

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.15.006

间接法建立长春地区 1~14 岁健康儿童心肌酶参考区间*

付舒婷^{1,2}, 周琪³, 夏薇^{2▲}, 许建成^{1△}

1. 吉林大学第一医院检验科, 吉林长春 130021; 2. 北华大学医学技术学院, 吉林吉林 132013;

3. 吉林大学第一医院新生儿科, 吉林长春 130021;

摘要:目的 以临床实验室信息系统(LIS)中的数据,运用间接法建立长春地区健康儿童心肌酶参考区间。**方法** 收集 2016 年 1 月至 2021 年 5 月吉林大学第一医院 LIS 中 1~14 岁健康儿童心肌酶检测结果。K-S 检验分析数据正态性,BOX-COX 法正态转换;箱式图与茎叶图法剔除离群值;Z 检验比较组间差异;非参数法计算 $P_{2.5}$ 、 $P_{97.5}$ 作为参考区间上下限;对已建立的参考区间进行适用性验证。**结果** 剔除离群值后共纳入 3 963 例样本。肌酸激酶参考区间:35.0~226.9 U/L(1~14 岁);肌酸激酶同工酶参考区间:15.7~38.1 U/L(1~<5 岁)、12.5~33.8 U/L(5~<12 岁)、8.5~33.0 U/L(男 12~14 岁)、6.8~26.7 U/L(女 12~14 岁);乳酸脱氢酶参考区间:203~363 U/L(1~<4 岁)、159~325 U/L(4~14 岁); α -羟丁酸脱氢酶参考区间:151~292 U/L(1~<3 岁)、114~250 U/L(3~14 岁);天门冬氨酸氨基转移酶参考区间:26.2~52.3 U/L(1~<2 岁)、23.1~47.4 U/L(2~<4 岁)、18.5~41.2 U/L(4~<10 岁)、13.4~37.6 U/L(10~14 岁)。心肌酶各项均通过适用性验证。**结论** 该研究使用间接法建立了儿童心肌酶参考区间。间接法简单易行,为实验室参考区间的建立提供了适宜途径。

关键词: 心肌酶; 间接法; 参考区间; 儿童; 实验室信息系统**中图分类号:** R446.11**文献标志码:** A**文章编号:** 1672-9455(2022)15-2038-05

Establishment of reference intervals for myocardial enzyme in children aged 1-14 of Changchun area by indirect method*

FU Shuting^{1,2}, ZHOU Qi³, XIA Wei^{2▲}, XU Jiancheng^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, the First Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin

130021, China; 2. College of Medical Technology, Beihua University, Jilin, Jilin 132013, China;

3. Department of Pediatrics, the First Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130021, China

Abstract: Objective To establish the reference intervals for myocardial enzyme in children of Changchun area by indirect method based on the hospital-stored data in the laboratory information system (LIS). **Methods** The data were extracted from the healthy children aged 1-14 in the physical examination center stored in LIS of the First Hospital of Jilin University from January 2016 to May 2021. Kolmogorov-Smirnov test was used to detect the normality of data. BOX-COX conversion was performed on the data included in the study. The outliers were identified and eliminated by BOX Plots and Stem-and-Leaf Plots. The Z-test was applied for determination of age and sex partition. Nonparametric method, presented as 2.5-97.5 percentile ranges, was performed for establishment of reference intervals. Applicability verification for the established reference interval was conducted. **Results** A total of 3 963 healthy children were included after the removal of outliers. The reference interval of CK for male and female was 35.0-226.9 U/L (1-14 years old). The reference interval of CK-MB for male and female was 15.7-38.1 U/L (1-<5 years old), 12.5-33.8 U/L (5-<12 years old), 8.5-33.0 U/L for male individuals aged 12-14 years old, and 6.8-26.7 U/L for female individuals aged 12-14 years old. The reference interval of LDH for male and female was 203-363 U/L (1-<4 years old), 159-325 U/L (4-14 years old). The reference interval of α -HBDH for male and female was 151-292 U/L (1-<3 years old), 114-250 U/L (3-14 years old). The reference interval of AST for male and female were 26.2-52.3 U/L (1-<2 years old), 23.1-47.4 U/L (2-<4 years old), 18.5-41.2 U/L (4-<10 years old), 13.4-37.6 U/L (10-<14 years old). All items of myocardial enzyme passed the applicability verification.

