

# 我国血清总胆红素和直接胆红素检验项目 参考区间现状与即将发布行业标准的分析比较\*

张诗诗<sup>1,2</sup>, 王 薇<sup>2</sup>, 赵海建<sup>2</sup>, 何法霖<sup>2</sup>, 钟 堃<sup>2</sup>, 王治国<sup>1,2</sup>

(1. 北京医院 国家老年医学中心卫生部临床检验中心/北京市临床检验工程技术  
研究中心, 北京 100730; 2. 北京协和医学院研究生院, 北京 100730)

**摘要:**目的 分析我国临床实验室血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)检验项目的参考区间现状,并与即将发布的行业标准 WS/T404 第4部分进行比较。方法 采用基于 Web 方式的室间质量评价(EQA)软件,收集参加卫生部临床检验中心 2014 年全国临床常规化学血清 TBIL, DBIL 项目 EQA 活动中的所有临床实验室的参考区间相关信息,包括参考区间来源、分组与验证情况、上下限、所用仪器、试剂、方法和校准物等。使用 Microsoft Excel 2010 和 SPSS 19.0 统计软件对数据进行统计分析。采用单样本均数  $t$  检验比较实验室使用参考区间与即将发布行业标准的差异;并根据检测系统对来源比例最高的实验室中的配套实验室进行分组,选取其中使用较多的 3 种配套系统所用参考区间分别与即将发布行业标准进行比较。结果 纳入 TBIL 和 DBIL 项目参考区间来源分布调查的实验室分别为 749 和 709 家;其中分布比例最高的均是试剂厂家说明书(TBIL 58.08%, DBIL 58.67%),其次是《全国临床检验操作规程》(3 版)(TBIL 29.64%, DBIL 28.91%),其他来源不足 10%;验证参考区间的比例分别是 50.60%和 49.93%。各项目实验室使用参考区间上、下限分别与即将发布行业标准参考区间上、下限比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。各项目实验室使用参考区间均比即将发布行业标准窄。血清 TBIL, DBIL 项目参考区间来源为试剂厂家说明书的实验室中,使用配套系统的实验室分别占 41.88%和 41.48%;单样本均数  $t$  检验结果显示,除 Beckman 检测系统对应的血清 DBIL 项目参考区间下限( $P = 0.068$ )和 HITACHI 检测系统对应的血清 DBIL 项目参考区间上限( $P = 0.087$ )以外,各配套检测系统对应的各项目参考区间上下限与行业标准的差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 目前我国临床实验室血清 TBIL, DBIL 项目参考区间使用情况不够科学合理,与即将发布行业标准比较差异有统计学意义。应该尽快发布行业标准 WS/T 404 第 4 部分,帮助临床实验室建立合适的参考区间,促进参考区间使用规范化。

**关键词:**血清总胆红素;血清直接胆红素;参考区间;质量控制

中图分类号:R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2017)03-152-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2017.03.043

## Analysis and Comparison of Reference Intervals of Serum Total Bilirubin and Serum Direct Bilirubin with Upcoming Industry Standards in China

ZHANG Shi-shi<sup>1,2</sup>, WANG Wei<sup>2</sup>, ZHAO Hai-jian<sup>2</sup>, HE Fa-lin<sup>2</sup>, ZHONG Kun<sup>2</sup>, WANG Zhi-guo<sup>1,2</sup>

(1. National Center for Clinical Laboratory/Beijing Engineering Research Center of  
Laboratory Medicine, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China;  
2. Graduate School of Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

**Abstract: Objective** To analyze the reference intervals of serum total bilirubin (TBIL) and serum direct bilirubin (DBIL) by all Chinese clinical laboratories and make a comparison with the upcoming part 4 of Industry Standard WS/T 404. **Methods** Relevant information about reference intervals of all clinical laboratories participating in TBIL and DBIL testing items of 2014 national external quality assessment scheme of clinical routine chemistry was collected by a web-based external quality assessment software, including source, grouping, verification, upper and lower limits of reference intervals and instruments, reagents, methods and calibrators used. Microsoft Excel 2010 and SPSS 19.0 were applied to statistical analysis. The comparison between reference intervals used and the upcoming Industry Standard was conducted by the simple mean  $t$  test. Laboratories derived from the highest percentage of source distribution whose reagent and instrument were matching with each other were grouped according to the test systems used and the differences of reference intervals between three mainly used test systems and the upcoming Industry Standard were also compared with the single sample mean  $t$  test. **Results** The number of laboratories participated in the investigation about source distribution of reference intervals for TBIL and DBIL was

