

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.24.011

应用 LIS 大数据建立佛山地区儿童血清 睾酮和雌二醇参考区间*

彭健桥,赵 东,梁伟达,陈仲桓
广东省佛山市佛山复星禅诚医院检验科,广东佛山 528000

摘 要:**目的** 应用实验室信息系统(LIS)大数据建立佛山地区儿童血清睾酮和雌二醇间接参考区间。**方法** 收集 2017 年 1 月至 2022 年 3 月该院检验科 LIS 中 8 364 例患者的睾酮和雌二醇检测值,筛选后最终纳入 5 228 例患者的检测值进行后续研究。受检者年龄在 0~18 岁,按儿童的生长发育的七个阶段同时结合临床分为 5 个年龄组,婴儿时期(A 组,0~1 岁)、幼儿时期(B 组,>1~3 岁)、学龄前期(C 组,>3~6 岁)、学龄期(D 组,>6~12 岁)、青春期(E 组,>12~18 岁),结合 R 语言编程,线性拟合,建立间接参考区间。**结果** 睾酮与年龄、性别有关($P<0.05$),雌二醇与年龄、性别无关($P>0.05$)。利用 LIS 存储数据建立了 0~18 岁佛山地区儿童各年龄段男童、女童睾酮和雌二醇的参考区间。**结论** 应用 LIS 大数据建立睾酮和雌二醇的参考区间经济、简便、可行,可作为实验室建立参考区间的一种可行性选择,并可指导临床对儿童性早熟的诊断。

关键词:实验室信息系统; 雌二醇; 睾酮; 儿童; 参考区间
中图分类号:R-331 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2022)24-3356-05

The reference interval of serum testosterone and estradiol in children
in Foshan area was established by using LIS big data*
PENG Jianqiao,ZHAO Dong,LIANG Weida,CHEN Zhonghuan
Department of Clinical Laboratory,Foshan Fosun Chancheng Hospital,
Foshan,Guangdong 528000,China

Abstract: Objective To establish the indirect reference interval of serum testosterone and estradiol in children in Foshan area by applying the big data of laboratory information system (LIS). **Methods** From January 2017 to March 2022, the testosterone and estradiol detection data of 8 364 patients with LIS in the clinical laboratory of the hospital were collected. After screening, the data of 5 228 patients were finally included in the follow-up study. Subjects aged 0—18 years old were divided into five age group, infants (group A, 0—1 years old) and young children (group B, >1—3 years old), preschool (group C, >3—6 years old), school-age (group D, >6—12 years old), adolescent (group E>12—18 years old) according to children's growth and development of seven stages at the same time combined with clinical, the indirect reference interval was established by linear fitting combined with R language programming. **Results** Testosterone correlated with age and sex ($P<0.05$), estradiol was not correlated with age and sex ($P>0.05$). The reference intervals of testosterone and estradiol in male and female children aged 0—18 years in Foshan area were established based on LIS data. **Conclusion** It is economical, simple and feasible to establish the reference interval of testosterone and estradiol in LIS big data, which could be used as a feasible choice to establish the reference interval in laboratory, and can guide the clinical diagnosis of precocious puberty in children.

Key words: laboratory information system; estradiol; testosterone; children; reference interval

血清睾酮和雌二醇是儿童性发育过程中最重要的性激素,是儿童发育的重要指标之一。随着经济的发展,各种食品添加剂及含激素食品的滥用,儿童性早熟成为了世界各地普遍需要面对的问题^[1]。生活环境、年龄、性别等因素的差异也是各地儿童血清中性激素水平不同的原因。睾酮和雌二醇的测定作为诊断儿童性早熟的重要手段,则需要可靠且适用性强的参考区间,故确定性激素水平的参考值具有重要意义。而试剂盒使用说明书只提供健康成人睾酮和雌二醇的参考区间,因此,建立适合本地区的儿童睾酮和雌二醇参考区间是很有必要的,对于临床判断儿童生长发育情况和诊断儿童性早熟十分重要。由于建

