

• 论 著 •

不同年龄段儿童血清碱性磷酸酶参考区间的探讨^{*}

张晓红¹, 张 趁², 刘向祎^{1△}

(首都医科大学附属北京同仁医院: 1. 检验科; 2. 儿科 100730)

摘 要:目的 探讨 0~14 岁不同年龄段表观健康儿童血清碱性磷酸酶(ALP)的参考区间。方法 严格筛选北京同仁医院 2013 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日 3 437 例表观健康儿童(0~14 岁), 其中男 1 989 例, 女 1 448 例。将所有筛选儿童根据年龄分为 5 组(0~<3 岁、3~<6 岁、6~<9 岁、9~<12 岁和 12~14 岁)。采用美国贝克曼库尔特 DxC800 全自动生化分析仪及原装试剂盒检测 ALP, 并对所得的结果进行统计学处理。剔除离群值后检验数据是否处于正态分布, 并采用独立样本 *t* 检验比较不同性别儿童之间 ALP 差异, 利用单因素方差分析比较不同年龄段儿童 ALP 的组间差异, 并判断是否需按年龄、性别分组; 将不需分组的进行合并, 并确定实际分组。用非参数方法计算各实际分组参考区间的 2.5 和 97.5 百分位数, 并计算其 90% 置信区间。结果 不同年龄段(0~14 岁)表观健康儿童 ALP 水平较成人明显升高, 但 0~<3 岁、3~<6 岁、6~<9 岁和 9~<12 岁年龄段儿童无性别差异; 12~14 岁年龄段儿童 ALP 水平存在性别差异, 男性 ALP 参考区间为 105~405 U/L, 女性 ALP 参考区间为 73~275 U/L。结论 表观健康儿童 ALP 水平较成人明显升高, 应建立适合不同年龄段儿童的 ALP 参考区间, 为临床疾病的诊断、治疗提供参考依据。

关键词: 儿童; 碱性磷酸酶; 参考区间
DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2016. 19. 002 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)19-2700-03

Study on the reference intervals of serum alkaline phosphate in children of different ages^{*}

ZHANG Xiaohong¹, ZHANG Chen², LIU Xiangyi^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Pediatric, Beijing Tongren Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100730, China)

Abstract: Objective To establish the serum alkaline phosphate(ALP) reference intervals in the apparently healthy children of different . **Methods** A total of 3 437 apparently healthy children(0—14 years old) were carefully selected in Beijing Tongren Hospital from January 2013 to December 2014, including 1 989 males and 1 448 females. The samples were divided into five groups according to different ages(0—<3, 3—<6, 6—<9, 9—<12, <12—14 group) ages. The serum ALP was detected by American Beckman DxC800 Automatic Chemistry Analyzer. After outlier data exclusion, data were estimated whether to follow Gaussian distributions. Independent sample *t* test served to test and compare the serum ALP difference between males and females in five age groups. One-Way ANOVA served to compare the serum ALP difference of five age groups and determine whether or not to group. The 2. 5th and 97. 5th percentiles of serum ALP were calculated by nonparametric method and 90% confidence intervals were computed. SPSS 19. 0 was used for statistical analysis. **Results** The serum ALP levels in the apparently healthy children of different ages were higher than that of adults. However, there was no significant difference between the males and females in different ages of 0—<3, 3—<6, 6—<9 and 9—<12 group. In the children of 12—14 years old, the serum ALP level of males was higher than that of the females, and the reference intervals were 105—405 U/L for males, 73—275 U/L for females, respectively. **Conclusion** Significant difference of serum ALP was observed between the apparently healthy children and adults. It is necessary to establish the serum ALP reference intervals of children at different age, which might contribute to the clinical disease diagnosis and treatment.

