

• 论 著 •

临床实验室常见指标在重症肌无力诊断中的应用价值*

刘雪松^{1,2}, 姜文灿^{1,2,3}, 刘亚楠^{1,2}, 肖启森^{1,2}, 刘 暄^{1,2}, 张艳芳^{1,2}, 韩 平^{1,2}, 张国军^{1,2,3△}

1. 首都医科大学附属北京天坛医院实验诊断中心, 北京 100070; 2. 国家药监局体外诊断试剂质量控制重点实验室, 北京 100070; 3. 北京市免疫试剂临床工程技术研究中心, 北京 100070

摘 要:目的 分析重症肌无力(MG)患者基础病例资料及实验室检测指标特点, 评估临床实验室常见指标在 MG 诊断中的应用价值。方法 回顾性分析 2021 年 4 月至 2023 年 4 月在首都医科大学附属北京天坛医院确诊为 MG 的 84 例患者和性别、年龄匹配的 103 例健康体检者的基础资料及实验室指标。构建诊断模型, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线并分析曲线下面积。结果 MG 组体重指数(BMI)、心率、收缩压和舒张压显著高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); MG 组与对照组总蛋白、白蛋白、白细胞计数、大血小板比例、单核细胞群绝对值、三碘甲状腺原氨酸等比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。选择心率、舒张压、白蛋白、肌酸激酶、胆碱酯酶、甘油三酯、载脂蛋白 B 7 项指标构建诊断模型, 多指标联合应用诊断 MG 的曲线下面积可达 0.995, 灵敏度和特异度分别为 97.60% 和 96.10%。结论 成功筛选出了可用于 MG 诊断的实验室检测指标, 多指标联合应用的灵敏度和特异度均较高, 可以用于 MG 的辅助诊断。

关键词:重症肌无力; 实验室指标; 诊断模型

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.17.008

中图法分类号: R446.1; R746.1

文章编号: 1673-4130(2024)17-2087-06

文献标志码: A

Application value of common clinical laboratory indicators in the diagnosis of myasthenia gravis*

LIU Xuesong^{1,2}, JIANG Wencan^{1,2,3}, LIU Yanan^{1,2}, XIAO Qisen^{1,2}, LIU Xuan^{1,2},
ZHANG Yanfang^{1,2}, HAN Ping^{1,2}, ZHANG Guojun^{1,2,3△}

1. Department of Clinical Diagnosis, Laboratory of Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 2. National Engineering Research Centre for Beijing Biochip Technology, Beijing 100070, China; 3. NMPA Key Laboratory for Quality Control for In Vitro Diagnostic, Beijing 100070, China

Abstract: Objective To analyze the basic case data and laboratory test index characteristics of patients with myasthenia gravis (MG), so as to evaluate the application value of common clinical laboratory indicators in the construction of a diagnostic model for MG. **Methods** A retrospective analysis was performed on the basic data and laboratory indicators of MG patients and gender and age-matched healthy controls diagnosed at Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University from April 2021 to April 2023. A diagnostic model was constructed, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the area under the curve (AUC). **Results** The BMI, heart rate, systolic blood pressure, and diastolic blood pressure in the MG group were significantly higher than those in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There were significant differences in total protein, albumin, white blood cell count, proportion of large platelets, absolute value of monocyte and triiodothyronine between MG group and control group ($P < 0.05$). Seven indexes of heart rate, diastolic blood pressure, albumin, creatine kinase, cholinesterase, triglyceride and apolipoprotein B were selected to construct the diagnostic model. The area under the curve of the combined application of multiple indexes could reach 0.995, with a sensitivity and specificity of 97.60% and 96.10%, respectively. **Conclusion** In this study, the laboratory test indexes that can be used for the diagnosis of MG are successfully selected, and the sensitivity and specificity of the combined application of multiple indexes are high, which can be used for the auxiliary diagnosis of MG.

