

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.02.002

长春市不同年龄段健康成人血清心肌酶谱水平观察^{*}何 冰,王艺婷,李雪文,许建成[△]

吉林大学第一医院检验科,吉林长春 130021

摘要:目的 参照实验室信息管理系统中健康成人数据,观察长春市不同年龄段健康成人血清心肌酶谱水平,建立长春市成人肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)和 α -羟丁酸脱氢酶(α -HBDH)的参考区间。方法 选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月该院实验室信息管理系统中健康成人数据。采用 K-S 检验判断数据的正态性,对数转换呈偏态分布的数据,箱图法剔除离群值,LMS 法拟合连续百分位数曲线,Z 检验比较性别及年龄的差异;采用非参数法计算参考区间的上、下限,Bootstrap 计算 90%CI。对已建立的参考区间进行适用性验证。结果 共纳入 6 831 例 20~79 岁健康人群数据。除 CK 外,CK-MB、LDH、 α -HBDH 数据均服从正态分布,箱图法剔除数据 277 例。男性和女性 CK、CK-MB 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。各年龄组男性 LDH、 α -HBDH 水平及女性 CK、CK-MB、LDH、 α -HBDH 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。非参数法得出的参考区间为 CK 男性 53.0~273.0 U/L(20~79 岁),女性 41.0~162.7 U/L(20~49 岁)、女性 42.0~187.8 U/L(50~79 岁);CK-MB 男性 8.5~24.1 U/L(20~79 岁),女性 7.3~22.5 U/L(20~69 岁)、女性 7.5~24.9 U/L(70~79 岁);LDH 男、女性 133.0~244.0 U/L(20~59 岁)、144.0~264.0 U/L(60~79 岁); α -HBDH 男、女性 74.0~167.0 U/L(20~49 岁)、79.0~183.0 U/L(50~79 岁)。LDH 参考区间与少数研究参考区间的相对偏差均高于参考变化值。心肌酶谱各项目均通过适用性验证。结论 长春市健康成人 CK、CK-MB 有性别差异,男性 LDH、 α -HBDH 及女性 CK、CK-MB、LDH、 α -HBDH 有年龄差异,健康女性 CK,以及男、女性 CK-MB、LDH、 α -HBDH 水平均随年龄增长呈逐渐上升趋势。

关键词:间接法; 肌酸激酶; 肌酸激酶同工酶; 乳酸脱氢酶; α -羟丁酸脱氢酶

中图法分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)02-0151-05

Observation of serum myocardial enzymes levels in healthy adults of different ages in Changchun^{*}HE Bing, WANG Yiting, LI Xuewen, XU Jiancheng[△]Department of Clinical Laboratory, the First Hospital of Jilin University,
Changchun, Jilin 130021, China

Abstract: Objective To establish the reference intervals of creatine kinase (CK), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), lactate dehydrogenase (LDH) and α -hydroxybutyrate dehydrogenase (α -HBDH) in Changchun adults by observing the levels of myocardial enzymes in healthy adults of different age groups based on the data of laboratory information management system. **Methods** The data of healthy adults in the laboratory information management system of the hospital from January 2019 to December 2020 were selected. K-S test was used to determine the normality of the data, log transformation was used to data with skewed distribution, box plot method was used to remove outliers, LMS method was used to fit continuous percentile curve, and Z test was used to compare the differences in gender and age. The upper and lower limits of the reference intervals were calculated by nonparametric method, and the 90% confidence intervals were calculated by Bootstrap method. The applicability of the established reference intervals was verified. **Results** A total of 6 831 healthy people aged 20–79 years were included. Except CK, CK-MB, LDH, α -HBDH data followed normal distribution, and 277 cases of data were excluded by box plot method. There were significant differences in CK and CK-MB levels between males and females ($P < 0.05$) in all age groups. There were significant differences in the levels of LDH and α -HBDH in males and CK, CK-MB/LDH and α -HBDH in females ($P < 0.05$). The reference intervals of CK obtained by nonparametric method were 53.0–273.0 U/L (20–79 years old) for men, 41.0–162.7 U/L (20–49 years old) for women, and 42.0–187.8 U/L (50–79 years old) for women. CK-MB reference intervals were 8.5–24.1 U/L (20–79 years old) for men, 7.3–22.5 U/L (20–69 years old) for women, and 7.5–24.9 U/L (70–79 years old) for women. The reference intervals of LDH in men and women were 133.0–244.0 U/L (20–59 years old) and 144.0–264.0 U/L (60–79 years old). The ref-

