

西安地区健康儿童血清缺血修饰清蛋白参考区间的建立

史剑飞¹, 卢北玲², 李 俏¹, 毛 瑞¹, 曹三成¹, 宁远征¹

(1. 西安市儿童医院检验科, 西安 710003; 2. 西安市中医医院检验科, 西安 710021)

摘要:目的 初步建立西安地区健康儿童血清缺血修饰清蛋白 (ischemia-modified albumin, IMA) 参考区间。方法 收集西安市儿童医院保健科 2019 年 7~8 月 260 例健康体检儿童, 其中按性别分为男性组 140 例, 女性组 120 例; 按年龄分为 ≤ 1 岁组 41 例、1~3 岁组 56 例和 ≥ 3 岁组 163 例, 采用清蛋白-钴结合法检测血清 IMA 并进行统计学分析。结果 西安地区健康儿童血清 IMA 呈偏态分布, 男性组、女性组、 ≤ 1 岁组、1~3 岁组和 ≥ 3 岁组的 IMA 水平分别为 70.47 ± 2.64 , 69.61 ± 3.14 , 69.71 ± 3.27 , 70.66 ± 2.77 和 69.97 ± 2.87 U/ml。不同性别间儿童 IMA 表达差异有统计学意义 ($U=6\ 954$, $P<0.05$), 不同年龄组间 IMA 表达差异无统计学意义 ($H=1.813$, $P>0.05$)。西安地区健康儿童血清 IMA 参考区间为: 男性 0~74.00 U/ml, 女性 0~75.76 U/ml。结论 初步建立西安地区健康儿童血清 IMA 参考区间, 为儿童临床疾病氧化应激损伤的诊断及评估提供参考依据。

关键词: 儿童; 缺血修饰清蛋白; 参考区间; 氧化应激

中图分类号: R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2019) 06-118-03

doi:10.3969 / j.issn.1671-7414.2019.06.029

Establishment of Reference Interval for Serum Ischemic Modified Albumin of Healthy Children in Xi'an Area

SHI Jian-fei¹, LU Bei-ling², LI Qiao¹, MAO Rui¹, CAO San-cheng¹, NING Yuan-zheng¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Xi'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710021, China)

Abstract: Objective To establish a reference interval for ischemic-modified albumin (IMA) in healthy children in Xi'an area. **Methods** A total of 260 healthy children from July to August 2019 who were examined in the Department of Child Health Care in the Xi'an Children's Hospital were collected. There were 140 males and 120 females by sex. They were divided into ≤ 1 years old group 41 cases, 1~3 years old group 56 cases and ≥ 3 years old group 163 cases. Serum IMA levels were measured by albumin-cobalt binding assay and analyzed by statistical methods. **Results** The serum IMA expression level of healthy children in Xi'an Area was skewed. The IMA levels of the male group, the female group, ≤ 1 years old group, 1~3 years old group and ≥ 3 years old group were 70.47 ± 2.64 , 69.61 ± 3.14 , 69.71 ± 3.27 , 70.66 ± 2.77 and 69.97 ± 2.87 U/ml, respectively. The difference of serum IMA levels between different genders was statistically significant ($U=6\ 954$, $P<0.05$). There was no significant difference in serum IMA levels between different age groups ($H=1.813$, $P>0.05$). The reference range of serum IMA level for healthy children in Xi'an Area was 0~74.00 U/ml, for male, and 0~75.76 U/ml for female. **Conclusion** The serum IMA reference interval of healthy children in Xi'an Area was preliminarily established, which will provide a reference for the clinical diagnosis of childhood diseases oxidative stress injury and evaluation.

Keywords: children; ischemia modified albumin; reference interval; oxidative stress

血清缺血修饰清蛋白 (ischemia modified albumin, IMA) 是正常人清蛋白发生氧化应激自由基损伤后形成的产物。清蛋白在缺血缺氧或酸中毒等病理条件下氨基酸 N-末端被修饰, 导致其与重金属离子 (Cu^{2+} , Ni^{2+} 和 Co^{2+} 等) 结合的能力下降, 根据此原理检测 IMA 的生成^[1]。研究发现 IMA 在心肌梗死^[2], 苯丙酮尿症^[3], 儿童哮喘^[4]等疾病进

展中表达显著升高。IMA 已经被广泛应用于临床各种疾病的诊断评估与病情监测, 目前国内外暂无统一的儿童 IMA 参考区间, 多参考试剂说明书且均为成人参考区间, 因此建立西安地区儿童的参考区间尤为重要^[5]。本实验室依据现有的检测系统, 结合统计学分析初步建立西安地区 0~12 岁健康儿童 IMA 的参考区间, 现报告如下。

基金项目: 西安市儿童医院院级项目 (2018E12)。

作者简介: 史剑飞 (1990-), 男, 硕士, 检验师, 研究方向: RV 胃肠炎的生化相关性研究, E-mail: 981230877@qq.com。

通讯作者: 宁远征 (1982-), 女, 本科, 主管检验师, 研究方向: RV 胃肠炎的生化相关性研究, E-mail: 861902427@qq.com。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2019年7月1日~8月15日在西安市儿童医院儿童保健科健康体检儿童260例,其中按性别分为男性组140例,女性组120例;按年龄分为 ≤ 1 岁组41例、1~3岁组56例和 ≥ 3 岁组163例。收集上述健康儿童的血清进行检测。所有入选儿童无黄疸、心肌缺血性疾病、手术外伤以及用药史等,肝功能、肾功能、心肌酶和血脂检查均正常且血清标本无溶血、乳糜和黄疸。

