

全国 231 家临床实验室 23 项干化学 与湿化学检验项目参考区间的比较和分析*

钟 堃, 王 薇, 何法霖, 王治国

(北京医院 卫生部临床检验中心, 北京 100730)

摘要:目的 该研究拟对目前中国医院检验科干化学检验项目的参考区间与对应湿化学的参考区间进行比较, 了解医院检验科干、湿化学检验项目参考区间的差异。方法 采用基于 Web 方式的室间质量评价(EQA)软件系统, 收集参加 2014 年全国干化学和常规化学(湿化学)参考区间调查的实验室所上报的数据, 利用配对 t 检验和中位数 Yates' 卡方检验进行统计分析, 以确定在同一医疗机构内干化学和湿化学项目的参考区间, 以及上下限的中位数之间是否存在差异。结果 231 家临床实验室回报了 23 项干、湿化学检验项目。其中 69.6%(32/46)的干、湿化学检验项目参考区间上下限配对比较结果差异存在统计学显著性意义。80.4%(37/46)的干、湿化学检验项目参考区间上下限中位数存在位置与分布的显著性统计学差异。结论 目前中国同一医疗机构干化学与湿化学检验项目参考区间存在一定差异, 参考区间上下限的分布和中位数的位置不同, 建议建立中国人群干化学检验项目的参考区间。

关键词:干化学; 湿化学; 参考区间; 配对 t 检验; 中位数检验

中图分类号: R446 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2015)01-145-04

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-7414. 2015. 01. 044

Comparison of the Reference Intervals of 23 Analytes between Wet Chemistry and Dry Chemistry in 231 Clinical Laboratories in China

ZHONG Kun, WANG Wei, HE Fa-lin, WANG Zhi-guo

(Beijing Hospital, National Center for Clinical Laboratories, Beijing 100730, China)

Abstract: **Objective** To compare the current application status of reference intervals in dry chemistry to the reference intervals of analytes of wet chemistry in the same hospital. **Methods** By using web-based external quality assessment (EQA) software system, collecting the submitted data from the laboratories which attended national reference intervals investigation of reference intervals of analytes in dry chemistry and wet chemistry, using professional statistical software for analyzing the data, including paired-samples t test and Yates' Chi-square test. **Results** 231 laboratories submitted their investigation results including the reference intervals of 23 analytes of dry and wet chemistry. 69.6% (32/46) of reference intervals of analytes in dry chemistry have significant statistical differences compared with the wet chemistry in paired-samples t tests. 80.4% (37/46) of medians of reference intervals of analytes in dry chemistry had significant statistical differences in locations and distributions compared with medians of reference intervals of wet chemistry in the same institute. **Conclusion** The reference intervals of analytes of dry chemistry have differences compared with the wet chemistry in the same hospital. The medians of reference interval's lower and higher limits of dry and wet chemistry have difference in locations and distributions. Proposed to create our own reference intervals of dry chemistry in China.

Keywords: dry chemistry; wet Chemistry; reference interval; paired-samples t test; median test

在上世纪 80 年代, 国际临床化学和检验医学联合会(International federation of clinical chemistry and laboratory medicine, IFCC)就开始推荐所有的临床实验室建立自己检验项目的参考区间^[1]。而且在中国合格评定国家认可委员会发布的 CNAS-CL02:2012^[2]中的 5.5.2 部分提到:“实验室应规定生物参考区间或临床决定值, 将此规定的依据文件化, 并通知用户。”我国长期以来都未发布中国人群自己的参考区间。直到 2012 年底, 由中

华人民共和国卫生部发布了临床常用生化检验项目参考区间的中华人民共和国卫生行业标准^[3~5], 才第一次真正意义上建立了我国人群的参考区间。

建立参考区间不但是一项非常耗费人力、财力、物力的工作, 而且根据不同的检测系统(包括仪器、方法、试剂和校准物)和参考个体的来源(种族、地域、年龄、性别、饮食和生活习惯等), 所建立的参考区间可能会存在差异^[6,7]。干化学检测方法相较于为快捷, 常用在急诊科以及病房的床旁检测, 也