Key words: myasthenia gravis; laboratory indicators; diagnostic model

* 基金项目: 北京市医院管理中心登峰计划(DFL20220505); 北京市医院管理中心-扬帆计划(ZYLX202108); 北京市高层次公共卫生技术人才建设培养计划(2022-2-013); 北京市科学技术协会青年人才托举工程(BYESS2022170)。

作者简介: 刘雪松, 男, 技师, 主要从事临床检验研究。△ 通信作者, E-mail: guojun.zhang@ccmu.edu.cn。

重症肌无力(MG)是一种神经-肌肉接头传递障碍的获得性自身免疫性疾病,病变部位在神经-肌肉接头的突触后膜,其主要临床表现为骨骼肌极易疲劳,活动后症状加重,休息和应用胆碱酯酶抑制剂治疗后症状明显减轻^[1-4]。MG 患者的症状多为全身骨骼肌受累,眼部可有眼皮下垂、视力模糊、斜视、眼球转动不灵活等,症状可随着天气炎热或月经来潮时加重。当病情加重时,患者可出现呼吸衰竭,造成生命威胁。MG 可以单独发生,也可与其他自身免疫性疾病如桥本氏甲状腺炎、原发性甲状旁腺功能亢进等同时发生^[5-8]。目前 MG 的诊断主要依靠患者的病史、临床症状、体征和一些辅助检查手段,例如疲劳试验、抗胆碱酯酶试验、胸部 CT 检查、肌电图和肌肉活检等^[9]。目前,除乙酰胆碱受体抗体之外,其他可靠的可以应用于 MG 诊断或者辅助诊断的实验室指标较少。对此,本研究拟通过对比 MG 患者和健康体检者的实验室检测数据,构建诊断模型,进一步明晰血常规、生化等实验室检测指标在 MG 诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2021 年 4 月至 2023 年 4 月就诊于首都医科大学附属北京天坛医院的 84 例 MG 患者(MG 组)的临床资料。纳入标准:符合《中国 MG 诊断和治疗指南(2020 版)》的诊断标准^[10]。排除标准:(1)妊娠、哺乳或存在糖皮质激素禁忌证;(2)合并严重心、肺、肾等重要脏器疾病;(3)合并严重神经系统疾病。MG 组患者基本伴发其他多种疾病,包括合并糖尿病 33 例,高血压 36 例,脑血管疾病 19 例,心血管疾病 20 例,甲状腺相关疾病 16 例,呼吸系统疾病 36 例,肝功能异常 13 例。同时,收集性别年龄匹配的 103 例健康体检者作为对照组。

收集两组年龄、性别、身高、体重、体重指数

(BMI)、血压等基础资料,以及入院后首次血常规、生化常规及甲状腺功能相关指标的实验室检测结果。

1.2 仪器与试剂 使用迈瑞(BC-6900)全自动血液细胞分析仪及配套试剂检测血常规相关指标,使用贝克曼 DXI800 全自动免疫发光分析仪检测甲状腺功能指标,使用日立 LABOSPECT008 全自动生化分析仪检测生化项目。所有检测项目均每日参照 Westgard 规则开展质量控制工作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 和 GraphPad Prism9.0 统计学软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 的形式表示,计数资料以 $n(\%)$ 的形式表示。计量资料比较采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验;采用 Logistic 回归对不同组间差异有统计学意义的指标进行分析,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC)。多因素 Logistic 回归分析之前,使用均值替代的方式对缺失的计量资料进行填补,使用众数替代的方法进行计数资料的填补。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基础资料比较 两组在年龄、性别方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$);而 MG 组 BMI、心率、收缩压和舒张压高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 两组生化相关指标比较 MG 组与对照组总蛋白、白蛋白、白蛋白/球蛋白、天门冬氨酸氨基转移酶、肌酸激酶、胆碱酯酶、甘油三酯、高密度脂蛋白、载脂蛋白 A1、载脂蛋白 B、同型半胱氨酸水平差异有统计学意义($P < 0.05$),两组其余指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 两组基础资料比较[$M(P_{25}, P_{75})$ 或 n 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	性别		BMI (kg/m ²)	心率 (次/分)	血压	
			男	女			收缩压	舒张压
MG 组	84	62(53,70)	45	39	25.48±3.87	78(73,80)	138.80±15.45	85.73±9.61
对照组	103	59(55,64)	54	49	24.09±3.34	65(60,72)	127.60±14.57	75.84±10.15

