

青岛市健康新生儿血清钙、磷、碱性磷酸酶参考区间的研究

张晓峰¹, 赵宇², 肖文华¹, 杨立军³, 魏涛^{4*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²七台河市人民医院病理科, 黑龙江 七台河

³七台河市疾病预防控制中心, 黑龙江 七台河

⁴青岛大学附属青岛市妇女儿童医院, 山东 青岛

收稿日期: 2022年11月26日; 录用日期: 2022年12月23日; 发布日期: 2022年12月30日

摘要

目的: 建立青岛市健康新生儿血清钙、磷、碱性磷酸酶的参考值范围, 从而为青岛市新生儿健康体检及疾病诊断提供依据。方法: 收集2020年11月到2021年5月, 在青岛市妇女儿童医院产科及新生儿科招募出生后1~28天新生儿作为参考人群, 共计1614例纳入研究组, 其中男926例, 女688例。将其分为4个日龄组, 分别为1~7天(864名)、8~14天(452名)、15~21天(173名)、22~28天(125名)。使用西门子Siemens advia 2400全自动生化检测仪检测所有新生儿的血清钙、磷、碱性磷酸酶浓度。比较和分析不同日龄组以及组中不同性别新生儿的上述指标水平, 建立青岛地区不同日龄段健康新生儿参考值范围。结果: 不同日龄组新生儿Ca、P、ALP水平比较差异均有统计学意义; 各日龄组内不同性别新生儿的Ca、P、ALP水平比较差异均无统计学意义。确定各日龄组健康新生儿Ca、P、ALP的参考区间分别为: 1~7天: Ca 1.98~2.61 mmol/L, P 1.51~2.84 mmol/L, ALP 88~279 U/L; 8~14天: Ca 2.24~2.79 mmol/L, P 1.59~2.81 mmol/L, ALP 103~343 U/L; 15~21天: Ca 2.26~2.86 mmol/L, P 1.51~2.71 mmol/L, ALP 151~379 U/L; 22~28天: Ca 2.19~2.77 mmol/L, P 1.46~2.61 mmol/L, ALP 159~390 U/L。结论: 初步建立了青岛市健康新生儿血清Ca、P和ALP的参考区间, 对临床医生特别是新生儿科医生对上述指标的结果解释和临床干预具有很好的参考价值。

关键词

新生儿, 钙, 磷, 碱性磷酸酶, 参考区间

*通讯作者。

Study on the Reference Interval of Serum Calcium, Phosphorus and Alkaline Phosphatase of Healthy Newborn in Qingdao

Xiaofeng Zhang¹, Yu Zhao², Wenhua Xiao¹, Lijun Yang³, Tao Wei^{4*}

¹Medical Department of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Qitaihe People's Hospital, Qitaihe Heilongjiang

³Qitaihe City Center for Disease Control and Prevention, Qitaihe Heilongjiang

⁴Qingdao Women's and Children's Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Nov. 26th, 2022; accepted: Dec. 23rd, 2022; published: Dec. 30th, 2022

Abstract

Objective: To establish the reference value range of serum calcium, phosphorus and alkaline phosphatase of healthy neonates in Qingdao, so as to provide basis for health examination and disease diagnosis of neonates in Qingdao. **Methods:** From November 2020 to May 2021, 1614 neonates (926 males and 688 females) who were recruited from Obstetrics and Neonatal Department of Qingdao Women's and Children's Hospital from 0~28 days after birth were included in the study group. They were divided into four age groups: 1~7 days (864), 8~14 days (452), 15~21 days (173), and 22~28 days (125). The serum calcium, phosphorus, and alkaline phosphatase of all neonates were measured with Siemens advia 2400 automatic biochemical detector to compare and analyze the above indicator levels of newborns of different age groups and genders in groups, and establish the normal reference value range of newborns of different age groups in Qingdao. **Results:** The levels of Ca, P and ALP in neonates of different age groups were statistically significant; there was no significant difference in the levels of Ca, P and ALP among different sex newborns in each day age group. The normal reference values of Ca, P and ALP of neonates in each age group were determined as follows: 1~7 days: Ca 1.98~2.61 mmol/L, P 1.51~2.84 mmol/L, ALP 88~279 U/L; 8~14 days: Ca 2.24~2.79 mmol/L, P 1.59~2.81 mmol/L, ALP 103~343 U/L; 15~21 days: Ca 2.26~2.86 mmol/L, P 1.51~2.71 mmol/L, ALP 151~379 U/L; 22~28 days: Ca 2.19~2.77 mmol/L, P 1.46~2.61 mmol/L, ALP 159~390 U/L. **Conclusion:** The reference interval of serum calcium, phosphorus and alkaline phosphatase of healthy neonates in Qingdao has been preliminarily established, which has a good reference value for clinicians, especially new pediatricians, to interpret the results of the above indicators and to intervene in clinical practice.