* 作者简介: 钟 堃(1984-), 男, 硕士, 助理研究员, 主要从事临床实验室管理工作。

通讯作者: 王治国, Tel: 010-58115054, E-mail: zgwang@nccl.org.cn。

有单独的室内质量评价计划和参考区间,但是近年来相对研究较少^[8~10]。

本次研究旨在对医院检验科所应用的23项干化学检验项目的参考区间和湿化学的参考区间进行比较,并为未来其他项目参考区间的建立和检验结果互认工作提供建议和支持。

1 材料与方法

1.1 材料的采集 采用基于Web方式的室内质量评价(external quality assessment, EQA)软件系统,向所有参加2014年干化学EQA计划的实验室进行调查,共420家实验室,其中231家实验室回报了有效结果,结果回报率为55.0%(231/420),其中包括即将和湿化学比较的23个项目: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)、 γ -谷氨酰基转移酶(γ -GT)、总蛋白(TP)、清蛋白(Alb)、钾(K)、钠(Na)、氯(Cl)、淀粉酶(AMY)、总钙(Ca)、肌酸激酶(CK)、肌酐(Cre)、铁(Fe)、葡萄糖(Glu)、乳酸脱氢酶(LDH)、镁(Mg)、磷(P)、总胆红素(TBil)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、尿酸(UA)和尿素(Urea)各实验室参考区间的上限和下限、分组方式等信息,之后与同一医疗机构的湿化学检验项目参考区间进行比较。

1.2 统计学分析

1.2.1 参考区间的配对比较:整理并筛选数据后,将同时上报了干化学和湿化学的单位的参考区间进行配对比较。采用Microsoft Office 2007进行数据筛选,采用Spss 13.0进行参考区间上下限的配对 t 检验,以判断配对两者的差值是否与0存在统计学差异。进行 t 检验数据应服从正态分布,若不服从正态分布可以使用Wilcoxon符号秩检验或K-S等非参数检验方法^[11]。但在实际中一般应用大数极限定理,即使从偏态总体中随机抽取样品,当样本量较大时样本近似服从正态分布^[12]。

1.2.2 参考区间的中位数检验:将干化学和对应单位的湿化学的参考区间上下限各分成两组,使用中位数Yates卡方检验进行中位数的比较,以确定两组数据间的位置、形态是否相同。如果组内数据过少则直接使用精确概率法。

2 结果

2.1 干化学与湿化学参考区间配对比较 共有8~138家实验室同时上报了这23个干化学和湿化学检测项目的参考区间,除ALP, TP下限;K下限;Cl下限;Ca, Cre上限;Fe, Mg下限;TBil下限;TC上限和TG上限外,其他检验项目上下限配对 t 检验结果为上下限配对比较结果差异有统计学显著性意义($P<0.05$),占69.6%(32/46)。具体

参见表1。

2.2 干化学与湿化学参考区间中位数的比较 干化学与湿化学参考区间上下限中位数采用Yates'卡方检验进行比较,除了 γ -GT上限, Cre上限, Fe, Mg下限, TC上限, TG上限, UA下限和Urea下限外,其他检验项目参考区间中位数比较,也就是分布形态和位置的比较,差异有统计学显著性意义 $P<0.05$,占80.4%(37/46)。如果所有数值都小于或等于中位数(上报数据中的中位数超过一半),则无法进行统计,判定为没有差异。若组中数量过少,则采用精确概率法直接计算 P 值,如Fe, 具体参见表2。

