

常规生化检验项目参考区间适用性验证*

索朗卓嘎¹, 周 琪², 许建成^{1Δ}

(吉林大学第一医院:1. 检验科;2. 儿科, 吉林长春 130021)

摘要:目的 验证新发布的卫生行业标准《临床常用生化检验项目参考区间》,判定其是否适用于长春地区。方法 筛选 20~<80 岁汉族健康体检者,男女每 10 岁均入组 30 例以上。使用日立 7600-210 全自动生化分析仪进行生化项目检测。分析行业标准中 8 个生化检验项目性别及年龄的差异,判断其是否通过参考区间验证。结果 男性血清清蛋白(ALB)水平随着年龄增长呈缓慢下降趋势,男性天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、女性碱性磷酸酶(ALP)水平随着年龄增长逐渐上升。女性丙氨酸氨基转移酶(ALT),男性 ALT 及 γ -谷氨酰基转移酶(GGT)水平在 20~<60 岁随年龄增长呈上升趋势,反之,在 60~<80 岁则随年龄增长逐渐下降,所有年龄段检测值均在推荐的参考区间内。常规生化检验项目男女 12 个亚组测定值 94% 以上均在参考区间内,均通过了参考区间验证。结论 卫生行业标准《临床常用生化检验项目参考区间》适用于吉林地区汉族人群。

关键词:参考区间; 参考标准; 参考个体; 常规生化检验

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.02.010

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2019)02-0166-04

文献标识码:A

Validation of reference intervals for common clinical biochemistry tests*

SUOLANG Zhuoga¹, ZHOU Qi², XU Jiancheng^{1Δ}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Pediatrics, First Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130021, China)

Abstract: Objective To verify the *Standards Reference Intervals for Common Clinical Biochemistry Tests* and to determine if the standards are suitable for Jilin area. **Methods** Healthy Han reference individuals at 20—<80 years old were selected as reference individuals and there were more than 30 cases for each sex in every 10 years old group. The blood samples were detected by HITACHI 7600-210 automatic biochemical analyzer. Differences between sex and age for 8 clinical chemistry parameters were evaluated and distribution in range of reference individuals were analyzed. **Results** The levels of albumin among different age periods of male were shown a downward trend. The levels of AST in male, ALP and GGT in female were shown a upward trend with the growth of age. The levels of ALT in female, ALT and GGT in male were shown an upward trend at 20—<60 years old, while a downward trend was shown at 60—<80 years old. Nevertheless, the average levels of all the groups were within the recommended reference intervals. Over 94% of verification for eight common clinical biochemistry tests (6 subgroups for male and 6 subgroups for female) were in the reference range and all passed validation. **Conclusion** *Standards Reference Intervals for Common Clinical Biochemistry Tests* are applicable to Chinese Han population in Jilin area.

Key words: reference interval; reference standard; reference individual; common clinical biochemistry tests

常规生化检验是实验诊断学的重要组成部分,为临床诊断、病情监测、判断预后和指导治疗提供了可靠依据。参考区间是解释检验结果、分析检验信息的基本尺度和依据。原卫生部自 2012 年 12 月 25 日以来陆续颁布了国家卫生行业标准《临床常用生化检验

项目参考区间》^[1],对中国成年人临床常用生化检验项目参考区间进行了调整,这些标准的发布实施对相关项目参考区间的建立和应用具有重要指导意义。然而,原卫生部发布的行业标准 WS/T 402—2012^[2]及美国临床实验室标准化协会(CLSI)文件 C28-

* 基金项目:吉林省卫生厅重点实验室科研课题(2017J071)。

作者简介:索朗卓嘎,女,硕士研究生,主要从事临床检验参考区间研究。 Δ 通信作者, E-mail: xjc@jlu.edu.cn。

本文引用格式:索朗卓嘎,周琪,许建成. 常规生化检验项目参考区间适用性验证[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(2): 166-168.