表 2 两组生化相关指标比较[$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

指标	MG 组	对照组	<i>P</i>
总蛋白(g/L)	65.90(62.23,71.08)	71.60(69.30,74.50)	< 0.001
白蛋白(g/L)	39.38±2.81	44.57±1.74	<0.001
球蛋白(g/L)	25.80(22.78,30.15)	27.30(25.50,29.30)	0.064
白蛋白/球蛋白	1.50(1.33,1.70)	1.60(1.50,1.70)	0.003
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	17.70(12.80,21.90)	18.10(14.70,25.20)	0.117
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	17.05(14.03,21.75)	19.00(16.50,22.30)	0.014
碱性磷酸酶(U/L)	63.10(54.90,75.20)	67.70(58.20,83.10)	0.051

续表 2 两组生化相关指标比较[$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

指标	MG 组	对照组	<i>P</i>
γ-谷氨酰基转移酶(U/L)	19.20(15.00,29.90)	18.50(15.20,25.50)	0.652
肌酸激酶(U/L)	62.20(41.30,98.70)	97.20(72.30,127.50)	<0.001
肌酸激酶同工酶(U/L)	1.90(1.40,2.37)	1.80(1.40,2.40)	0.948
胆碱酯酶(U/L)	6 930.00±1 945.00	8 774.00±1 470.00	<0.001
甘油三酯(mmol/L)	1.25(1.00,1.89)	0.97(0.75,1.28)	<0.001
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.60±0.81	2.48±0.57	0.213
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.31(1.10,1.55)	1.53(1.33,1.73)	<0.001
总胆固醇(mmol/L)	4.49±0.93	4.42±0.64	0.812
载脂蛋白 A1(g/L)	1.32(1.13,1.52)	1.54(1.36,1.69)	<0.001
载脂蛋白 B(g/L)	0.80(0.68,0.90)	0.75(0.65,0.85)	0.038
同型半胱氨酸(μmol/L)	10.67(9.12,13.18)	8.82(7.88,10.40)	<0.001

2.3 两组血常规相关指标比较 MG 组与对照组白细胞计数、大血小板比例、单核细胞群绝对值、单核细胞群相对值、淋巴细胞群相对值、血红蛋白、血小板比容、中性粒细胞群绝对值比较,差异有统计学意义($P<0.05$),两组其余指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.4 两组甲状腺功能相关指标比较 MG 组三碘甲状腺原氨酸和游离三碘甲状腺原氨酸水平显著低于对照组($P<0.01$),抗甲状腺球蛋白抗体和抗甲状腺过氧化物酶抗体水平显著高于对照组($P<0.01$);两组促甲状腺激素、甲状腺素和游离甲状腺素比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 3 两组血常规相关指标比较[$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

指标	MG 组	对照组	<i>P</i>
白细胞计数($\times 10^9$ /L)	5.87(5.31,7.44)	5.43(4.70,6.22)	0.006
大血小板比例(%)	25.80(21.40,29.30)	22.60(19.20,27.90)	0.035
单核细胞群绝对值($\times 10^9$ /L)	0.36(0.31,0.47)	0.29(0.25,0.36)	<0.001
单核细胞群相对值(%)	6.60(5.73,8.10)	5.50(4.90,6.60)	0.004
淋巴细胞群绝对值($\times 10^9$ /L)	1.91(1.35,3.04)	1.72(1.45,2.05)	0.762
淋巴细胞群相对值(%)	28.49±9.40	32.36±7.34	0.002
平均血红蛋白含量(pg)	31.00(29.90,32.00)	31.10(30.20,32.10)	0.184
平均血红蛋白浓度(g/L)	336.00(330.00,342.00)	339.00(331.00,346.00)	0.056
血红蛋白(g/L)	133.70±14.77	142.70±13.05	<0.001
血小板比容(%)	0.25(0.21,0.31)	0.21(0.18,0.25)	0.043
中性粒细胞绝对值($\times 10^9$ /L)	3.60(2.98,4.69)	3.20(2.64,3.78)	<0.001
中性粒细胞相对值($\times 10^9$ /L)	59.50(560,68.20)	59.50(53.70,64.70)	0.169

