

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 13. 007

常州地区健康成人心肌酶谱干化学法参考区间调查

夏 瑜

江苏省常州市第一人民医院检验科, 江苏常州 213003

摘 要:**目的** 建立常州地区健康成人天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)干化学法参考区间。**方法** 通过随机抽样选取符合标准的 1 305 例健康成人作为研究对象,采集静脉血,采用美国强生公司 VITROS 5.1 FS 干式化学分析仪检测血清 AST、LDH、CK 和 CK-MB 水平,并按年龄、性别进行分类统计。**结果** AST 参考区间:18~50 岁男 16~39 U/L,女 13~34 U/L;>50~79 岁 18~39 U/L。LDH 参考区间:18~60 岁 294~581 U/L;>60~79 岁 345~638 U/L。CK 参考区间:18~79 岁男 54~189 U/L,女 40~171 U/L。CK-MB 参考区间:18~60 岁男 5~24 U/L,女 3~22 U/L;>60~79 岁 10~24 U/L。**结论** 初步建立了常州地区健康成人心肌酶谱干化学法参考区间,为临床诊疗提供了相应的实验室参考依据。

关键词:健康成人; 心肌酶谱; 干化学法; 参考区间

中图法分类号:R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)13-1816-04

Investigation of myocardial enzymes reference intervals in healthy adults based on dry chemical system

XIA Yu

Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Changzhou,
Changzhou, Jiangsu 213003, China

Abstract:**Objective** To establish the reference intervals of aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CK) and creatine kinase MB (CK-MB) based on dry chemical system in healthy adults of Changzhou. **Methods** A total of 1 305 healthy adults who met the criteria were enrolled as the research object, and venous blood was collected. Serum AST, LDH, CK and CK MB levels were detected by VITROS 5.1 FS dry chemical analyzer of Johnson & Johnson Company of the United States, and classified according to age and gender. **Results** The reference interval of serum AST in 18-50 years old was 16-39 U/L (male), in 18-50 years old was 13-34 U/L (female), in >50-79 years old was 18-39 U/L. The reference intervals of LDH in 18-60 years old was 294-581 U/L, in >60-79 years old was 345-638. The reference intervals of CK in 18-79 years old was 54-189 U/L (male), in 18-79 years old was 40-171 U/L (female). The reference interval of CK-MB in 18-60 years old was 5-24 U/L (male), in 18-60 years old was 3-22 U/L (female), in >60-79 years old was 10-24 U/L. **Conclusion** The reference intervals of myocardial enzymes based on dry chemical system in healthy adults of Changzhou are preliminarily established, so as to provide basis for clinical diagnosis.

Key words: healthy adults; myocardial enzymes; dry chemistry; reference interval

近年来,随着检验技术的快速发展,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)作为心肌损伤的传统检测指标已逐渐被敏感度高、特异性强的肌钙蛋白、肌红蛋白所取代^[1-3]。但是由于干化学法检测速度快、准确度和精密度良好,干扰物质相对较少,因此这些经典项目仍然在各级医院的急诊检验中广泛开展。由于国内尚未建立适合中国人群的心肌酶谱干化学法参考区间,目前大多数临床实验室只是直接引用试剂说明书提供的参考范围。国际临床化学和检验医学联合会建议,所有临床实验室需建立适合本地

区人群的参考区间。另外,ISO 15189 在评价实验室质量时也明确规定,临床实验室应定期评审生物参考范围。本文参照美国临床实验室标准化协会 C28-A3 文件,结合试剂说明书提供的可信限范围,采用干化学法建立常州地区健康成人心肌酶谱 4 项指标的参考区间,旨在为临床提供了更可靠的诊断依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据美国临床实验室标准化协会 C28-A3 文件的指导要求,本次纳入的研究对象筛选标准为:汉族、常州市户籍,包括 5 区 1 县(市)并居住 1