A3^[3]均提出医学实验室在引用新的参考区间前,有必要进行适用性验证。为了保证临床生化检验项目的真实可靠性,此次研究采用相关文件^[2-3]的推荐要求以验证原卫生部发布的参考区间是否适用于吉林地区。

1 资料与方法

1.1 研究对象 按 WS/T 402-2012^[2]的要求,选择 2016 年 7-10 月吉林大学第一医院体检中心健康体检人群,通过体检诊断、实验诊断、影像诊断确认符合要求的验证个体。本研究筛选出男性验证个体 250 人,其中 20~<30 岁、30~<40 岁、40~<50 岁、50~<60 岁、60~<70 岁、70~<80 岁人数为 30 人、59 人、44 人、54 人、31 人、32 人;女性验证个体 287 人,其中 20~<30 岁、30~<40 岁、40~<50 岁、50~<60 岁、60~<70 岁、70~<80 岁人数分别为 30 人、81 人、79 人、37 人、30 人、30 人。

1.2 仪器与试剂 所有生化项目均在日立 7600-210 全自动生化分析仪上检测,试剂与标准品均为上海科华生物工程股份有限公司生产,室内质控品为美国伯乐公司参考物质。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 采血前 3 d 正常饮食、活动。体检者禁食 8 h 后于清晨 7:30-9:30 取坐位,于肘前静脉采集 2 mL 静脉血,红色头盖分离胶-促凝采血管由广州阳普医疗科技股份有限公司生产。

1.3.2 标本检测 排除溶血、脂血、高胆红素等不合格标本后上机测定血清丙氨酸氨基转移酶(AST)、天

门冬氨酸氨基转移酶(ALT)、γ-谷氨酰基转移酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、总蛋白、血清清蛋白(ALB)、尿素、肌酐。标本均在 4 h 内完成测定。

1.3.3 质量控制 日立 7600-210 全自动生化分析仪由厂家每 12 个月校准 1 次。每个工作日常规样品开始测试前至少检测低、中、高 3 个水平的质控品,当变异系数在允许范围内时方可进行常规样品检测。每年对系统进行精密度、正确度、分析测量范围、临床可报告范围、携带污染等性能验证。

1.4 统计学处理 使用 SPSS21.0 统计软件分析。按 WS/T 405-2012 规定,采用 Dixon 方法剔除离群值。参考区间验证:从 20~<80 岁,每 10 岁男性、女性各募集验证个体 20 人以上,各个亚组的测定值与颁布的行业标准进行比较,若落在参考区间内的值不低于 90%,则验证通过。单样本 K-S 检验判定数据是否呈正态分布。采用两独立样本 *t* 检验行两组间比较,采用单因素方差分析行多组间比较。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 常规生化检验项目参数均值 除总蛋白无性别差异外,男性 AST、ALT、GGT、ALP、ALB、尿素、肌酐均值都高于女性。男性 ALT、GGT 及女性 ALT 水平在 20~<60 岁随年龄上升,但 60~<80 岁后随年龄下降。男性 AST、女性 ALP 水平随年龄增长呈逐渐上升趋势,男性 ALB 水平则随年龄逐渐下降。长春地区汉族健康人群常规生化检验项目均值见表 1。

表 1 长春地区汉族健康人群常规生化检验项目参数($\bar{x}\pm s$)

