

## 参考文献

- [1] 李茹,金彩卿.血清雌二醇与孕酮检测在诊断先兆流产及预测先兆流产孕妇妊娠结局方面的应用价值[J].当代医药论丛,2019,17(2):92-94.
- [2] 冼碧茹,李玉香.血清雌二醇和孕酮水平预测体外受精行长效激动剂方案妊娠结局的研究[J].实用妇产科杂志,2018,34(5):366-370.
- [3] 司晨晨,徐步芳,樊为民,等.不同稀释介质对化学发光免疫法测定雌二醇浓度的影响[J].诊断学理论与实践,2019,18(4):448-453.
- [4] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Rules and regulation [S]. Wayne, PA, USA: NCCLS, 1992:57-40.
- [5] 中华人民共和国卫生部.医疗机构内定量检验结果的可比性验证指南:WS/T 407-2012 [S].北京:中国标准出版社,2012.
- [6] RICHARDSON H, International Organization for Standardization. Medical laboratories: requirements for quality and competence: an ISO perspective [S]. Vox Sang, 2002, 83:333-335.
- [7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.临床实验室对商品定量试剂盒分析性能的验证:WS/T 420-2013 [S].北京:中国标准出版社,2013.
- [8] 中国合格评定国家认可委员会.医学实验室质量和能力认可准则在临床化学检验领域的应用说明:CNAS-CL38 [S].北京:中国标准出版社,2012.
- [9] 徐丹,张健华,杨妙琳,等.标本保存条件对性激素测定的影响[J].中国误诊学杂志,2005,5(2):241-242.
- [10] Clinical and Laboratory Standards Institute. User verification of performance for precision and trueness; approved guideline-second edition:EP15-A2 [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2005.
- [11] 李艳,李山.临床实验室管理学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2012:60-61.
- [12] 张静兰,陈磊,易浔飞,等.Centaur XP 化学发光免疫系统检测雌二醇的性能验证[J].国际检验医学杂志,2011,32(14):1615-1617.
- [13] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: a statistical approach; approved guideline: EP6-A [S]. Wayne, PA, USA: NCCLS, 2003.
- [14] 中华人民共和国卫生部.临床化学设备线性评价指南:WS/T 408-2012 [S].北京:中国标准出版社,2012.
- [15] 中国合格评定国家认可委员会.临床化学定量检验程序性能验证指南:CNAS-GL037 [S].北京:中国标准出版社,2019.
- [16] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Preliminary evaluation of quantitative clinical laboratory methods; approved guideline-second edition: EP10-A2 [S]. Wayne, PA, USA: NCCLS, 2002.
- [17] 中国国家标准化委员会.医学实验室质量和能力的专用要求:GB/T 22576-2008 [S].北京:中国标准出版社,2010.
- [18] 罗立梅,张彬,陈刚.化学发光微粒子免疫分析法检测性激素 6 项的性能验证[J].国际检验医学杂志,2017,38(9):1214-1216.
- [19] 卢旭.贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪性能验证[J].医疗卫生装备,2016,37(5):107-110.
- [20] 刘彤,戴长生,张少波,等.对自动分析仪“标本携带污染率”测试方法的探讨[J].中国医疗器械信息,2013,19(2):49-55.
- [21] 刘佳,王晗,卞成蓉,等.罗氏 Cobas6000 全自动电化学发光分析仪 HBsAg 携带污染率检测及评价[J].中国医刊,2015,50(2):97-99.

(收稿日期:2021-02-20 修回日期:2021-07-03)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.21.034

## 佛山地区婴儿血清心肌钙蛋白 I 参考区间的建立及意义

李青青

广东省佛山市妇幼保健院检验科,广东佛山 528000

**摘要:**目的 建立佛山地区婴儿血清心肌钙蛋白(cTn)I的参考区间。方法 选取 2018—2019 年于该院出生的 1 264 例 1~12 个月婴儿(男婴 865 例,女婴 399 例)为研究对象,测定血清中 cTnI 水平,进行性别、年龄分组。统计分析获得不同年龄段和性别分组的参考区间。结果 男婴、女婴血清 cTnI 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。婴儿(1~2 个月)血清 cTnI 的参考区间为 0.006~0.099 ng/mL,婴儿(3~12 个月)血清 cTnI 的参考区间为 0.006~0.044 ng/mL。结论 各实验室应根据该地区婴儿不同年龄段制订符合该地区的婴儿参考区间,减少因参考区间不符而造成疾病的误诊。

