

• 论 著 •

参考区间行业标准在汉族和维吾尔族人群中的适用性验证^{*}

邓朝晖¹, 梁梦洁¹, 宋颖博¹, 宋 雪², 易卫东¹, 鹿新红¹, 张 新^{1△}

(1. 新疆生产建设兵团医院/石河子大学医学院第二附属医院检验科, 新疆乌鲁木齐 830002;

2. 石河子大学医学院第一附属医院检验科, 新疆石河子 832000)

摘 要:目的 应用汉族和维吾尔族(维族)体检对象血清 TP、ALB、ALT、AST、ALP 和 GGT 检测结果, 验证参考区间行业标准(WS/T404. 1-2012 及 WS/T404. 2-2012)的临床适用性。方法 回顾性研究。收集 2013 年 8 月至 2015 年 1 月在新疆生产建设兵团医院进行乌鲁木齐团体健康体检的汉族和维族(20~79 岁)血清 TP、ALB、ALT、AST、ALP 和 GGT 检测结果, 依据 Staland 建议的医学决定水平 2 剔除有明显异常的体检人群(GGT 按其建议的参考上限两倍取值)。按照参考区间行业标准的分组, 统计汉族和维族各项目检测结果 $P_{2.5} \sim P_{97.5}$, 并计算超出参考区间行业标准的例数所占比例。验证的判断标准: 超出例数低于 10% 则通过验证。结果 正态性检验结果表明汉族和维族参考个体各项项目的统计数据均呈偏态分布。汉族和维族参考个体各项项目检测结果 $P_{2.5} \sim P_{97.5}$: TP(汉族 65~81 g/L、维族 64~81 g/L), ALB(汉族 41~53 g/L、维族 40~52 g/L), ALT 男性(汉族 9~51 U/L、维族 9~53 U/L), ALT 女性(汉族 7~42 U/L、维族 6~43 U/L), AST 男性(汉族 14~42 U/L、维族 12~42 U/L), AST 女性(汉族 12~37 U/L、维族 12~38 U/L), ALP 男性(汉族 45~119 U/L、维族 47~122 U/L), ALP 女性 20~49 岁(汉族 35~95 U/L、维族 40~104 U/L), ALP 女性 50~79 岁(汉族 43~131 U/L、维族 51~132 U/L), GGT 男性(汉族 11~71 U/L、维族 11~73 U/L), GGT 女性(汉族 8~54 U/L、维族 7~55 U/L)。汉族男性、维族男性和女性参考个体血清 AST 检测结果在参考区间行业标准之外的比例略超出 10%, 但超出比例以低于 AST 行业标准下限值的比例为主, 其余项目的汉族和维族参考个体检测结果超出行业标准的比例均在 10% 以内。结论 参考区间行业标准(WS/T404. 1-2012 及 WS/T404. 2-2012)适用于本实验室检测的汉族和维吾尔族人群。

关键词:参考区间; 参考个体; 验证

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 17. 014

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)17-2487-03

Verification of the clinical applicability of the published standard reference interval based on health examination results of Han and Uygur populations^{*}

Deng Zhaohui¹, Liang Mengjie¹, Song Yinbo¹, Song Xue², Yi Weidong¹, Lu Xinhong¹, Zhang Xin^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Hospital of Xinjiang Production and Construction Corps/ the Second Affiliated Hospital of Medical School of Shihezi University, Urumqi, Xinjiang 830002, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Medical School of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China)

