

# 辽宁地区成年体检人群 ALT 和 AST 季节性变异的研究<sup>\*</sup>

穆润清, 田 文 (中国医科大学附属第一医院检验科, 沈阳 110001)

**摘要:**目的 基于辽宁地区大样本体检人群数据,分析转氨酶的季节性变异,评估季节性变异对人群筛查的影响。方法 研究对象来自2009~2011年中国医科大学附属第一医院的20~79岁体检人群。进行性别分组并对数据进行筛选,将三年的相同月份数据叠加后,分析血清天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)月均值的周期性变化规律,统计分析ALT、AST月均值间的差异,评估季节性水平变化对结果判断的影响。结果 共提取167 496份测试结果,ALT男性和女性的月均值变异系数分别为4.7%和3.9%,月均值最大变化幅度分别为14.4%和11.2%;AST男性和女性月均值的变异系数分别为2.5%和2.6%,月均值最大变化幅度分别为7.6%和9.0%。无论男性还是女性,转氨酶水平较高和水平较低的连续三个月的均值间差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。两个三月组的转氨酶水平变化导致人群超过参考区间上限的比例出现差异:ALT变化1.8%(男性),1.3%(女性);AST变化0.3%(男性),0.5%(女性)。结论 ALT和AST有明显的季节性变异,基于转氨酶参考区间进行正常人群筛查时应注意将季节性因素考虑其中。

**关键词:**丙氨酸氨基转移酶;天门冬氨酸氨基转移酶;生物学变异;季节性变异

**中图分类号:**R446.112 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2016)02-032-04

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2016.02.010

## Study on the Seasonal Variation of Aminotransferase for Population of Liaoning

MU Run-qing, TIAN Wen (Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China)

**Abstract:** **Objective** This study analyzed the seasonal variation of aminotransferase in population of Liaoning, and evaluated the effect of the screening efficiency at physical examination. **Methods** The data of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) were extracted from the physical examination population database of the First Affiliated Hospital of China Medical University (age: 20~79 years). After filtering out the data for this study by gender, we aggregated the same month data of three years. The variation of monthly means were studied by the one-way analysis of variance with thinking of the influencing factors of gender. Tried to seek the clinical significance through the variation of the medical screening rate. **Results** We got a total of 167 496 test results of ALT and AST. For ALT, the coefficient of variation (CV) of monthly mean for male and female were 4.7% and 3.9%, and the mean maximum change range for male and female were 14.4% and 11.2% respectively. For AST, the CV of monthly mean for male and female were 2.5% and 2.6%, and the mean maximum change range for male and female were 7.6% and 9.0% respectively. There were significant differences between the two groups with different levels of three monthly means ( $P < 0.001$ ). **Conclusion** ALT and AST were observed to show a significant seasonal variations. These seasonal variations should be taken into consideration when screened the population of physical examination by reference intervals.

**Keywords:** alanine aminotransferase; aspartate aminotransferase; biological variation; seasonal variations

健康人体内的许多检测指标,无论是短期还是长期观察,都表现出一定的生物学变异<sup>[1]</sup>。造成生物学变异的原因很多,年龄、精神状态、运动情况、气温、湿度甚至体位改变都能够导致相应指标测定值的波动。生物学变异在检验医学中广泛应用,在评估系列结果变化是否显著方面是主要的评估指标<sup>[2,3]</sup>。目前,临床研究主要针对短期生物学变异(通常是几周内),而长期生物学变异(如季节性变异)的研究很少。国外有研究显示,血清总胆固醇浓度在冬季显著升高(男性平均增高1.8%,女性

平均增高2.5%),尽管变化幅度不大,但这些变化却可以导致高胆固醇血症( $> 6.2 \text{ mmol/L}$ )的患病率增加22%<sup>[4]</sup>。从流行病学角度分析长期生物学变异对检测结果临床判断的影响是非常有意义的。

丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)作为肝脏功能的主要参考指标,已常规用于肝脏疾病的诊断和健康个体的筛查。目前,转氨酶的生物学变异研究多为短期<sup>[5,6]</sup>。国外一项针对转氨酶长期因素的研究显示,一年内健康人体ALT和AST的水平波动范围分别可达6.5%和

<sup>\*</sup> 作者简介:穆润清(1976-),男,博士,主要从事检验项目的参考区间研究, Tel: 024-83283783, E-mail: runqingmu@163.com。

6.2%,且二者均在冬季升高,夏季降低<sup>[1]</sup>。由此提示,ALT和AST的季节性变异对临床肝病的诊断和治疗具有重要的参考价值。目前,有关我国人群转氨酶的长期生物学变异尚未见报道。鉴于辽宁地区四季分明、气温变化较大的季节特点,本文分析了辽宁地区人群转氨酶的季节性变异规律,评估季节性变异对人群转氨酶水平及临床判断的影响。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 中国医科大学附属第一医院2009~2011年成年体检人群,主要来自于沈阳及辽宁省内其他地区,年龄20~79岁。