性别	年龄(岁)	<i>n</i>	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	GGT (IU/L)	ALP (IU/L)	总蛋白 (g/L)	ALB (g/L)	尿素氮 (mmol/L)	肌酐 (μ mol/L)
男	20~<30	30	22.4±5.1	22.3±10.9	23.4±8.7	79.2±16.5	75.4±3.1	46.3±2.5	4.93±0.84	75.9±7.2
	30~<40	59	23.0±4.5	24.6±11.3	26.0±8.9	76.0±15.0	74.9±3.2	46.3±2.5	4.87±1.07	75.4±7.1
	40~<50	44	24.0±4.6	24.9±10.3	28.4±8.4	72.9±12.6	73.9±3.8	44.3±2.1	5.44±1.00	78.9±8.5
	50~<60	54	24.4±4.3	25.4±9.4	30.8±12.2	76.7±16.1	72.0±3.1	43.7±1.9	5.33±1.01	75.2±9.7
	60~<70	31	24.6±3.7	23.1±6.3	26.5±9.6	79.8±12.8	72.5±3.9	43.2±2.1	6.03±1.49	76.2±9.6
	70~<80	32	24.8±4.1	21.2±6.2	25.5±9.4	75.4±18.8	72.5±4.5	43.1±2.1	5.65±1.27	81.1±11.4
	20~<80	250	23.9±4.4	23.6±9.6	25.9±9.5	76.7±14.5	73.5±3.5	44.8±2.2	5.38±0.18	77.1±8.9
女	20~<30	30	19.5±4.7	14.9±6.5	15.8±5.8	57.9±9.0	73.4±3.6	44.2±2.2	4.61±1.19	56.2±7.0
	30~<40	81	20.3±3.2	15.9±5.0	17.3±5.7	60.6±10.6	74.3±3.5	44.4±2.1	4.45±0.22	56.1±6.3
	40~<50	79	22.4±3.9	18.3±6.9	19.6±7.7	66.5±15.8	73.8±3.8	43.2±2.0	4.41±0.22	56.6±6.4
	50~<60	37	24.5±3.2	20.1±6.0	20.3±8.1	81.2±20.3	72.7±3.6	42.9±1.8	5.02±0.19	55.9±5.9
	60~<70	30	22.9±3.2	19.2±6.2	19.4±6.0	84.4±17.8	73.8±3.6	43.4±1.6	5.33±0.17	60.9±6.1
	70~<80	30	24.7±4.0	17.1±6.6	20.3±7.5	84.3±16.5	72.8±3.5	43.1±2.1	5.60±0.26	60.2±8.9
	20~<80	287	22.4±3.7	17.6±6.2	18.8±6.8	72.5±15.0	73.5±3.6	43.5±1.9	4.91±1.01	57.7±6.7

表 2 长春地区汉族健康人群常规生化检验项目验证结果(%)

性别	年龄(岁)	n	AST	ALT	GGT	ALP	总蛋白	ALB	尿素氮	肌酐
男	20~<30	30	100	100	100	100	100	100	100	100
	30~<40	59	100	100	100	100	100	100	100	100
	40~<50	44	100	100	100	100	100	100	100	100
	50~<60	54	100	100	100	100	100	100	100	100
	60~<70	31	100	100	100	100	97	100	100	100
	70~<80	32	100	100	100	100	100	100	100	100
女	20~<30	30	100	100	100	100	100	100	100	100
	30~<40	81	100	100	100	100	100	100	100	100
	40~<50	79	100	100	100	100	100	100	100	100
	50~<60	37	100	100	100	100	100	100	100	100
	60~<70	30	100	100	100	100	100	100	100	100
	70~<80	30	100	100	100	100	100	100	100	100

2.2 常规生化检验项目参考区间验证 男性、女性各 6 个亚组 8 个常用生化检验项目均值 94%~100% 落在参考区间内,通过验证。长春地区汉族健康人群常规生化检验项目的验证结果见表 2。

3 讨 论

临床生化检验是利用化学发光、化学比色、电泳或免疫比浊、离子选择性电极电位等技术,测定血液中的糖、脂、蛋白质、电解质、酶、激素及药物等的浓度,为准确诊断、病情分析、疗效监测、预后观察和疾病预防等方面提供依据的一类检查。参考区间是临床判断受试者健康与否的依据,实验室应给临床提供合适的参考区间,否则会导致漏诊、误诊。2012 年 12 月 25 日以来原卫生部先后发布了卫生行业标准《临床常用生化检验项目参考区间》^[1],使我国有了全国性的临床常用生化检验项目参考区间。各实验室使用前应验证参考区间的可靠性和适用性,以确认该参考区间是否适用于本地区人群。但外部参考区间的适用性取决于实验室检验结果与建立参考区间时结果的可比性和服务人群的适用性^[4]。本课题组首先确认本年度全自动生化分析仪的正确度、临床可报告范围、分析测量范围、携带污染等性能验证均符合 CNAS-CL02《医学实验室质量和能力认可准则》要求。本课题组此前的研究表明,儿童 ALP、胆红素、总蛋白、ALB 等的参考区间与成人有较大差别,成人卫生行业标准并不适用于儿童^[5-8]。