* 基金项目: 吉林省教育厅科学技术研究项目(JJKH20211177KJ)。

作者简介: 付舒婷, 女, 技师, 主要从事临床检验相关研究。△ 通信作者, E-mail: xjc@jlu.edu.cn.▲ 共同通信作者, E-mail:

Conclusion In this study, the reference interval of myocardial enzymes in children is established by indirect method. The indirect method is simple and feasible, which provides a suitable way for the establishment of laboratory reference interval.

Key words: myocardial enzyme; indirect method; reference interval; children; laboratory information system

心肌酶是存在于心肌的多种酶的总称,包括肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)、 α -羟丁酸脱氢酶(α -HBDH)及天门冬氨酸氨基转移酶(AST)。心肌细胞缺血损伤时,心肌酶可释放入血,其可反映心肌受损程度,且是筛查、诊断心血管系统疾病常用指标。目前国内儿童心肌酶参考区间多沿用成人标准,但儿童年龄、生长发育情况、饮食习惯等与成人不尽相同^[1],所以有必要建立儿童心肌酶参考区间。建立参考区间的方法包括直接法和间接法。美国临床和实验室标准化协会(CLSI)发布的EP28-A3C指南指出通过建立排除标准,选取合适的参考样本来获得参考值(直接法)是建立生物参考区间的标准方法^[2],然而直接法检测成本高,耗时长,且操作过程复杂,不利于推广和临床运用,儿童参考区间尤甚,其涉及样本稀缺、道德伦理和循环标志物变异等因素,故大部分实验室直接引用行业标准或试剂厂商提供的参考区间。但由于人群、地域、生活习惯等多方面的差异,直接引用的生物参考区间可能不适合本地区的人群。间接法是指利用医院数据库中已有数据,以数学统计模型为基础建立生物参考区间的方法^[3],相比于直接法,间接法的优势主要有:(1)有充足、可靠的数据来源;(2)更简便,耗时短,且成本低,有利于参考区间的建立和定期评审^[4]。本研究拟使用间接法建立长春地区 1~14 岁健康儿童心肌酶参考区间,以期儿童疾病诊治及健康评估提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2021 年 5 月吉林大学第一医院实验室信息系统(LIS)中 1~14 岁健康儿童心肌酶检测结果作为数据来源。排除标准:呼吸系统、泌尿系统、血液系统、消化系统、变态反应性、遗传性、恶性肿瘤和寄生虫感染等疾病,外周血白细胞计数 $<3.0 \times 10^9/L$ 或 $>12.5 \times 10^9/L$,血红蛋白 $<110 g/L$,血清清蛋白 $<25 g/L$,空腹血糖 $\geq 7.0 mmol/L$,丙氨酸氨基转移酶 $>60 U/L$,AST $>60 U/L$,肌酐 $>100 \mu mol/L$,CK $>500 U/L$ 。最终纳入符合标准的研究对象共 4 053 例,其中男 2 722 例,女 1 331 例。本研究方案经由吉林大学第一医院伦理委员会批准(批号:2019-249)。

1.2 仪器与试剂 使用日立 7600-210 全自动生化分析仪进行检测,CK、CK-MB 及 AST 试剂及标准品均购自北京利德曼生化股份有限公司,LDH 及 α -HBDH 试剂及标准品均购自迈克生物股份有限公司,室内质量控制品购自美国伯乐公司。依据 CNAS-CL02

