

海南高龄及百岁老人贫血相关检测指标的参考值范围探讨

贾王平¹ 杨姗姗^{1,2} 王盛书¹ 曹文哲¹ 韩珂¹ 刘淼^{1,3} 赵亚力⁴ 朱乔⁴ 甯超学⁴
何耀¹

¹解放军总医院老年医学研究所,衰老与相关疾病研究北京市重点实验室,肾脏疾病国家重点实验室,国家老年疾病临床医学研究中心,北京 100853; ²解放军总医院第一医学中心疾病预防控制科,北京 100853; ³解放军医学院研究生院统计与流行病学教研室,北京 100853; ⁴解放军总医院海南医院中心实验室,三亚 572013

通信作者:何耀, Email: yhe301@sina.com

【摘要】目的 探讨我国海南高龄及百岁老人贫血相关检测指标的参考值范围。**方法** 数据来源于中国海南高龄及百岁老人队列研究数据库。按照标准化流程,进行问卷调查,体格检查和血液样本分析。对血红蛋白浓度、红细胞计数及血细胞比容 3 项指标的数据进行统计分析,采用百分位数法统计双侧 95% 界限,建立医学参考值范围。**结果** 共纳入 767 名高龄老人(男性 312 名,占 40.7%)与 715 名百岁老人(男性 137 名,占 19.2%)。血红蛋白的参考值范围在高龄老人男性和女性中分别为 89.1~173.5 g/L 与 94.4~146.0 g/L;在百岁老人男性与女性中分别为 68.4~145.6 g/L 与 81.0~140.0 g/L。**结论** 本研究首次提供了海南高龄及百岁老人贫血相关检测指标的参考值范围,且低于目前成年人的参考标准值范围。

【关键词】 贫血; 高龄老人; 百岁老人; 参考值范围

基金项目: 国家自然科学基金(81773502, 81703308, 81703285);北京市科技新星计划(Z181100006218085);国家老年疾病临床医学研究中心开放课题(NCRCG-PLAGH-2017017);国家重点研发计划(2018YFC2000400);解放军总医院医疗大数据研发项目(MBD2018030)

Reference intervals for anemia-related routine blood test indicators in Hainan oldest-old and Hainan centenarians

Jia Wangping¹, Yang Shanshan^{1,2}, Wang Shengshu¹, Cao Wenzhe¹, Han Ke¹, Liu Miao^{1,3}, Zhao Yali⁴, Zhu Qiao⁴, Ning Chaoxue⁴, He Yao¹

¹Institute of Geriatrics, Beijing Key Laboratory of Research on Aging and Related Diseases, State Key Laboratory of Kidney Disease, National Clinical Research Center for Geriatrics Diseases, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China; ²Department of Disease Control and Prevention, the First Medical Center, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China; ³Department of Statistics and Epidemiology, Graduate School, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China; ⁴Central Laboratory of Hainan Hospital, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Sanya 572013, China

Corresponding author: He Yao, Email: yhe301@sina.com

【Abstract】Objective To investigate reference intervals for anemia-related routine blood test indicators in Hainan oldest-old and Hainan centenarians. **Methods** A cross-sectional data set of China Hainan Centenarians Cohort Study (CHCCS) was used. Household interview, physical examinations, and blood sample analysis were conducted in accordance with standardized

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200424-00640

收稿日期 2020-04-24 本文编辑 李银鸽

引用本文:贾王平,杨姗姗,王盛书,等.海南高龄及百岁老人贫血相关检测指标的参考值范围探讨[J].中华流行病学杂志,2021,42(1):94-98. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200424-00640.



procedures. The hemoglobin level, red blood cell count, and hematocrit were analyzed with automatic biochemical analyzer and the reference intervals were determined following CLSI C28-A3 guidelines using a non-parametric method. **Results** A total of 715 centenarians, including 137 males (19.2%), and 767 long-lived individuals aged ≥ 80 years, including 312 males (40.7%), were surveyed. The reference interval of hemoglobin level was 89.1-173.5 g/L in males and 94.4-146.0 g/L in females, respectively, in long-lived individual group. The reference interval of hemoglobin level was 68.4-145.6 g/L in males and 81.0-140.0 g/L in females, respectively, in centenarian group. **Conclusion** The reference intervals of hemoglobin level, red blood cell count, and hematocrit were set for the first time for the oldest-old and centenarians in Hainan, which was lower than that currently used in adults.