Key words: children; alkaline phosphates; reference intervals

血清碱性磷酸酶(ALP)大部分来自肝脏和骨骼, 小部分来自肾、小肠和胎盘组织, 骨源性 ALP 由成骨细胞产生, 是儿童期 ALP 的主要来源^[1]。儿童 ALP 是儿科医生比较重视的一项反映儿童生长发育和疾病状况的指标, 但常规检验报告单上 ALP 仅提供一个成人参考区间, 根据它来评价不同年龄段儿童生长发育状况的准确性值得商榷。因此, 本研究检测 2013 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日 3 437 例表观健康儿童(0~14 岁)的 ALP 水平, 以探讨 0~14 岁儿童 ALP 的参考区间, 为临床医生对儿童肝脏、骨骼系统等疾病的诊断和治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 严格筛选北京同仁医院 2013 年 1 月 1 日至

2014 年 12 月 31 日健康体检儿童共 3 437 例纳入研究组, 其中男 1 989 例, 女 1 448 例, 年龄 0~14 岁。筛选条件: (1) 无肝脏、骨骼系统疾病; 无高血压、先天性心脏病、家族性遗传病和传染性疾病等病史; 无怀孕或妊娠史; (2) 近期末服用药物、钙剂或维生素等; (3) 近期无手术或输血史; (4) 女性处于非月经期; (5) 均为在校非体育生, 所有受检者均签署知情同意书。经体检后, 排除营养不良和肥胖的儿童, 即 0~<6 岁儿童体质量低于或超过同性别、同身高参照人群均值的 10%; 6~14 岁儿童体质量指数(BMI)参照 2014 年《国家学生体质健康标准》, 从而确定为营养不良或肥胖。实验室检查中, 所有研究对象血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)处于正常范围(5~40 U/L), 排除

^{*} 基金项目: 国家食品药品监督管理总局资助项目(12011154)。
作者简介: 张晓红, 女, 副主任技师, 主要从事临床生物化学与感染免疫学研究。 △ 通讯作者, E-mail: 13693328516@163. com。

血常规和尿常规异常的儿童。一般情况下,女性青春期从 11~12 岁开始,男性青春期从 13~14 岁开始,随着青春期的提前^[2],本研究将不同年龄段表观健康儿童分为 5 组:0~<3 岁(婴幼儿期)、3~<6 岁(学龄前期)、6~<9 岁(学龄期)、9~<12 岁(女性青春发育初期)和 12~14 岁(男性青春发育初期)。对照组为同期健康体检者,共 259 例,其中男 135 例,女 124 例,年龄 20~55 岁。筛选条件同上。

1.2 仪器与试剂 采用美国贝克曼库尔特 Dx C800 全自动生化分析仪、原装进口配套试剂及贝克曼库尔特 3 个水平的血清质控品(ALP 试剂批号为 2506240,3 个水平血清质控品批号分别为 NM401011、NM401012 和 NM401013)。ALP 测定试剂采用 NPP 底物-AMP 缓冲液法(速率法)。本实验室于 2007 年通过中国合格评定委员会(CNAS)医学实验室质量与能力认可,并参与原卫生部常规化学室间质评和酶学正确度验证,结果均在控。室内质控中 3 个水平血清质控品 ALP 的变异系数(CV)分别为 2.03%、1.98%和 2.59%。

1.3 ALP 检测 所有研究对象均在空腹条件下取静脉血 3 mL,3 000 r/min,离心 10 min,收集血清。排除溶血、乳糜和黄疸等标本,将标本保存在-30 ℃待测;冷冻标本仅在检测前复融一次,避免反复冻融。所有试验严格按照仪器和 ALP 项目检测的标准操作规程(SOP),检测期间保证每天室内质控均在控。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对 ALP 检测结果进行数据处理及统计学分析。对所得的数据使用 Dixon 法剔除群值后,采用 Kolmogorov-Smirnov 方法判断数据是否处于正态分布^[3]。利用独立样本 *t* 检验分析不同性别儿童之间 ALP 是否存在差异;采用单因素方差分析方法比较不同年龄段儿童 ALP 的差异,两两比较采用 LSD 法;判断是否需要按年龄和性别分组,将不需分组的进行合并,并确定实际标本分组。用非参数方法计算各实际标本分组参考区间的 2.5 百分位数(*P*_{2.5})和 97.5 百分位数(*P*_{97.5})及其 90%置信区间(CI)。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组儿童例数及性别比 本研究中经过体检和实验室检查,剔除离群值后满足试验标准的研究对象共计 3 437 例,其中男 1 989 例,女 1 448 例,男女比例为 1.00 : 0.73,各年龄段例数及性别比见表 1。由表 1 可见,除了 12~14 岁年龄组外,其余各年龄组表观健康儿童和对照组的数量均超过 250 例。