^{*} 基金项目:吉林省科技发展计划项目(20230401095YY)。作者简介:何冰,女,主管技师,主要从事临床生化检验方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: xjc@jlu.edu.cn。

erence interval of α -HBDH was 74.0—167.0 U/L (20—49 years old) in men and 79.0—183.0 U/L (50—79 years old) in women. The relative deviation between the LDH reference interval and the reference interval of a few studies was higher than the reference change value. All items of myocardial enzymes were verified by applicability. **Conclusion** There are gender difference in CK and CK-MB of healthy adults in Changchun, and there are age differences in CK, CK-MB, LDH and α -HBDH of male and female. The levels of CK in healthy women, CK-MB, LDH, α -HBDH in male and female are gradually increased with age.

Key words: indirect method; creatine kinase; creatine kinase isoenzyme; lactic dehydrogenase; α -hydroxybutyrate dehydrogenase

精准、可信的实验室检查结果及参考区间是健康评价、疾病诊断、治疗及预后判断的重要依据。无效或有缺陷的参考区间带来的严重后果无法估计。因此,建立或选择适宜的参考区间是临床实验室做好医疗服务和质量保证的重要任务之一。根据文献[1]提出直接法建立参考区间,即通过筛选参考个体、形成参考样本组、获得参考值、得到参考区间为首选方法,而此方法工作量大、成本高^[2],一般实验室难以实现。因此,大多数临床实验室选择使用厂商提供的参考区间,但该参考区间主要适用于欧洲人群,并未考虑研究对象和检测体系及仪器的差异。找到科学、简便、便于实施的参考区间建立模式迫在眉睫。间接法是利用实验室信息管理系统中已有的数据,采用统计学方法计算参考区间,此方法既避免了繁杂的步骤,又可得到近似于直接法的结果,在成本消耗方面有优势。本研究利用医院大数据,观察长春市不同年龄健康成人心肌酶谱水平,建立适用于长春市成人心肌酶谱的参考区间,以期临床心肌酶谱异常相关疾病的治疗提供有价值的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月本院实验室信息管理系统中体检中心健康成人数据,排除信息不全,标本黄疸、溶血及脂血等不合格数据,通过比对姓名、性别、年龄、就诊号及日期等信息,确认为同来源的数据选择首次实验室检测结果。共纳入 6 831 例 20~79 岁健康成人数据,男 3 417 例,女 3 414 例。所有研究对象免除签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(2019-249)。

1.2 仪器与试剂 日立 7600-210 全自动生化分析仪、试剂及标准品均购自上海科华生物工程股份有限公司,室内质控品购自美国伯乐公司。厂家每年均校准仪器。每天早上 8:00 前测定高、中、低值质控品。

1.3 方法

1.3.1 标本采集及处理 所有研究对象空腹 8 h,次日上午采集肘前静脉血 4 mL,置于真空采血管中,常温送至检验科进行各项指标检测。剔除溶血、黄疸及脂血的不合格标本。

1.3.2 实验室指标检测 肌酸激酶(CK)检测采用磷酸肌酸底物法;肌酸激酶同工酶(CK-MB)检测采用免疫抑制法;乳酸脱氢酶(LDH)检测采用乳酸底物法; α -羟丁酸脱氢酶(α -HBDH)检测采用 α -酮丁酸底物法。

1.3.3 参考区间验证 选取 2021 年 1—3 月本院实验室信息管理系统中健康成人的心肌酶谱检测结果,采用与建立参考区间时相同的纳入和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,个体大于 20 例且落在参考区间内的数据 $\geq 90\%$ 则通过验证。

1.3.4 参考区间比较 计算我国行业标准及其他研究与本研究各项指标参考区间的相对偏差,将相对偏差与参考变化值(RCV)比较, $RCV = \sqrt{2} \times Z \times \sqrt{CV_a^2 + CV_i^2}$ (Z :差异的可能性概率,95%可能性概率取值 1.96; CV_a :分析变异系数; CV_i :通过 Westgard 网站获得的个体内生物学变异系数)。相对偏差 $> RCV$ 则认为差异有统计学意义。