【Key words】 Anemia; Oldest-old; Centenarian; Reference interval

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81773502, 81703308, 81703285); Beijing Nova Program (Z181100006218085); Open Project of National Clinical Research Center for Geriatrics Diseases (NCRCG-PLAGH-2017017); National Key Research and Development Program of China (2018YFC2000400); Medical Big Data Research Project of Chinese People's Liberation Army General Hospital (MBD2018030)

贫血可以严格定义为循环中红细胞绝对数量减少。但出于此目的进行血容量检查不具有普遍可行性与实用性。临床常以血红蛋白浓度(hemoglobin, Hb)、红细胞计数(red blood cell, RBC)、血细胞比容(hematocrit, HCT)等指标作为评估患者是否贫血的指标。

WHO 将贫血定义为男性和女性的 Hb 分别 < 130 和 120 g/L。但该标准最初是用于国际营养学研究中,未纳入 ≥ 65 岁受试者,可能不适用于老年人^[1]。老年人贫血目前尚无公认定义,现有定义也因性别、年龄、种族而异。根据 WHO 的贫血标准,贫血在老年人中患病率很高,平均可以达到 17%^[2]。并且随着年龄的增长,贫血患病率急剧增长。贫血患病率在 >80 岁与 >90 岁的病例中可达到 30.7% 和 37%,在百岁老人中超过 50%^[3-5]。这表明 WHO 的贫血标准可能不适用于 ≥ 80 岁的高龄老人,尤其是百岁老人。但目前尚缺少高龄及百岁老人贫血相关检测指标参考值范围的研究。

随着我国人口老龄化, >80 岁老年人(包括百岁老人)的数量正在快速增加^[6]。更好了解高龄及百岁老人贫血相关检测指标的参考值范围,对于评估高龄及百岁老人健康状况,制定相关政策有重要意义。因此本研究利用海南百岁老人队列研究(China Hainan Centenarian Cohort Study, CHCCS) 2014-2016 年的数据集,探讨我国海南高龄及百岁老人贫血相关检测指标参考值范围。

对象与方法

1. 研究对象:来自 CHCCS。具体研究方案见

文献[7-8]。研究调查范围覆盖海南省 18 个市/县,调查对象包含全样本的百岁老人(1 002 人)与部分 ≥ 80 岁的高龄老人(798 人)。采用 Barthel 量表评估该人群的日常生活能力(activity of daily living, ADL)。Barthel 量表包括进食、洗澡、修饰、穿衣、控制大便、控制小便、如厕、床椅转移、平地行走和上下楼梯共 10 个条目,每个条目根据不同评估结果评分 0~15 分,满分 100 分;本研究将 ADL 评分结局分为失能(≤ 60 分)和基本自理(61~100 分)^[9]。本研究纳入日常生活能力基本自理且贫血相关检测指标完整的百岁老人,排除口服叶酸或铁剂治疗的患者,最终纳入 767 名高龄老人与 715 名百岁老人。研究已通过中国人民解放军总医院海南分院伦理委员会(审批号:301hn11201601)审查,纳入的研究对象在参与研究前已被详细告知研究内容并签署知情同意书。

2. 研究方法:抽取高龄及百岁老人早晨空腹时的静脉血 4 ml,低温保存,并于 48 h 内检测。采集过程由具有 >5 年工作经验、经过系统培训的护士团队按照标准化流程完成。包括 Hb、RBC、HCT 等指标的血液样本检测通过自动生化分析仪测定(Cobas8000; Roche Products Ltd., Basel, Switzerland)。血常规检测分析前使用校准品对仪器进行校准,并严格按照标准化操作流程进行操作,确保检测结果的稳定性与准确性。

