会. 临床常用生化检验项目参考区间第 5 部分: 血清尿素、肌酐(WS/T 404. 5-2015) [S]. 北京: 中国标准出版社, 2015.
- [7] COSKUN A, SANDBERG S, UNSAL I, et al. Personalized reference intervals: From theory to practice[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2022, 59(7): 501-516.
- [8] CAROBENE A, BANFI G, LOCATELLI M, et al. Within-person biological variation estimates from the European biological variation study for serum potassium and creatinine used to obtain personalized reference intervals[J]. Clin Chim Acta, 2021, 523: 205-207.
- [9] COSKUN A, SANDBERG S, UNSAL I, et al. Personalized reference intervals: Using estimates of within-subject or within-person biological variation requires different statistical approaches[J]. Clin Chim Acta, 2022, 524: 201-202.
- [10] 黄英, 张燕, 周朝琼, 等. 基于生物学变异建立老年人血清总蛋白和清蛋白水平个性化参考区间及应用[J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(2): 146-149.
- [11] FRASER C. Reference change values[J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(5): 807-812.
- [12] 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]. Clin Chim Acta, 2008, 396(1): 49-55.
- [13] HELMERSSON-KARLQVIST J, RIDEFELT P, LIND L, et al. Reference values for 34 frequently used laboratory tests in 80-year-old men and women[J]. Maturitas, 2016, 92: 97-101.
- [14] 李孝鹏, 黄猛, 王奎, 等. 湖南汉族健康老年人群参考区间的建立[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(12): 1604-1606.
- [15] 胡孝彬, 向小节, 郭晓聪, 等. 宜宾地区健康人群尿素和肌酐参考区间的建立[J]. 现代检验医学杂志, 2013, 28(4): 79-82.
- [16] WANG Y, YANG Y, HU M, et al. Reference intervals for serum creatinine with jaffe's method in healthy chinese geriatric population[J]. Clin Lab, 2019, 65(11): 2043-2048.
- [17] MA Y, YONG Z, WEI L, et al. Data mining of reference intervals for serum creatinine: An improvement in glomerular filtration rate estimating equations based on Q-values[J]. Clin Chem Lab Med, 2024, 62(6): 1138-1148.
- [18] TIMBRELL N E. The role and limitations of the reference interval within clinical chemistry and its reliability for disease detection [J]. Br J Biomed Sci, 2024, 81: 12339.

(收稿日期: 2025-03-26 修回日期: 2025-08-29)