* 基金项目:广东省佛山市“十四五”医学重点专科项目(佛卫函[2021]107 号);广东省佛山市医学类科技攻关项目(2020001004299)。
作者简介:彭健桥,男,副主任技师,主要从事临床免疫与微生物相关研究。

立参考值对健康个体的筛选相当严格,美国临床和实验室标准协会(CLSI)指出建立参考区间首选包含至少 120 例参考个体的非参数方法^[2],但该方法需要耗费大量的人力物力,不便于用来建立参考区间。实验室信息系统(LIS)存储有大量睾酮和雌二醇检测数据,国外研究报道了多种基于健康体检、门诊和住院患者数据建立参考区间的方法,如 EM 算法^[3]、分段拟合^[4]、线性回归^[5]等,但国内关于这方面的报道较少。由于来本院检测性激素的儿童一般是异常生长发育的,因此本研究拟通过收集 LIS 存储儿童血清睾酮和雌二醇水平临床检验数据,结合 R 语言编程,筛选、拟合数据,建立佛山地区 0~18 岁儿童血清睾酮和雌二醇水平间接参考区间,更好地指导临床对性早熟

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 LIS 存储的 2017 年 1 月至 2022 年 3 月,年龄 0~18 岁非正常生长发育的 8 364 例儿童的所有睾酮和雌二醇检测值。排除性别、年龄、首诊缺项者,排除健康诊断人群,排除与生长发育问题无关的诊断者,排除应用激素类药物人群。按儿童生长发育的 7 个阶段和结合临床共分为 5 个年龄组,婴儿时期(A 组,0~1 岁)、幼儿时期(B 组,>1~3 岁)、学龄前期(C 组,>3~6 岁)、学龄期(D 组,>6~12 岁)、青春期(E 组,>12~18 岁)。

1.2 方法 空腹状态下以红色头促凝管采集静脉血 2~3 mL,按照常规方法,以 3 000 r/min 离心(离心半径为 19 cm)10 min,分离血清 4 h 内检测。采用美国贝克曼库尔特公司的全自动化学发光分析仪 DXI800 及配套试剂、校准品进行检测。

1.3 数据筛选 收集 LIS 中 2017 年 1 月至 2022 年 3 月,年龄 0~18 岁非正常生长发育儿童所有睾酮和雌二醇检测值作为原始数据,经 3 次筛选后的最终数据用于统计分析。数据筛选原则:(1)同一患者的多个检测值,经 R 语言中使用唯一值枚举数据帧中的重复项进行条件统计,在同一年龄分组内保留初次测定值;(2)排除性别、年龄、首诊缺项者,排除健康诊断人群,排除与生长发育问题无关的诊断者,排除应用激素类药物人群;(3)排除项目分析测量线性范围之外的值,按 Dixon 离群值测试 D/R^[6],当某个观测值的 D/R≥1/3 时该值作为离群值被剔除。D 值是极大或极小值与相邻值之间的绝对差值,而 R 值是指所有观测值的全距。采用统计学方法计算检测值的 P_{25} (Q_1)、 P_{75} (Q_3),依据四分位数值计算四分位间距(IQR),通过绘制箱式图将 $>Q_3 + 3IQR$ 和 $<Q_1 - 3IQR$ 的数据视为离群值并予以剔除。

1.4 计算间接参考区间 采用 R 语言编制频数分布表。R 语言以频数分布表的累积频率为横坐标,频数分布表节点检测值为纵坐标,绘制累积频率图^[2]。R 编程对累积频率图任意 2 点间数据进行无限循环,直

至识别出最佳线性部分。循环条件为同时满足:(1)最小残差平方和;(2)最大累积分布百分比。满足上述条件的 a、b 这 2 点间数据采用 R 语言拟合线性模型获取回归方程 $Y=bX+a$,其中 Y 为检测值,X 为累积频率,应用外插法求得间接参考区间,5%~95% 参考区间为 $(5b+a) \sim (95b+a)$ 。