Abstract: **Objective** To verify the clinical applicability of the published standard intervals of routine clinical chemistry (WS/T404. 1-2012, WS/T404. 2-2012) based on the health examination results of Han and Uygur populations in Urumqi. **Methods** This was a retrospective study. The results of serum TP, ALB, ALT, AST, ALP, GGT from healthy examination individuals of Han and Uygur populations (from 2013 August to 2015 January) were collected and the healthy cases (age range: 20~79 years old) were chosen to calculate the 2.5% and 97.5% percentiles, excluding the significant abnormal results according to the Medical Deciding Level 2 recommended by Staland. The percents of health cases not falling in the published standard interval were calculated to meet the judgment criterion of verification ($<10\%$). **Results** The test of normality revealed that the Han and Uygur's results of all verified items were skewed distributions. The 2.5% and 97.5% percentiles of the results of two populations were as follows, TP(Han 65~81 g/L; Uygur 64~81 g/L), ALB(Han 41~53 g/L; Uygur 40~52 g/L), ALT(Han; male 9~51 U/L and female 7~42 U/L; Uygur; male 9~53 U/L and female 6~43 U/L), AST(Han; male 14~42 U/L and female 12~37 U/L, Uygur; male 12~42 U/L and female 12~38 U/L), ALP(Han; male 45~119 U/L; Uygur; male 47~122 U/L), ALP(female 20~49 years old; Han 35~95 U/L and Uygur 40~104 U/L), ALP(female 50~79 years old; Han 43~131 U/L and Uygur 51~132 U/L), GGT(Han; male 11~71 U/L and female 8~54 U/L; Uygur; male 11~73 U/L and female 7~55 U/L). The percents of AST results for Han's male, Uygur's male and Uygur's female not falling in the published standard reference interval were slightly over 10%, but AST results over 10% were mainly under the lower limit of the published standard reference interval. The health case percents for the other verified items of Han and Uygur populations not falling in the published standard reference interval were under 10%. **Conclusion** The published standard reference intervals of routine clinical chemistry (WS/T404. 1-2012, WS/T404. 2-2012) are applicable in our laboratory for the detection of Han and Uygur population.

Key words: reference interval; reference individual; verification

^{*} 基金项目: 新疆生产建设兵团医院院级课题项目(YJ2014002)。 作者简介: 邓朝晖, 男, 主管技师, 主要从事临床生化研究工作。 △ 通讯作者, E-mail: xjzhangxin108@126.com。

检验项目参考区间是疾病诊断和健康评估的主要依据^[1]。2012 年 12 月,原卫生部发布了参考区间行业标准 WS/T404.1-2012 及 WS/T404.2-2012^[2-3],首次以行业标准的形式公布了中国成年人群 6 个临床常规生化检验项目的新参考区间,包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转移酶(GGT)、总蛋白(TP)和清蛋白(ALB),并于 2013 年 8 月 1 日开始实施。自实施至今,新参考区间已在本实验室实行 18 个月。本地处于多民族聚居区,汉族和维吾尔族(简称维族)是本地区最主要的两个民族。新参考区间能否同时适用于汉族和维族人群,对新参考区间在乌鲁木齐地区的推广应用有重要意义。本研究回顾性分析了在新疆生产建设兵团医院体检中心进行健康体检的汉族和维族成年人数据,验证了 WS/T404.1-2012 及 WS/T404.2-2012 行业标准中 ALT、AST、ALP、GGT、TP 和 ALB 新参考区间的适用性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾分析 2013 年 8 月至 2015 年 1 月在新疆生产建设兵团医院体检中心进行团体健康体检的汉族和维族成年人数据,年龄 20~79 岁,体检团体来自乌鲁木齐市驻地的机关和企事业单位共 28 个。按照吕礼应等^[4]报道的方法,筛选验证参考区间的参考个体,即按建议的医学决定水平 2,剔除有明显异常的体检人群(GGT 按其建议的参考上限两倍取值)^[5]。各项目的剔除标准:TP≤60 g/L、ALB≤35 g/L、ALT≥60 U/L、AST(男)≥60 U/L、AST(女)≥60 U/L、ALP(男)≥150 U/L、ALP(女 20~<50 岁)≥150 U/L、ALP(女 50~79 岁)≥150 U/L、GGT(男)≥80 U/L 和 GGT(女)≥80 U/L。按照剔除标准,筛选出验证参考区间的参考个体例数分别如下。血清 TP 检测共 13 220 例,汉族男性 7 896 例,中位年龄 46 岁;汉族女性 4 969 例,中位年龄 46 岁;维族男性 210 例,中位年龄 43 岁;维族女性 145 例,中位年龄 43 岁。血清 ALB 检测共 13 221 例,汉族男性 7 887 例,中位年龄 46 岁;汉族女性 4 969 例,中位年龄 46 岁;维族男性 217 例,中位年龄 42 岁;维族女性 148 例,中位年龄 43 岁。血清 ALT 共 16 494 例,汉族男性 8 996 例,中位年龄 44 岁;汉族女性 6 903 例,中位年龄 43 岁;维族男性 313 例,中位年龄 40 岁;维族女性 283 例,中位年龄 40 岁。血清 AST 检测共 15 247 例,汉族男性 8 592 例,中位年龄 45 岁;汉族女性 6 141 例,中位年龄 46 岁;维族男性 291 例,中位年龄 43 岁;维族女性 223 例,中位年龄 44 岁。血清 ALP 检测共 13 198 例,汉族男性 7 873 例,中位年龄 46 岁;汉族女性 20~<50 岁共 2 817 例,中位年龄 38 岁;汉族女性 50~79 岁 2 007 例,中位年龄 57 岁;维族男性 225 例,中位年龄 42 岁;维族女性 20~<50 岁 132 例,中位年龄 35 岁;维族女性 50~79 岁 144 例,中位年龄 57 岁;血清 GGT 共 14 398 例,汉族男性 7 903 例,中位年龄 45 岁;汉族女性 6 021 例,中位年龄 46 岁;维族男性 267 例,中位年龄 44 岁;维族女性 207 例,中位年龄 43 岁。