《医学实验室质量和能力认可准则》(ISO 15189:2012)对检测系统进行批内精密度、日间精密度、正确度、分析测量范围、临床可报告范围、携带污染等性能验证,结果符合《临床生物化学检验常规项目分析质量指标:WS/T 403-2012》^[5]规定要求。室内质量控制采用 Westgard 多规则(1_{3s} 、 2_{2s} 和 R_{4s}),质量控制品为高、中、低 3 个水平,每日一次,室内质量控制的变异系数在允许范围内方可进行检测。工程师和技术人员对仪器进行定期维护、检查、校准和质量控制。

1.3 方法

1.3.1 样本采集及处理 研究对象采血前 3 d 正常饮食及行动,空腹 8~12 h 后于次日清晨安静坐位,真空采集肘前静脉血 4 mL 至带分离胶的干燥试管中,常温送至检验科,采血后 2 h 内离心并上机检测。剔除溶血、黄疸及脂血的不合格样本。

1.3.2 检测方法 CK 检测采用磷酸肌酶底物法,CK-MB 检测采用免疫抑制法,LDH 检测采用乳酸底物法, α -HBDH 检测采用 α -酮丁酸底物法,AST 检测采用天门冬氨酸底物法。

1.3.3 参考区间的验证 选取 2021 年 6—12 月吉林大学第一医院 LIS 中健康儿童心肌酶检测结果,采用与建立参考区间时相同的纳入与排除标准收集验证数据,对新建立的参考区间进行适用性验证,参照我国行业标准,个体多于 20 例且落在参考区间内的数据 $\geq 90\%$,则通过验证。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0、MedCalc 19.0.4、Minitab 17、LMS 2.54、Excel 2003 等软件进行统计分析。采用箱式图与茎叶图法剔除离群值。Kolmogorov-Smirnov 检验分析数据正态性,采用平均值、标准差、最小值、最大值、 P_{25} 及 P_{75} 对检验项目参数进行描述。若数据呈非正态分布则进行 BOX-COX 正态转换。采用 Spearman 分析心肌酶各指标与年龄间的相关性。使用 CLSI 推荐的标准正态离差检验(Z 检验)比较各年龄段及性别差异,并确定分组,用两组的均值(\bar{x}),标准差(s),样本量(n)计算出 Z 与 Z^* ,

$$Z = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\left[\left(\frac{s_1^2}{n_1} \right) \times \left(\frac{s_2^2}{n_2} \right) \right]^{\frac{1}{2}}}, Z^* = 3 \left[(n_2 + n_2) / 240 \right]^{\frac{1}{2}}$$
 若

$Z > Z^*$ 则差异有统计学意义,需进行分组,否则需进行合并。若数据呈正态分布则计算 $\bar{x} \pm 1.96s$ 作为参考区间上下限,若数据呈偏态分布则用非参数百分位数法($P_{2.5} \sim P_{97.5}$)计算参考区间,并用 MedCalc 19.0.4 计算其 90% 置信区间(CI)。

2 结 果

2.1 参考个体一般资料 Kolmogorov-Smirnov 检验显示 CK、CK-MB、LDH、 α -HBDH、AST 数据均不服从正态分布。经 BOX-COX 法转换后近似正态分布,转换过程中待定参数通过极大似然法求得,分别为 0.41、0.92、0.50、0.34、0.09。剔除离群值后入组 3 963 例研究对象,其中男 2 668 例,女 1 295 例。本研究的心肌酶检验项目数据的各项参数见表 1。

2.2 参考区间的建立及验证 Z 检验结果显示,CK 在 1~14 岁不同年龄及性别儿童之间差异无统计学

意义($Z < Z^*$)。CK-MB 在 1~<5 岁、5~<12 岁、12~14 岁,LDH 在 1~<4 岁、4~14 岁, α -HBDH 在 1~<3 岁、3~14 岁,AST 在 1~<2 岁、2~<4 岁、4~<10 岁、10~14 岁儿童之间差异均有统计学意义($Z > Z^*$)。且 CK-MB 在 12~14 岁不同性别儿童之间差异有统计学意义($Z > Z^*$),男性水平高于女性。用于验证的样本剔除离群值后共 1 192 例,其中男性 673 例,女性 519 例,各组样本量均大于 20 例,且各项目验证通过率均 $> 90\%$,验证通过。具体参考区间、 $90\%CI$ 及适用性验证见表 2。