2 结果

2.1 筛选结果 对 8 364 例原始数据筛选后,睾酮、雌二醇分别最终纳入 5 228 例进行后续研究,占 62.5%(5 228/8 364)。

2.2 分组结果 不同年龄组、性别组的睾酮、雌二醇水平检测结果见表 1、2。睾酮与年龄、性别有关($P<0.05$);雌二醇与年龄、性别无关($P>0.05$)。睾酮在 0~1 岁儿童中水平较高,在>1~6 岁儿童中水平较低,在>6~12 岁儿童中水平逐渐升高,在>12~18 岁儿童中接近成人水平。雌二醇在>1~12 岁儿童中水平较平缓,没有太大波动,12 岁之后随年龄增加逐渐升高。

表 1 不同年龄组儿童睾酮水平检测结果				
组别	男		女	
	n	水平($\bar{x} \pm s$, nmol/L)	n	水平($\bar{x} \pm s$, nmol/L)
A 组	38	0.40±0.08	60	0.41±0.02
B 组	54	0.26±0.02	52	0.22±0.01
C 组	26	0.27±0.05	230	0.38±0.01
D 组	428	1.05±0.33	3 538	0.66±0.13
E 组	160	12.50±3.12	642	2.31±0.81

表 2 不同年龄组儿童雌二醇水平检测结果				
组别	男		女	
	n	水平($\bar{x} \pm s$, pmol/L)	n	水平($\bar{x} \pm s$, pmol/L)
A 组	38	20.62±8.75	60	28.32±9.81
B 组	54	9.52±3.67	52	9.50±3.52
C 组	26	8.46±3.56	230	10.12±3.15
D 组	428	15.35±5.36	3 538	28.22±6.78
E 组	160	20.58±5.42	642	83.56±9.36