表 4 两组甲状腺功能相关指标比较[$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

指标	MG 组	对照组	<i>P</i>
促甲状腺激素(μIU/L)	2.07(1.19,3.45)	2.21(1.46,2.88)	0.813
甲状腺素(nmol/L)	103.60(83.06,121.90)	113.30(100.20,123.50)	0.474
三碘甲状腺原氨酸(nmol/L)	1.34(1.13,1.50)	1.66(1.53,1.82)	<0.001
游离甲状腺(pmol/L)	11.50(10.48,15.61)	11.39(10.24,12.42)	0.399
游离三碘甲状腺原氨酸(pmol/L)	4.56(4.22,4.93)	4.97(4.73,5.41)	<0.001
甲状腺球蛋白(ng/mL)	5.43(1.47,10.20)	7.05(2.82,10.84)	0.162
抗甲状腺球蛋白抗体(IU/mL)	0.90(0.90,15.02)	0.90(0.90,0.90)	0.006
抗甲状腺过氧化物酶抗体(IU/mL)	1.60(0.56,33.15)	0.47(0.26,1.53)	<0.001

2.5 多指标诊断模型的建立 对表 1~4 中差异有统计学意义的指标数据分析发现, MG 组数据缺失率均在 5% 以下, 对照组除三碘甲状腺原氨酸及游离三碘甲状腺原氨酸外, 缺失率均不超过 1%。多因素 Logistic 回归分析共筛选出七项可用于建立 MG 联合诊断模型的指标, 包括心率、舒张压、白蛋白、肌酸激酶、胆碱酯酶、甘油三酯、载脂蛋白 B。见表 5。

2.6 不同指标诊断价值比较 采用 ROC 曲线分别对不同指标和多个指标联合诊断的 AUC 及灵敏度、特异度进行分析比较, 结果显示, 多指标联合诊断的 AUC 可达 0. 995, 对应灵敏度和特异度分别为 97. 60% 和 96. 10%。剔除 AUC 较小的载脂蛋白 B 后, AUC 为 0. 978, 显著性低于多指标联合诊断($P < 0. 05$)。见表 6。

表 5 多因素 Logistic 回归分析

因素	β	标准误	显著性	$Exp(\beta)$	95%CI	
					下限	上限
心率	0. 25	0. 07	0. 001	1. 28	1. 11	1. 48
舒张压	0. 12	0. 05	0. 019	1. 13	1. 02	1. 25
白蛋白	-1. 35	0. 40	0. 001	0. 26	0. 12	0. 57
肌酸激酶	-0. 04	0. 02	0. 018	0. 96	0. 92	0. 99
胆碱酯酶	0	0	0. 004	0. 99	0. 99	1. 00
甘油三酯	4. 25	1. 64	0. 010	70. 42	2. 81	1 762. 93
载脂蛋白 B	8. 39	3. 91	0. 032	4 420. 75	2. 07	9. 45×10 ⁶
常量	32. 47	13. 83	0. 019	1. 27×10 ¹⁴	—	—

注: —表示此项无数据。

表 6 不同指标曲线下面积比较

指标	AUC	P	95%CI		cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)
			下限	上限			
多指标联合	0. 995	0. 003	0	0. 99	0. 29	97. 60	96. 10
心率	0. 845	0. 029	0	0. 79	69. 50 次/分	94. 00	67. 00
舒张压	0. 770	0. 035	0	0. 70	84. 50 mmHg	61. 90	83. 50
白蛋白	0. 942	0. 017	0	0. 91	42. 05 g/L	85. 70	91. 30
肌酸激酶	0. 727	0. 038	0	0. 65	53. 40 U/L	45. 20	94. 20
胆碱酯酶	0. 791	0. 034	0	0. 72	7 550. 00 U/L	65. 50	83. 50
甘油三酯	0. 708	0. 037	0	0. 63	1. 55 mmol/L	38. 10	91. 30
载脂蛋白 B	0. 589	0. 042	0. 04	0. 51	0. 75 g/L	65. 50	51. 50
剔除载脂蛋白 B	0. 978	0. 008	0	0. 96	0. 25	97. 60	86. 40

3 讨 论

MG 是一种神经-肌肉接头疾病, 主要表现为肌肉无力和疲劳。由于其临床表现的不特异性和病程的多样性, 诊断 MG 仍然具有一定的挑战性。目前, 该疾病的诊断缺乏可用的实验室检测指标^[10]。对此, 本研究从临床特点和实验室指标比较入手, 筛选 MG 患者与健康体检者相比存在差异的指标, 并构建了 MG 多指标联合诊断的模型, 对不同指标联合及单独应用进行了 ROC 曲线分析。