\* 基金项目:北京市自然科学基金项目(7143182),北京医院课题资助(BJ-2015-025)。

作者简介:张诗诗(1991—),女,在读硕士研究生,研究方向:实验室质量管理, E-mail: Athena0915@163.com。

通讯作者:王治国,硕士,研究员,主要从事临床检验质量控制方法研究和室间质量评价工作, E-mail: zgwang@nccl.org.cn。

749 and 709 respectively. For these two items, the highest sources were both instructions of reagent (TBIL 58.08%, DBIL 58.67%), next were both National Clinical Laboratory Operation Rules (3rd Edition) (TBIL 29.64%, DBIL 28.91%), the percentages of other sources were all less than 10%. Besides, there were respectively 379 (50.60%) and 354 (49.93%) laboratories verifying their reference intervals for TBIL and DBIL. The difference of the comparison between reference intervals used and the upcoming Industry Standard had statistical significance ( $P < 0.05$ ). The using reference intervals were narrower than the upcoming Industry Standard for both items. In all laboratories with reference intervals from instructions of reagent, themating laboratories respectively accounted for 41.88% and 41.48% for item TBIL and DBIL. As the single sample mean  $t$  test showed, the comparison of the reference intervals between three mainly used test systems in these mating laboratories and the upcoming Industry Standard had statistical significance ( $P < 0.05$ ), except for the lower limit of DBIL with Beckman test system ( $P$  value was 0.068) and the upper limit of DBIL with HITACHI test system ( $P$  value was 0.087). **Conclusion** Currently, the using situation of reference intervals about TBIL and DBIL by all Chinese laboratories was not scientific and rational enough and has significant difference with the upcoming Industry Standard. Should publish the part 4 of Industry Standard WS/T 404 as soon as possible, which would help clinical laboratories establishing suitable reference intervals and promote the standardization of its usage.

**Keywords:** serum total bilirubin; serum direct bilirubin; reference intervals; quality control

参考区间是对检验结果做出合理解释的重要依据,也是医学决策中广泛使用的工具。作为判断个体是否健康的标准,参考区间受到人种、性别、年龄、遗传、环境等多因素的影响。因此,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)就开始推荐临床实验室建立自己的参考区间<sup>[1]</sup>。美国临床和实验室标准化研究院(clinical and laboratory standards institute, CLSI)也建议每个临床实验室都能建立符合本地人群特征的参考区间<sup>[2]</sup>。关于血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)和直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)项目,目前我国大部分实验室并未建立自己的参考区间,而是直接使用试剂及仪器厂家说明书或《全国临床检验操作规程》(3版)<sup>[3]</sup>中的参考区间。2015年,由复旦大学附属中山医院牵头,联合多家单位以及多位检验专家共同起草行业标准 WS/T 404《临床常用生化检验项目参考区间第4部分:血清总胆红素、直接胆红素》,目前该部分已通过国家卫生计生委的审核并且即将发布。因此,本研究选取该标准中的参考区间与室内质量评价(EQA)计划调查的参考区间进行比较,具有一定的参考价值。

本研究对全国临床常规化学 EQA 活动中血清 TBIL, DBIL 的参考区间调查现状进行分析并且与即将发行行业标准进行比较,旨在了解血清 TBIL, DBIL 项目参考区间的建立、使用、评估和验证等资料,帮助实验室建立合适的参考区间,为日后参考区间的进一步规范化和实验室间检验结果的互认提供支持。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象 参加卫生部临床检验中心 2014

年全国临床常规化学血清 TBIL, DBIL 项目 EQA 活动的所有临床实验室的参考区间相关信息,包括参考区间的来源、分组与验证情况、上下限、所用仪器、试剂、方法和校准物等。

1.2 方法 采用基于 Web 方式的 EQA 软件,收集参加本次活动的全部临床实验室的参考区间相关信息。由于本研究是针对健康成人(无分组)参考区间,因此在全部回报结果中仅选取上报无分组成人参考区间的实验室数据,并剔除专科医院、儿童医院、妇幼保健院和商业公司以及明显错误的数值(如未填报、异常值、下限大于上限等)。同时,参照美国临床化学联合会参考区间使用者指南<sup>[4]</sup>确定离群值剔除标准,并剔除离群值。

### 1.3 统计学分析

1.3.1 总体描述:剔除离群值后,针对回报的有效数据,使用 Microsoft Excel 2010 和 SPSS 19.0 软件分析血清 TBIL, DBIL 项目的参考区间相关信息,包括参考区间的验证情况、参考区间上下限的最小值、最大值、均值、中位数,以及参考区间的来源分布情况。

