

论著·临床研究

应用 LIS 大数据建立 0~3 岁儿童血清 FT3、FT4、TSH 间接参考区间*

苏汉文¹, 顾 剑¹, 何 兵²

(武汉大学人民医院: 1. 检验科; 2. 儿科, 湖北武汉 430060)

摘 要: **目的** 应用实验室信息系统(LIS)大数据建立 0~3 岁儿童血清甲状腺功能指标——游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)间接参考区间。 **方法** 收集 2013 年 7 月至 2017 年 12 月该院检验科 LIS 中 FT3、FT4、TSH 检测值 29 169 例, 受检者年龄 1 d~3 岁, 分为 A 组(1 d~≤1 个月)、B 组(>1~≤12 个月)、C 组(>1~≤3 岁), 经数据筛选, 结合 R 语言编程, 线性拟合, 建立间接参考区间。 **结果** A 组受检者 FT3 2.12~7.42 pmol/L, FT4 10.87~31.20 pmol/L, TSH 0.681~18.673 μIU/mL; B 组受检者 FT3 4.34~7.61 pmol/L, FT4 10.90~20.14 pmol/L, TSH 0.388~5.401 μIU/mL; C 组受检者 FT3 4.05~7.41 pmol/L, FT4 11.28~20.50 pmol/L, TSH 0.279~5.139 μIU/mL。利用 LIS 存储数据建立的 0~3 岁 3 个年龄段儿童 FT3、FT4、TSH 参考区间与文献报道基于健康个体建立的参考区间比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。 **结论** 应用 LIS 大数据建立检验项目的参考区间经济、简便、可行, 可作为实验室自建参考区间的一种选择。

关键词: 参考值; 儿童; 促甲状腺素; 三碘甲状腺原氨酸; 甲状腺素; 临床实验室信息系统

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.10.009

中图法分类号: R446.112; Q572

文章编号: 1673-4130(2019)10-1187-04

文献标识码: A

Establishment of serum FT3, FT4 and TSH reference intervals for children of 0—3 years by laboratory information system*

SU Hanwen¹, GU Jian¹, HE Bing²

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Pediatrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

Abstract: **Objective** To establish the reference intervals of free Triiodothyronine(FT3), free thyroxine(FT4) and thyroid stimulating hormone(TSH) for children of 0—3 years children by laboratory information system (LIS) from hospital-stored data in Renmin Hospital of Wuhan University. **Methods** A total of 29 169 cases with the age of 0—3 years of the test results of serum FT3, FT4 and TSH stored in the LIS of Renmin Hospital of Wuhan University from July 2013 to December 2017 were collected and divided into group A (1 d~≤1 month), group B(>1~≤12 months) and group C(>1~≤3 years), and after data screening, R-language programming and linear fitting were used to establish the indirect reference intervals. **Results** The reference intervals of group A were : FT3 2.12—7.42 pmol/L, FT4 10.87—31.20 pmol/L and TSH 0.681—18.673 μIU/mL, the group B were FT3 4.34—7.61 pmol/L, FT4 10.90—20.14 pmol/L and TSH 0.388—5.401 μIU/mL; the group C were FT3 4.05—7.41 pmol/L, FT4 11.28—20.50 pmol/L, TSH 0.279—5.139 μIU/mL. There was no statistically significant difference ($P>0.05$) on the FT3, FT4, TSH reference intervals between the existing reference ranges established by healthy individuals and using LIS storage data. **Conclusion** Application of LIS to establish the reference intervals is economy, simple and feasible, which can be used as a choice of the reference interval of the laboratory.

Key words: reference values; child; thyrotropin; triiodothyronine; thyroxine; clinical laboratory information systems

* 基金项目: 湖北省自然科学基金科技支撑计划项目(2016CFB648)。

作者简介: 苏汉文, 男, 副主任技师, 主要从事临床生物化学及免疫学检验研究。

本文引用格式: 苏汉文, 顾剑, 何兵. 应用 LIS 大数据建立 0~3 岁儿童血清 FT3、FT4、TSH 间接参考区间[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(10): 1187-1190.