本研究中, MG 患者血压通常较健康体检者有所升高, 一方面可能是由于患者心肌收缩能力下降、炎症反应(炎症反应可能导致血管痉挛, 进而使血压升高)、药物影响等^[11-14]; 另一方面, MG 患者本身可伴发高血压^[15]。本研究结果还显示, MG 患者相较于健康体检者 BMI 偏高, 这可能与患者活动力下降有关, 也可能是由于 MG 患者免疫抑制剂和激素类药物引起的水钠潴留, 导致体重增加, BMI 偏高^[16-17]。

MG 是一种神经-肌肉接头疾病, 乙酰胆碱在神经肌肉信息传递中发挥着重要的作用。在疾病的发生

发展过程中, MG 患者往往会产生乙酰胆碱受体抗体产生, 这些抗体与乙酰胆碱受体结合, 使神经肌肉接头传递受阻; 由于乙酰胆碱酯酶是乙酰胆碱分解的关键酶, 疾病过程中乙酰胆碱酯酶的活性受到抑制, 导致其水平降低^[18]。同时, 部分 MG 患者接受胆碱酯酶抑制剂治疗, 这些药物可以抑制胆碱酯酶的活性, 从而使胆碱酯酶水平降低^[19]。本研究结果显示, MG 组相较于对照组, 胆碱酯酶水平显著降低, 与上述研究结论相符。

MG 患者三碘甲状腺原氨酸和游离三碘甲状腺原氨酸水平相较于健康体检者显著降低, 这可能是由于 MG 患者伴发了甲状腺功能异常。MG 患者可能存在自身免疫性甲状腺疾病, 如桥本甲状腺炎等, 这些疾病会导致甲状腺功能异常, 如甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进; 同时, MG 患者通常需要接受免疫抑制剂和激素类药物治疗, 这些药物可能影响甲状腺功能, 导致甲状腺功能异常^[20-21]。本研究中 MG 组甲状腺球蛋白抗体和抗甲状腺过氧化物酶抗体显著高于健康体检者, 与既往研究报道相符。然而, 在最终

诊断模型构建时,未能将甲状腺相关指标纳入模型,可能是由于本研究所纳入的数据量不够多,健康体检者中甲状腺功能相关指标缺失比例较高导致,后续考虑进一步增加样本量开展多中心研究。

此外, MG 患者相较于健康体检者,甘油三酯、高密度脂蛋白、载脂蛋白 A1 和载脂蛋白 B 均存在显著变化。一方面, MG 是一种自身免疫性疾病,可能导致脂代谢紊乱,使 HDL 水平降低,从而增加心血管疾病的风险,进而引发血压、心率等变化^[22];另一方面, MG 患者可能因为疾病导致的乏力、活动能力受限等因素,使得生活方式改变,例如运动减少、饮食不规律等,从而导致 HDL 水平降低^[15, 23-26]。

MG 可能导致炎症反应和骨髓抑制,这可能导致白细胞计数升高或降低,血小板减少,贫血,以及单核细胞、淋巴细胞等免疫细胞的变化;同时, MG 患者由于免疫功能受损,容易发生感染,感染可能导致血常规指标异常^[27-29]。

本研究所纳入的 MG 患者,基本上均伴发一种或多种其他类型的疾病,包括糖尿病、心脑血管疾病、甲状腺疾病等;伴发疾病的存在,可能会导致最终筛选出的差异指标受到其他指标的干扰,因此研究使用多因素 Logistic 回归分析的方法,对各个指标进行了校正。在完成了 MG 组和对照组不同指标单因素比较后,选择差异有统计学意义的指标开展多因素 Logistic 回归分析,结果显示心率、舒张压、白蛋白、肌酸激酶、胆碱酯酶、甘油三酯、载脂蛋白 B 可以用于构建 MG 的诊断模型,多指标联合诊断的 AUC 达 0.995,灵敏度和特异度分别为 97.60% 和 96.10%, AUC 优于单个指标。