表1 同一单位干湿化学参考区间配对比较

| 项目 | 下 限 | | | 上 限 | | |
|--------------|-----|--------|--------|-----|--------|--------|
| | 数量 | t 值 | P 值 | 数量 | t 值 | P 值 |
| ALT | 113 | 8.094 | <0.001 | 116 | 9.779 | <0.001 |
| AST | 138 | 6.843 | <0.001 | 138 | 7.745 | <0.001 |
| ALP | 81 | 1.915 | 0.059 | 81 | -1.147 | 0.255 |
| γ -GT | 80 | 5.361 | <0.001 | 80 | 3.074 | 0.003 |
| TP | 84 | 0.032 | 0.975 | 84 | -3.074 | 0.003 |
| Alb | 82 | -3.549 | 0.001 | 82 | -7.119 | <0.001 |
| K | 126 | 0.475 | 0.636 | 126 | -5.907 | <0.001 |
| Na | 124 | 2.429 | 0.017 | 124 | -2.820 | 0.006 |
| Cl | 125 | -0.112 | 0.911 | 125 | -4.034 | <0.001 |
| AMY | 87 | 8.685 | <0.001 | 87 | -2.219 | 0.029 |
| Ca | 127 | 0.611 | 0.542 | 127 | -0.789 | 0.431 |
| CK | 98 | 8.590 | <0.001 | 98 | -4.881 | <0.001 |
| Cre | 132 | 5.546 | <0.001 | 132 | -0.122 | 0.903 |
| Fe | 8 | 1.302 | 0.234 | 8 | 0.474 | 0.650 |
| Glu | 137 | 3.485 | 0.001 | 137 | -3.619 | <0.001 |
| LDH | 104 | 15.744 | <0.001 | 105 | 14.457 | <0.001 |
| Mg | 33 | 0.975 | 0.337 | 33 | -4.284 | <0.001 |
| P | 82 | -3.269 | 0.002 | 82 | -4.340 | <0.001 |
| TBil | 81 | 0.571 | 0.570 | 82 | 3.776 | <0.001 |
| TC | 35 | -3.556 | 0.001 | 37 | -1.565 | 0.126 |
| TG | 34 | -3.769 | 0.001 | 36 | -0.792 | 0.434 |
| UA | 105 | 5.192 | <0.001 | 105 | 5.807 | <0.001 |
| Urea | 133 | 2.682 | 0.008 | 134 | -8.634 | <0.001 |

3 讨论 干化学检测方法,又称为固相化学,是将一项测定中所需的全部或部分试剂固定在载体中,其反射率(R)和固相层的厚度(X)、单位厚度的光吸收系数(K)及固相反应层的散射系数S有关。当X和S固定时,R仅同K有关。而K的大小同待测物的浓度成正比,通过测定反射率的大小,计算出待测物的浓度。这与以朗伯比尔定律为理论基础的湿化学检测方法有着明显的差异。这样的

差异造成了两种检测方法间存在固有的系统误差,也就会造成健康人群的参考区间存在差异。而且干化学检测所用试剂中都添加了5'-磷酸吡哆醛,而且多在急诊科或床旁应用,这些可能都会对检测结果和参考区间的建立产生影响。

表2 干化学与湿化学参考区间上下限中位数比较

| 项目 | 下 限 | | 上 限 | |
|--------------|---------|--------|---------|--------|
| | Yate卡方值 | P值 | Yate卡方值 | P值 |
| ALT | 42.797 | <0.001 | 91.511 | <0.001 |
| AST | 52.309 | <0.001 | 55.599 | <0.001 |
| ALP | 18.025 | <0.001 | 20.144 | <0.001 |
| γ -GT | 45.142 | <0.001 | 0.232 | 0.630 |
| TP | 9.402 | 0.002 | 18.203 | <0.001 |
| Alb | 5.611 | 0.018 | 24.077 | <0.001 |
| K | 22.649 | <0.001 | 7.755 | 0.005 |
| Na | * | — | 12.192 | <0.001 |
| Cl | 12.886 | <0.001 | 17.332 | <0.001 |
| AMY | 65.273 | <0.001 | 16.457 | <0.001 |
| Ca | 16.585 | <0.001 | 22.925 | <0.001 |
| CK | 43.911 | <0.001 | 24.335 | <0.001 |
| Cre | 11.21 | <0.001 | 0.242 | 0.622 |
| Fe | ** | 0.132 | ** | 0.119 |
| Glu | 48.587 | <0.001 | 16.523 | <0.001 |
| LDH | 74.770 | <0.001 | 51.505 | <0.001 |
| Mg | 1.380 | 0.240 | 19.636 | <0.001 |
| P | 20.464 | <0.001 | 28.402 | <0.001 |
| TBil | 37.351 | <0.001 | 5.057 | 0.025 |
| TC | 4.500 | 0.034 | 2.698 | 0.100 |
| TG | 5.714 | 0.017 | 3.392 | 0.066 |
| UA | 3.739 | 0.053 | 34.399 | <0.001 |
| Urea | 3.596 | 0.058 | 54.096 | <0.001 |