3. 统计学分析:根据美国临床和实验室标准协会(CLSI) C28-A3 文件《医学实验室参考区间的定义、建立和确认》中的 Dixon 方法,判断 Hb、RBC、HCT 的离群点,并将不符合要求的排除。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验数据的正态性。不符合正

态分布的连续变量采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 分类变量以 $n(\%)$ 表示。组间比较连续变量采用 Mann-Whitney U 检验, 分类变量采用 χ^2 检验; 应用百分位数法统计双侧 95% 界限 ($P_{2.5}, P_{97.5}$) 的老年人群的参考值范围。统计分析采用 R 软件, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况: 共分析 715 名百岁老人 (男性 137 名, 占 19.2%) 与 767 名高龄老人 (男性 312 名, 占 40.7%), 均以汉族、从不吸烟、从不饮酒为主, 见表 1、2。Hb、RBC、HCT 等贫血相关检测指标不符合正态分布, 因此采用百分位数法确定参考值范围。

2. 高龄及百岁老人中 Hb、RBC、HCT 参考值范围: 在高龄老人男性人群和女性人群中, Hb 的参考值范围分别为 89.1~173.5 g/L 与 94.4~146.0 g/L; 在百岁老人男性人群和女性人群中, Hb 的参考值范围分别为 68.4~145.6 g/L 与 81.0~140.0 g/L; RBC 与 HCT 在高龄及百岁老人男性人群和女性人群中参考值范围, 见表 3、4。

3. 汉族高龄及百岁老人中 Hb、RBC、HCT 的参考值范围: 在 692 名汉族高龄老人男性人群和女性人群中, Hb 的参考值范围分别为 91.2~171.8 g/L 与 97.2~144.9 g/L; 在 631 名汉族百岁老人男性人群和女性人群中, Hb 的参考值范围分别为 68.0~145.0 g/L 与 81.0~140.0 g/L; RBC 与 HCT 在汉族高龄及百岁老人男性人群和女性人群中参考值范围, 见表 5、6。

讨 论

贫血相关检测指标参考值范围的确定, 对于疾病的诊断与管理、营养状况评估有着重要的临床意义。但这些检测指标经常受年龄、性别、种族、民族、生活方式的影响。现有贫血相关检测指标的参考值范围大多来自国外人群建立的标准或者是仪

表 1 高龄老人基本资料

特征	合计(n=767)	男性(n=312)	女性(n=455)	P 值
年龄(岁) ^a	84.0(82.0, 87.0)	83.0(81.0, 87.0)	84.0(82.0, 88.0)	0.003
民族				0.107
汉	692(90.2)	288(92.3)	404(88.8)	
其他	75(9.8)	24(7.7)	51(11.2)	
吸烟				<0.001
从不	687(89.6)	243(77.9)	444(97.6)	
既往	10(1.3)	8(2.6)	2(0.4)	
现在	70(9.1)	61(19.5)	9(2.0)	
饮酒				<0.001
从不	604(78.7)	192(61.5)	412(90.6)	
既往	53(6.9)	37(11.9)	16(3.5)	
现在	110(14.4)	83(26.6)	27(5.9)	
居住类型				0.451
与家人同住	622(81.1)	249(79.8)	373(82.0)	
独居或养老机构	145(18.9)	63(20.2)	82(18.0)	
BMI(kg/m ²) ^a	20.6(18.4, 23.0)	20.7(18.8, 23.2)	20.5(17.8, 22.8)	0.061
血红蛋白浓度(g/L) ^a	128.0(117.0, 137.0)	136.0(125.0, 146.0)	123.0(114.0, 131.0)	<0.001
红细胞计数(10 ¹² /L) ^a	4.4(4.0, 4.8)	4.6(4.2, 5.0)	4.3(4.0, 4.6)	<0.001
血细胞比容(L/L) ^a	0.41(0.37, 0.44)	0.43(0.39, 0.46)	0.40(0.37, 0.42)	<0.001