Keywords

Neonatal, Calcium, Phosphorus, Alkaline Phosphatase, Reference Interval

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

血清钙(calcium, Ca)、磷(phosphate, P)和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)的水平和新生儿骨骼发育密切相关[1]。但是由于对健康新生儿标本的收集比较困难,国内外鲜有基于直接法研究健康新生儿血清 Ca、P、ALP 参考区间的数据库。因此上述项目的新生儿参考区间也无法建立。本研究为建立青岛地区健康新生儿参考区间提供资料,并探讨血清 Ca、P、ALP 在新生儿阶段发育中的变化趋势及其与性别、日龄的关系。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

2020年11月到2021年5月,在青岛市妇女儿童医院产科及新生儿科招募出生后1~28天新生儿作为参考人群,共1614例纳入研究组,其中男926例,女688例。本研究的纳入标准为:足月分娩的新生儿(日龄在1~28天)。排除标准:1)胎龄:<37周或 \geq 42周;2)出生体重: \geq 4000g或<2500g;3)母亲患有孕期慢性疾病或代谢疾病等疾病;4)母亲孕期服用治疗性药物;5)围产期窒息缺氧者;6)一周之内患各种急性疾病者;7)经医院诊断的患先天性疾病(遗传代谢病、先天性心脏病等);8)两周内有服药史者:包括治疗性药物(如抗生素、激素等);9)不能签署知情同意书者:父母或者法定监护人不签署知情同意书者。本研究已经过伦理审核通过。

2.2. 仪器与试剂

西门子 Siemens advia 2400 全自动生化检测仪为主要的检测设备,应用西门子原厂试剂盒。使用邻甲酚酞络合酮比色法测定 Ca 的浓度,使用钼酸盐紫外分光光度法测定 P 的浓度,使用速率法(比色法)测定 ALP 的浓度。所有检测项目的标准品均为原厂试剂配套的标准品,质控品均使用美国伯乐公司的质控品。

2.3. 标本的采集与保存

空腹采集静脉血 2~3 ml,对新生儿要保证血标本采集的质量,又不能让其禁食过久,可根据以下规律来控制禁食时间:母乳喂养只需禁食 2~3 小时;配方奶喂养只需禁食 3~4 小时。新生儿行桡动脉,根据需要可采取侧卧位。标本采集后在室温(22℃~25℃)放置 30 min 待其自行凝固后离心。离心时间为 10 min,相对离心力(RCF 以 g 来表示)为 1200 g (IFCC 建议 1200 g 离心 10 min)。标本于-80℃冰箱保存。标本检测时取出并放置室温 1 小时复溶、混匀后即可检测。标本只能冻融一次,不可反复冻融。

2.4. 统计学分析

参照 CLSIC28-A3 (2008)要求分析数据,建立参考区间。按照 Dixon 方法判断和剔除异常值/离群值。Dixon 方法是将分析数据由小到大排序,求可疑值与其最临近值绝对差值(D)大于可疑值与最远观察值绝对差值(R),若 $D/R > 1/3$,则可判断为离群值。使用非参数方法建立 Ca、P、ALP 的参考区间。并计算上限和下限值的 90%置信区间。为获得参考区间的良好估计,可采用 bootstrap 方法,从单个参考值子集重新抽样以提供稳健的结果估计[2]。统计分析使用 SPSS26.0 软件完成。