甲状腺功能对儿童健康成长具有重要作用,而儿童甲状腺功能在其生长、发育过程中有一个动态变化过程,对儿童甲状腺功能实验结果的解释需特别注意下丘脑-垂体-甲状腺轴的成熟度,对参考区间的解释应考虑从胎儿到成年甲状腺的生理状态^[1]。应用时应考虑特定年龄段的参考区间,而试剂盒说明书一般只提供大于 18 岁健康成人甲状腺功能的参考区间,因此,根据检测系统建立适合本实验室的儿童甲状腺功能指标的参考区间是很有必要的。美国临床和实验室标准化协会(CLSI)文件 C28-A3C 指出建立参考区间首选包含至少 120 例参考个体的非参数方法^[2];然而,健康个体的筛选具有严格的纳入及排除标准,对 0~3 岁儿童而言,标准的建立需耗费更大量的人力及物力。医院实验室信息系统(LIS)存储有大量检测数据,国外文献报道了多种基于现有数据建立参考区间的方法,如 EM 算法^[3]、分段拟合^[4]、线性回归^[5]等,但国内鲜有这方面的报道。本研究通过收集 LIS 存储数据,结合 R 语言编程,筛选、拟合数据,建立了 0~3 岁儿童甲状腺功能检测指标的间接参考区间,希望为医学实验室生物参考区间的建立提供可靠的参考。

1 资料与方法

1.1 原始数据采集 收集本院 LIS 存储的 2013 年 7 月至 2017 年 12 月,年龄 1 d~3 岁儿童所有游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)检测值 29 169 例。排除性别、年龄、首诊缺项者。分为 A 组(1 d~≤1 个月)、B 组(>1~≤12 个月)、C 组(>1~≤3 岁)。

1.2 仪器与试剂 采集受检者空腹静脉血 2~3 mL,3 000 g 离心(离心半径 19 cm)10 min,分离血清 2 h 内检测。采用 Siemens ADVIA Centaur XP 全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂、校准品进行检测,采用化学发光磁微粒子免疫检测法,质控品为 BIO-RAD Lyphochek Immunoassay Plus Control。

1.3 方法

1.3.1 检测质量保证 (1)精密度验证:根据 EP15-A2^[6]选用 2 个浓度水平混合血清标本,每个水平每天检测 1 批,每批重复检测 3 次,连续检测 5 d,计算批内和总的精密度。计算相应浓度水平的标准差与验证值,核实精密度与厂家申明是否一致,满足实验室分析质量目标的要求。(2)室间质量评价:参加全国临床检验中心室间质量评价计划,分析反馈图表,保证各项项目的正确度。(3)分析测量线性范围验证:参考 CLSI 文件 EP6-A2^[7]选取新鲜患者血清,使用单独或混合的方式(至多 4 份)获取高值和低值样品浓度,使其接近厂家声明的线性范围的上限与下限。将高

值(H)和低值(L)样品按比例配置混合,形成系列评价样品。在一个分析批内每份样品重复测定 2 次,计算各个样品的理论浓度。以预期值为 X,实际测定值为 Y,绘制线性图。

1.3.2 存储数据统计分析

1.3.2.1 数据筛选 收集 LIS 中 2013 年 7 月至 2017 年 12 月、年龄 1 d~3 岁所有 FT3、FT4、TSH 检测值作为原始数据,经 3 次筛选后最终数据用于统计分析。数据筛选原则:(1)同一患者的多个检测值,经 excel 函数 COUNTIF 进行条件统计,在同一年龄分组内保留初次测定值。(2)排除儿童和(或)母亲确诊为甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退及其他代谢性相关疾病患者的检测值。(3)排除项目分析测量线性范围之外的值,按 Dixon 离群值测试 D/R 比值法^[8],当某个观测值的 $D/R \geq 1/3$ 值时该值作为离群值被剔除。D 值是极大或极小值与相邻值之间的绝对差值,而 R 值是指所有观测值的全距。采用统计学方法计算检测值的四分位数值 $P_{25}(Q_1)$ 、 $P_{75}(Q_3)$,依据四分位数值计算四分位间距的 IQR($Q_3 \sim Q_1$),通过绘制箱式图将大于 $Q_3 + 3IQR$ 和小于 $Q_1 - 3IQR$ 的数据视为离群值并予以剔除。