**关键词:**婴儿; 肌钙蛋白 I; 参考区间**中图分类号:**R446.11**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2021)21-3191-04

心肌钙蛋白(cTn)具有较高的特异度和灵敏度,随着临床实践的发展,cTn 的检测和临床应用也

不断深入。有研究表明,cTn 是目前应用于诊断心肌损伤较好的生物标志物<sup>[1-2]</sup>。

参考区间是目前国际通用的规范术语,是解释检验结果、分析检验信息的一个基本尺度和依据<sup>[3]</sup>。由于多年来一直没有中国人群参考区间的系统研究,我国目前临床应用的检验项目参考区间主要引自试剂说明书、行业指南、书籍等提供的资料,其参考区间多基于几十年前欧美人群的研究结果,而血清 cTnI 统一的参考区间为 0.006~0.040 ng/mL。2012 年,国家正式发布我国成人检验项目参考区间<sup>[4]</sup>,但目前尚未发布全国性的婴幼儿检验项目参考区间。

血清 cTnI 是儿科医生比较重视的,可反映婴幼儿心肌损伤的重要指标,参照成人的参考区间容易导致临床误判。因此有必要建立起地区性婴幼儿血清 cTnI 参考区间,这将对婴幼儿急性心肌损伤及疾病情况分析有重要指导意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2018—2019 年于本院出生的 1 264 例 1~12 个月婴儿(男婴 865 例,女婴 399 例)为研究对象(由于新生儿的特殊性,仅收集到少量病例,将其纳入研究将影响统计分析,故本文暂不研究新生儿这一群体)。大部分资料来源于住院婴儿,心电图、B 超检查无心脏病;肝功能、肾功能、血脂、血糖、尿酸正常;血、尿、粪便常规正常;乙肝表面抗原阴性及体格检查正常。

**1.2 仪器与试剂** 仪器为西门子电化学发光分析仪;校准品、检测试剂盒及质控品均购自德国西门子公司。cTnI 检测范围为 0.006~50.000 ng/mL。

**1.3 质量控制** 根据相关要求,西门子仪器自进入科室以来每年进行仪器校准、仪器性能验证;检验项目 cTnI 每年进行正确度验证、精密度验证、可报告范围验证、分析灵敏度验证。性能验证结果均符合项目说明书的要求。cTnI 每年 2 次参加国家卫生健康委员会心肌标志物室间质评,室间质评成绩均为 100%,每天检测开始前需保证室内质控在控,结果准确可靠。

**1.4 方法** 搜集所有研究对象的血清。采用西门子电化学发光分析仪及配套试剂检测血清 cTnI 水平。采血后 2 h 内以 3 500 r/min 离心 10 min,血清在离心后 2 h 内检测。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行处理和分析。检测数据中如有疑似离群的数据,将疑似离群值的检测结果与其相邻值的差(D)和数据全距(R)相除,若  $D/R \geq 1/3$  考虑为离群值,应弃之。若有 2 个以上疑似离群值,可将最小的疑似离群值做上述处理,如  $D/R$  均  $\geq 1/3$  则需将所有点弃去。绘制分布图及利用 Kolmogorov-Smirnov 统计方法检验数据是否服从正态分布。采用 Mann-Whitney *U* 检验比较不同性别 cTnI 水平。采用 *Z* 检验,根据年龄进

行分组,分别计算 *Z* 值和  $Z^*$  值,分组后参考区间采用百分位法,计算  $P_{99}$  作为参考区间。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。*Z* 检验公式如下所示:

$$Z = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\left(\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}\right)}} \quad Z^* = 3 \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{240}}$$

式中的  $\bar{x}_1$  和  $\bar{x}_2$  分别是两个组的均值, $s_1$  和  $s_2$  为对应各组的标准差, $n_1$  和  $n_2$  为对应各组的样本量。如果  $Z > Z^*$ ,则两组的参考区间需要分组,同时,如果标准差  $s_2$  较大,应检查它是否  $> 1.5$  倍的  $s_1$ ;如果  $Z < Z^*$ ,则该两组可以合并,计算总体样本的参考区间。