卫生行业标准《临床常用生化检验项目参考区间》建立时的年龄范围 20~<80 岁,男女比例 1:1,每 10 岁年龄段参考个体数至少 120 人。本验证选取年龄 20~<80 岁人群,男女每 10 岁均至少选取 30 例以上至吉林大学第一医院的健康体检者,总计 537 人、12 个组分组验证。本研究结果显示,除总蛋白无

性别差异外,男性 AST、ALT、GGT、ALP、ALB、尿素、肌酐均值均高于女性。本研究结果发现,多个生化参数在不同年龄段有差异。男性 AST 及女性 ALP 水平随年龄增长呈逐渐上升趋势、男性 ALB 水平相反随年龄增长呈下降趋势。男性 ALT、GGT 及女性 ALT 20~<60 岁随年龄增长逐渐上升,60~<80 岁却随年龄增长逐渐下降。但男女所有年龄段均值均在参考区间内。本研究分组验证结果显示,94% 以上落在行业标准提供参考区间内,故原卫生部发布的临床常规生化检验项目参考区间适用于吉林地区。这与云南^[4]、山西^[9]、安徽^[10]、北京^[11]等的报道相似。

4 结 论

由于原卫生部发布的临床常用生化检验项目参考区间与此前的教材、说明书及《全国临床检验操作规程》^[12]等不同,而医学学科教材并未随之更改,故在低蛋白评估、肾脏功能衰退评判、肝脏功能受损评估等临床应用中是否需要修改仍需探讨。本课题组得出的经验是,通过实验室验证后召开临床联席会,给临床提供相应项目新的参考区间及制订过程,再经过临床验证后才能得到较好地实施。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 临床常用生化检验项目参考区间[S]. 北京:中国标准出版社,2012.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 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.
- [3] HOROWITZ G L, ALTAIE S, BOYD J C, et al. Defining, establishing, and verifying the reference intervals in a clinical laboratory; approved guideline-third edition: CLSI 28-A3[S]. Wayne, PA, USA, 2008.
- [4] 周涛, 马润, 王玉明, 等. 25 个常规生化检验项目的参考区间验证[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(9): 1253-1255.
- [5] 李欣, 王迪, 杨春, 等. 长春市汉族儿童血(下转第 172 页)

状腺功能紊乱时,体内甲状腺激素水平会发生变化,血脂水平也会发生明显的改变^[15];高水平的甲状腺激素通过促进胆固醇向胆汁酸降解、增强腺苷环化酶-环磷酸腺苷(cAMP)系统影响组织对儿茶酚和生长素脂肪的动员与分解,造成血脂指标水平降低。(3)与健康人比较,甲亢患者基础代谢率更高,腺苷三磷酸消耗更大,因此产生的腺嘌呤核糖核苷酸更多,腺嘌呤核糖核苷酸经嘌呤代谢后产生的血尿酸增加;甲亢患者代谢增加导致代谢产物增加,从而增加了肾脏的负担,引起尿酸排泄障碍,使体内血尿酸含量升高。另外,TSH 与血尿酸呈负相关,其原因可能是 TSH 是一种由腺垂体合成和分泌的糖蛋白,血液中甲状腺激素水平的变化可负向反馈 TSH 水平,加上 TSH 不与血浆蛋白结合,干扰因素更少,因而较甲状腺激素而言,TSH 对糖脂代谢及血尿酸的调节更敏感。

4 结 论

本研究证实甲状腺激素对糖脂代谢及血尿酸水平具有明显的调节作用,甲状腺激素水平与糖脂代谢及血尿酸水平具有明显的相关性,当甲亢患者的甲状腺激素得到纠正后,其血糖、血脂指标均有转归,因此,临床上可考虑以药物治疗纠正甲状腺功能异常作为甲亢的主要治疗手段。

参考文献

[1] SABINI E, LONNI I, ROCCHI R, et al. Occurrence of Graves' orbitopathy and Graves' hyperthyroidism after a trauma to the eye[J]. *Eur Thyroid J*, 2018, 7(1): 51-54.
 [2] 张霄, 杜怡峰. 甲状腺功能亢进症的神经系统并发症[J]. *临床神经病学杂志*, 2016, 29(4): 313-315.
 [3] 刘红, 左书耀, 王登春, 等. 甲亢低骨量患者 131I 治疗后干预治疗效果的评价[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(2): 316-320.
 [4] 陈聪, 任安, 杨静, 等. 亚临床甲状腺功能减退对 2 型糖尿病患者血尿酸水平的影响[J]. *中国临床保健杂志*, 2017, 20(4): 357-360.