表 1 长春地区 1~14 岁健康儿童心肌酶检验项目参数(U/L)

项目	数据类型	\bar{x}	s	最小值	最大值	P_{25}	P_{75}
CK	原始数据	111.7	48.1	12.0	377.0	78.0	139.0
	转换后	6.7	1.2	2.8	11.8	5.9	7.5
CK-MB	原始数据	21.7	5.5	6.6	43.3	18.1	24.8
	转换后	21.8	5.9	6.6	43.3	18.1	24.9
LDH	原始数据	247	45	111	569	216	275
	转换后	16	1	11	24	15	17
α -HBDH	原始数据	184	38	71	462	158	208
	转换后	6	0	4	8	5	6
AST	原始数据	28.4	7.5	10.6	59.8	23.3	32.9
	转换后	3.3	0.3	2.4	4.8	3.2	3.5

表 2 长春地区 1~14 岁健康儿童心肌酶参考区间及适用性验证

项目	年龄(岁)	性别	n	参考区间(U/L)	90%CI(2.5)	90%CI(97.5)	验证样本量 (n)	验证通过率 (%)
CK	1~14	男+女	3 963	35.0~226.9	34.0~36.0	220.0~233.0	1 192	93.62
CK-MB	1~<5	男+女	1 406	15.7~38.1	14.8~16.0	37.1~39.0	406	91.13
	5~<12	男+女	1 935	12.5~33.8	12.0~12.8	32.8~34.5	570	96.32
	12~14	男	415	8.5~33.0	7.7~9.3	30.4~39.2	107	98.13
		女	207	6.8~26.7	5.8~7.8	25.9~28.5	109	98.16
LDH	1~<4	男+女	1 006	203~363	198~209	355~368	323	91.95
	4~14	男+女	2 957	159~325	156~163	320~332	869	92.75
α -HBDH	1~<3	男+女	625	151~292	144~156	285~304	199	90.45
	3~14	男+女	3 338	114~250	112~117	246~254	993	91.94
AST	1~<2	男+女	370	26.2~52.3	25.3~26.6	49.6~56.1	128	95.31
	2~<4	男+女	636	23.1~47.4	22.3~23.9	44.4~48.3	195	95.38
	4~<10	男+女	1 934	18.5~41.2	17.8~18.8	40.1~42.5	515	95.34
	10~14	男+女	1 023	13.4~37.6	13.0~13.9	35.3~41.3	354	95.20

2.3 相关性分析 CK-MB、LDH、 α -HBDH、AST、CK 均与年龄呈负相关($r = -0.412$ 、 -0.430 、 -0.486 、 -0.626 、 -0.165 , $P < 0.05$),这与本研究所建立的参考区间趋势相一致。心肌酶各指标之间均呈正相关($r > 0$, $P < 0.05$),CK 与 CK-MB、LDH、 α -HBDH、AST 的 r 分别为 0.292、0.318、0.27、

0.289,CK-MB 与 LDH、 α -HBDH、AST 的 r 分别为 0.406、0.422、0.397,AST 与 LDH、 α -HBDH 的 r 分别为 0.54、0.556,LDH 与 α -HBDH 的 r 为 0.854。