1.3.2.2 计算间接参考区间 采用 Excel 数据分析编制频数分布表。R 软件以频数分布表的累积频率为横坐标,频数分布表节点检测值为纵坐标,绘制累积频率图^[2]。R 编程对累积频率图任意 2 点间数据进行无限循环,直至识别出最佳线性部分。循环条件为同时满足:(1)最小残差平方和;(2)最大累积分布百分比。满足上述条件的 A、B 2 点间数据采用 Origin 软件拟合线性回归方程 $Y=bX+a$,其中 Y 为检测值,X 为累积频率,应用外插法求得间接参考区间,5%~95%参考区间为 $[(5b+a) \sim (95b+a)]$ 。

2 结果

2.1 2013 年 7 月至 2017 年 12 月 FT3、FT4、TSH 精密度性能验证结果 2013 年 7 月至 2017 年 12 月 FT3、FT4、TSH 检测系统精密度均满足实验室分析质量目标的要求,保证了分析测量的精密度。见表 1。

2.2 2013 年 7 月至 2017 年 12 月分析测量范围验证结果 2013 年 7 月至 2017 年 12 月 FT3、FT4、TSH 检测系统在分析测量范围内保持稳定良好的线性。见表 2。

2.3 室间质量评价结果 2013 年 7 月至 2017 年 12 月参加全国临床检验中心内分泌室间质量评价 FT3、FT4、TSH 3 个检验项目全部合格,保证了检测结果的正确度。

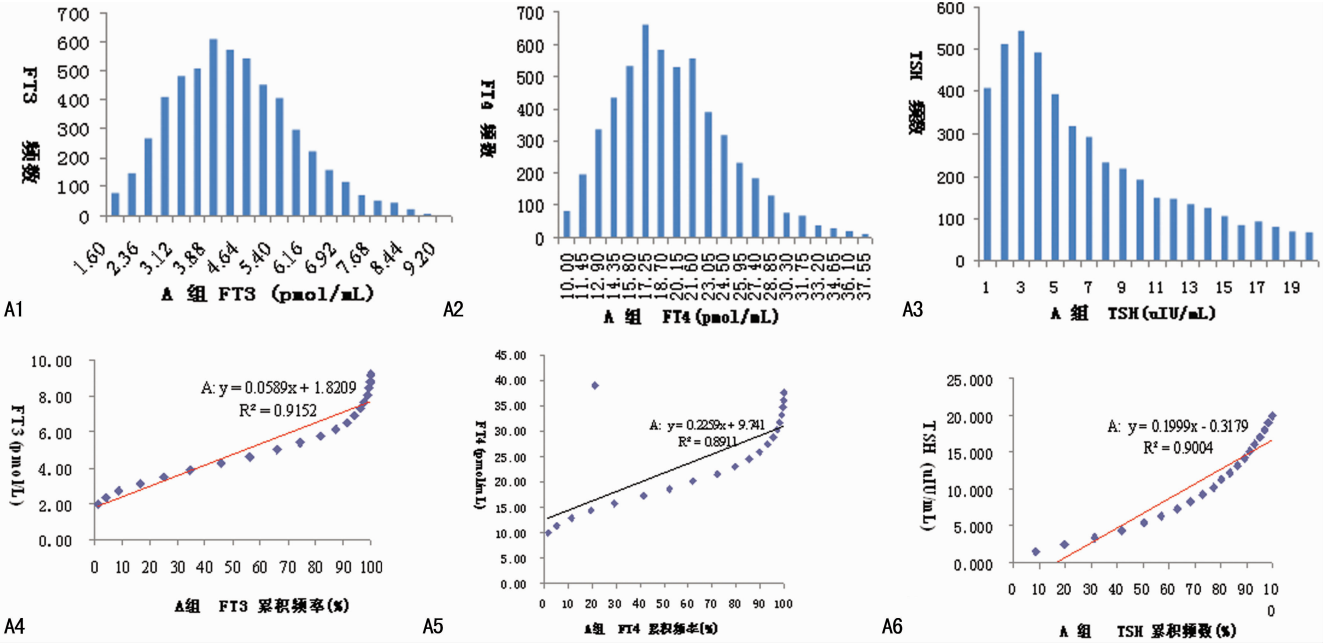
2.4 存储数据筛选结果 FT3、FT4、TSH 3 个检验项目的原始数据经筛选后最终数据为各 16 562 例,占