**1.6 参考区间的验证** 选择 20 例本院出生的婴儿进行参考区间的验证。在剔除离群值后如果 20 例标本测定值落在需验证的参考区间外的比例不超过 10%,则所建立的参考区间判定为通过验证,可为实验室直接使用;反之则所建立的参考区间可能不准确,不能为实验室直接使用,需重新进行计算以获得正确的参考区间。

## 2 结果

**2.1 正态性检验** 利用统计图和 Kolmogorov-Smirnov 统计方法判断数据是否服从正态分布,结果不服从正态分布( $Z = 0.265, P < 0.05$ )。见图 1。

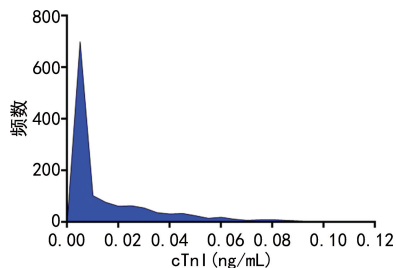


图 1 总样本的频数分布图

**2.2 不同性别婴儿 cTnI 水平比较** 结果显示佛山地区男婴与女婴的 cTnI 水平差异无统计学意义( $U = -0.748, P = 0.454$ ),见图 2。

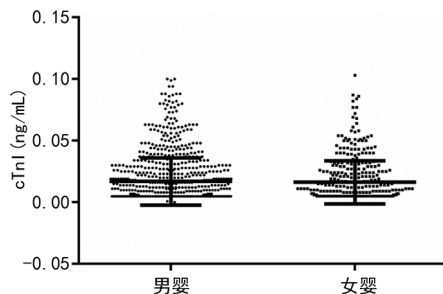


图 2 不同性别 cTnI 水平比较

**2.3 血清 cTnI 参考区间的建立** 经过无数次剔除离群值后最终确定婴儿的分组主要可以分为 1~2 个月及 3~12 个月 2 组;利用百分位法计算  $P_{99}$  作为参考区间,1~2 个月的  $P_{99}$  为 0.099 ng/mL,3~12 个

月的  $P_{99}$  为 0.044 ng/mL。见表 1。

**2.4 参考区间的验证** 20 例本院出生的 1~2 个月婴儿的 cTnI 测定值均落在该研究计算的参考区间范

围内,20 例本院出生的 3~12 个月婴儿的 cTnI 测定值均落在该研究计算的参考区间范围内,说明该研究的参考区间适用于当地的婴儿,均通过验证。

表 1 不同年龄段 cTnI 的 Z 检验及分组情况

年龄(个月)	均值(ng/mL)	标准差(ng/mL)	Z	Z*	与上一个年龄段比较是否分组	n
1	0.035 77	0.019 418	—	—	—	216
2	0.035 96	0.024 756	0.081 31	3.779 881	否	165
3	0.014 69	0.012 123	9.671 993	3.331 666	是	131
4	0.012 29	0.011 771	1.527 982	2.962 263	否	103
5	0.008 56	0.009 177	2.540 892	2.786 126	否	104
6	0.007 38	0.006 858	1.035 048	2.738 613	否	96
7	0.005 88	0.002 711	1.980 838	2.626 785	否	88
8	0.005 65	0.001 776	0.654 627	2.502 499	否	79
9	0.005 40	0.001 255	1.008 081	2.387 467	否	73
10	0.005 68	0.002 781	0.775 08	2.323 790	否	71
11	0.005 58	0.002 156	0.236 123	2.266 605	否	66
12	0.006 54	0.052 780	0.154 200	2.274 863	否	72

注:—为该项无数据。

### 3 讨 论

研究表明,cTn 是公认的心肌损伤重要生物标志物<sup>[5]</sup>。2002 年公布的《心肌损伤标志物的应用准则》指出,将心脏 cTnT 或 cTnI 取代心肌酶成为检测心肌损伤的金标准<sup>[1]</sup>。由于健康人血清中 cTnI 水平极低,当心肌细胞因各种原因发生损伤时,cTnI 快速释放到血液,导致人体血液中 cTnI 水平升高,心肌细胞损伤越严重,cTnI 水平升高就越明显<sup>[6]</sup>。由此 cTnI 可反映心肌的坏死程度和损伤程度<sup>[7-8]</sup>。临床上血清 cTnI 对多种心肌疾病的诊断、治疗及预后判断均具有重要意义<sup>[9-12]</sup>。然而如何判断血清中的 cTnI 水平是否是病理性升高,依赖于准确的实验室诊断。