2.3 累积频率分布图 A 组血清睾酮和雌二醇累积频率分布图见图 1~4,其余分组参照 A 组作图,线性回归方程见表 3、4。

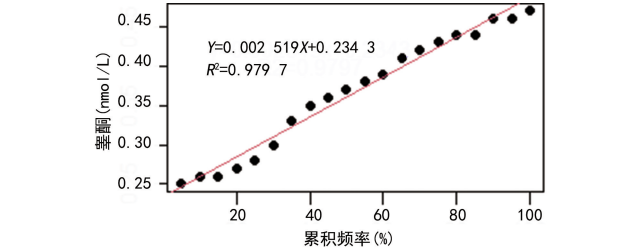


图 1 A 组男童睾酮累积频率分布图

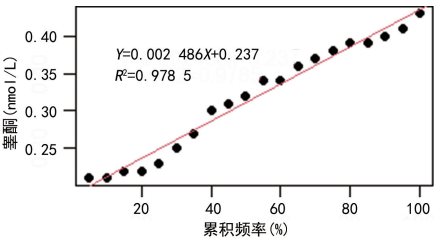


图 2 A 组女童睾酮累积频率分布图

的间接参考区间,见表 3、4。

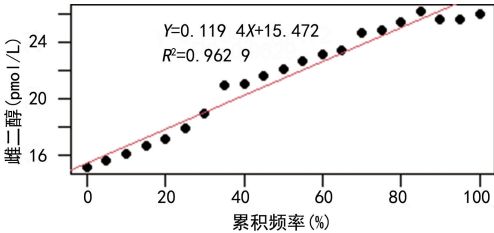


图 3 A 组男童雌二醇累积频率分布图

2.4 参考区间 利用筛选数据建立的睾酮、雌二醇

表 3 不同年龄组儿童睾酮线性回归方程、参考区间

组别	线性回归方程		参考区间 (nmol/L)	
	男	女	男	女
A 组	$Y=0.002\ 519X+0.234\ 3$ $R^2=0.979\ 7$	$Y=0.002\ 486X+0.237$ $R^2=0.978\ 5$	0.247~0.474	0.249~0.473
B 组	$Y=0.002\ 63X+0.136\ 8$ $R^2=0.970\ 9$	$Y=0.002\ 65X+0.080\ 5$ $R^2=0.972\ 2$	0.150~0.386	0.093 8~0.332
C 组	$Y=0.002\ 92X+0.126\ 0$ $R^2=0.975\ 3$	$Y=0.004\ 58X+0.121\ 6$ $R^2=0.961\ 2$	0.141~0.403	0.144~0.556
D 组	$Y=0.006\ 787X+0.727\ 3$ $R^2=0.986\ 7$	$Y=0.002\ 64X+0.526\ 8$ $R^2=0.986\ 3$	0.761~1.372	0.540~0.777
E 组	$Y=0.082\ 24X+5.562$ $R^2=0.991\ 2$	$Y=0.015\ 95X+1.722$ $R^2=0.939\ 6$	5.973~13.374	1.802~3.237 2

表 4 不同年龄组儿童雌二醇线性回归方程、参考区间

组别	线性回归方程		参考区间 (pmol/L)	
	男	女	男	女
A 组	$Y=0.179\ 7X+10.478$ $R^2=0.972\ 2$	$Y=0.197\ 5X+18.549$ $R^2=0.993\ 3$	11.377~27.548	19.536~37.311
B 组	$Y=0.077\ 9X+5.464$ $R^2=0.983\ 9$	$Y=0.086\ 6X+4.978$ $R^2=0.987\ 8$	5.854~12.865	5.411~13.205
C 组	$Y=0.089\ 1X+3.969\ 9$ $R^2=0.988\ 4$	$Y=0.099\ 6X+4.786$ $R^2=0.991$	4.416~12.438	5.284~14.248
D 组	$Y=0.102\ 2X+9.927$ $R^2=0.997$	$Y=0.134X+20.499$ $R^2=0.972\ 2$	5.297~14.495	21.169~33.229
E 组	$Y=0.119\ 4X+15.473$ $R^2=0.962\ 9$	$Y=0.185X+74.529$ $R^2=0.989\ 3$	16.070~26.816	75.455~92.125

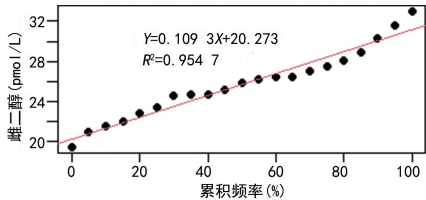


图 4 A 组女童雌二醇累积频率分布图

3 讨 论

睾酮是由睾丸间质细胞合成,肾上腺也有分泌,是活性最强的雄性激素。雌二醇主要是卵巢以睾酮为前体合成的 17β-雌二醇,是生物活性最强的雌激

素。睾酮、雌二醇作为判断儿童生长发育的实验室指标,对指导临床诊断儿童性早熟有非常重要的意义。但由于儿童的生长发育水平不可能完全一致,即使是同性别、同年龄、同种族、相同的生长环境也有不同,有研究表明遗传因素、饮食、家庭、体质量指数、环境内分泌干扰物、瘦素及药物(平喘类药物)的使用均能影响儿童性激素水平^[7-13]。有研究表明,建立睾酮和雌二醇参考值能更好地指导临床对性早熟的诊断^[14]。相关指南建议临床实验室要使用适合本地区 and 人群的临床检验项目参考区间,以此来满足临床诊疗的需求。本研究按照儿科学和临床的实际应用进行分组,