1.3.2 实验室使用参考区间与即将发布行业标准的比较:针对回报的有效数据,使用 SPSS 19.0 软件中的 K-S 检验对血清 TBIL, DBIL 项目参考区间的上、下限进行正态性检验。若服从正态分布,则使用单样本均数  $t$  检验来比较实验室使用参考区间上、下限与行业标准中的参考区间上、下限是否有差异;若不服从正态分布,则使用 Wilcoxon 符号秩和检验比较两者的差异。根据大数极限定理,若从偏态总体中随机抽取样本,当样本量  $\geq 30$  时,样本均数近似服从正态分布<sup>[5]</sup>。由于各项目回报有效数据的实验室数量均较大( $> 30$ ),因此采用单样本均数  $t$  检验来比较实验室使用参考区间上、下

限与行业标准中的参考区间上、下限是否有差异。

1.3.3 各配套系统使用参考区间与即将发布行业标准的比较:针对回报的有效数据,选取各项目来源比例最高(试剂厂家说明书)的实验室,分析其中使用配套检测系统的实验室所占比例,选取其中使用较多的3种(Roche, Beckman, HITACHI)配套检测系统对应的血清TBIL, DBIL项目参考区间上、下限分别与即将发布行业标准中参考区间上、下限进行单样本均数 $t$ 检验。

## 2 结果

表1 血清TBIL和DBIL检验项目参考区间的来源分布[家(%)]

评价项目	实验室数(家)	试剂厂家说明书	全国临床检验操作规程	实验室自己确定	其他实验室确定	教科书	其他
TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	749	435(58.08)	222(29.64)	53(7.08)	10(1.34)	14(1.87)	15(2.00)
DBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	709	416(58.67)	205(28.91)	51(7.19)	8(1.13)	16(2.26)	13(1.83)

2.2 实验室使用参考区间与即将发布行业标准的比较 见表2。采用单样本均数 $t$ 检验分别比较实验室使用参考区间上、下限与即将发布行业标准中参考区间上、下限的差异,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。各项目中,实验室使用参考区间上、下限的均值和中位数都较接近。对于血清TBIL项目,实验室使用参考区间下限的中位数、均值高于即将发

2.1 血清TBIL, DBIL项目参考区间使用现状 纳入血清TBIL, DBIL项目参考区间来源分布调查的实验室数分别是749家、709家,其中分布比例最高的是试剂厂家说明书[TBIL(58.08%), DBIL(58.67%)],其次是《全国临床检验操作规程》(3版)[TBIL(29.64%), DBIL(28.91%)],其他来源均不足10%,见表1。血清TBIL, DBIL项目分别有379家(50.60%), 354家(49.93%)实验室验证了参考区间。

布行业标准,上限的中位数、均值则低于即将发布行业标准,实验室使用参考区间比即将发布行业标准窄。对于血清DBIL项目,实验室使用参考区间下限的中位数与即将发布行业标准相同、均值则略高于即将发布行业标准,上限的中位数、均值低于即将发布行业标准,实验室使用参考区间比即将发布行业标准略窄一些。

表2 血清TBIL和DBIL参考区间与即将发布行业标准的比较

项目	实验室使用参考区间					即将发布行业标准	$t$ 值	P值	
	实验室数	最小值	中位数	最大值	均值				
TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	下限	739	0.00	3.40	39.60	3.09	0.00	32.233	<0.001
	上限	739	6.80	20.50	85.00	21.26	23.00	-11.334	<0.001
DBIL( $\mu\text{mol/L}$ )	下限	700	0.00	0.00	14.40	0.30	0.00	7.566	<0.001
	上限	700	0.68	6.80	29.50	7.09	8.00	-10.311	<0.001

2.3 各配套系统使用参考区间与即将发布行业标准的比较 见表3。血清TBIL, DBIL项目参考区间来源于“试剂厂家说明书”的实验室中使用配套检测系统的实验室所占比例分别是41.88%, 41.48%。其中使用较多的3种配套检测系统所用参考区间上、下限分别与即将发布行业标准中参考区间上、下限进行比较,由于即将发布行业标准中说明,制定TBIL, DBIL项目参考区间所用的检测系统是目前我国临床实验室常用的多种分析系统,因此该比较具有可比性。单样本均数 $t$ 检验显示,除Beckman检测系统对应的血清DBIL项目参考区间下限( $P$ 值0.068)和HITACHI检测系统对应的血清DBIL项目参考区间上限( $P$ 值0.087)以外,各配套检测系统对应的血清TBIL, DBIL项目参考区间上、下限与即将发布行业标准参考区间