1.2 试剂与仪器 上海科华生物工程股份有限公司的IMA检测试剂以及配套校准品和质控品,美国贝克曼库尔特AU5800全自动生化分析仪,采用清蛋白-钴结合法,根据IMA标准操作程序检测IMA水平。

1.3 方法

1.3.1 检测仪器性能验证:根据CLSI-EP9-A2文件,对本实验室AU5800分析系统的批内精密度、批间精密度、线性范围和可报告范围等进行验证以满足临床检测需求。

1.3.2 建立参考区间:①标本采集与检测:根据试剂说明书要求,收集健康体检儿童血清3ml上机检测;②离群值剔除:采用Dixon法,将数据从小到大排列,可疑离群值与其相邻值之差为D, R为所有数据最大值与最小值之差,若 $D/R \geq 1/3$,则作为离群值剔除,以此类推;③初步分组:根据健康体检儿童的性别和年龄进行分组和统计分析;④参考区间验证:选取在西安市儿童医院儿童保健科进行健康体检的男性和女性各20例,对本实验室建立的血清IMA参考区间进行验证,若男性和女性儿童的血清IMA浓度值落在参考区间之外不超过2例,说明建立的参考区间适用。

1.4 统计学分析 采用GraphPad Prism5.0对所有数据进行统计学分析。选择D检验法(D'Agostino-Pearson法)判断数据是否为正态分布, $P>0.1$ 数据呈正态分布,若数据呈正态分布,采用95%参考值范围 $\bar{x} \pm 1.96s$ 计算参考区间;若数据呈偏态分布,则采用单侧95%分位数法(P_{95})计算参考区间。不同性别组间的比较采用Mann-Whitney U 检验,不同年龄组间的比较采用Kruskal-Wallis H 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检测系统性能验证 检测系统的批内精密度、批间精密度、线性范围和可报告范围等各项指标均符合试剂厂家性能参数要求。

2.2 离群值判断和剔除 260例数据中最大值为79 U/ml,最小值为46 U/ml,则全距R为33 U/ml, D为14 U/ml, $D/R>1/3$, 79 U/ml数据被剔除不可用。以此类推,共259例数据被纳入。

2.3 血清IMA水平的数据分布 IMA总体数据判断: $P=0.002<0.10$,呈偏态分布;健康男性儿童数据判断: $P=0.002<0.10$,呈偏态分布;女性数据判断: $P=0.112>0.10$,呈正态分布。

2.4 血清IMA在不同性别间的数据比较 男性和女性儿童组间IMA结果表达(70.47 ± 2.64 U/ml vs 69.61 ± 3.14 U/ml),差异有统计学意义($U=6954$, $P=0.021<0.05$)。

2.5 血清IMA在不同年龄组间的数据比较 ≤ 1 岁组($n=41$, 69.71 ± 3.27 U/ml)、1~3岁组($n=56$, 70.66 ± 2.77 U/ml)和 ≥ 3 岁组($n=162$, 69.97 ± 2.87 U/ml)间血清IMA结果分别比较,差异均无统计学意义($H=1.813$, $P=0.404$)。

2.6 IMA参考区间的确立 以单侧95%分位数法计算男性儿童血清IMA的参考区间: $P_{95}=74$ U/ml;以95%参考值范围 $\bar{x} \pm 1.96s$ 计算女性儿童血清IMA的参考区间:63.46~75.76 U/ml。清蛋白-钴结合检测法检测西安地区健康儿童血清IMA的参考区间:男性0~74.00 U/ml,女性0~75.76 U/ml。

2.7 参考区间的验证 选取西安地区健康体检的男性和女性儿童各20例,其中19例男性儿童和20例女性儿童IMA数值位于参考区间内,说明本实验室建立的参考区间适用于西安地区儿童。

3 讨论

IMA在机体缺血发生的数分钟内急剧上升,在2~4 h内达到峰值,并在6~12 h内恢复到基线水平^[6-7]。IMA是一种快速、简单、可靠、低成本且敏感的氧化应激生物标记物,常用于监测机体不同环境条件下氧化应激的程度^[8]。主要优点是在机体缺血的早期阶段,血清IMA在组织发生坏死之前就已经显著升高。

目前国际上越来越多的研究发现IMA在儿童多种疾病的进展过程中发挥着重要的作用。KESHAVARZI等^[3]发现与健康对照组相比,50例2~16岁苯丙酮尿症(phenylketonuria, PKU)患儿血清中IMA和丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平显著升高,差异有统计学意义($P<0.001$),且IMA升高与MDA升高呈显著正相关,提示IMA可作为一个评价PKU氧化应激损伤的生物标记物。DOGRU等^[4]通过随访26例平均年龄6岁左右的哮喘儿童,评估哮喘急性发作期和无症状期儿童的IMA水平,发现哮喘急性发作期和无症状哮喘稳定期患儿IMA水平均显著升高,且严重哮喘急性发作的患儿IMA表达水平显著高于轻/中度哮喘患者($P<0.01$),IMA水平与哮喘急性发作的严重程度呈正相关,可反映机体氧化应激损伤(下转160页)