本研究通过对比 MG 患者和健康体检者的基础临床资料和血常规、生化、甲状腺功能相关指标,成功筛选完成了差异指标,并评估了多指标联合应用的诊断价值,其灵敏度和特异度均较高,可以用于 MG 的辅助诊断。同时,乙酰胆碱受体抗体对于 MG 的诊断具有重要意义,由于健康体检者未开展乙酰胆碱受体抗体检测,本文未对其进行分析;在临床诊断时,可以使用本研究所筛选的指标与乙酰胆碱受体抗体共同用于 MG 的诊断。

本研究存在一定的局限性,本研究基于单中心开展,病例数较少,未收集新的病例对模型进行验证,后续需要继续开展相关研究;另外,研究中部分病例存在数据缺失,故对相应指标参照统计学方法进行了校正处理。

参考文献

[1] GARCÍA ESTÉVEZ D A, PARDO FERNÁNDEZ J. Myasthenia gravis: update on diagnosis and therapy[J]. Med Clin, 2023, 161(3): 119-127.

[2] SHUEY N H. Ocular myasthenia gravis: a review and practical guide for clinicians[J]. Clin Exp Optom, 2022, 105(2): 205-213.

[3] GILHUS N E, VERSCHUUREN J J. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(10): 1023-1036.

[4] NAIR A G, PATIL-CHHABLANI P, VENKATRAMANI D V, et al. Ocular myasthenia gravis: a review[J]. Indian J Ophthalmol, 2014, 62(10): 985-991.

[5] CLAYTOR B, LI Y. Challenges in diagnosing coexisting ocular myasthenia gravis and thyroid eye disease[J]. Muscle Nerve, 2021, 63(5): 631-639.

[6] SAINT-GERONS M, RUBIO M A, MATHEU A. Myasthenia gravis and thyroid cancer[J]. J FR Ophtalmol, 2023, 46(1): e25-e27.

[7] 王雅璇. 合并甲状腺功能亢进的重症肌无力患者临床特点分析: 2300020558[P]. 2022-05-29.

[8] 武翻艳, 肖兴军. 重症肌无力与其他自身免疫性疾病的相关性研究进展[J]. 中国临床神经科学, 2022, 30(3): 338-344.

[9] MANTEGAZZA R, CAVALCANTE P. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2019, 31(6): 623-633.

[10] 常婷. 中国重症肌无力诊断和治疗指南(2020 版)[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(1): 1-12.

[11] 徐铭铭, 黄小雨, 王莹莹, 等. SII 和 NLR 与 PLR 在重症肌无力患者中的表达水平及与疾病程度的关系[J]. 热带医学杂志, 2023, 23(2): 158-663.

[12] 吴新新, 沈童, 周亚博, 等. 中医药对重症肌无力相关细胞因子调控机制研究进展[J]. 中国医药导报, 2022, 19(35): 45-48.

[13] ZAWADKA-KUNIKOWSKA M, RZEPINŃSKI Ł, TAFIL-KLAWE M, et al. Association of cardiac autonomic responses with clinical outcomes of myasthenia gravis: short-term analysis of the heart-rate and blood pressure variability[J]. J Clin Med, 2022, 11(13): 3697.

[14] PUNEETH C S, CHANDRA S R, YADAV R, et al. Heart rate and blood pressure variability in patients with myasthenia gravis[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2013, 16(3): 329-332.

[15] TANOVSKA N, NOVOTNI G, SAZDOVA-BURNESKA S, et al. Myasthenia gravis and associated diseases[J]. Maced J Med Sci, 2018, 6(3): 472-478.

[16] ZHOU Q, YIN W, ZHU J, et al. Risk factors associated with adverse pregnancy outcomes and postpartum exacerbation in women with myasthenia gravis[J]. Am J Reprod Immunol (New York, NY: 1989), 2022, 88(6): e13641.

[17] 赵雅斐, 金歌, 王小宁. 重症肌无力患者生活质量及其影响因素分析[J]. 河南医学研究, 2019, 28(11): 1957-1958.

[18] PASCUZZI R M, BODKIN C L. Myasthenia gravis and lambert-eaton myasthenic syndrome: new developments in diagnosis and treatment[J]. Neuropsych Dis Treat, 2022, 18: 3001-3022.