表 1 2 组儿童例数及性别比

组别	例数(<i>n</i>)	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)
研究组		
0~<3 岁	946	545/401
3~<6 岁	1 135	665/470
6~<9 岁	715	414/301
9~<12 岁	419	247/172
12~14 岁	222	118/104
对照组	259	135/124

2.2 2 组儿童 ALP 检测结果 不同年龄段儿童 ALP 水平均处于正态分布。针对正态分布的数据,可以采用均值($\bar{x}$)±1.96标准差(*s*)的方式计算参考区间;但因为 ALP 水平高值时更有临床意义,为了更全面地分析数据,采用非参数方法计算不同年龄段参考区间的 *P*_{2.5}和 *P*_{97.5},结果见表 2。单因素方差分析结果显示,与对照组相比,5 个年龄段(0~<3 岁、3~<6 岁、6~<9 岁、9~<12 岁和 12~14 岁)表观健康儿童 ALP 水

平较成人明显升高,差异有统计学意义(*F* = 112. 265, *P* < 0.05)。两两比较结果显示,在 5 个年龄段之中,0~<3 岁、3~<6 岁、6~<9 岁和 9~<12 岁年龄段儿童 ALP 之间无明显差异,12~14 岁年龄段儿童 ALP 水平较前 4 个年龄段稍低,但由于标准差较大,差异无统计学意义(*P*>0.05)。

表 2 2 组儿童 ALP 参考区间(U/L)

组别	性别	<i>n</i>	<i>P</i> _{2.5} (90%CI)	<i>P</i> ₅₀ (90%CI)	<i>P</i> _{97.5} (90%CI)
研究组					
0~<3 岁	男	545	118(109~129)	220(209~230)	335(306~360)
	女	401	108(100~117)	214(204~224)	322(298~341)
3~<6 岁	男	665	116(105~128)	211(203~220)	332(305~354)
	女	470	114(106~123)	206(198~214)	326(300~344)
6~<9 岁	男	414	113(104~124)	209(202~216)	328(303~345)
	女	301	119(112~127)	216(208~224)	347(326~363)
9~<12 岁	男	247	115(107~124)	229(221~236)	332(308~356)
	女	172	123(112~134)	231(220~243)	351(330~372)
12~14 岁	男	118	105(98~112)	252(238~266)	405(383~426)
	女	104	73(64~82)	156(143~170)	275(259~293)
对照组	男	135	42(36~48)	80(79~93)	127(106~145)
	女	124	37(32~42)	69(63~74)	108(94~120)

2.3 2 组儿童 ALP 参考区间的性别差异 对各年龄段儿童 ALP 水平进行不同性别间比较,结果见表 3。0~<3 岁、3~<6 岁、6~<9 岁和 9~<12 岁年龄段儿童男女之间差异无统计学意义(*P*>0.05),12~14 岁年龄段儿童 ALP 水平存在性别差异(*t* = 2.564, *P* < 0.05)。根据上述结果,可以将儿童期 ALP 参考区间合并为 0~<12 岁和 12~14 岁两个年龄段;同时,12~14 岁年龄段分为男性和女性。

表 3 2 组儿童 ALP 参考区间的性别差异($\bar{x}$ ±1.96*s*,U/L)

组别	男性	女性	<i>t</i>	<i>P</i>
研究组				
0~<3 岁	220±53	214±49	0.680	>0.05
3~<6 岁	211±48	206±46	0.542	>0.05
6~<9 岁	209±49	216±52	0.613	>0.05
9~<12 岁	229±58	231±55	0.652	>0.05
12~14 岁	252±72	156±52	2.564	<0.05
对照组	80±31	69±26	0.757	>0.05