1.4 统计学处理 采用 Excel2016、SPSS23.0、LMS chartmaker Light 2.54 软件进行数据分析处理。采用 K-S 检验判断数据的正态性,对数转换呈偏态分布的数据,转换后的数据采用 P-P 图检验,采用箱图法剔除离群值,若任意指标需剔除则去除此人所有信息。LMS 法拟合连续百分位数曲线。 Z 检验比较性别及年龄差异。非参数法计算数据以 $P_{2.5}$ 和 $P_{97.5}$ 表示,Bootstrap 计算 90%CI。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 数据分布与异常值筛选 本研究选取的 CK-MB、LDH、 α -HBDH 数据均服从正态分布,仅 CK 数据呈偏态分布,经对数转换后数据近似正态分布。箱图法剔除数据 277 例,其中男 139 例,女 138 例。正态转换及异常值剔除相关数据见表 1。

2.2 不同性别、年龄 CK、CK-MB、LDH、 α -HBDH 水平比较 男性和女性 CK、CK-MB 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。以 10 岁为 1 个年龄组,共分为 6 个年龄亚组,各年龄亚组样本量均在 120 例以上,各年龄组男性 LDH、 α -HBDH 水平及女性 CK、CK-MB、LDH、 α -HBDH 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。男性 CK 水平连续百分位数曲线随年龄增长呈下降趋势,女性 CK、男性和女性 CK-MB、LDH、 α -HBDH 水平连续百分位数曲线自 30 岁后均明显上升。见图 1。

2.3 参考区间的建立及验证 非参数法计算的 CK、CK-MB、LDH、 α -HBDH 参考区间及适用性验证,用于验证的标本共 1 586 例,其中男 933 例,女 653 例,各组标本量均大于 20 例,且各项指标验证通过率

均>90%,验证通过。见表 2。本研究与其他研究结果比较见表 3。

表 1 CK、CK-MB、LDH、α-HBDH 对数转换及剔除前后数据分布

指标	数据类型	<i>n</i>	$\bar{x}$	<i>s</i>	全距	<i>M</i>	<i>P</i> ₂₅	<i>P</i> ₇₅
CK	原始数据	6 831	108.4	56.9	423.0	94.0	71.0	128.0
	转换后	6 831	4.6	0.5	2.9	4.5	4.3	4.9
	剔除后	6 554	105.3	49.2	319.0	93.0	71.0	126.0
CK-MB	原始数据	6 831	14.6	4.4	37.0	14.0	11.7	16.9
	剔除后	6 554	14.4	3.9	26.0	13.9	11.6	16.7
LDH	原始数据	6 831	185.0	30.4	233.0	182.0	164.0	203.0
	剔除后	6 554	184.2	28.7	185.0	181.0	164.0	202.0
α-HBDH	原始数据	6 831	122.2	26.5	211.0	121.0	104.0	138.0
	剔除后	6 554	121.7	25.4	160.0	121.0	104.0	138.0