年以上,体格检查正常,无心血管疾病、骨骼肌损伤、神经肌肉疾病、血液病、肝胆疾病,血糖 ≤ 7.0 mmol/L,胆固醇(TC) ≤ 6.7 mmol/L,三酰甘油(TG) ≤ 2.26 mmol/L 及 HBV、HCV、HAV、HIV 病毒学检查均为阴性,近时无特殊用药史,近 6 个月无手术史,非妊娠期女性。本研究按年龄、性别分层,按比例随机调查 2018 年 4—6 月常州市中心血站的义务献血者和常州市第一人民医院的体检人员共 1 435 例,其中有 63 例调查问卷填写内容不完整,1 372 例完成了调查问卷,最终得到符合筛选标准的参考个体 1 309 例,男 699 例,女 610 例,年龄 18~79 岁。根据年龄段分组,分为 18~30 岁、>30~40 岁、>40~50 岁、>50~60 岁、>60~70 岁、>70~79 岁 6 个组。

1.2 仪器与试剂 VITRO5.1FS 干化学分析系统、试剂、校准品及质控品均由美国强生公司生产。真空采血管(内含促凝剂和血清分离胶)由奥地利格雷那公司生产。

1.3 方法 清晨空腹坐姿抽取符合筛选标准的 1 309 例研究对象静脉血 3 mL,4 000 r/min 离心 5 min,剔除溶血、脂血、黄疸等不合格标本,采血后 4 h 内完成 AST、LDH、CK 和 CK-MB 检测。采用干化学法进行检测,每天检测前进行两种水平质控,结果在控时再检测标本。

1.4 离群值的判断 参照美国 C28-A3 文件方法判断离群值,每组数据从小到大排序,将疑似离群值与其相邻值的差值(D)除以数据全距(R),若 $D/R>1/3$ 则考虑为离群值,剔除疑似离群值所对应的血标本检测的所有数据;若 $D/R\leq 1/3$ 则保留所有数据。

1.5 参考区间分组设置标准 参照美国 C28-A3 文件和参考书方法,将组间均值比较差异无统计学意义($P>0.05$)的两组数据直接合并,建立共同的参考区间;组间均值比较差异有统计学意义($P<0.05$)的两组数据分别计算 Z 和 Z^* 值, $Z=(\bar{x}_1-\bar{x}_2)/(s_1^2/n^1+s_2^2/n^2)^{1/2}$, $Z^*=3[(n_1+n_2)/240]^{1/2}$,其中 $\bar{x}_1$ 和 $\bar{x}_2$ 为

两组均值, s_1 和 s_2 为两组标准差, n_1 和 n_2 为两组标本数。当 $Z>Z^*$ 时分组建立参考区间,反之,合并两组数据建立共同的参考区间。

1.6 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理,正态性检验采用矩法(偏度和峰度检验),正态分布或近似正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间数据比较采用两独立样本的 t 检验,多组数据间比较采用方差分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况研究 共采集 1 309 份血标本,分别检测 4 项心肌酶谱指标,其中男性有 2 份标本 4 个检测结果,共女性有 2 份标本 3 个检测结果为离群值,剔除该 4 份标本的所有检测结果,共有 1 305 份标本的检测结果纳入分析,其中男 697 份,女 608 份,年龄 18~79 岁。经矩法正态性检验和观察频数分布图 4 项心肌酶谱检测指标在不同年龄、不同性别均呈近似正态分布。各年龄组男女构成及标本数统计见表 1。

表 1 各年龄组男女构成比较(n)

年龄(岁)	男	女	合计
18~30	184	152	336
>30~40	184	118	302
>40~50	116	122	238
>50~60	93	111	204
>60~70	87	78	165
>70~79	33	27	60
合计	697	608	1 305

2.2 不同年龄组不同性别健康成人 4 项心肌酶谱指标检测结果比较 见表 2。男女 LDH 均值比较差异无统计学意义($P>0.05$);男女 AST、CK、CK-MB 均值比较差异均有统计学意义($P<0.05$),且男性高于女性。

表 2 不同年龄组不同性别健康成人 4 项心肌酶谱指标检测结果比较($\bar{x}\pm s$,U/L)