[5] YE Y C, GAI X R, XIE H Z, et al. Association between serum free thyroxine (FT4) and uric acid levels in populations without overt thyroid dysfunction[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2015, 45(1): 49-53.
 [6] 范雅洁, 姜敏, 程羽萱, 等. 城市社区中老年人群高尿酸血症患病率及与血压、血糖、血脂水平的相关性调查研究[J]. *宁夏医科大学学报*, 2015, 37(2): 154-157.
 [7] 黄伟, 石磊. 浅谈甲状腺功能亢进症患者血清抵抗素水平与血糖、血脂及甲状腺激素的关系[J]. *标记免疫分析与临床*, 2015, 22(12): 1275-1276.
 [8] 肖方森, 李学军, 刘超. 2015 年欧洲甲状腺学会关于内因性亚临床甲状腺功能亢进症诊治指南解读[J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37(1): 24-27.
 [9] HAYASHI M, FUTAWAKA K, MATSUSHITA M, et al. Cigarette smoke extract disrupts transcriptional activities mediated by thyroid hormones and its receptors[J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(3): 383-393.
 [10] FÜHRER D, NITSCHMANN S. Treatment of latent hypothyroidism in the elderly: thyroid hormone replacement for untreated older adults with subclinical hypothyroidism (TRUST)[J]. *Internist (Berl)*, 2018, 59(3): 304-306.
 [11] 刘宇婷, 孙维峰. 高尿酸血症患者血清脂联素, 单核细胞趋化蛋白 1 水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2017, 57(21): 5-8.
 [12] 王霞, 张弛. 原发性甲状腺功能亢进症患者血尿酸相关性研究[J]. *医学临床研究*, 2016, 33(9): 1668-1670.
 [13] 肖林, 郭梅, 范瑞云, 等. 甲状腺激素水平与甲状腺功能亢进患者血脂代谢关系研究[J]. *中国实验诊断学*, 2016, 20(10): 1679-1681.
 [14] 袁权, 王立群, 范忠才, 等. 甲状腺药物与¹³¹I 治疗老年甲状腺功能亢进性心脏病的疗效比较[J]. *重庆医学*, 2017, 46(29): 4137-4139.
 [15] 王任飞, 谭建, 张桂芝, 等. 2 125 例甲状腺功能亢进患者 131I 治疗的回顾性分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015, 31(5): 421-426.

(收稿日期: 2018-06-26 修回日期: 2018-10-12)

(上接第 168 页)

清胆红素参考区间调查[J]. *检验医学*, 2016, 31(8): 640-646.
 [6] 王迪, 杨春, 张晓威, 等. 吉林省 2~14 岁汉族儿童血清碱性磷酸酶参考区间的建立[J]. *重庆医学*, 2015, 44(26): 3618-3621.
 [7] 王迪, 杨春, 周琪, 等. 长春市汉族儿童碱性磷酸酶参考区间的建立[J]. *中华临床医师杂志*, 2015, 9(1): 75-79.
 [8] 李欣, 周琪, 王迪, 等. 长春市不同年龄段汉族健康儿童血清总蛋白、清蛋白水平观察[J]. *山东医药*, 2016, 56(23): 61-64.
 [9] 杨俊英. 多项生化项目参考区间验证分析[J]. *国际检验*

医学杂志, 2015, 36(10): 1435-1436.

[10] 吕礼应, 杨九华, 刘万利, 等. 常规化学参考区间行业标准 (WS/T 404. 1-2012、WS/T 404. 1-2012) 的临床适用性验证[J]. *中华检验医学杂志*, 2014, 37(12): 951-953.
 [11] 窦会东, 李国江. 北京房山区健康人群 6 项生化指标参考区间验证分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(14): 2115-2116.
 [12] 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: 337-451.

(收稿日期: 2018-06-20 修回日期: 2018-09-21)