注:^a 括号外数据为 M , 括号内数据为 P_{25}, P_{75}

表 2 百岁老人基本资料

特征	合计(n=715)	男性(n=137)	女性(n=578)	P 值
年龄(岁)	102.0(101.0~104.0)	102.0(101.0~104.0)	102.0(101.0~104.0)	0.440
民族				0.789
汉	631(88.3)	120(87.6)	511(88.4)	
其他	84(11.7)	17(12.4)	67(11.6)	
吸烟				<0.001
从不	638(89.2)	78(56.9)	560(96.9)	
既往	51(7.1)	40(29.2)	11(1.9)	
现在	26(3.7)	19(13.9)	7(1.2)	
饮酒				<0.001
从不	590(82.5)	81(59.1)	509(88.1)	
既往	46(6.4)	26(19.0)	20(3.4)	
现在	79(11.1)	30(21.9)	49(8.5)	
居住类型				0.024
与家人同住	599(83.8)	106(77.4)	493(85.3)	
独居或养老机构	116(16.2)	31(22.6)	85(14.7)	
BMI(kg/m ²) ^a	18.3(16.2, 20.2)	18.8(17.7, 20.8)	17.9(16.0, 20.1)	<0.001
血红蛋白浓度(g/L) ^a	116.0(105.0, 124.0)	118.0(109.0, 129.0)	115.0(104.0, 124.0)	0.047
红细胞计数(10 ¹² /L) ^a	4.0(3.7, 4.4)	4.0(3.7, 4.5)	4.0(3.7, 4.4)	0.472
血细胞比容(L/L) ^a	0.37(0.34, 0.39)	0.37(0.34, 0.40)	0.37(0.33, 0.39)	0.250

注:^a 括号外数据为 M , 括号内数据为 P_{25}, P_{75}

表3 高龄老人中Hb、RBC、HCT的参考值范围

检测指标	男性(n=312)		女性(n=455)		合计(n=767)	
	中位数	参考值范围	中位数	参考值范围	中位数	参考值范围
Hb	136.0	89.1~173.5	123.0	94.4~146.0	128.0	92.0~165.9
RBC	4.6	3.6~6.1	4.3	3.3~5.7	4.4	3.3~5.9
HCT	0.43	0.30~0.53	0.40	0.31~0.46	0.41	0.30~0.52

注: Hb: 血红蛋白浓度; RBC: 红细胞计数; HCT: 血细胞比容

表4 百岁老人中Hb、RBC、HCT的参考值范围

检测指标	男性(n=137)		女性(n=578)		合计(n=715)	
	中位数	参考值范围	中位数	参考值范围	中位数	参考值范围
Hb	118.0	68.4~145.6	115.0	81.0~140.0	116.0	79.9~141.2
RBC	4.0	2.4~5.4	4.0	2.9~5.2	4.0	2.8~5.3
HCT	0.4	0.23~0.46	0.4	0.27~0.45	0.4	0.26~0.45

注: Hb: 血红蛋白浓度; RBC: 红细胞计数; HCT: 血细胞比容

表5 汉族高龄老人中Hb、RBC、HCT的参考值范围

检测指标	男性(n=288)		女性(n=404)		合计(n=692)	
	中位数	参考值范围	中位数	参考值范围	中位数	参考值范围
Hb	136.0	91.2~171.8	123.0	97.2~144.9	128.0	93.0~165.7
RBC	4.6	3.6~5.9	4.2	3.3~5.6	4.4	3.3~5.8
HCT	0.43	0.30~0.53	0.40	0.32~0.45	0.41	0.31~0.51

注: Hb: 血红蛋白浓度; RBC: 红细胞计数; HCT: 血细胞比容

表6 汉族百岁老人中Hb、RBC、HCT的参考值范围

检测指标	男性(n=120)		女性(n=511)		合计(n=631)	
	中位数	参考值范围	中位数	参考值范围	中位数	参考值范围
Hb	117.0	68.0~145.0	115.0	81.0~140.0	116.0	80.0~141.0
RBC	4.0	2.3~5.2	4.0	2.9~5.1	4.0	2.8~5.1
HCT	0.37	0.23~0.46	0.37	0.27~0.44	0.37	0.26~0.45