年龄(岁)	性别	n	AST	LDH	CK	CK-MB
18~30	男	184	24.0 $\pm$ 4.9	409.6 $\pm$ 69.3	111.4 $\pm$ 36.9	12.6 $\pm$ 4.2
	女	152	20.4 $\pm$ 4.8	382.2 $\pm$ 57.1	75.6 $\pm$ 31.8	10.1 $\pm$ 3.8
>30~40	男	184	25.8 $\pm$ 6.0	411.2 $\pm$ 63.1	115.6 $\pm$ 39.0	12.8 $\pm$ 4.0
	女	118	21.4 $\pm$ 4.5	405.3 $\pm$ 61.2	79.2 $\pm$ 34.2	11.5 $\pm$ 4.0
>40~50	男	116	26.4 $\pm$ 5.7	440.6 $\pm$ 71.3	110.9 $\pm$ 37.7	14.4 $\pm$ 4.4
	女	122	23.4 $\pm$ 5.0	419.1 $\pm$ 74.9	80.6 $\pm$ 35.1	12.3 $\pm$ 3.8
>50~60	男	93	25.9 $\pm$ 4.7	448.3 $\pm$ 76.0	105.0 $\pm$ 38.7	14.9 $\pm$ 3.9
	女	111	25.4 $\pm$ 4.7	485.8 $\pm$ 75.0	89.0 $\pm$ 33.5	14.5 $\pm$ 3.9
>60~70	男	87	27.2 $\pm$ 5.5	476.1 $\pm$ 75.4	112.8 $\pm$ 37.3	16.9 $\pm$ 3.9

续表 2 常州地区各年龄组健康成人不同性别 4 项心肌酶谱指标检测结果比较($\bar{x}\pm s$, U/L)

年龄(岁)	性别	<i>n</i>	AST	LDH	CK	CK-MB
>70~79	女	78	26.2±4.6	502.1±76.6	92.8±30.2	15.5±3.1
	男	33	26.2±4.3	505.0±71.4	111.8±42.4	16.6±2.9
	女	27	25.4±3.7	489.0±85.2	74.1±24.9	15.7±3.6
合计	男	697	25.6±5.5	433.2±75.1	111.8±38.1	13.9±4.3
	女	608	23.1±5.2	433.1±82.6	81.9±33.3	12.6±4.3
<i>P</i>			0.000	0.986	0.000	0.000

2.3 不同年龄组健康成人 4 项心肌酶谱指标检测结果比较 见表 3。CK 在各年龄组间均值差异无统计学意义($P>0.05$);其他 3 项各年龄组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。随着年龄增长,AST、LDH 和 CK-MB 均值有升高趋势。

表 3 1 305 例不同年龄组健康成人 4 项心肌酶谱指标检测结果比较($\bar{x}\pm s$, U/L)

年龄(岁)	<i>n</i>	AST	LDH	CK	CK-MB
18~30	336	22.3±5.2	397.2±65.4	95.2±39.0	11.5±4.2
>30~40	302	24.0±5.9	408.9±62.3	101.4±41.2	12.3±4.0
>40~50	238	24.9±5.6	429.6±73.8	95.4±39.4	13.3±4.2
>50~60	204	25.6±4.7	468.7±77.6	96.3±36.7	14.7±3.9
>60~70	165	26.8±5.1	488.4±76.8	103.3±35.5	16.2±3.6
>70~79	60	25.9±4.0	497.8±77.6	94.8±40.1	16.2±3.2
<i>P</i>		0.000	0.000	0.109	0.000

2.4 4 项心肌酶谱参考区间 进一步分析组间数据发现,18~60 岁各组 LDH 和 CK-MB 值 $Z<Z^*$, 均可合并,18~50 岁各组 AST 值 $Z<Z^*$, 可以合并。18~50 岁男、女性 AST 均值 $Z>Z^*$, 18~60 岁男、女性 CK-MB 均值 $Z>Z^*$, 不可合并。因此,不同性别、不同年龄各项心肌酶谱指标参考区间如下,AST 参考区间:18~50 岁男 16~39 U/L,女 13~34 U/L;>50~79 岁 18~39 U/L。LDH 参考区间:18~60 岁 294~581 U/L;>60~79 岁 345~638 U/L。CK 参考区间:18~79 岁男 54~189 U/L,女 40~171 U/L。CK-MB 参考区间:18~60 岁男 5~24 U/L,女 3~22 U/L;>60~79 岁 10~24 U/L。

3 讨论

AST、LDH、CK、CK-MB 主要分布于心肌、骨骼肌等组织器官,当心肌细胞坏死、破裂时释放入血,因此临床上广泛用于急性冠状动脉综合征、心肌损伤等疾病的诊断及疗效观察。