2.4 分组合并后不同年龄段儿童 ALP 参考区间 根据上述单因素方差分析结果和性别差异的比较,将不需分组的进行合并,最终合并为 0~<12 岁、12~14 岁(男)和 12~14 岁(女)3 组,0~12 岁年龄段实际参考样本量为 3 215 例,包括男 1 871 例和女 1 344 例,参考区间及 90%CI 结果见表 4。

表 4 不同年龄段儿童 ALP 参考区间(U/L)

年龄(岁)	性别	<i>n</i>	参考区间 ($\bar{x}$ ±1.96 <i>s</i>)	<i>P</i> _{2.5} 90%CI	<i>P</i> _{97.5} 90%CI
0~<12	男	1 871	114~332	106~122	320~345
	女	1 344	111~348	104~118	335~360
	合计	3 215	112~342	106~120	325~351
12~14	男	118	105~405	98~112	383~426
	女	104	73~275	64~82	259~293

3 讨 论

ALP 主要由肝脏和骨骼等细胞分泌,所以除肝脏系统疾病和妊娠等因素外,ALP 主要来自于成骨细胞,患骨肉瘤时

ALP 可明显升高^[4]。在儿童生长发育过程中,ALP 受年龄和性别影响较大,而目前实验室检验报告中往往仅提供成人 ALP 参考范围,这个问题越来越引起人们的关注。

近年来,越来越多的研究探讨儿童期 ALP 的参考区间^[5-7],甚至有人研究骨源性 ALP 的参考区间^[8]。骨源性 ALP 由于检测方法复杂,在常规实验室中并未得到普遍应用。因此,本研究中采用美国贝克曼库尔特公司的 ALP 测定试剂,检测方法为国际临床化学联合会(IFCC)推荐的 NPP 底物-AMP 缓冲液法。另外,除了室内质控和室间质评外,本实验室还参加原卫生部组织的酶学正确度验证,以保证检测质量。

目前,国内参考区间的建立往往参照美国临床和实验室标准协会(CLSI)C28-A3 文件^[9-10]。本研究参照我国原卫生部 2012 年发布的卫生行业标准文件 WS/T 404.1-2012^[11],文件提出成人 ALP 参考区间在研究中未见明显地区差异,但建议按照性别和年龄分组。本研究结果显示,表观健康儿童(0~14 岁)ALP 水平较健康成人明显升高($F=112.265, P<0.05$),儿童正处于生理发育期,所以 ALP 水平较高,这一点与陆琼等^[5]的研究结果一致。

0~<9 岁儿童不同年龄段不同性别之间 ALP 没有明显差异,随着女性青春期的到来,9~<12 岁女性 ALP 开始升高,但由于标准差较大,男性与女性之间差异无统计学意义($P>0.05$)。国内王迪等^[6]的研究结果也提出,女性 ALP 峰值出现在 11 岁,在 11 岁之前儿童 ALP 水平相对稳定,且无性别差异。12~14 岁年龄段,男性处于青春发育初期,骨髓中成骨细胞分泌旺盛,而女性 ALP 水平开始下降,二者之间差异有统计学意义($P<0.05$)。因此,本研究将儿童期 ALP 参考区间按照年龄和性别最终分为 3 个组:0~<12 岁、12~14 岁(男)和 12~14 岁(女),参考区间分别为 112~342、105~405、73~275 U/L,12 岁之后儿童 ALP 水平开始出现性别差异,这点与国内外研究结果一致^[6,12]。