注: Hb: 血红蛋白浓度; RBC: 红细胞计数; HCT: 血细胞比容

器商提供的参考值,并且研究对象大多是健康的年轻人。而本研究利用CHCCS的第一次调查的横断面数据,探讨了767名高龄老人及715名百岁老人中贫血相关检测指标的参考值范围,并分别探索了高龄老人与百岁老人中Hb、RBC、HCT的参考值范围,为临床提供了诊断依据。

以往研究结果显示,基于WHO的贫血标准,我国海南百岁老人贫血患病率高达68.5%(男性占76.1%,女性占66.8%)^[10],提示现有的参考值范围可能不适用于海南的高龄及百岁老人。本研究所得Hb参考值范围在百岁老人男性和女性中分别为89.1~173.5 g/L与94.4~146.0 g/L;在百岁老人男性与女性中分别为68.4~145.6 g/L与81.0~140.0 g/L,其下限值远低于WHO男性和女性的Hb分别<130和

120 g/L的标准,也低于我国男性和女性的Hb分别<120和110 g/L的标准。Hb和RBC、HCT通常是平行降低。高龄及百岁老人的RBC的参考值范围下限低于男性(4.0~5.5)×10¹²/L和女性(3.5~5.0)×10¹²/L的标准下限;高龄及百岁老人的HCT的参考值范围下限低于男性0.40~0.52 L/L和女性0.37~0.47 L/L的标准下限,这一问题也出现在汉族百岁老人中。针对中国北方汉族人群血常规参考值的研究表明^[11],Hb和RBC、HCT随着年龄的增长而下降。丹麦的一项研究也表明^[12],男性在55~64岁期间,平均Hb从148 g/L下降至137 g/L,而女性在65~74岁期间,平均Hb从137 g/L下降至131 g/L。李宝玲等^[13]研究也发现,从60~69岁组到≥90岁组,男性的平均Hb从146 g/L降至129 g/L,女性从131 g/L降至125 g/L;该研究同时制定了≥60岁男、女性的Hb参考值范围,分别为110~168与107~152 g/L。但以上研究均未涉及百岁老人贫血相关检测指标的研究。本研究得到的结果均低于上述研究,证实了老年人贫血相关检测指标随年龄增长而下降,其原因可能与骨髓造血功能随年龄的增长而衰减有关;也可能与营养状况、肾功能下降、慢性病等多种原因有关^[14-16]。

本研究有一定的局限性。首先,研究样本来自海南省而不是全国所有省市,所以研究结果的外推性受限。其次,尽管排除了一些药物因素的影响,但研究中纳入日常活动能力评价中Barthel评分>60分的高龄及百岁老人是相对健康,并不是绝对健康。一些潜在伴随疾病可能会影响结果的准确性。第三,本研究的结果来自仅采集了一次的血液样本,没有考虑相关检测指标的波动性。结果的稳定性有待进一步验证。第四,《医学实验室参考区间的定义、建立和确认》要求建立参考值范围最少需要120个样本。本研究高龄老人少数民族仅有75人,百岁老人少数民族仅有84人,且包括黎族、回族、苗族多个民族。因此对不同种族的相关检测指标未做进一步分析。

本研究也有一些优势。首先,本研究的研究人群区别于年轻的老年人,是独特、很少被研究的高龄及百岁老人。其次,本研究中百岁老人为海南省全样本的调查,比之前相关百岁老人研究的样本量大。第三,本研究血液样本的采集,检测均严格按照标准流程、采用相同的仪器进行检测,确保结果的准确性与稳定性。