1.2 试剂与仪器 促凝剂真空采血管(BD公司)自肘前静脉采血,1h内分离血清。ALT和AST均选择日本积水株式会社生产的试剂盒,使用Roche Modular DPP全自动生化分析仪进行检测。所有检测均在质控在控情况下进行。

## 1.3 数据处理方法

1.3.1 参考 Brian Shine<sup>[7]</sup>通过实验室临床数据来界定参考区间的方案。ALT及AST数据以男、女性别分组,通过对数转换正态化ALT和AST的检测数据,使用“迭代截断法”反复筛选ALT,AST对应数据。每次筛选排除“均值±2.6s”区间外的离群数据。

1.3.2 计算三年的低水平质控结果(与大部分人群的ALT和AST结果更加接近)的总均值及每月质控结果的均值,根据每月质控均值和总均值的关系调整每月的ALT和AST的检测数据,以纠正任何检测原因导致的测定结果漂移。

1.3.3 性别分组后将三年内的相同月份的数据进行叠加,计算每月份转氨酶均值和总均值,并得到每月均值的相对偏倚。相对偏倚=(月均值/总均值)×100%。

1.3.4 转氨酶均值最高连续三个月定义为高值组,转氨酶均值最低连续三个月定义为低值组,计算高于相应参考区间上限<sup>[8]</sup>的人群比例。

1.4 统计学分析 应用SPSS17.0软件包进行统计分析。通过两样本 $t$ 检验评估高值组和低值组是否存在明显差异, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 数据分析 从总数据库中一共提取了167496个体检人群的ALT和AST检测结果,见表1。计算筛选后数据占原始数据集的比例,ALT男性和女性组分别为95.8%和98.7%,AST男性和女性组分别为93.6%和96.9%。

表1 转氨酶数据库基本情况

项目	性别	数据量( $n$ )		筛选后人群 平均年龄(岁)	筛选后数据 均值(U/L)
		筛选前数据量	筛选后数据量		
ALT	男	45 748	43 843	44.8±13.1	27.5±13.6
	女	38 841	38 320	43.2±14.0	18.0±9.6
AST	男	44 807	41 920	44.8±13.2	22.7±5.3
	女	38 100	36 922	43.2±14.0	19.8±4.7

2.2 ALT和AST月均值变化分析 见表2。ALT和AST月均值呈规律性变化,ALT和AST水平总体表现为3~7月份逐月下降,而在其后的三个月(男性:9,10,11月份;女性:8,9,10月份)处于高水平(图1,2)。ALT男性和女性的月均值变异系数分别为4.7%和3.9%,月均值最大变化幅度分别为14.4%和11.2%;AST男性和女性月均值的变异系数分别为2.5%和2.6%,月均值最大变化幅度分别为7.6%和9.0%。ALT变化幅度大于AST。

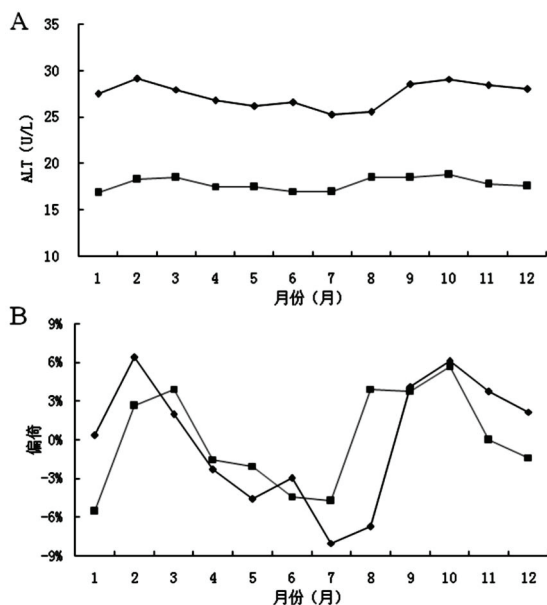
表2 不同转氨酶水平的月份间均值比较及转氨酶水平变化对临床判断影响

项目	性别	分组	月份	均值(U/L)	P值	参考区间上限(U/L)	超过参考区间上限人群比例(%)
ALT	男性	高值组	10,11,12	28.5±13.8	<0.001	50	8.8
		低值组	6,7,8	26.2±13.3			7.0
	女性	高值组	8,9,10	18.6±10.3	<0.001	40	4.4
		低值组	5,6,7	17.2±9.2			3.1
AST	男性	高值组	9,10,11	23.2±5.4	<0.001	40	1.7
		低值组	6,7,8	22.2±5.2			1.4
	女性	高值组	8,9,10	20.1±4.9	<0.001	35	1.1
		低值组	12,1,2	18.8±4.2			0.6