注*:所有值 \leq 中位数 ** :数量过少(小于20)直接计算精确概率。

配对 t 检验是先将配对结果做减法,所得结果再进行单样本 t 检验,看是否与0存在显著统计学差异,若 $P < 0.05$,则可认为配对数据的差值与0不同,存在显著统计学差异。本次研究中,近七成的实验室配对 t 检验所得结果为存在显著统计学差异,可以说明这23个检验项目中大部分是存在同一单位中干化学和湿化学参考区间的差异,因为行业标准是采用湿化学的检验方法确定的,参考区间在使用前的评估和验证很可能失败,行业标准可能不适用于干化学的检测方法,我国还需要建立干化学检验项目的参考区间。

配对 t 检验是统计各组配对中数据的差异是是否为0,而中位数检验则是把两组数据进行比较,

包括位置和分布,看是否存在统计学差异。中位数比较的结果说明,超过八成的检验项目,干化学和湿化学的中位数、各自的分布和位置,存在显著统计学差异。Na的结果更接近于多分类变量,在此时如果所有单位的结果都小于或等于中位数,则可认为两组参考区间中位数一致。Fe项目同时上报干化学参考区间的单位只有8家,则Spss给出了精确地概率计算,结果为Fe的上下限中位数不存在显著统计学差异($P > 0.05$)。

在调查干化学参考区间以前,已经对湿化学的参考区间进行了调查,本次研究只比较了相同分组规则的结果。酶学项目多是干化学上限高于湿化学,这可能由于检测原理不同,以及干化学检测所用试剂中都添加了5'-磷酸吡哆醛有关。

本次研究相比之前的常规化学和干化学等的比较和研究增加了同一机构中干湿化学的参考区间以及中位数的分布和位置的比较,更加直观展示出这两类检验方法参考区间的差异,比之前此类研究^[13,14]所得到的结果更具有代表性,希望能为未来检验结果互认工作和参考区间的建立提供建议和帮助。

参考文献:

- [1] Solberg HE. International federation of clinical chemistry (IFCC), Scientific committee-clinical section, Expert panel on theory of reference values, and international committee for standardization in haematology (ICSH), Standing committee on reference values. Approved Recommendation(1986) on the theory of reference values, Part 1. The concept of reference values [J]. J Clin Chem Clin Biochem, 1987, 25(5): 337-342.
- [2] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL02:2012 医学实验室质量和能力认可准则[S]. 北京:中国合格评定国家认可委员会, 2012.
China National Accreditation Service for Conformity Assessment, CNAS-CL02. Accreditation Criteria for the quality and competence of medical laboratories [S]. Beijing: CNSS-CL02, 2012.
- [3] 中华人民共和国卫生部. WS/T 404. 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、碱性磷酸酶和 γ -谷氨酰基转移酶[M]. 北京:中国标准出版社, 2013.
Ministry of Health of People's Republic of China. WS/T 404. 1-2012. Reference intervals for common clinical biochemistry test-Part 1: Serum alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase and γ -glutamyltransferase [M]. Beijing: Standard Press of China, 2013.
- [4] 中华人民共和国卫生部. WS/T 404. 2-2012. 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[M]. 北京:中国标准出版社,2013.
- Ministry of Health of People's Republic of China. WS/T 404. 2-2012. Reference intervals for common clinical biochemistry test-Part 2: Serum total protein and albumin[M]. Beijing: Standard Press of China, 2013.
- [5] 中华人民共和国卫生部. WS/T 404. 3-2012. 临床常用生化检验项目参考区间. 第3部分:血清钾、钠、氯[M]. 北京:中国标准出版社,2013.
- Ministry of Health of People's Republic of China. WS/T 404. 3-2012. Reference intervals for common clinical biochemistry test-Part 3: Serum potassium, sodium and chloride[M]. Beijing: Standard Press of China, 2013.
- [6] 王治国. 临床检验生物学变异与参考区间[M]. 北京:人民卫生出版社,2012.
- Wang ZG. Biological variation and reference intervals of clinical laboratories[M]. Beijing, People's Medical Publishing House, 2012.
- [7] 钟堃,王治国,王薇,等. 采用多中心相同检测系统建立人体参考区间[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(8):790-792.
- Zhong K, Wang ZG, Wang W, et al. Requirements for the production of multicentre reference intervals using the same measurement system[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2010, 33(8):790-792.
- [8] Bürgi W, Briner M, Aumer B. Dry chemistry in the clinical laboratory: how reliable is it? [J]. Schweiz Med Wochenschr, 1993, 122(51/52):1980-1984.
- [9] Behr W, Barnert J, Wienbeck M. Bedside determination of clinical-chemical quantities using dry chemistry in an emergency admission[J]. Med Klin, 1992, 86(12):613-616, 660.
- [10] Cheung CM, Soldin SJ. Clinical evaluation of a dry chemistry strip theophylline assay[J]. Ther Drug Monit, 1986, 8(2):205-210.
- [11] 颜虹. 医学统计学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:172-173.
- Yan H. Medical statistics[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006:172-173.
- [12] 王燕,康晓平. 卫生统计学教程[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2006:56-57.
- Wang Y, Kang XP. Health statistics[M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2006:56-57.
- [13] 王薇,钟堃,白玉,等. 全国常规化学检验项目参考区间现状调查分析[J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(12):1139-1143.
- Wang W, Zhong K, Bai Y, et al. Investigation and analysis of reference intervals of routine clinical chemistry[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2011, 34(12):1139-1143.
- [14] 钟堃,王薇,白玉,等. 全国干化学室间质量评价项目参考区间现状调查[J]. 检验医学, 2012, 27(8):684-687.
- Zhong K, Wang W, Bai Y, et al. Investigation and analysis of reference intervals of analytes evaluated in EQA dry chemistry program[J]. Laboratory Medicine, 2012, 27(8):684-687.
- 收稿日期:2014-09-30
修回日期:2015-01-05

- (上接144页)Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2012, 27(3):214-217.
- [3] 陈其钻,陈谦学,郭振涛,等. 奥卡西平单药治疗癫痫疗效及耐受性的Meta分析[J]. 卒中与神经疾病, 2012, 19(5):283-287.
- [4] 袁文林,王立阳. 奥卡西平治疗儿童癫痫部分性发作的临床观察[J]. 当代医学, 2012, 18(31):110-111.
- [5] Theodor W May, Elisabeth Korn-Merker, Bernhard Rambeck. Clinical Pharmacokinetics of Oxcarbazepine[J]. Clin Pharmacokinet, 2003, 42(12):1023-1042.
- [6] Kothare SV, Khurana DS, Mostofi N, et al. Oxcarbazepine monotherapy in children and adolescents: a single-center clinical experience [J]. Pediatr Neurol, 2006, 35(4):235-239.
- [7] Flesch G. Overview of the clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine[J]. Clin Drug Investig, 2004, 24(4):185-203.
- [8] Bring P, Ensom MH. Does oxcarbazepine warrant therapeutic drug monitoring A critical review[J]. Clin Pharmacokinet, 2008, 47(12):767-778.
- [9] Johannessen SI, Battino D, Berry DJ, et al. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs[J]. Ther Drug Monit, 2003, 25(3):347-363.
- [10] Neds HM, Sierens AC, Naelaerts K, et al. Therapeutic drug monitoring of old and newer antiepileptic drugs[J]. Clin Chem Lab Med, 2004, 42(11):1228-1255.
- [11] Bouquie R, Dailly E, Bentue-Ferrer D. Therapeutic drug monitoring of oxcarbazepine [J]. Therapie, 2010, 65(1):61-65.
- [12] Agarwal NB, Agarwal NK, Mediratta PK, et al. Effect of lamotrigine, oxcarbazepine and topiramate on cognitive functions and oxidative stress in PTZ-kindled mice[J]. Seizure, 2011, 20(3):257-262.
- 收稿日期:2014-10-05 修回日期:2015-01-03