注:剔除部分为离群值。

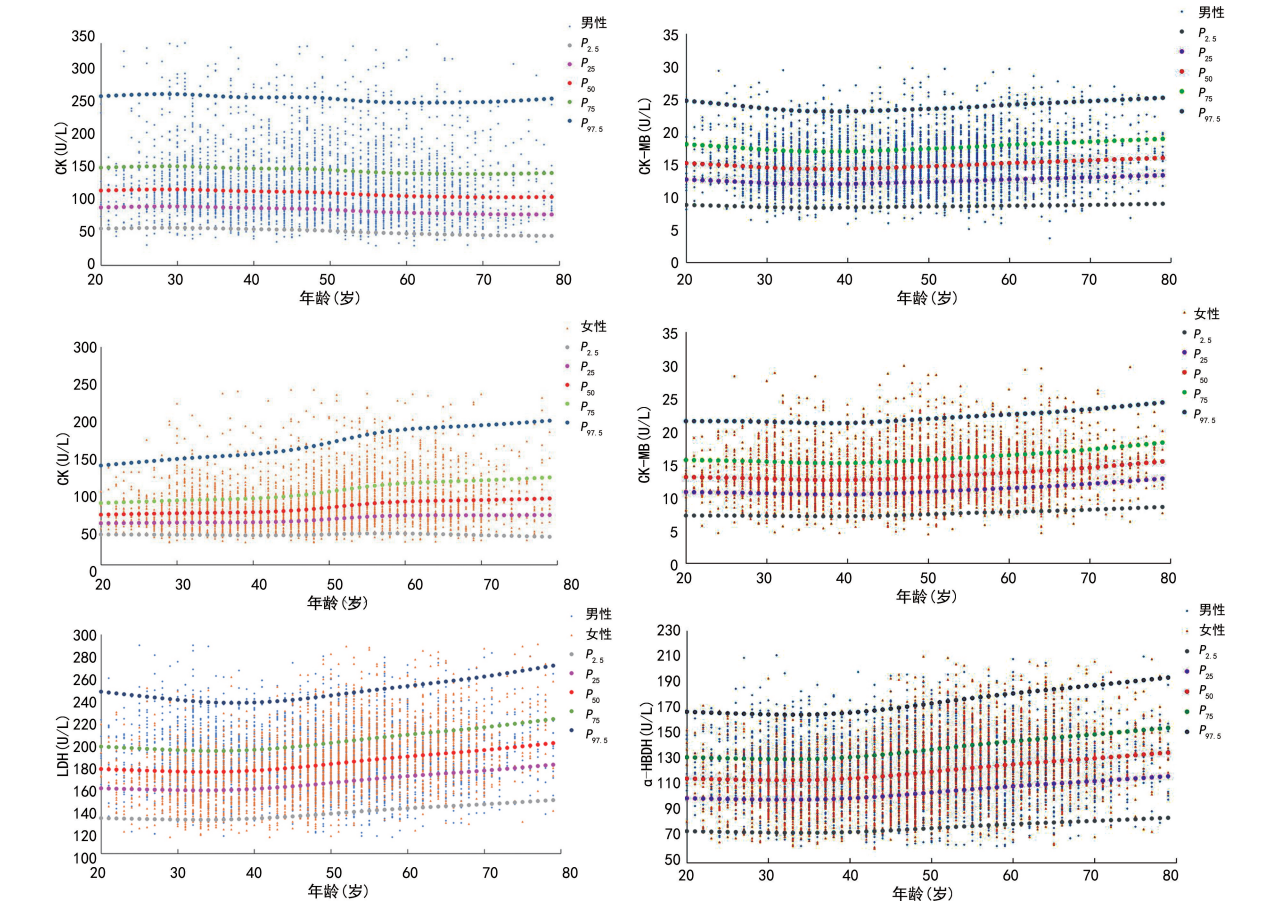


图 1 CK、CK-MB、LDH、α-HBDH 水平连续百分位数曲线

表 2 CK、CK-MB、LDH、α-HBDH 参考区间及适用性验证

指标	性别	年龄 (岁)	标本量	<i>P</i> _{2.5}	<i>P</i> _{2.5} 的 90%CI		<i>P</i> _{97.5}	<i>P</i> _{97.5} 的 90%CI		验证标本量 (<i>n</i>)	验证通过率 (%)
					下限	上限		下限	上限		
CK (U/L)	男	20~79	3 278	53.0	52.0	55.0	273.0	264.0	281.0	933	91.21
	女	20~49	1 733	41.0	40.0	42.0	162.7	154.3	171.7	379	91.82
		50~79	1 543	42.0	41.0	44.0	187.8	178.0	198.0	274	94.16
CK-MB (U/L)	男	20~79	3 278	8.5	8.4	8.7	24.1	23.4	24.7	933	94.50
	女	20~69	3 139	7.3	7.2	7.5	22.5	21.7	23.2	594	94.65
		70~79	137	7.5	6.7	9.5	24.9	22.8	28.1	59	93.22
LDH (U/L)	男+女	20~59	5 294	133.0	132.0	134.0	244.0	241.0	246.0	1 089	94.67
		60~79	1 260	144.0	141.5	147.0	264.0	257.0	270.0	497	92.35
α-HBDH (U/L)	男+女	20~49	3 503	74.0	72.6	75.0	167.0	164.0	169.0	836	97.13
		50~79	3 051	79.0	77.3	80.0	183.0	180.0	186.0	750	96.27