选择 0~18 岁儿童进行分析。从研究结果分析发现,睾酮与年龄、性别有关($P<0.05$);雌二醇与年龄、性别无关($P>0.05$)。睾酮和雌二醇在 0~1 岁儿童中水平较高,可能与胎儿来自胎盘的性激素及母乳中的性激素水平有关^[14]。本研究结果显示,睾酮在>1~6 岁儿童中水平较低。>6~12 岁儿童中水平逐渐升高,>12~18 岁儿童中水平接近成人水平。雌二醇在>1~12 岁儿童中水平较平缓,没有太大波动,12 岁之后随年龄逐渐升高,与研究报道一致^[15-17]。下丘脑(分泌促性腺激素释放激素)-垂体(分泌促性腺激素)-性腺(分泌性激素)轴调控和启动人类在从胚胎发育到青春期再到完全性成熟的这一成长过程。人体的性激素水平随下丘脑-垂体-性腺轴的调控而发生一系列的变化,促性腺激素、促性腺激素、性激素之间也存在相互作用和变化。下丘脑-垂体-性腺轴主要受两种方式的机制调控,两种调节机制在不同的年龄段发挥作用。一种是性激素依赖性负反馈调节机制,主要在 2~3 岁发挥作用,这一机制发挥作用的方式是依赖一定的性激素水平来抑制促性腺激素释放激素及促性腺激素的分泌;另一种是中枢神经系统的抑制机制,主要在 3~10 岁发挥作用。如果某个环节出现失控,睾酮、雌二醇将会出现异常,从而引发各种儿童生长发育问题。有研究发现女童发育异常的例数明显高于男童,特别是学龄期,其原因可能是雌二醇的合成呈周期性变化,雄激素的分泌不像雌激素,无明显的周期性,而雌激素主要存在于女性,雄激素主要存在于男性。

参考相关指南建立参考区间是实验室建立健康人群参考区间的首选方法,但该方法要求严格选择参考个体并保证足够数量(≥ 120)^[18]。国外利用 LIS 存储的项目检测值建立参考区间的研究较多。KATAYEV 等^[5]利用统计学的精确计算替代 Hoffmann 方法中观察判断线性部分的模糊理论,建立了血红蛋白、肌酐等 5 个项目的参考区间,证明了该方法的精确性及可重复性,引起了学界的广泛关注。国内有研究者采用化学发光法测定睾酮和雌二醇水平分别建立了深圳^[19]、郑州^[20]等地区儿童血清中雌二醇、睾酮的参考区间,但这些研究都是不涉及 LIS 大数据。因此,本研究基于 LIS 大数据建立佛山地区儿童血清睾酮和雌二醇参考区间。本研究采用 R 语言编程,拟合线性模型获取回归方程 $Y=bX+a$,其中 Y 为检测值, X 为累积频率,应用外插法求得间接参考区间,5%~95%参考区间为 $[(5b+a)~(95b+a)]$ 。根据年龄、性别分组建立佛山地区儿童血清睾酮和雌二醇参考区间(共 16 组)。本研究建立的参考区间与国内部分地区已建立的参考区间对比^[19-20],虽然所使用的仪器和实验方法不尽相同,但儿童雌二醇和睾酮总体变化趋势是相似的。

综上所述,传统的放射免疫法因为不能动态、准

确地反映体内性激素水平而被淘汰,取而代之的是精密度和灵敏度较高的化学发光法,参考区间自然也需要更新换代。基于 LIS 大数据建立佛山地区儿童血清睾酮和雌二醇参考区间方法可行,能够及时掌握本地区儿童的性激素水平变化,对于性激素异常的早期诊断,可提供准确的理论依据。