3. 结果

3.1. 血清 Ca、P 和 ALP 与日龄相关性

经 Kolmogorov-Smirnov 检验得出,青岛地区 1614 例 0~28 天健康新生儿的血清碱性磷酸酶、钙、磷

均呈非正态性分布。经 Mann-Whitney U 检验得出, 不同性别儿童的 Ca、ALP、P 参考区间比较均无统计学意义(p 值分别为 0.939、0.120、0.230, $p > 0.05$)。按日龄划分不同日龄段的 ALP、Ca、P 的参考区间之间比较有统计学差异(p 值为分别为 0.000、0.000、0.001, $p < 0.05$)。新生儿出生后到第 28 天 P 的浓度较平稳, 随日龄的变化不大(图 1)。Ca 和 ALP 的浓度随日龄的变化逐渐升高(图 2、图 3)。

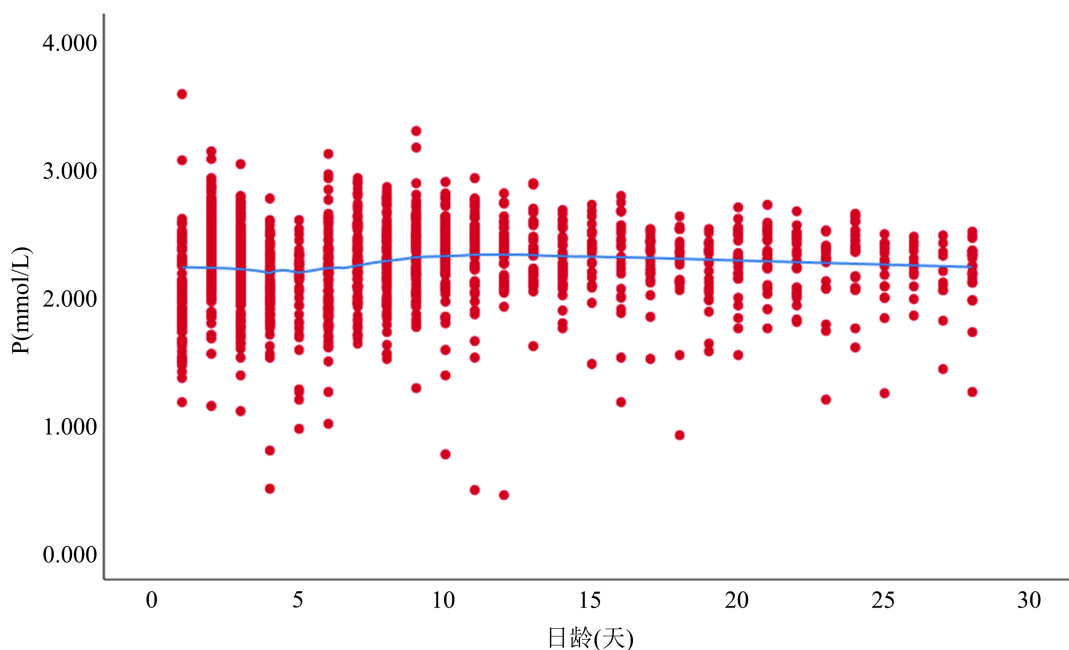


Figure 1. Changes of serum P concentration of neonates with age
图 1. 新生儿血清 P 浓度随日龄的变化