表 3 本研究与其他研究结果比较

指标	本研究(间接法)			我国行业标准(直接法)			
	年龄(岁)	男	女	年龄(岁)	男	女	相对偏差(%)
CK(U/L)	20~79	53.0~273.0	—	20~79	50.0~310.0	40.0~200.0	(5.66,13.55)
	20~49	—	41.0~162.7	—	—	—	(2.44,22.70)
	50~79	—	42.0~187.8	—	—	—	(4.76,6.38)
CK-MB(U/L)	20~79	8.5~24.1	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—
	20~69	—	7.3~22.5	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—
LDH(U/L)	70~79	—	7.5~24.9	—	—	—	—
	20~59	133.0~244.0(男+女)		20~79	120.0~250.0(男+女)		(9.77,2.46)
	60~79	144.0~264.0(男+女)		—	—	—	(16.67,5.30)
α-HBDH(U/L)	20~49	74.0~167.0(男+女)		—	—	—	—
	50~79	79.0~183.0(男+女)		—	—	—	—

指标	我国江苏 ^[4] (直接法)				土耳其 ^[5] (间接法)			
	年龄(岁)	男	女	相对偏差(%)	年龄(岁)	男	女	相对偏差(%)
CK(U/L)	18~79	54.0~189.0	40.0~171.0	(5.66,30.77)	18~45	21.0~275.0	17.0~254.0	(60.38,0.73)
	—	—	—	(2.44,4.91)	—	—	—	(58.54,55.83)
	—	—	—	(4.76,9.04)	—	—	—	(59.52,35.11)
CK-MB(U/L)	18~60	5.0~24.0	3.0~22.0	(44.44,0.00)	18~45	3.0~17.0	2.0~17.0	(66.67,29.17)
	>60~79	10.0~24.0(男+女)		(11.11,0.00)	—	—	—	—
	—	—	—	(57.14,4.35)	—	—	—	(77.78,26.09)
	—	—	—	(42.86,4.35)	—	—	—	—
	—	—	—	(25.00,4.00)	—	—	—	—
LDH(U/L)	18~59	294.0~581.0(男+女)		(121.05,138.11)	18~45	143.0~268.0(男+女)		(7.52,9.84)
	60~79	345.0~638.0(男+女)		(139.58,141.67)	—	—	—	(0.69,1.52)
α-HBDH(U/L)	—	—	—	—	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—	—	—

指标	肯尼亚 ^[6] (直接法)				RCV(%)
	年龄(岁)	男	女	相对偏差(%)	
CK(U/L)	18~65	72.0~460.0	53.0~260.0	(35.85,68.50)	70.66
	—	—	—	(29.27,59.51)	70.66
	—	—	—	(26.19,38.30)	70.66
CK-MB(U/L)	—	—	—	—	57.02
	—	—	—	—	57.02
	—	—	—	—	57.02
	—	—	—	—	57.02
	—	—	—	—	57.02
LDH(U/L)	18~65	138.0~257.0(男+女)		(3.76,5.33)	26.65
	—	—	—	(4.17,2.65)	26.65
α-HBDH(U/L)	—	—	—	—	20.45
	—	—	—	—	20.45

注：—表示无数据。

3 讨 论

CK 为临床应用最早的检测项目,对急性心肌梗死的诊断和治疗均具有重要作用。CK-MB 主要分布

于心肌细胞内,属特异性心肌酶谱指标,是心肌损伤时最先升高且升高幅度最大的心肌酶谱^[3-5]。LDH 是人体内部重要的代谢酶,主要集中于机体肾脏、肝

脏、心肌等组织器官中,对心、肝等方面疾病的诊断价值明显^[6]。临床实验室可为患者疾病的诊断、治疗、预后及筛查提供基础信息,参考区间在其中扮演了重要角色,若检测结果中缺乏参考区间则失去其临床意义。因此,无论对临床医生、检验人员或患者,准确分析参考区间均至关重要。

随着实验室信息管理系统不断完善与扩大,获取大量的实验室信息管理系统数据变得简捷,为间接法建立参考区间打下了基础。对于某些特殊检测指标而言,可利用间接法验证试剂厂商推荐的参考区间对该地区及人群的适用性。利用大数据建立参考区间已被证明是一种可信且推荐实施的方法,目前许多学者已进行了类似研究^[7-10]。本研究采用箱图法剔除联合非参数法获取参考区间,间接法建立心肌酶谱参考区间,该方法建立参考区间的核心步骤包括数据获取与筛选、正态性检验及转换、离群值剔除、非参数法获取参考区间、比较参考区间^[11]。