自本院 2018 年底开展 cTnI 检测项目以来,一共检测了约 5 000 余例血清标本,通过临床医生沟通反映,发现在没有任何临床症状及心电图改变的情况下,出生不久的婴儿的 cTnI 数值普遍超出试剂说明书的参考范围。通过剔除有基础疾病及心脏损伤的数据后,进行统计学分析发现,仅 1~2 个月的婴儿参考区间水平普遍高于其他年龄段。这一结果表明,试剂说明书上的参考范围并不适用于 1~2 个月的婴儿群体。而继续沿用该参考区间必然将多数健康婴儿误诊为心肌损伤患儿。为了避免误诊,每个地区需要根据该地区的差异建立属于本地区的实验室参考区间。

本研究结果显示,cTnI 在 1~2 个月婴儿血清中水平很高,随着年龄的增长,cTnI 水平逐渐降低。这可能与婴幼儿前 2 个月的心肌发育不完善,心肌存在

更新有关,其病理机制尚需进一步研究。本研究最终确认了佛山地区 1~12 个月婴儿的参考区间。婴儿(1~2 个月)血清 cTnI 的参考区间为 0.006~0.099 ng/mL。婴儿(3~12 个月)的参考区间为 0.006~0.044 ng/mL,结果发现 3~12 个月婴儿的参考区间与成人的参考区间高度一致,所以仅建立 1~2 个月及 3~12 个月的婴儿参考区间将足以涵盖整个人群。

佛山地区婴儿的 cTnI 参考区间的建立有利于解释 cTnI 的检测结果,有利于临床医生的对婴儿心肌损伤进行及时的诊断和治疗,也为各医院检验结果与临床表现不符时,提供很好的科学解释,具有重要的临床应用价值及指导意义。

### 参考文献

- [1] 杨振华,潘柏申,许俊堂.中华医学会检验学会文件心肌损伤标志物的应用准则[J].中华检验医学杂志,2002,25(3):56-60.
- [2] POLLACK C J,ROE M T,PETERSON E D.2002 update to the ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction;implications for emergency department practice[J].Ann Emerg Med,2003,41(3):355-369.
- [3] CERIOTTI F,HENNY J,QUERALTO J,et al.Common reference intervals for aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and gamma-glutamyl transferase (GGT) in serum;results from an IFCC multicenter study[J].Clin Chem Lab Med,2010,48(11):1593-1601.