本研究结果显示,AST 在 18~50 岁年龄区间性别差异明显, >50~79 岁性别差异无统计学意义,但 >50~79 岁 AST 明显高于 18~50 岁,这与国内相关文献报道的 AST 在不同性别、不同年龄差异均有统计学意义,并且随年龄增长 AST 有升高趋势的结

论相符^[4]。

LDH 在整个年龄段无性别差异,但与年龄呈正相关,并且 >50~70 岁年龄中女性 LDH 升高幅度明显大于男性,与国外学者描述一致^[5]。本研究结果与杭州^[4]、北京^[6]地区比较,AST 和 CK 的参考区间基本相同,但 LDH 的参考区间远远高于杭州、北京地区,是因为湿化学法采用 LDH 催化乳酸氧化还原成丙酮酸的正向反应,而干化学法采用 LDH 催化丙酮酸还原成乳酸的逆向反应,逆向反应检测结果高于正向反应检测结果。

CK 在整个年龄段男、女性之间均存在差异,男性明显高于女性,可能与不同性别间身体构成,比如肌肉含量、体质量指数等有关,与文献^[7]报道结论一致,该文献还指出,年龄较大的男性 CK 会明显降低。本研究中 CK 在各年龄组差异均无统计学意义($P>0.05$),这可能与调查对象、筛选标准差异有一定关系。

CK-MB 在不同年龄、不同性别间差异有统计学意义($P<0.05$),男性高于女性,这可能与骨骼肌含有少量(1%~3%)CK-MB 有关^[8],临床实验室应该建立基于性别的 CK-MB 参考区间用于临床决策^[8-10]。随着年龄增长,CK-MB 均值逐渐升高,但在 60 岁以上人群中性别差异不明显,即男性与女性均值较接近,这种变化曲线在文献^[10-11]中也有体现。

本文建立的 4 项心肌酶谱指标参考区间与试剂盒说明书提供的美国成人参考区间(VITROS 350 干化学分析仪方法学手册 3.0 版)比较,AST 和 LDH 水平基本一致,但 CK-MB 水平明显高于厂家说明书(0~16 U/L),若沿用厂家的参考区间势必造成假阳性及过度治疗。因此,在实际应用中实验室需结合本地区的人群特征,建立科学、合理的参考区间。另外,参考文献^[12]关于中国江苏沭阳地区老年人 AST 参考区间的研究发现,65 岁以上老年人群 AST 同样存在性别差异,男性高于女性,需要分别设立参考区间,与本研究结论不一致,分析原因可能是因为本调查收集的标本量远远低于文献^[12]的报道,特别是 >70~79 岁高年龄组人数未达到设计数量。下一步将增加参考个体标本量进一步提高参考区间的精确度,为临床诊疗提供可靠依据。(下转第 1822 页)

缺乏甚至缺失的 FET 患者,有研究表明,应用西地那非、雌二醇/雌二醇地屈孕酮片复合包装等药物可明显改善子宫内膜血流情况,提高患者的胚胎种植率及临床妊娠率^[10-11]。由此提示,临床上适量应用上述药物有助于改善 FET 患者的妊娠结局,但应避免滥用,并且要注意可能出现的药物不良反应。而对于子宫内膜血流较好的 FET 患者,可行单个胚胎移植,以降低多胎妊娠率。

参考文献

[1] ROQUE M, VALLE M, GUIMARÃES F, et al. Freeze-all policy: fresh vs. frozen-thawed embryo transfer[J]. *Fertil Steril*, 2015, 103(5): 1190-1193.

[2] CHEN Z J, SHI Y, SUN Y, et al. Fresh versus frozen embryos for infertility in the polycystic ovary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(6): 523-533.

[3] KHAN M S, SHAIKH A, RATNANI R. Ultrasonography and doppler study to predict uterine receptivity in infertile patients undergoing embryo transfer[J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2016, 66(Suppl 1): S377-382.

[4] ARCE H, VELILLA E, LÓPEZ-TEIJÓ N M. Association between endometrial thickness in oocyte donation cycles and pregnancy success rates[J]. *Reprod Fertil Dev*, 2015, 28(9): 1288-1294.