3 讨 论

心肌酶是反映心肌受损程度以及筛查、诊断心血管系统疾病常用指标。其中 CK 主要分布在骨骼肌

和心肌,其次为脑组织的细胞质和线粒体。CK 是由 M 和 B 两个亚基组成的二聚体,有 3 种同工酶:CK-BB、CK-MB、CK-MM。其中 CK-MB 主要存在于心肌,是心肌损伤的特异性指标。临床上常将 CK 及 CK-MB 作为急性心肌梗死(AMI)的诊断指标和心肌再灌注后的监测指标。LDH 是一种广泛存在于心肌、肝脏、骨骼肌、脑、红细胞等组织的细胞质酶,由 M 型和 H 型亚单位构成 5 种同工酶,其中 LDH1 主要存在于心肌,占心肌 LDH 活性 50% 以上。 α -HBDH 实际上是 LDH 同工酶 I 型,因其对 α -酮丁酸亲和力高,所以当以 α -酮丁酸作为底物时,所测 LDH 的活性特称为 α -HBDH 活性。 α -HBDH 在心肌和脑组织中广泛分布,与酮体氧化密切相关,当出现心肌和脑组织损伤时其水平明显升高^[6]。AST 广泛分布于人体各组织,在心肌中含量最丰富,其次为骨骼肌、肝脏、肾脏^[7],当发生心肌损伤时,AST 和 CK 水平升高出现较早,但因 AST 不具备组织特异性,故单纯的 AST 水平升高无法确诊心肌损伤。

本研究与我国行业标准^[8-9]、吉林省地方标准^[10]、深圳地区^[11]、昆明地区^[12]的研究,以及美国^[13]、加拿大^[14]的研究结果进行了对比。本研究 1~14 岁儿童 LDH、AST 参考区间上下限均高于我国行业标准中的成人参考区间^[8](LDH:120~250 U/L;AST:男 15~40 U/L、女 13~15 U/L),且 LDH、AST 水平随着年龄升高呈现逐渐下降趋势;本研究 CK 参考区间并未出现性别差异,而美国研究对 CK 进行了详细性别区分^[13],与本研究结果不同;本研究 CK-MB 参考区间在 12~14 岁出现性别差异,且各段参考区间上下限与吉林省地方标准^[10]及深圳地区^[11]接近;本研究及昆明地区^[12](LDH 2~14 岁:67~394 U/L)LDH 各段参考区间上下限均低于吉林省地方标准^[10](LDH 1~<7 岁:435~738 U/L;7~<12 岁:男 409~664 U/L、女 374~642 U/L;12~<15 岁:男 365~641 U/L、女 322~566 U/L),存在明显差异,且吉林省地方标准 LDH 参考区间中在 7 岁后出现性别差异^[10],其原因可能与检测方法及检测系统不同有关,但其总体趋势基本一致;昆明地区儿童 α -HBDH 参考区间上下限^[14](75.7~397.0 U/L)均高于本研究同年龄儿童对应参考区间且其参考区间水平范围较宽;本研究 AST 各年龄段参考区间与我国行业标准^[9]、加拿大^[12]研究结果相近,但加拿大^[12]研究及我国行业标准^[9]在 12~13 岁出现性别差异,而本研究未出现性别差异,结果与其不尽相同。

本研究利用间接法初步建立了长春地区 1~14 岁健康儿童心肌酶参考区间。相比直接法难以收集特殊群体(新生儿、孕妇、老年人等)数据,间接法利用医院 LIS 中已有数据建立生物参考区间,方法简便,耗时短,成本低。但该方法作为一种回顾性研究,其实施过程无法达到与直接法一致的严谨程度,易纳入

潜在疾病患者的数据,因此研究者对该方法存在一定争议,但通过合适的方法进行数据转换、剔除离群值后计算参考区间,以及定期对间接法建立的参考区间进行验证,可有效弥补这一缺陷,提高其可信度和可靠性^[15]。本研究通过适用性验证,表明该参考区间适用于本地区人群,也证实了间接法建立参考区间的可行性。间接法建立生物参考区间具备独特优势,在未来的临床工作中具有较好的应用前景^[16]。