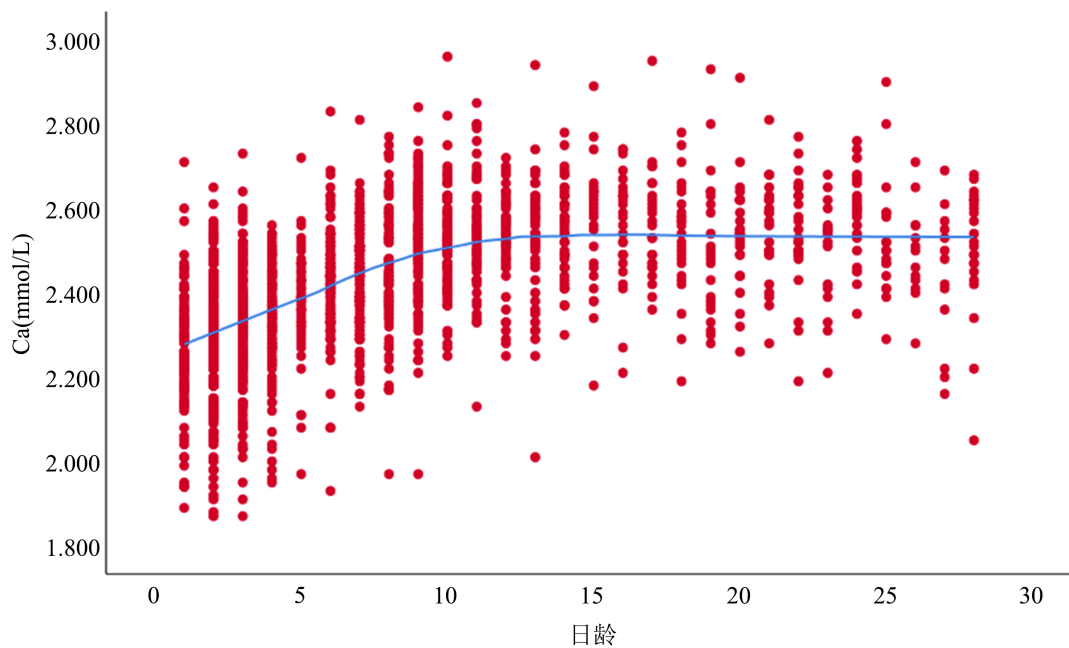


Figure 2. Changes of serum Ca concentration of neonates with age
图 2. 新生儿血清 Ca 浓度随日龄的变化

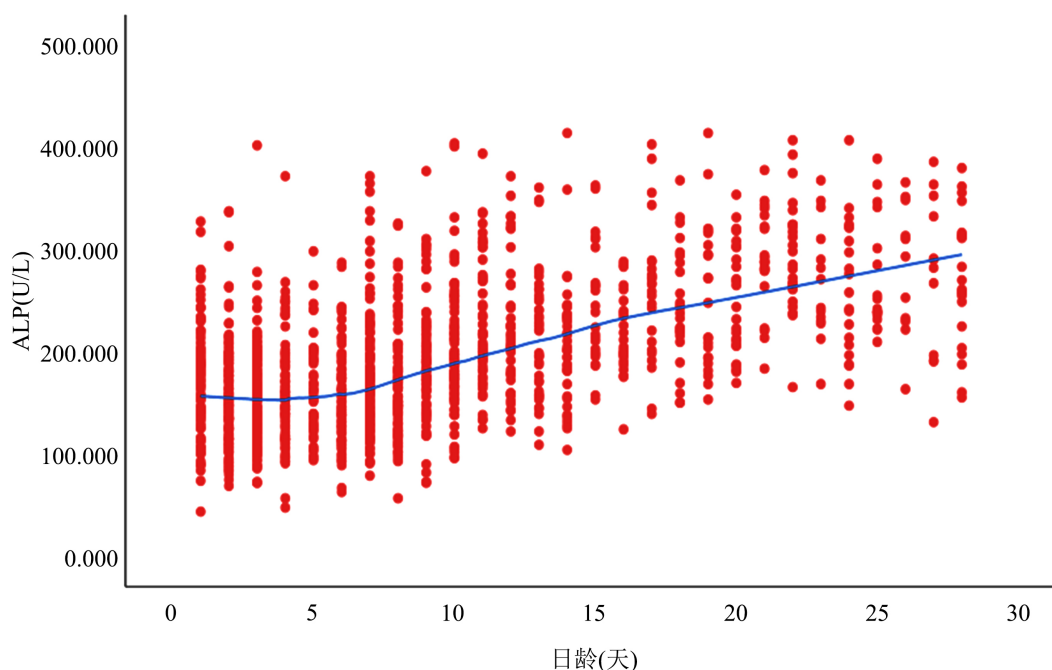


Figure 3. Changes of serum ALP concentration of neonates with age
图 3. 新生儿血清 ALP 浓度随日龄的变化