56.78% (16 562/29 169)。A 组受检者血清 FT3、FT4、TSH 频数分布图及累积频率分布图见图 A1~6;B 组、C 组受检者血清 FT3、FT4、TSH 频数分布图及累积频率分布图见图 B1~6。

表 1 2013 年 7 月至 2017 年 12 月 FT3、FT4、TSH 精密度性能验证结果

年度	项目	FT3(pmol/L)		FT4(pmol/L)		TSH(μIU/mL)		判断标准
		X1	X2	X1	X2	X1	X2	
2013 年	χ	4.56	11.03	10.50	28.02	0.411	4.880	
	批内不精密度 CV(%)	2.08	2.85	3.88	2.39	2.32	2.73	<6.25%
	总不精密度 CV(%)	2.41	3.65	4.96	2.56	2.45	3.39	<8.33%
2014 年	χ	4.12	10.18	10.31	28.08	0.406	4.885	
	批内不精密度 CV(%)	2.82	2.72	3.88	2.09	2.72	2.37	<6.25%
	总不精密度 CV(%)	3.41	3.25	4.96	2.56	2.45	3.07	<8.33%
2015 年	χ	4.60	11.11	11.07	28.12	0.401	4.825	
	批内不精密度 CV(%)	2.10	1.98	3.58	2.12	3.12	2.63	<6.25%
	总不精密度 CV(%)	2.60	2.85	4.97	2.59	3.45	3.09	<8.33%
2016 年	χ	4.35	10.11	10.71	27.08	0.412	4.876	
	批内不精密度 CV(%)	1.96	1.92	3.85	2.10	3.72	2.65	<6.25%
	总不精密度 CV(%)	2.45	2.75	4.26	2.62	3.89	3.59	<8.33%
2017 年	χ	4.15	10.81	10.32	28.02	0.382	4.965	
	批内不精密度 CV(%)	2.28	2.85	3.88	2.09	2.70	2.73	<6.25%
	总不精密度 CV(%)	2.41	3.75	4.96	2.56	2.45	3.13	<8.33%