综上所述,本研究利用CHCCS 2014~2016年

第一次调查数据集,首次提供了我国海南省高龄及百岁老人贫血相关检测指标的参考值范围,为百岁老人贫血相关指标检验方案的完善,提供了参考证据。结果表明,我国海南省高龄及百岁老人中贫血相关检测指标的参考值范围低于目前成年人的参考标准值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? [J]. *Blood*, 2006, 107(5): 1747-1750. DOI: 10.1182/blood-2005-07-3046.
- [2] Gaskell H, Derry S, Moore RA, et al. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review [J]. *BMC Geriatr*, 2008, 8:1. DOI: 10.1186/1471-2318-8-1.
- [3] Bach V, Schruckmayer G, Sam I, et al. Prevalence and possible causes of anemia in the elderly: a cross-sectional analysis of a large European university hospital cohort [J]. *Clin Interv Aging*, 2014, 9: 1187-1196. DOI: 10.2147/CIA.S61125.
- [4] Wiczorowska-Tobis K, Niemir Z, Mossakowska M, et al. Anemia in centenarians [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2002, 50(7): 1311-1313. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2002.50328.x.
- [5] Haslam A, Hausman DB, Johnson MA, et al. Prevalence and predictors of anemia in a population-based study of octogenarians and centenarians in Georgia [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012, 67A(1): 100-106. DOI: 10.1093/gerona/67A1151.
- [6] Zeng Y, Feng QS, Hesketh T, et al. Survival, disabilities in activities of daily living, and physical and cognitive functioning among the oldest-old in China: a cohort study [J]. *Lancet*, 2017, 389(10079): 1619-1629. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)30548-2.
- [7] 何耀, 栾复新, 姚尧, 等. 中国海南百岁老人队列研究: 研究设计及初步结果 [J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38(9): 1292-1298. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.09.029.
- He Y, Luan FX, Yao Y, et al. China Hainan Centenarian Cohort Study: study design and preliminary results [J]. *Chin J Epidemiol*, 2017, 38(9): 1292-1298. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.09.029.
- [8] He Y, Zhao YL, Yao Y, et al. Cohort profile: The China Hainan Centenarian Cohort Study (CHCCS) [J]. *Int J Epidemiol*, 2018, 47(3): 694-695. DOI: 10.1093/ije/dyy017.
- [9] Serrano-Urrea R, Garcia-Meseguer MJ. Relationships between nutritional screening and functional impairment in institutionalized Spanish older people [J]. *Maturitas*, 2014, 78(4): 323-328. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.05.021.
- [10] Jia WP, Wang SS, Liu M, et al. Anemia in centenarians: prevalence and association with kidney function [J]. *Hematology*, 2020, 25(1): 26-33. DOI: 10.1080/16078454.2019.1703448.
- [11] Qiao R, Yang S, Yao B, et al. Complete blood count reference intervals and age- and sex-related trends of North China Han population [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2014, 52(7): 1025-1032. DOI: 10.1515/cclm-2012-0486.
- [12] Skjelbakken T, Langbakk B, Dahl IMS, et al. Haemoglobin and anaemia in a gender perspective: the Tromsø study [J]. *Eur J Haematol*, 2005, 74(5): 381-388. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2004.00392.x.
- [13] 李宝玲, 朱宏丽, 翟冰, 等. 老年人血常规参考值范围 [J]. *中华保健医学杂志*, 2019, 21(5): 411-413. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2019.05.005.
- Li BL, Zhu HL, Zhai B, et al. Reference range of blood routine for the elderly [J]. *Chin J Health Care Med*, 2019, 21(5): 411-413. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2019.05.005.
- [14] Stauder R, Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management [J]. *Blood*, 2018, 131(5): 505-514. DOI: 10.1182/blood-2017-07-746446.
- [15] Stauder R, Thein SL. Anemia in the elderly: clinical implications and new therapeutic concepts [J]. *Haematologica*, 2014, 99(7): 1127-1130. DOI: 10.3324/haematol.2014.109967.
- [16] Ble A, Fink JC, Woodman RC, et al. Renal function, erythropoietin, and anemia of older persons: the InCHIANTI study [J]. *Arch Int Med*, 2005, 165(19): 2222-2227. DOI: 10.1001/archinte.165.19.2222.