儿童在年龄、生长发育、营养状态等方面与成人均存在一定差异,这些差异导致其参考区间与成人存在不同,因此逐步建立基于健康儿童的临床检验项目参考区间尤为迫切,这对于提高医疗质量,推进合理诊疗,有效利用医疗卫生资源具有非常重要的意义。

参考文献

- [1] SCHNABL K, CHAN M K, GONG Y, et al. Closing the gaps in paediatric reference intervals: the CALIPER initiative[J]. Clin Biochem Rev, 200, 29(3): 89-96.
- [2] Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline-third edition[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2010.
- [3] GEFFRE A, FRIEDRICHS K, HARR K, et al. Reference values: a review[J]. Vet Clin Pathol, 2009, 38(3): 288-298.
- [4] 沈隽雱, 宋斌斌, 潘柏申. 间接法建立生物参考区间[J]. 检验医学, 2015, 30(4): 391-396.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 临床生物化学检验常规项目分析质量指标: WS/T 403-2012[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
- [6] 刘燕. 探究新生儿心肌酶谱异常与新生儿窒息的相关性[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(2): 295-297.
- [7] 鲁珊, 叶鸿翔, 李国权, 等. 1~6 岁健康儿 105 名心肌酶谱检测与分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2004, 12(6): 532-533.
- [8] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 临床常用生化检验项目参考区间第 7 部分: 血清乳酸脱氢酶、肌酸激酶: WS/T 404. 7-2015[S]. 北京: 中国标准出版社, 2015.
- [9] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童临床常用生化检验项目参考区间: WS/T 780-2021[S]. 北京: 中国标准出版社, 2021.
- [10] 吉林省市场监督管理局. 健康儿童及青少年心肌酶参考区间规范: DB22/T 3259-2021[S]. 北京: 中国标准出版社, 2021.
- [11] 曹科, 罗小娟, 马东礼, 等. 基于干式化学法建立深圳地区 3 月龄至 18 岁健康儿童青少年心肌酶谱参考区间值[J]. 中国循证儿科杂志, 2015, 10(1): 52-56.
- [12] 马越明, 倪林仙, 张建英, 等. 昆明地区正常小儿心肌酶参考值的调查[J]. 中国实用医药, 2007, 2(6): 41-42.
- [13] SOLDIN S J, MURTHY J N, AGARWALLA P K, et al. Pediatric reference ranges for creatine(下转第 2045 页)

能够检测染色体结构改变。本研究优化整合组中行羊水染色体核型分析 937 例,非整倍体及嵌合体和性染色体异常 39 例,异常检出率为 4.16%,而未优化整合组行羊水染色体核型分析 659 例,非整倍体及嵌合体和性染色体异常 25 例,异常检出率为 3.79%,异常检出率低于优化整合组,提示孕期产前筛查和诊断多技术优化整合模式能提高出生缺陷胎儿的检出率。而 CMA 技术是以微阵列为技术基础的基因组拷贝数分析技术,主要包括微阵列比较基因组杂交(aCGH)和单核苷酸多态性技术(SNP)的微阵列。CMA 技术具有高灵敏度和高特异度的优势,其能够提供大量有临床价值的信息,大大提高了遗传异常疾病的检出率。染色体异常包括染色体数目异常和染色体结构异常,临床上常见的染色体疾病包括 21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征、Turner 综合征、克氏综合征、超雌综合征、超雄综合征等^[11]。而 CMA 技术可稳定检出<10 Mb 的小片段拷贝数变异,是羊水染色体核型分析的有效补充,有助于检出有染色体疾病的胎儿,在明确异常来源的前提下既可以避免出生缺陷的发生,也可以进行再发风险的评估,以便指导生育。本研究优化整合组中 CMA 技术检测 59 例,异常 12 例,异常检出率 20.33%,有效预防了出生缺陷的发生。本研究中优化整合组出生缺陷发生率低于非优化整合组,提示孕期产前筛查和诊断多技术优化整合模式能明显降低出生缺陷的发生率。