注:CV 表示变异系数



注:A1~3 分别表示 FT3、FT4、TSH 频数分布图;A4~6 分别表示 FT3、FT4、TSH 累积频率分布图及拟合线性图

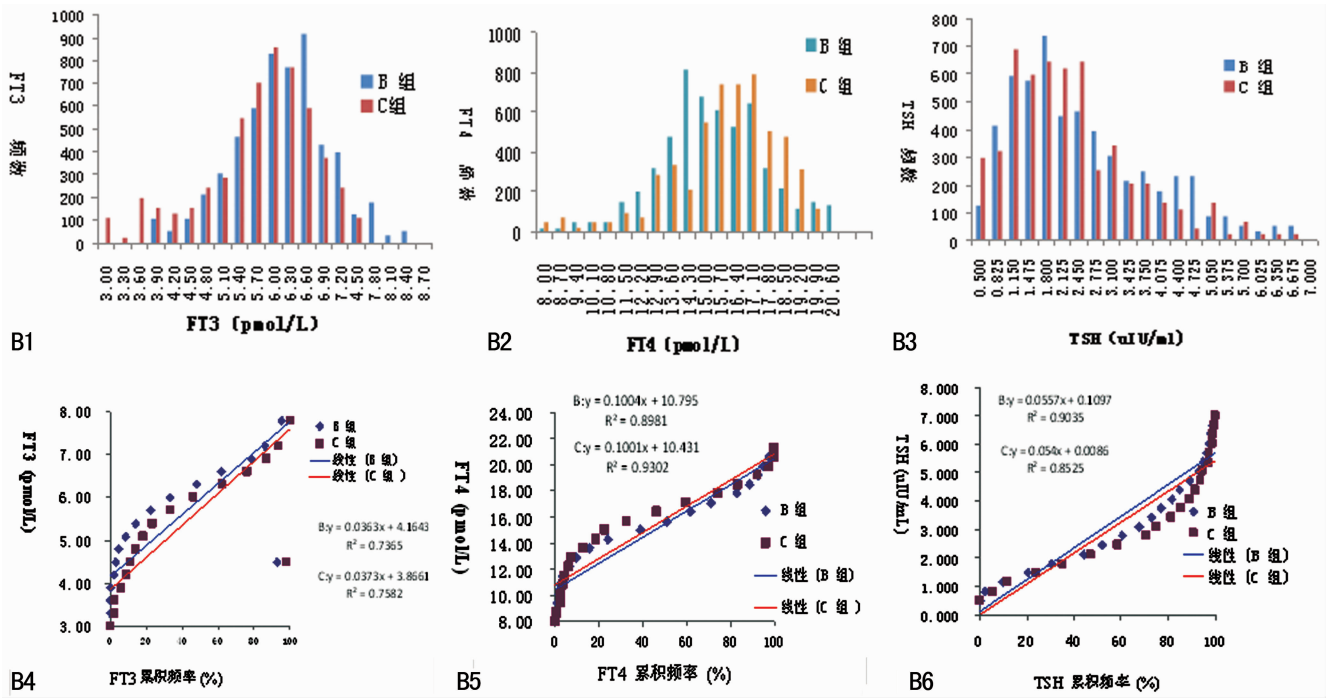
图 1 A 组受检者血清 FT3、FT4、TSH 频数分布图及累积频率分布图

表 2 2013 年 7 月至 2017 年 12 月 FT3、FT4、TSH 分析测量范围验证结果

年度	项目	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH(μIU/mL)
2013 年	线性范围	1.58~29.91	6.42~115.05	0.006~141.14
	直线回归方程	$Y=1.370\ 7X-2.060\ 6,R^2=0.955\ 4$	$Y=1.326\ 9X-0.882\ 7,R^2=0.965\ 6$	$Y=1.002\ 4X+0.120\ 7,R^2=0.996\ 2$
2015 年	线性范围	1.50~30.59	6.03~114.54	0.007~142.01

续表 2 2013 年 7 月至 2017 年 12 月 FT3、FT4、TSH 分析测量范围验证结果

年度	项目	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH(μIU/mL)
2017 年	直线回归方程	$Y=1.005\ 4X-0.008\ 3, R^2=0.969\ 7$	$Y=0.995\ 4X+0.046\ 8, R^2=0.969\ 8$	$Y=1.007\ 4X-0.343\ 1, R^2=0.979\ 4$
	线性范围	1.46~31.38	6.41~115.41	0.007~143.06
	直线回归方程	$Y=1.008\ 2X+0.040\ 5, R^2=0.968\ 8$	$Y=0.999\ 5X+0.045\ 1, R^2=0.962\ 8$	$Y=1.009\ 0X-0.455\ 7, R^2=0.979\ 3$