2.3 不同月份ALT,AST结果比较 通过两样

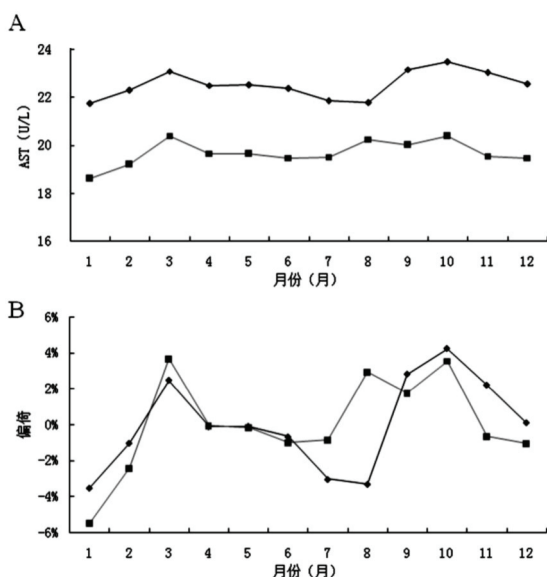
本 $t$ 检验分析显示,ALT和AST的男性/女性高

值组和低值组均值的差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。ALT 高值组和低值组超过参考区间上限人群比例的差异,男性和女性分别为 1.8% 和 1.3%;AST 高值组和低值组超过参考区间上限人群比例的差异,男性和女性分别为 0.3% 和 0.5%。



A 图:不同月份 ALT 均值变化;B 图:不同月份 ALT 均值的相对偏离变化。

图 1 2009~2011 年不同月份男性(◆)和女性(■)的 ALT 结果比较



A 图:不同月份 AST 均值变化;B 图:不同月份 AST 均值的相对偏离变化。

图 2 2009~2011 年不同月份男性(◆)和女性(■)的 AST 结果比较

3 讨论 本研究基于辽宁地区成年人群评估了 ALT 和 AST 的季节性变异,为了避免各种其他因

素的干扰,对检测数据进行了筛选和校正。首先,研究对象为相对健康的体检人群,同时通过排除离群值避免少量潜在的患病人群的干扰;其次,日常 ALT 和 AST 质控品测试结果未观察到显著的季节性变异趋势,进一步根据质控结果对各月份数据进行修正,排除了分析变异对于结果的影响;第三,考虑到性别因素的影响,统计分析中以性别分组分别进行比较;第四,本研究基于大样本研究(每个性别组,每月的数据统计量在 3 000~5 000 个)。避免了群体异质性对结果的影响。因此,本研究充分考虑并排除了检测的技术变异或其他变异因素对结果的影响。

国外一项对 2 600 名妇女 ALT 和 AST 季节性变异报告显示,AST 水平在 4~6 月呈高峰而在 10~12 月最低,有 11.7% 的波动范围;而 ALT 水平在 1~3 月呈高峰在 4~9 月最低,有 5% 的波动范围<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,ALT 和 AST 亦存在明显的季节性变异,但变化规律与以前研究明显不同。AST 和 ALT 的季节性变异可能有两种机制,其一血管张力的季节性变化引起血管内物质的浓缩或稀释。在夏天,因温度过高或增加体力活动而导致血管张力降低。相反,在冬季由于低温或较少的体力活动,血管张力增加。血管张力是血容量的一个重要决定因素,这种变化与许多血管内分子的次级波动相关<sup>[10]</sup>。其二,ALT 和 AST 水平增加与冬季气候压力或荷尔蒙变化有关。另外,人类在冬季酒精的摄入量通常增加,这也可能对男性 ALT 和 AST 的季节性变化产生影响。

我们对 ALT 和 AST 较高水平的连续三个月与较低水平的连续三个月的均值进行比较,均显示差异有统计学意义。相应地超过参考区间上限的人群比例也存在较大的差异,季节性变异对人群异常率的变化应该起到很重要的作用。因此,在临床判断转氨酶结果是否异常时需要考虑参考区间的合理性、个体生物学变异的短期变化外还需考虑长期的生物学变异(如季节)对结果的影响,全面考虑和综合分析才可能作出正确的临床判断。

#### 参考文献:

- [1] Miyake K, Miyake N, Kondo S, et al. Seasonal variation in liver function tests; a time-series analysis of outpatient data[J]. Ann Clin Biochem, 2009, 46(Pt5): 377-384.
- [2] 胡丽涛,何法霖,王 薇,等. 生物学变异在患者系列结果改变评价中的应用[J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(6): 153-155.