2015 年,骆丰等^[8]将儿童分为婴儿期、幼儿期、学龄前期、学龄期和青春期后检测血清骨源性 ALP,发现骨源性 ALP 在青春期(9~16 岁)存在性别差异,血清骨源性 ALP 与身高之间不存在相关性。另外,有文献表明儿童期骨源性 ALP 占 ALP 的 77%~89%,成人期骨源性 ALP 占 ALP 的 58%~67%^[13]。儿童期 ALP 参考区间分组的截点,以及 ALP 身高、年龄的关系,骨源性 ALP 与血清 ALP 水平是否平行相关等问题值得进一步研究。目前,我国成人 ALP 参考区间为男性 45~125 U/L,女性 35~100 U/L,本研究中 12~14 岁女孩参考区间为 73~275 U/L,已趋近于成人 ALP 参考区间。

本研究也存在一定的局限性:(1)研究对象中 0~1 岁儿童,尤其是 1 个月之内的没有单分出来,Serap 等^[13]的研究表明健康儿童 ALP 水平存在婴儿期和青春期两个高峰,本研究中 0~<3 岁年龄段儿童 ALP 水平较 3~<6 岁和 6~<9 岁年龄段稍高,但没有明显差异,可能原因在于 0~<3 岁合并为一组,削弱了这种差异;(2)由于健康体检人员有限,本研究中女性较少,男女性别比为 1.00:0.73;另外,没有对 14~18 岁处于青春发育期的男性与女性继续跟踪调查,而有文献表明

14~18 岁青春发育期 ALP 水平的性别差异更明显^[13],这些需要在以后的研究中进一步阐明。

本研究通过检测 3 437 例表观健康儿童 ALP 水平来确定不同年龄段儿童 ALP 参考区间,希望通过本次统计分析,使 ALP 检测在肝脏、骨骼系统疾病等一系列儿童疾病的诊治过程中发挥相应的作用,为儿童期 ALP 在临床应用方面提供更多的参考。

参考文献

- [1] 张治亮,杨红梅,董淑萍,等.碱性磷酸酶(ALP)参考值的探讨[J].医学检验与临床,2006,17(5):65.
- [2] 梁健平,麦锦城.广州市青少年青春特征发育年龄特征分析[J].中国学校卫生,2012,33(12):1493-1495.
- [3] 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.
- [4] 杨发军,马忠泰.我国儿童血清碱性磷酸酶正常值的确定及其意义[J].中国矫形外科杂志,2002,9(3):240-242.
- [5] 陆琼,贾中伟,郑慧雅.0~18 岁未成年人血清碱性磷酸酶参考值探讨[J].检验医学与临床,2009,6(13):1069-1070.
- [6] 王迪,杨春,周琪,等.长春市汉族儿童血清碱性磷酸酶参考区间的建立[J].中华临床医师杂志,2015,9(1):75-79.
- [7] 郭瑛,张育荣.北京地区 3~6 岁健康儿童 6 项生化指标参考区间的建立[J].国际检验医学杂志,2014,35(12):1650-1651.
- [8] 骆丰,许江燕,陈琳.浙江省中医院健康儿童血清骨碱性磷酸酶水平的研究[J].中华检验医学杂志,2015,38(4):347-350.
- [9] 李怀远,蒋黎敏,郑建新,等.肌钙蛋白 I 和肌酸激酶同工酶儿童参考区间的建立[J].中华检验医学杂志,2012,35(12):1142-1144.
- [10] Clinical and Laboratory Standards Institute. C28-A3 Defining, establishing, verifying reference intervals in the clinical laboratory[S]. 3rd edition. Wayne, PA, USA: CLSI, 2007.
- [11] 中华人民共和国卫生部. WS/T 404.1-2012 中华人民共和国卫生行业标准:临床常用生化检验项目参考区间[S]. 北京:中华人民共和国卫生部,2012.
- [12] Ghoshal AK, Soldin SJ. Evaluation of the Dade Behring Dimension RxL: integrated chemistry system-pediatric reference ranges[J]. Clin Chim Acta, 2003, 331(1/2): 135-146.
- [13] Serap T, Burcu T, Ibrahim G, et al. Serum alkaline phosphatase levels in healthy children and evaluation of alkaline phosphatase scores in different types of rickets[J]. Clin Res Pediatr Endocrinol, 2011, 3(1): 7-11.

(收稿日期:2016-03-05 修回日期:2016-05-09)