• 论 著 •

成都市郫都区人群 TSH 参考区间的建立及验证*

张 艳^{1,2}, 赵珍珍¹, 应斌武^{1△}

1. 四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041; 2. 成都市郫都区中医医院检验科, 四川成都 611730

摘要:目的 采用间接法建立适用于成都市郫都区人群的性别、年龄特异的促甲状腺激素(TSH)参考区间。方法 收集 2022 年 3 月至 2023 年 8 月成都市郫都区中医医院 37 514 例患者的 TSH 数据,根据筛选标准对数据进行删减,采用偏度-峰度法进行正态性检验, Turkey 法剔除离群值。不同性别和年龄 TSH 水平比较分别采用 Mann-Whitney *U* 检验、Kruskal-Wallis *H* 检验。应用非参数法建立 TSH 参考区间,并采用 2 种方法验证其可靠性,当其与试剂说明书参考区间的相对偏差小于参考变化值(RCV)或用于验证人群时>90%的 TSH 结果在参考区间内,则证明结果可靠。结果 共纳入 25 761 例患者的有效 TSH 数据,男 9 363 例,女 16 398 例。按年龄段将其分为 8 个亚组,即 10~<18、18~30、>30~40、>40~50、>50~60、>60~70、>70~80、>80~90 岁,男性 TSH 参考区间依次为 0.457~4.884、0.465~4.229、0.445~4.918、0.457~4.826、0.471~5.160、0.425~5.477、0.456~5.645、0.465~6.418 $\mu\text{IU/mL}$,女性 TSH 参考区间依次为 0.546~5.196、0.592~5.499、0.606~5.815、0.549~5.915、0.527~6.099、0.457~5.927、0.435~6.078、0.415~6.321 $\mu\text{IU/mL}$ 。参考区间上限、下限与试剂说明书的相对偏差均小于 RCV(49.85%);在用于验证人群时,各组均有大于 90%的 TSH 结果在参考区间内。结论 采用间接法建立了性别和年龄特异的成都市郫都区人群 TSH 参考区间,可为甲状腺疾病的精准诊疗提供参考依据。

关键词:促甲状腺激素; 参考区间; 间接法; 年龄; 性别

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.17.009

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2024)17-2092-06

文献标志码:A

Establishment and verification of TSH reference interval for population in Pidu District of Chengdu*

ZHANG Yan^{1,2}, ZHAO Zhenzhen¹, YING Binwu^{1△}

1. Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Traditional Chinese Medicine Hospital of Pidu District, Chengdu, Sichuan 611730, China

Abstract: **Objective** To establish sex-and age-specific reference interval of thyroid stimulating hormone (TSH) for the population in Pidu District of Chengdu by an indirect method. **Methods** Data that did not meet the screening criteria were excluded. The TSH data of 37 514 patients from Traditional Chinese Medicine Hospital of Pidu District from March 2022 to August 2023 were collected. The data were deleted according to the screening criteria. The skewness-kurtosis method was used to test the normality, and the Turkey method was used to eliminate the outliers. The TSH levels of different genders and ages were compared by Mann-Whitney *U* test and Kruskal-Wallis *H* test, respectively. Non-parametric methods were used to calculate TSH reference interval. Its reliability was verified by two methods: when the relative deviation from the reference interval of the reagent specification was less than the reference change value (RCV) or more than 90% of the TSH result was within the reference interval, the result were proved to be reliable. **Results** A total of 25 761 valid TSH data were included, 9 363 men and 16 398 women. They were divided into 8 subgroups according to age: 10~<18, 18~30, >30~40, >40~50, >50~60, >60~70, >70~80, >80~90. Male TSH reference interval is 0.457~4.884, 0.465~4.229, 0.445~4.918, 0.457~4.826, 0.471~5.160, 0.425~5.477, 0.456~5.645, 0.465~6.418 $\mu\text{IU/mL}$, respectively. The reference range of female TSH was 0.546~5.196, 0.592~5.499, 0.606~5.815, 0.549~5.915, 0.527~6.099, 0.457~5.927, 0.435~6.078, 0.415~6.321 $\mu\text{IU/mL}$. The relative deviations between the upper limit and lower limit of the reference interval and the reagent specification

* 基金项目:成都市医学科研课题(2022376);成都中医药大学“杏林学者”医院专项(XJ2022000801, XJ2023013901)。

作者简介:张艳,女,副主任技师,主要从事临床检验诊断学研究。△ 通信作者, E-mail:yingbinwu@scu.edu.cn。