(下转 38 页)

- siveness and dendritic cell activity[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(3):R123.
- [7] Koning N, Swaab DF, Hoek RM, et al. Distribution of the immune inhibitory molecules CD200 and CD200R in the normal central nervous system and multiple sclerosis lesions suggests neuron-glia and glia-glia interactions[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2009, 68(2):159-167.
- [8] Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, et al. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS[J]. *AIDS*, 2009, 23(4):525-530.
- [9] Voelz K, Lammas DA, May RC. Cytokine signaling regulates the outcome of intracellular macrophage parasitism by *Cryptococcus neoformans* [J]. *Infect Immun*, 2009, 77(8):3450-3457.
- [10] Uwe M, Werner S, Gabriele K, et al. IL-13 induces disease-promoting type 2 cytokines, alternatively activated macrophages and allergic inflammation during pulmonary infection of mice with *Cryptococcus neoformans* [J]. *J Immunol*, 2007, 179(8):5367-5377.
- [11] Snelgrove RJ, Goulding J, Didierlaurent AM, et al. A critical function for CD200 in lung immune homeostasis and the severity of influenza infection[J]. *Nature Immunology*, 2008, 9(9):1074-1083.
- [12] Mukhopadhyay S, Plüddemann A, Hoe JC, et al. Immune inhibitory ligand cD200 induction by TLRs and NLRs limits macrophage activation to protect the host from meningococcal septicemia [J]. *Cell Host Microbe*, 2010, 8(3):236-247.
- [13] Zhang L, Liu T, Kong W, et al. Decreased TLR2 signal expression in peripheral blood mononuclear cell from patients with *Cryptococcal meningitis* [J]. *Microbiol Immunol*, 2015, 59(6):357-364.
- [14] Milam JE, Herring-Palmer AC, Pandrangi R, et al. Modulation of the pulmonary type 2 T-cell response to *Cryptococcus neoformans* by intratracheal delivery of a tumor necrosis factor alpha-expressing adenoviral vector [J]. *Infect Immun*, 2007, 75(10):4951-4958.
- [15] Kleinschek MA, Muller U, Brodie SJ, et al. IL-23 enhances the inflammatory cell response in *Cryptococcus neoformans* infection and induces a cytokine pattern distinct from IL-12 [J]. *J Immunol*, 2006, 176(2):1098-1106.
- 收稿日期:2015-10-25  
修回日期:2015-11-05

(上接 34 页)

- Hu LT, He FL, Wang W, et al. Application of biological variation in the evaluation of patients' series results[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2011, 26(6):153-155.
- [3] 胡丽涛, 廖经忠, 王治国. 分析变异和个体内生物学变异与检验结果的关系[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(19):2887-2889.
- Hu LT, Liao JZ, Wang ZG. Relationship between analytical variation and individual biological variation with testing results [J]. *Laboratory Medicine and Clinic*, 2015, 12(19):2887-2889.
- [4] Ockene IS, Chiriboga DE, Stanek EJ, et al. Seasonal variation in serum cholesterol levels; treatment implications and possible mechanisms [J]. *Arch Intern Med*, 2004, 164(8):863-870.
- [5] 曾洁, 赵海舰, 张传宝, 等. 19项临床生化检验项目的分析前变异和个体内生物学变异[J]. *中华检验医学杂志*, 2010, 33(8):776-781.
- Zeng J, Zhao HJ, Zhang CB, et al. Preanalytical and intraindividual biological variations of 19 biochemistry analytes[J]. *Chin J Lab Med*, 2010, 33(8):776-781.
- [6] 陈政君, 张晨, 宋斌斌, 等. 常规生化检验项目生物学变异的研究[J]. *中华检验医学杂志*, 2012, 35(10):926-931.
- Chen ZJ, Zhang C, Song BB, et al. Biological variation in 32 clinical laboratory routine tests[J]. *Chin J Lab Med*, 2012, 35(10):926-931.
- [7] Shine B. Use of routine clinical laboratory data to define reference intervals[J]. *Ann Clin Biochem*, 2008, 45(Pt 5):467-475.
- [8] Mu R, Chen W, Pan B, et al. First definition of reference intervals of liver function tests in china: a large-population-based multi-center study about healthy adults[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e72916.
- [9] Letellier G, Desjarlais F. Study of seasonal variations for eighteen biochemical parameters over a four-year period[J]. *Clin Biochem*, 1982, 15(4):206-211.
- [10] Donahoo WT, Jensen DR, Shepard TY, et al. Seasonal variation in lipoprotein lipase and plasma lipids in physically active, normal weight humans[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(9):3065-3068.
- 收稿日期:2015-09-05  
修回日期:2015-12-01