建立间接法生物参考区间是一种回顾性研究,最大弊端是无法保证纳入的数据是否健康。适宜的异常值筛选规则和相应的数学统计方法能筛选出大多数离群值予以剔除,由此得到的参考区间具有较高的可靠性。进行离群值剔除前保持数据呈正态分布十分重要,本研究使用对数转换法将部分呈偏态分布的数据转换,此方法简便、可靠,可纠正不同程度的偏态数据。本研究采用 2.5 与 97.5 百分位数作为参考区间上、下限,并计算自建参考区间与我国行业标准^[12]及其他研究参考区间的相对偏差。通过相对偏差与 RCV 比较,自建参考区间与我国行业标准^[10]及肯尼亚^[13]直接法参考区间无差异(相对偏差<RCV),进一步证实了间接法建立参考区间的可行性。本研究建立的 LDH 参考区间与我国江苏^[14]的研究有差异,CK-MB 女性 20~69 岁参考区间下限与我国江苏^[14]的研究有差异,CK-MB 参考区间下限与土耳其^[15]的研究有差异(相对偏差>RCV)。存在差异的原因可能是:(1)LDH 检测结果较低,因此其变异系数相对较大,且检测结果越低,变异系数越大;(2)采集的数据存在局限性,不能代表整个人群,研究中始终存在人群、地域、年龄及检测仪器等生物学差异;(3)标本量不足。虽然本研究利用间接法建立的参考区间与直接法略有差异,但差异较小,这可能是由于数据剔除过度、数据固有偏斜、地区人群差异等所致。可通过扩大样本量,并选取与直接法参考人群相似的人群数据等方法缩小差异。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。

综上所述,长春市健康成人 CK、CK-MB 有性别差异,男性 LDH、 α -HBDH 及女性 CK、CK-MB、LDH、 α -HBDH 有年龄差异,本研究建立的 CK、LDH 参考区间与我国行业标准较为一致,适合于本地区人群,可为心肌酶谱类的相关研究提供参考依据。间接法建立的参考区间简便易行,省时省力,准确可靠,值

得各地区实验室推广应用。

参考文献

- [1] Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline EP28-A3c [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2008.
- [2] GEFRE A, FRIEDRICH K, HARR K, et al. Reference values: a review[J]. Vet Clin Pathol, 2009, 38(3): 288-298.
- [3] 柴丽.血清心肌肌钙蛋白、肌红蛋白、肌酸激酶同工酶水平联合检测在急性心肌梗死诊断中的应用效果[J]. 河南医学研究, 2020, 29(13): 2448-2449.
- [4] 卞漫漫, 宋春仙, 刘璐, 等.老年急性冠脉综合征病患血清 Hcy、心肌酶谱与冠脉病变程度及短期预后的关系探讨[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(12): 54-56.
- [5] 王建爱, 于蕾, 罗育红, 等.冠心病合并肺部感染患者血清 IL-6、PCT 水平变化及与心肌酶学、肺炎严重程度相关性研究[J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(11): 1554-1557.
- [6] 李少兰.急性早幼粒细胞白血病实验室检查分析对临床诊断及治疗预后的意义[J]. 中国医药科学, 2016, 6(5): 172-175.
- [7] 王艺婷, 李雪文, 邢东洋, 等.间接法建立长春地区成人肝功能四项生化指标参考区间[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(9): 2161-2166.
- [8] 李雪文, 王艺婷, 何冰, 等.基于健康体检人群检验大数据建立血清尿素、肌酐参考区间[J]. 临床检验杂志, 2021, 39(10): 795-797.
- [9] 王艺婷, 朱学彤, 邢东洋, 等.基于实验室信息系统建立长春地区血清胆红素参考区间[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(20): 2942-2949.
- [10] 朱学彤, 王凯瑾, 周琪, 等.基于实验室信息系统建立甲状腺激素参考区间[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(2): 129-133.
- [11] CONCORDET D, GEFRE 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.
- [12] 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.
- [13] OMUSE G, ICHIHARA K, MAINA D, et al. Determination of reference intervals for common chemistry and immunoassay tests for Kenyan adults based on an internationally harmonized protocol and up-to-date statistical methods[J]. PLoS One, 2020, 15(7): e0235234.
- [14] 夏瑜.常州地区健康成人心肌酶谱干化学法参考区间调查[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(13): 1816-1822.
- [15] ILCOL Y O, ASLAN D. Use of total patient data for indirect estimation of reference intervals for 40 clinical chemical analytes in turkey [J]. Clin Chem Lab Med, 2006, 44(7): 867-876.