1.2 仪器与试剂 罗氏 Cobas 8000 全自动生化分析仪及配套的试剂、校准品。质控品为 Liquid Assay Multiquel 的 level 2 和 level 3(美国 Bio-Rad 公司)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集与检测 受检者坐位,清晨空腹,采用浙江拱东公司的分离胶真空采血管自肘静脉采集血液 5 mL,3 500 r/min 离心 10 min 分离血清。实验室在排除不合格标本(采集量不足、溶血、脂血等)后,上机检测。所有血清标本在采集后

3 h 内检测完毕。

1.3.2 质量控制 罗氏 Cobas 8000 全自动生化分析仪每年进行 1 次校准及 1 次性能验证,每日进行 1 个批次的 2 个水平的室内质量控制。2013 年 8 月至 2015 年 1 月,参加卫计委临床检验中心常规生化项目室间质评 4 次和正确度验证 1 次,均取得合格成绩。

1.3.3 检测方法与验证判断标准 TP 采用双缩脲法,ALB 采用溴甲酚绿法,ALT 采用速率法(不含 5-磷酸吡哆醛),AST 采用速率法(不含 5-磷酸吡哆醛),ALP 采用速率法(AMP),GGT 采用速率法进行检测。验证的判断标准采用行业标准中 5.2.3 的规定^[2];如参考个体多于 20 个,超出参考区间的参考个体不超过 10%则通过验证。

1.4 统计学处理 应用 Microsoft Excel2007 及 SPSS17.0 软件进行数据记录和处理。采用 Kolmogorov-Smimov 方法对数据进行正态性检验。本研究的参考区间按照行业标准中 A.5.3 的要求^[2],采用中间 95%区间做参考区间,并按照参考区间行业标准的分组,用非参数方法计算参考个体各验证项目检测结果的百分位数 $P_{2.5} \sim P_{97.5}$ 。

2 结果

2.1 汉族和维族体检参考个体各项目检测结果的参考区间 正态性检验显示,汉和维族体检参考个体各项目检测结果均呈偏态分布。体检参考个体各项目检测结果 95%区间见表 1,各项目统计的参考区间上、下限与卫生行业标准、文献报道基本一致。