注: B1~3 分别表示 FT3、TFT4、TSH 频数分布图、B4~6 分别表示 FT3、FT4、TSH 累积频率分布图及拟合线性图

图 2 B 组、C 组受检者血清 FT3、FT4、TSH 频数分布图及累积频率分布图

表 3 0~3 岁三组儿童 FT3、FT4、TSH 参考区间

组别	n	线性回归方程			参考区间		
		FT3	FT4	TSH	FT3 (pmol/mL)	FT4 (pmol/mL)	TSH (μIU/mL)
A 组	5 464	$Y=0.058\ 9X+1.820\ 9, R^2=0.915\ 2$	$Y=0.225\ 9X+9.741\ 0, R^2=0.891\ 1$	$Y=0.199\ 9X-0.317\ 9, R^2=0.900\ 4$	2.12~7.42	10.87~31.20	0.681~18.673
B 组	5 598	$Y=0.036\ 3X+4.164\ 3, R^2=0.736\ 5$	$Y=0.102\ 6X+10.390\ 0, R^2=0.934\ 1$	$Y=0.055\ 7X+0.109\ 7, R^2=0.903\ 5$	4.34~7.61	10.90~20.14	0.388~5.401
C 组	5 500	$Y=0.037\ 3X+3.866\ 1, R^2=0.758\ 2$	$Y=0.102\ 5X+10.764\ 0, R^2=0.908\ 9$	$Y=0.054\ 0X+0.008\ 6, R^2=0.852\ 5$	4.05~7.41	11.28~20.50	0.279~5.139

2.5 利用存储数据建立的 FT3、FT4、TSH 间接参考区间 利用 LIS 存储数据建立的 0~3 岁 3 个年龄段儿童 FT3、FT4、TSH 参考区间与文献报道基于健康个体建立的参考区间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

3 讨 论

参考 CLSI 文件 C28-A3 建立参考区间是实验室建立健康人群参考区间的首选方法,但该法需募集大量表观健康个体^[9],对 0~3 岁儿童而言,更是需要大量的人力和物力,另一方面“健康”的定义却无严格统一的标准,过于严格的个体筛选可导致参考区间过窄,难以满足疾病状态个体的诊断。

LIS 可存储大量患者信息,数据经授权可用于研究。国外已有不少利用 LIS 存储的项目检测值建立

参考区间的相关研究。1963 年 HOFFMAN^[9]首次对医院混合数据进行了筛选,建立了血清葡萄糖的参考区间。2010 年 KATAYEV 等^[5]利用统计学的精确计算替代 Hoffmann 方法中观察判断线性部分的模糊理论,建立了血红蛋白、肌酐等 5 个项目的参考区间,证明了该方法的精确性及可重复性,引起了学界的广泛关注。2011 年 DORIZZI 等^[10]证明经该方法建立的促甲状腺激素间接参考区间不仅与直接参考区间一致,且优于试剂厂商提供的参考区间。

采用医院存储数据建立参考区间有 2 个关键步骤。其一是对原始数据的筛选。本研究对原始数据进行了 3 次筛选获得最终数据:(1)收集日期内只保留同一患者的初次检测值。(2)为保证用于计算参考区间的检测值中“相对健康个体”的比例大于 50%,剔

除甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进儿童的检测值。“相对健康个体”指不患影响所建立参考区间项目测定结果对应疾病的个体,在建立参考区间的过程中“疾病个体”与“健康个体”的比例非常重要。(3)剔除群值。本研究采用基于四分位距值的箱式图法,剔除了大于 3 倍四分位距值的数据,对大数据的统计处理较适宜。其二是识别累积频率分布的最佳线性部分。有研究采用分段回归确定线性部分^[5]。本研究采用 R 语言编程,利用计算机进行穷举法在累积频率分布的任意两点间进行线性拟合,简单却缜密,可在短时间内实现循环计算,给出最佳线性分布位点。