参考文献

- [1] 牟笑. 儿童性早熟诊断中性激素检测的应用价值[J]. 中外医学研究, 2021, 19(27): 70-72.
- [2] Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline—third edition; C28-A3[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2008.
- [3] CONCORDET D, GEFFRE A, BRAUN J P, et al. A new approach for the determination of reference intervals from hospital-based data[J]. Clin Chim Acta, 2009, 405(1/2): 43-48.
- [4] SHAW J L, COHEN A, KONFORTE D A, et al. Validity of establishing pediatric reference intervals based on hospital patient data; a comparison of the modified Hoffmann approach to CALIPER reference intervals obtained in healthy children[J]. Clin Biochem, 2014, 47(3): 166-172.
- [5] KATAYEV A, BALCIZA C, SECCOMBE D W. Establishing reference intervals for clinical laboratory test results is there a better way[J]. Am J Clin Pathol, 2010, 133(2): 180-186.
- [6] 苏汉文, 李栋, 顾剑, 等. 应用 CLSI C28-A3 文件建立妊娠期甲状腺功能相关指标的参考区间[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(20): 2888-2889.
- [7] 程锋. 女性儿童中枢性性早熟情况调查与分析[D]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2018.
- [8] 顾秋云, 谢璐遥, 沈秀华. 饮食与儿童性早熟的研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2020, 28(6): 642-644.
- [9] BRADLEY S H, LAWRENCE N, STEELE C, et al. Precocious puberty[J]. BMJ, 2020, 368: l6597.
- [10] 白云. 肥胖儿童性早熟的相关危险因素分析研究[J]. 中国继续医学教育, 2021, 13(31): 148-151.
- [11] 曾碧荷, 陆邦昊, 颜超, 等. 环境内分泌干扰物对儿童性早熟发病相关性的 meta 分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(2): 194-197.
- [12] 卫海燕, 王会贞, 刘晓景. 性早熟女童性激素、瘦素水平及其影响因素[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(12): 1133-1135.
- [13] 周维佳, 唐玲玲, 王炳坤. 哮喘儿童的性激素水平分析[J]. 中国乡村医药, 2005, 12(4): 24-25.
- [14] 李玉清, 张美和. 健康儿童血清性激素水平测定的意义[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(1): 53-54.
- [15] 李江源, 李小鹰, 李明, 等. 健康成年男子性激素水平调查[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2004, 6(4): 232-234.
- [16] ZIMMERMAN A C, BUHR K A, LEAR S A, et al. Age-dependent reference intervals for measured bioavailable testosterone on the siemens advia centaur: ethnicity-specific values not necessary for South Asians[J]. Clin Biochem, 2009, 42(9): 922-925.

其对动脉粥样硬化的抑制作用降低,进而发生支架内再狭窄。此外,本研究结果发现,高 D-二聚体水平是影响冠心病患者 PCI 术后支架内再狭窄的独立危险因素,D-二聚体为评价纤维蛋白溶解的临床指标,其水平升高与动脉血栓形成有关^[17]。由以上研究结果推测 Angptl4 可能介导凝血功能参与 PCI 治疗的冠心病患者发生支架内再狭窄过程。

通过 ROC 曲线分析发现,Angptl4 预测 PCI 治疗的冠心病患者发生支架内再狭窄的灵敏度和特异度均较高。结果提示,Angptl4 可作为冠心病患者预后的评价指标。黄烈等^[18]研究发现,冠心病患者血清中 Angptl4 水平降低,其与冠状动脉狭窄程度相关,可能参与冠状动脉病变进程。

综上所述,Angptl4 在 PCI 治疗后发生支架内再狭窄的冠心病患者血清中水平降低,其低水平与冠心病患者发生支架内再狭窄有关,可作为冠心病患者预后的评价指标。

参考文献

- [1] 周云英,洪浪,邵亮,等.沙库巴曲缬沙坦钠联合自主呼吸锻炼对老年冠心病 PCI 术患者心功能及血管内皮功能的影响[J].中国老年学杂志,2021,41(11):1129-1130.
- [2] 程旭峰,张汝锋,韩彦文,等.老年冠心病患者接受 PCI 术中或术后并发症及危险因素分析[J].重庆医学,2021,50(增 1):261-264.
- [3] 王尚,刘源,郑璐,等.总胆红素,纤维蛋白原/白蛋白比值及二者联合检测预测 PCI 术后支架内再狭窄的价值[J].临床心血管病杂志,2021,37(8):631-632.
- [4] 周迎生,苏申慧,汤雅迪,等.经皮冠状动脉介入治疗术后发生支架内再狭窄的冠心病患者心血管危险因素分析[J].中华老年医学杂志,2020,39(4):691-692.
- [5] ZHAO X, HUANG H, DING X, et al. Angiopoietin-like protein 4 regulates breast muscle lipid metabolism in broilers[J]. Poult Sci, 2021, 100(7): 101159.
- [6] 黄志明,王研.血清血管生成素样蛋白水平与冠心病患者 Gensini 积分的相关性分析[J].心肺血管病杂志,2019,38(8):568-569.
- [7] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,等.稳