- [10] FAUSTINO L, DA-FONSECA D M, TAKENAKA M C, et al. Regulatory T cells migrate to airways via CCR4 and attenuate the severity of airway allergic inflammation[J]. *J Immunol*, 2013, 190(6):2614-2621.
- [11] 刘阳, 余海静, 王男, 等. 抗 IL-6 抗体治疗小鼠变应性鼻炎的作用的研究[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(28):5401-5404.
- [12] 刘璐, 刘东海, 王燕侠, 等. 奥马珠单抗治疗儿童中重度难治性过敏性哮喘的研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2021, 41(4):291-297.
- [13] 吴雪, 张彩苹. 奥马珠单抗治疗中重度过敏性哮喘的研究进展[J]. *中国医师进修杂志*, 2021, 44(3):285-288.
- [14] 邱昕, 王洪田. 奥马珠单抗治疗变应性鼻炎的研究进展[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50(2):166-168.
- [15] LIAO S L, YU M, ZHAO Z T, et al. Case report: omalizumab for chronic spontaneous urticaria in pregnancy. *frontiers in immunology* [J]. *Front Immunol*, 2021, 12(1):1-4.
- [16] TRISCHLER J, BOTTOLI I, JANOCHA R, et al. Ligelizumab treatment for severe asthma: learnings from the clinical development programme[J]. *Clin Transl Immunology*, 2021, 10(3):e1255.
- [17] HANAZAWA T, ANTUNI J D, KHARITONOV S A, et al. Intranasal administration of eotaxin increase nasal eosinophils and nitric oxide in patients with allergic rhinitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 105(1):58-64.
- [18] NAKASHIMA C, OTSUKA A, KITOH A, et al. Basophils regulate the recruitment of eosinophils in a murine model of irritant contact dermatitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(1):100-107.
- [19] 李小波, 张蓉映, 王斌梁. 哮喘小鼠 CD34<sup>+</sup> 祖细胞和嗜酸性粒细胞的动态变化及其与 CCR3/Eotaxin 表达的关系 [J]. *中华全科医学*, 2019, 17(8):1261-1264.
- [20] ZHU X, LIU K, WANG J, et al. C-C chemokine receptor type 3 gene knock out alleviates inflammatory responses in allergic rhinitis model mice by regulateing the expression of eosinophil granule proteins and immune factors [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(4):3780-3790.
- [21] SONG Y, GE B, LAO J, et al. Regulation of the oligomeric status of CCR3 with binding ligands revealed by single-molecule fluorescence imaging [J]. *Biochemistry*, 2018, 57(5):852-860.
- [22] 刘琴琴, 朱新华. 趋化因子受体 3 (CCR3) 在鼻息肉发病机制中的作用 [J]. *中国医学文摘耳鼻咽喉科学*, 2019, 34(6):434-438.
- [23] LEE L Y, GU Q, LIN A H, et al. Airway hypersensitivity induced by eosinophil granule-derived cationic proteins [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2019, 57(1):101804.
- [24] TSUDA T, MAEDA Y, NISHIDE M, et al. Eosinophil-derived neurotoxin enhances airway remodeling in eosinophilic chronic rhinosinusitis and correlates with disease severity [J]. *Int Immunol*, 2019, 31(1):33-40.
- [25] SHAMRI R, YOUNG K M, WELLER P F. Rho and Rac, but not ROCK, are required for secretion of human and mouse eosinophil-associated RNases [J]. *Clin Exp Allergy*, 2019, 49(2):190-198.
- [26] 唐思艺, 朱新华. CCR3 基因在呼吸道过敏性疾病中对相关炎性细胞的作用研究 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 35(1):80-83.
- [27] 彭海森. 肥大细胞在变应性鼻炎发病机制中的应用研究 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32(2):157-160.
- [28] VARRICCHI G, BAGNASCO D, BORRIELLO F, et al. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2016, 16(2):186-200.

(收稿日期:2021-01-18 修回日期:2021-05-09)

(上接第 3193 页)

- [4] 尚红, 陈文祥, 潘柏申, 等. 建立基于中国人群的临床常用检验项目参考区间 [J]. *中国卫生标准管理*, 2013, 4(1):17-21.
- [5] 时亚丽, 康俊萍, 罗太阳, 等. 三种生物标志物与心力衰竭患者预后的关系 [J]. *中国医药*, 2017, 12(7):970-974.
- [6] 罗玉兰, 叶久明, 胡世蓉, 等. 动态心电图与心肌损伤标志物诊断急性病毒性心肌炎的价值 [J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2018, 21(3):293-297.
- [7] BLANKENBERG S, SALOMAA V, MAKAROVA N, et al. Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: the BiomarCaRE consortium [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(30):2428-2437.
- [8] CASAS-TINTO S, MARAVER A, SERRANO M, et al. Troponin-I enhances and is required for oncogenic overgrowth [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(33):52631-52642.
- [9] MEWTON N, DERNIS A, BRESSON D, et al. Myocardial biomarkers and delayed enhanced cardiac magnetic resonance relationship in clinically suspected myocarditis and insight on clinical outcome [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2015, 16(10):696-703.
- [10] 曾纪扬, 李北坤, 巫秋萍. 肌钙蛋白 I 与儿童病毒性心肌炎的临床研究价值分析 [J]. *医学检验与临床*, 2015, 26(1):42-44.
- [11] 黄晶, 李国慧, 黄慧, 等. 病毒性心肌炎与支原体肺炎患儿心肌损伤标志物水平的检验意义 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(17):3329-3333.
- [12] 严虹, 洪素华. 心肌肌钙蛋白 I、肌酸激酶同工酶及高敏 C 反应蛋白检测与儿童病毒性心肌炎诊断的临床研究 [J]. *中国卫生标准管理*, 2015, 6(12):28-30.

(收稿日期:2021-02-08 修回日期:2021-06-13)