本研究利用存储数据建立的 0~3 岁 3 组儿童 FT3、FT4、TSH 参考区间与基于健康个体建立的临床现有参考区间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),与李怀远等^[11]和王洁等^[12]建立的参考区间结果一致。

4 结 论

虽然间接法建立参考区间的思想被广泛引用,但实际将其用于建立参考区间的相关文献报道却较少,主要是因为 LIS 数据中包含有大量疾病个体检测值,与国际临床化学学会(IFCC)所定义参考值的概念不一致,但其优势是间接参考区间建立的人群与该参考区间的适用人群更匹配,且在建立的过程中可节省大量的人力、物力,对医学实验室建立自己的参考区间是一个不错的选择。

参考文献

[1] 刘杉,熊丰,雷培芸. 儿童甲状腺疾病实验室检查及其临床意义[J]. 中国实用儿科杂志,2011,26(9):662-665.

[2] Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; Approved guideline-third edition[S]. C28-A3, CLSI, 2008.

(上接第 1186 页)

[14] LIND L, SIMON T, JOHANSSON L, et al. Circulating levels of secretory- and lipoprotein-associated phospholipase A2 activities; relation to atherosclerotic plaques and future all-cause mortality[J]. Eur Heart J, 2012, 33(23): 2946-2954.

[15] KOLODIE F D, BURKE A P, SKORIJA K S, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(11): 2523-2529.

[16] EPPS K C, WILENSKY R L. Lp-PLA? -a novel risk factor for high-risk coronary and carotid artery disease[J]. J

[3] CONCORDET D, GEFFRÉ A, BRAUN J P, et al. A new approach for the determination of reference intervals from hospital-based data[J]. Clin Chim Acta, 2009, 405(1/2): 43-48.

[4] SHAW J L, COHEN A, KONFORTE D A, et al. Validity of establishing pediatric reference intervals based on hospital patient data; A comparison of the modified Hoffmann approach to CALIPER reference intervals obtained in healthy children[J]. Clin Biochem, 2014, 47(3): 166-172.

[5] KATAYEV A, BALCIZA C, SECCOMBE D W. Establishing reference intervals for clinical laboratory test results is there a better way? [J]. Am J Clin Pathol, 2010, 133(2): 180-186.

[6] Clinical and Laboratory Standards Institute. User verification of performance for precision and trueness[S]. EP15-A2, CLSI, 2005.

[7] Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures[S]. EP6-A2, CLSI, 2003.

[8] 苏汉文,李栋,顾剑,等. 应用 CLSI C28-A3 文件建立妊娠期甲状腺功能相关指标的参考区间[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(20): 2888-2889.

[9] HOFFMANN R G. Statistics in the practice of medicine [J]. JAMA, 1963, 185: 864-873.

[10] DORIZZI R M, GIANNONE G, CAMBIASO P, et al. Indirect methods for TSH reference interval; at last fit for purpose? [J]. Am J Clin Pathol, 2011, 135(1): 167-168.

[11] 李怀远,蒋黎敏,钱悦平,等. 上海地区儿童甲状腺功能检测指标参考区间的建立[J]. 检验医学, 2016, 31(12): 1045-1049.

[12] 王洁,裘蕾,孔元原. 2-12 周龄婴儿甲状腺激素水平初探[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2014, 10(2): 69-73.

(收稿日期:2018-09-21 修回日期:2018-12-18)

Intern Med, 2011, 269(1): 94-106.

[17] MAJEED F, MILLER M. Low high-density lipoprotein cholesterol; an important consideration in coronary heart disease risk assessment[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2008, 15(2): 175-181.

[18] GOUDEVENOS J, TSELEPIS A D, VINI M P, et al. Platelet-associated and secreted PAF-acetylhydrolase activity in patients with stable angina; sequential changes of the enzyme activity after angioplasty[J]. Eur J Clin Invest, 2001, 31(1): 15-23.

(收稿日期:2018-10-07 修回日期:2019-01-15)