本研究中优化整合组异常检出率高于未优化整合组,且出生缺陷发生率低于未优化整合组。由于以往的筛查和诊断策略只是针对不同的研究方法而使其达到最高的阳性率和最低的阴性率,但没有把各种不同的方法有效整合起来,为患者制订最有效、最便捷、最具性价比的产前筛查和诊断方案。本研究在现有能开展的产前筛查和诊断技术的条件下,将产前超声检查、血清学筛查、NIPT、染色体疾病诊断、细胞遗传及分子遗传学检测及遗传咨询在一个平台下有效优化整合,结合具体临床情境制订个体化的最佳诊疗方案,将传统优生医学与基因组学融合,建立更为完善的孕期筛查和诊断的新模式,以实现最大化的临床服务,并能够有效减少出生缺陷的发生。

参考文献

- [1] 国家卫生和计划生育委员会妇幼保健司. 关于印发全国出生缺陷综合防治方案的通知[EB/OL]. (2018-08-20)[2021-10-10]. <http://www.nhc.gov.cn/fys/s3589/201812/9644ce7d265342779099d54b6962a4e0.shtml>.
- [2] Department of Maternal and Child Health, National Health and Family Planning Commission. Notice on printing and distributing the national comprehensive prevention and control program of birth defects[EB/OL]. (2018-08-20)[2021-10-15]. <http://www.nhc.gov.cn/fys/s3589/201812/9644ce7d265342779099d54b6962a4e0.shtml>.
- [3] 刘永红,秦艳,磨静佳,等. 南宁市出生缺陷的发生率、流行病学特征及影响因素[J]. 广西医学, 2019, 41(12): 1536-1540.
- [4] 陈佰琳,关莉. 新生儿出生缺陷手术患儿以家庭为中心的护理模式效果分析[J]. 中国生育健康杂志, 2019, 30(3): 256-258.
- [5] 黄国英. 我国开展新生儿先天性心脏病筛查的重要性[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(4): 241-243.
- [6] 提运幸,付芬,王元祥,等. Norwood I 期治疗复杂型先天性心脏病的围术期管理体会[J]. 广东医学, 2019, 40(S1): 249-250.
- [7] 李颖,徐宏燕,宋雨亭,等. 北京市 2010 至 2015 年产前超声筛查机构运营情况分析[J]. 中国医学科学院学报, 2019, 41(2): 188-193.
- [8] BINDRA R, HEATH V, NIEOLAIDES K H. Screening for chromosomal defects by fetal nuchal translucency at 11 to 14 weeks[J]. Clin Obstet Gynecol, 2002, 45(3): 661-670.
- [9] 姜淑芳,付玉荣,马莹,等. 早中孕期血清学筛查唐氏综合征策略比较[J]. 解放军医学院学报, 2017, 38(4): 313-316.
- [10] TAYLOR-PHILLIPS S, FREEMAN K, GEPPERT J, et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open, 2016, 6(1): e010002.
- [11] 周月云,张庆娥,董晶晶,等. 880 例不同产前诊断指征孕妇羊水穿刺胎儿染色体核型的对比分析[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(10): 33-37.

(收稿日期:2021-12-06 修回日期:2022-03-10)

(上接第 2041 页)

- kinase, CKMB, troponin I, iron, and cortisol[J]. Clin Biochem, 1999, 32(1): 77-80.
- [14] ADELI K, HIGGINS V, TRAJCEVSKI K, et al. The Canadian laboratory initiative on pediatric reference intervals: a CALIPER white paper[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2017, 54(6): 358-413.
 - [15] XIA L, CHEN M, LIU M, et al. Nationwide multicenter reference interval study for 28 common biochemical ana-

lytes in China[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(9): e2915.

- [16] GROSSI E, COLOMBO R, CAVUTO S, et al. The REALAB project: a new method for the formulation of reference intervals based on current data[J]. Clin Chem, 2005, 51(7): 1232-1240.

(收稿日期:2021-10-29 修回日期:2022-03-28)