3.2. 各日龄段血清 ALP、Ca、P 的参考区间

本实验研究对象共计 1614 名健康新生儿，对各日龄段新生儿血清 ALP、Ca、P 水平检测并统计分析各个日龄段参考区间(表 1)。对以日龄分组进行差异比较后进行参考区间合并，建立青岛市健康新生儿血清 Ca、P、ALP 参考区间(表 2)。

Table 1. Reference interval of serum ALP, Ca, P of newborn at each age
表 1. 各日龄段新生儿血清 ALP、Ca、P 参考区间

日龄(d)	性别	n	Ca (mmol/L)		P (mmol/L)		ALP (U/L)	
			2.5	97.5	2.5	97.5	2.5	97.5
1~7	男	483	1.99	2.62	1.46	2.79	81	272
	女	381	1.98	2.61	1.59	2.90	93	308
8~14	男	257	2.22	2.79	1.55	2.83	97	354
	女	195	2.23	2.75	1.60	2.81	104	337
15~21	男	110	2.21	2.91	1.50	2.69	151	392
	女	63	2.26	2.85	1.31	2.72	143	346
22~28	男	76	2.16	2.80	1.23	2.65	137	406
	女	49	2.20	2.77	1.46	2.61	139	366

Table 2. Reference interval of serum ALP, Ca, P of newborn at each age
表 2. 各日龄段新生儿血清 ALP、Ca、P 参考区间

项目	单位	日龄(天)	例数	参考区间	90%置信区间 (2.5%)	90%置信区间 (97.5%)
Ca	mmol/L	1~7	864	1.98~2.61	1.95~2.03	2.60~2.63
		8~14	452	2.24~2.76	2.17~2.25	2.73~2.80
		15~21	173	2.26~2.86	2.19~2.29	2.76~2.93
		22~28	125	2.19~2.77	2.08~2.24	2.72~2.88
P	mmol/L	1~7	864	1.51~2.84	1.38~1.59	2.76~2.89
		8~14	452	1.59~2.81	1.51~1.77	2.78~2.89
		15~21	173	1.51~2.71	1.17~1.58	2.67~2.74
		22~28	125	1.46~2.61	1.19~1.73	2.52~2.67
ALP	U/L	1~7	864	88~279	84~91	263~298
		8~14	452	103~343	97~109	325~360
		15~21	173	151~376	140~158	358~402
		22~28	125	159~390	142~169	375~406

4. 讨论

疾病的筛查、诊断和监测依赖于临床实验室中一系列疾病生物标志物的测量，以指导临床决策。实验室报告提供的参考区间对测试结果的解释至关重要，可以显著影响临床决策和患者的治疗质量。临床医生依靠准确、可靠的参考区间对实验室检测结果进行评估。目前我国新生儿实验室检验指标采用的参考区间大多引用国内成人标准或国外文献报道，缺乏中国新生儿数据的支持[3] [4]。研究结果显示新生儿与成人的 Ca、P、ALP 存在明显差异[5]，应用成人参考值范围可导致新生儿骨代谢性机会及肝脏疾病的错误诊断[2]。国内外目前鲜有新生儿血清 Ca、P、ALP 参考区间的研究，2012 年原卫生部正式发布了我国成人检验项目的参考区间[6]，国内新生儿 Ca、P、ALP 参考区间过去一般是沿用成人参考区间的标准。2021 年 4 月 9 日，国家卫生健康委员会发布了儿童常用生化检验项目参考区间(28 天~18 岁)，但新生儿(1~28 天)常用生化项目参考区间仍然属于空白阶段，本研究为健康新生儿血清 Ca、P、ALP 的参考区间做了很好的补充。