表 1 本研究汉族和维族体检参考个体参考区间与行业标准及文献报道的比较

项目	单位	本研究统计		行业标准 ^[2-3]	文献 ^[4]
		汉族	维族		
TP	g/L	65~81	64~81	65~85	64~79
ALB	g/L	41~53	40~52	40~55	40~53
ALT(男)	U/L	9~51	9~53	9~50	9~52
ALT(女)	U/L	7~42	6~43	7~40	7~39
AST(男)	U/L	14~42	12~42	15~40	13~41
AST(女)	U/L	12~37	12~38	13~35	12~33
ALP(男)	U/L	45~119	47~122	45~125	42~116
ALP(女 20~<50 岁)	U/L	35~95	40~104	35~100	36~98
ALP(女 50~79 岁)	U/L	43~131	51~132	50~135	44~130
GGT(男)	U/L	11~71	11~73	10~60	11~72
GGT(女)	U/L	8~54	7~55	7~45	7~50

2.2 各项目超出参考区间行业标准的体检参考个体例数分布情况 汉族和维族均有一定数量的体检参考个体的结果在参考区间行业标准之外。在 AST 项目中,汉族男性、维族男性以及维族女性分别有 10.18%、13.73%和 11.61%的体检参考个体检测结果在参考区间行业标准之外,但低于行业标准下限值的比例较高,分别为 6.98%、10.31%和 6.70%。其余项目超出参考区间行业标准的体检参考个体均在 10%以内。各项目超出行业标准参考区间情况,见表 2(见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

3 讨论

因实验室条件及地区人群等差异,各实验室应建立自己的

参考区间^[6]。但建立参考区间的参考个体选择条件要求高^[7]，同时建立参考区间需要投入较多的成本，因此绝大多数实验室采用权威文献或厂家提供的参考区间作为自己实验室的参考区间。长期以来，我国临床应用的检验项目参考区间多基于几十年前欧美人群的研究结果或来自我国局部地区小样本人群的研究结果^[8]。新发布的参考区间行业标准由中华医学会检验分会牵头并组织多中心大样本研究、论证后确定，具有广泛的人群代表性^[8]，并且新参考区间已经写入新版《全国临床检验操作规程》^[9]。然而，中国地域辽阔、人口众多，参考区间行业标准是基于全国六大地区人群所得的参考区间，尚未覆盖少数民族、高海拔地区、具有特殊生活习惯的健康人群等^[8]。因此，尚红等^[10]建议引用参考区间行业标准的实验室应参照行业标准中相关规定进行参考区间验证。吕礼应等^[4]对新发布的临床常规生化项目参考区间行业标准进行了大样本数据的验证，并得到了该标准在验证实验室所在地区具有临床适用性的结论。新疆为多民族聚居区域，维族为新疆人口最多的少数民族。因此，参考区间行业标准在维族人群的适用性验证对于新参考区间能否在新疆地区得到推广非常重要。

本研究采用吕礼应等^[4]报道的方法，基于健康体检对象筛选出用于验证参考区间行业标准的参考个体。尽管每个参考个体不一定完全符合参考区间的建立标准^[7]，但所选参考个体是按建议的医学决定水平 2 剔除了有明显异常的人群^[5]，基本为表面健康个体，具有一定的代表性。结果显示，按照各项目参考区间行业标准的分组，汉族和维族各项目检测结果中间 95% 区间的上、下限基本一致，在不同民族之间未显示较大的差异。汉族和维族血清 TP、ALB、ALT、AST 和 ALP 检测结果中间 95% 区间与参考区间行业标准也基本一致，但汉族男性、维族男性和维族女性血清 GGT 的上限则差异相对较大（见表 1），与吕礼应等^[4]报道一致。推测可能为体检对象的来源及参考个体的饮食习惯造成 GGT 参考上限出现较大差异。本研究的体检对象均来自生活水平较高的机关和企事业单位，可能高脂肪、高蛋白的过多摄入以及习惯性饮酒造成肝脏负荷过重，导致汉族和维族体检对象血清 GGT 上限的升高。