- 定性冠心病诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2018,46(9):680-694.
- [8] 付克香,王宽,张明惠,等.冠心病经皮冠状动脉介入治疗患者感知控制力对心脏不良事件发生的影响[J].广东医学,2021,42(3):647-649.
- [9] 崔明月.血清 TLR4,肌腱蛋白-C 水平与冠心病介入术后再狭窄的关系研究[J].中国疗养医学,2021,30(7):314-316.
- [10] 邹璐,唐敏,戴琰. TGF- β 1 基因多态性与老年冠心病患者 PCI 术后支架内再狭窄的关系[J].山东医药,2020,60(25):529-531.
- [11] ALEJANDRO E U, BERNLOHR D A. Window of opportunity: targeting ANGPTL4 improves triglyceride levels in maternal obesity during pregnancy[J]. Diabetes, 2020, 69(6): 1087-1089.
- [12] 吴明景,陈晓林,舒磊,等.慢性阻塞性肺疾病患者血清 SDC-1, ANGPTL4, PGRN 与肺功能及炎性反应的相关性分析[J].疑难病杂志,2021,20(1):851-856.
- [13] 郭芳,郑冲,汤莹莹,等.急性脑梗死患者血管生成素样蛋白 4 表达及与颈动脉粥样硬化之间关系[J].中风与神经疾病杂志,2020,37(6):419-422.
- [14] YANG J, LI X, XU D. Research progress on the involvement of ANGPTL4 and loss-of-function variants in lipid metabolism and coronary heart disease: is the "prime time" of ANGPTL4-targeted therapy for coronary heart disease approaching[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2021, 35(3): 467-477.
- [15] 黎鹏飞,刘宗涛,刘涛,等.冠心病患者血清血管生成素样蛋白 4 水平检测分析[J].微循环学杂志,2020,30(2):174-175.
- [16] 李忠强,林继红,依仁科.冠心病患者血清 Angptl2, Angptl4 水平与冠状动脉狭窄程度的关系[J].中国医药导报,2020,17(2):751-756.
- [17] 贾梦奇,邢帅帅,赵根尚,等.血清 CTRP3, CXCR4 水平与冠心病行 PCI 后患者支架内再狭窄的关系[J].中国循证心血管医学杂志,2021,13(8):497-499.
- [18] 黄烈,邓诗武,涂富莲,等.老年冠心病患者血清 S100A12, sRAGE, Angptl4 水平与冠状动脉狭窄程度的相关性分析[J].标记免疫分析与临床,2021,28(1):98-104.

(收稿日期:2022-02-06 修回日期:2022-08-20)

(上接第 3359 页)

- [17] 段敏,赵海建,王薇,等.临床检验项目参考区间验证的建议[J].临床检验杂志,2018,36(3):204-208.
- [18] 麦爱芬.血清性激素水平的测定对儿童性激素分泌异常的早期诊断[J].医学检验与临床,2015,26(1):48-49.
- [19] 孙丽芳,李董宝,黄宝兴,等.基于化学发光法建立深圳地

- 区健康儿童性激素的参考区间[J].中国当代儿科杂志,2017,19(12):1257-1262.
- [20] 郭鹏波,周明锦.郑州地区健康儿童性激素水平测定及参考值范围的建立[J].中国校医,2018,32(1):57-58.

(收稿日期:2022-05-12 修回日期:2022-08-11)