血清钙 Ca、P 和 ALP 的水平与新生儿骨骼发育密切相关[7]。本研究按日龄合并后正常新生儿 Ca、P、ALP 的参考值范围分别为：1~7 天：Ca 1.98~2.61 mmol/L，P 1.51~2.84 mmol/L，ALP 88~279 U/L；8~14 天：Ca 2.24~2.79 mmol/L，P 1.59~2.81 mmol/L，ALP 103~343 U/L；15~21 天：Ca 2.26~2.86 mmol/L，P 1.51~2.71 mmol/L，ALP 151~379 U/L；22~28 天：Ca 2.19~2.77 mmol/L，P 1.46~2.61 mmol/L，ALP 159~390 U/L。本研究与西安地区[8]、吉林地区[9]、加拿大[10] [11]，韩国[12]相关研究进行比较，有着不同程度的差异，可能由于地域差别，气候、生活方式、饮食习惯等的不同造成的[13]。本研究建立了青岛市各日龄段健康新生儿血清 Ca、P、ALP 的参考区间，这对青岛地区相关疾病的预防、诊断、治疗、健康评估有重要影响，也为其他新生儿临床检验项目参考区间的建立提供了借鉴依据。

基金项目

本研究为青岛市科技惠民专项立项经费支持，项目编号为：19-6-1-1-nsh。

参考文献

- [1] Hanaoka, S., Motokura, K., Tomotaki, S., *et al.* (2021) Comparison of Two Methods Measuring Serum Alkaline Phosphatase in Neonates. *Pediatrics International*, **64**, e15108. <https://doi.org/10.1111/ped.15108>
- [2] 国家卫生健康委员会通告国卫通[2021]3号[J]. 中华人民共和国国家卫生健康委员会公报, 2021(4): 5.
- [3] 中国医科大学附属第一医院, 中国人民解放军第四军医大学附属第一医院, 复旦大学附属中山医院, 等. 临床常用生化检验项目参考区间 第6部分: 血清总钙、无机磷、镁、铁[M]. 北京: 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会, 2015: 12.
- [4] 郝雅娟, 吴文强. WS/T 404《临床常用生化检验项目参考区间》的验证和评估[J]. 实用医技杂志, 2016, 23(1): 73-75.
- [5] Alnor, A.B. and Vinholt, P.J. (2020) Application of Adult Reference Intervals in Children. *European Journal of Pediatrics*, **179**, 483-491. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03527-0>
- [6] 第四军医大学西京医院, 中国医科大学附属第一医院, 复旦大学附属中山医院, 等. 临床实验室检验项目参考区间的制定[M]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2012: 1-16.
- [7] 伍金秋, 钟清. 血清碱性磷酸酶在慢性肾脏病矿物质和骨代谢紊乱发生发展中作用的研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(21): 102-105.
- [8] 李宁侠, 何雨峰, 刘芳, 等. 新生儿凝血指标及部分生化指标检测参考区间调查[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(17): 3295-3298.
- [9] Wang, K., Zhu, X., Zhou, Q., *et al.* (2021) Reference Intervals for 26 Common Biochemical Analytes in Term Neonates in Jilin Province, China. *BMC Pediatrics*, **21**, 156. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02565-8>
- [10] Tahmasebi, H., Higgins, V., Woroch, A., *et al.* (2019) Pediatric Reference Intervals for Clinical Chemistry Assays on Siemens ADVIA XPT/1800 and Dimension EXL in the CALIPER Cohort of Healthy Children and Adolescents. *Clinica Chimica Acta*, **490**, 88-97. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.12.011>
- [11] Alnor, A.B. and Vinholt, P.J. (2019) Paediatric Reference Intervals Are Heterogeneous and Differ Considerably in the Classification of Healthy Paediatric Blood Samples. *European Journal of Pediatrics*, **178**, 963-971. <https://doi.org/10.1007/s00431-019-03377-w>
- [12] Choi, S.J., Lee, S., Lee, B., *et al.* (2019) Comparison of Neonatal Reference Intervals for 23 Biochemical Analytes in the Cord Blood: A Single Center Study in South Korea. *The Turkish Journal of Pediatrics*, **61**, 337-344. <https://doi.org/10.24953/turkped.2019.03.004>
- [13] 叶朝付, 季聪华, 寇艳芹, 等. 体外诊断试剂参考区间影响因素认知调查分析[J]. 中国医学装备, 2022, 19(5): 142-145.