尽管汉族和维族各项目检测结果中间 95% 区间的上、下限与行业标准基本一致，但并不能说明行业标准一定适用于汉族和维族人群。因此，按照行业标准验证的要求，又进一步统计了所有参考个体各验证项目检测结果超出行业标准的百分率。除 AST 项目外，其余项目的汉族和维族参考个体检测结果超出参考区间行业标准的比例均在 10% 以内，符合参考区间验证的判断标准。在 AST 项目中，汉族男性、维族男性以及维族女性参考个体检测结果在参考区间行业标准之外的比例

略微超出 10%，但超出的例数以低于行业标准下限值为主。血清 AST 高于参考区间上限对疾病诊断、治疗监测以及预后判断更具有意义，而血清 AST 低于参考区间下限的临床意义不大。因此，笔者认为 AST 参考区间行业标准基本适用于本研究的汉族男性、维族男性以及维族女性。

总之，新发布的临床常规生化参考区间（WS/T404.1-2012 及 WS/T404.2-2012）适用于本实验室检测的汉和维吾尔族人群。

参考文献

- [1] 陈桂山, 杨有业, 温冬梅, 等. 临床生化检验项目生物参考区间适用性验证探讨[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(2): 170-174.
- [2] 中华人民共和国卫生部. WS/T404.1-2012 临床常用生化检验项目参考区间第 1 部分: 血清丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、γ-谷氨酰转肽酶[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
- [3] 中华人民共和国卫生部. WS/T404.2-2012 中华人民共和国卫生行业标准: 临床常用生化检验项目参考区间第 2 部分: 血清总蛋白、白蛋白[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
- [4] 吕礼应, 杨九华, 刘万利, 等. 常规化学参考区间行业标准(WS/T404.1-2012、WS/T404.2-2012)的临床适用性验证[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(12): 951-953.
- [5] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006.
- [6] Clinical and Laboratory Standard Institute. C28-A3 Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical chemistry: approved guideline[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2010.
- [7] 中华人民共和国卫生部. WS/T402-2012 中华人民共和国卫生行业标准: 临床实验室检验项目参考区间的制定[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
- [8] 尚红, 陈文祥, 潘柏申, 等. 建立基于中国人群的临床常用检验项目参考区间[J]. 中国卫生标准管理, 2013, 4(1): 17-21.
- [9] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [10] 尚红, 陈文祥, 潘柏申, 等. 中国成人常用肝功能和电解质及血细胞分析项目参考区间[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(5): 393-394.

（收稿日期: 2015-04-12）



（上接第 2486 页）

- function and hemostasis[J]. Z Kardiol, 2000, 89(3): 160-167.
- [2] Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis[J]. Thromb Res, 2006, 118(5): 555-568.
 - [3] Kataoka H, Uchino H, Asada Y, et al. Analysis of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor or expression in human colorectal carcinoma cell lines and metastatic sublines to liver[J]. Int J Cancer, 1997, 72(5): 878-884.
 - [4] 朱武凌, 范秉琳, 贺立山, 等. 肝癌患者高纤维蛋白原血症及其原因分析[J]. 中华血液学杂志, 2004, 25(3): 180.

- [5] 温志震, 米登海, 任维维, 等. 恶性肿瘤患者凝血功能与临床特征关系的研究[J]. 国际肿瘤学杂志, 2014, 41(3): 238-240.
- [6] 张瑜, 杨宁蓉, 王锋, 等. 晚期恶性肿瘤患者凝血功能及 D-二聚体水平检测的临床意义[J]. 实用癌症杂志, 2012, 27(2): 165-167.
- [7] Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized Cancer patients[J]. Cancer, 2007, 110(10): 2339-2346.

（收稿日期: 2015-03-12）