[5] 唐志霞,洪名云,张玲,等. 子宫动脉及子宫内膜血流对体外受精-胚胎移植结局的影响[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2015, 34(7): 15-17.

[6] 李江涛,曹金丽,程传生,等. 经阴道三维超声在冻融胚胎解冻移植时机选择中的运用价值[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(9): 3782-3785.

[7] KIM A, JUNG H, CHOI W J, et al. Detection of endometrial and subendometrial vasculature on the day of embryo transfer and prediction of pregnancy during fresh in vitro fertilization cycles[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2014, 53(3): 360-365.

[8] 田密苏,郑波,吕芳杰. 彩色多普勒能量超声评估子宫内膜容受性预测胚胎解冻移植妊娠结局的价值[J]. *宁夏医科大学学报*, 2016, 38(9): 1058-1060.

[9] 王锦惠,于子芳,闫芳,等. 经阴道二维及三维超声对体外受精-胚胎移植子宫内膜容受性的评估价值[J/CD]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2015, 12(4): 319-324.

[10] 李华,李蓉,王丽娜,等. 西地那非改善反复移植失败患者子宫内膜血流的研究[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2015, 16(2): 115-118.

[11] 李华,李蓉,刘洋,等. 芬吗通改善反复胚胎移植失败患者子宫内膜血流和提高妊娠率的研究[J]. *生殖医学杂志*, 2014, 23(1): 37-41.

(收稿日期:2019-01-20 修回日期:2019-04-24)

(上接第 1818 页)

参考文献

[1] 朱笑频,王成刚. NT-proBNP 和 cTnI 联合检测在急诊心力衰竭患者诊治中的应用[J]. *检验医学*, 2013, 28(1): 30-32.

[2] 张广慧,邓琳,费爱华,等. 增强型心肌肌钙蛋白 I 检测在急性冠状动脉综合征诊断中的应用[J]. *检验医学*, 2012, 27(5): 345-348.

[3] MOAMMAR M Q, ALI M I, MAHMOOD N A, et al. Cardiac troponin I levels and alveolar-arterial oxygen gradient in patients with community-acquired pneumonia[J]. *Heart Lung Circ*, 2010, 19(2): 90-92.

[4] 程玥,徐思琪,刘春华,等. 杭州市健康人群血清中 36 项理化指标的参考区间调查[J]. *科技通报*, 2014, 30(7): 32-36.

[5] SHIMIZU Y, ICHIHARA K, ASIA-PACIFIC F B. Sources of variation analysis and derivation of reference intervals for ALP, LDH, and amylase isozymes using sera from the asian multicenter study on reference values[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 446(6): 64-72.

[6] 曾洁,闫颖,张传宝,等. 北京地区汉族人群 ALT、AST、GGT 和 LDH 的参考区间研究[J]. *中华检验医学杂志*, 2011, 34(12): 1073-1077.

[7] GEORGE M D, MCGILL N K, BAKER J F. Creatine ki-

nase in the US population impact of demographics, comorbidities, and body composition on the normal range[J]. *Medicine*, 2016, 95(33): 33-36.

[8] STRUNZ C M, ARAKI L M, NOGUEURA A A, et al. Gender differences in serum CK-MB mass levels in healthy brazilian subjects[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2011, 44(3): 236-239.

[9] APPLE F S, JESSE R L, NEWBY L K, et al. National academy of clinical biochemistry and IFCC committee for standardization of markers of cardiac damage laboratory medicine practice guidelines: analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes[J]. *Clin Chem*, 2007, 53(4): 547-551.

[10] 胡孝彬,逯心敏,于晓,等. 健康人群心肌标志物参考区间调查[J]. *检验医学*, 2013, 28(7): 573-576.

[11] ZANINOTTO M, MION M M, NOVELLO E, et al. Creatine-kinase MB mass: age and sex-associated reference limits in two different platforms that use the same method[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2009, 401(1/2): 162-164.

[12] ZHANG G M, XIA Y J, GUO X X, et al. Reference intervals of total bilirubin, ALT, AST, and creatinine in healthy elderly Chinese[J]. *Med Sci Monitor*, 2014, 20(10): 1778-1782.

(收稿日期:2019-01-14 修回日期:2019-04-06)