上、下限的差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

3 讨论 即将发布的行业标准WS/T 404第4部分《临床常用生化检验项目参考区间第4部分:血清总胆红素、直接胆红素》中说明,在制定该部分标准的研究中,总体参考人群是我国成年健康人群,选自东北、华北、西北、华东、华南和西南6大地区的城乡居民,年龄范围20~79岁,男女比例1:1。根据临床专家意见,即将发布行业标准中TBIL与DBIL参考区间不进行性别分组。因此,为了保证代表性和可比性,本研究覆盖了全国的各级医院,分别针对血清TBIL, DBIL项目收集了814家、759家实验室的参考区间信息,但是需要从中选取不分组成人参考区间的的数据,并进一步剔除专科医院、儿童医院、妇幼保健院、公司、明显错误的的数据,以及离群值。

表3 Roche, Beckman 和 HITACHI 配套检测系统与即将发布行业标准 WS/T 404-2015 的比较

检测系统	TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )		DBIL( $\mu\text{mol/L}$ )		
	下限	上限	下限	上限	
Roche	实验室数	69	69	65	65
	均值	1.59	20.52	0.09	6.74
	中位数	1.70	20.00	0.00	6.80
	<i>t</i> 值	7.583	-6.467	2.231	-5.599
	<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	0.029	<0.001
Beckman	实验室数	42	42	41	41
	均值	3.58	21.36	0.13	5.86
	中位数	3.40	21.00	0.00	6.80
	<i>t</i> 值	13.182	-5.163	1.878	-6.805
	<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	0.068	<0.001
HITACHI	实验室数	43	43	41	41
	均值	2.79	20.13	0.27	7.35
	中位数	3.40	20.50	0.00	6.84
	<i>t</i> 值	12.560	-6.568	2.410	-1.757
	<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	0.021	0.087

本研究结果显示,目前我国大部分临床实验室使用血清 TBIL, DBIL 项目参考区间的情况缺乏科学性、合理性。主要原因是:①来源各异且验证情况不佳。表1显示,参考区间来源多样,包括试剂及仪器厂家说明书、《全国临床检验操作规程》(3版)等。然而,试剂及仪器厂家说明书给出的参考区间一般是厂家自己建立的参考区间,其调查人群的情况可能与实验室所面向的当地人群有所不同;操作规程中的参考区间源自国外资料,所研究人群与我国人群有遗传等方面的差异。虽然有部分实验室(不足10%)按照IFCC等机构的要求自己建立参考区间或者根据自己小范围的实验数据对某种来源的参考区间进行调整,但是原始数据显示大多数实验室未在使用前对参考区间进行验证(两个项目参考区间的验证比例大约仅达50%)。ISO 15189规定<sup>[6]</sup>“实验室应对参考区间进行周期性验证”。所以,无论是建立或是调整参考区间,均应对使用前的验证给予重视,确保选用的参考区间是合适的。②实验室使用参考区间与即将发布行业标准比较,差异有统计学意义。为了进一步比较使用各大品牌配套系统的实验室所用参考区间与即将发布行业标准是否有统计学差异,从血清TBIL, DBIL项目来源分布比例最高的实验室中选取试剂、仪器和校准品配套的实验室以确保可比性,但是配套率仅40%左右,说明使用此参考区间来源的实验室有1/2以上未使用配套系统却依旧使用说明书中提供的参考区间,反映出参考区间使用情况的不规范。除Beckman检测系统对应的血清DBIL项目参考区间下限(*P*值0.068)和HITA-

CHI检测系统对应的血清DBIL项目参考区间上限(*P*值0.087)外, Roche, Beckman 和 HITACHI 三大配套系统的参考区间上、下限与即将发布行业标准比较差异均有统计学意义,主要原因可能在于目前大部分实验室使用参考区间来源于“试剂厂家说明书”,这些数据通常是由研究人员在诸多年前针对部分地区的人群进行的调查,而即将发布行业标准的制定是基于我国当前社会、经济、文化发展水平以及广大人民群众的生理想状态,在人种、环境、社会等方面有明显不同。此外,实验室可以自由选择使用不同试剂及其说明书中推荐的参考区间,并且这些参考区间还存在建立方法不同等问题,反映出目前国内试剂行业管理混乱的局面,也是导致实验室使用参考区间与即将发布行业标准存在差异的原因之一,迫切需要有关部门施行有效的对策。③尚未发行相应的行业标准。血清TBIL, DBIL项目参考区间相应的行业标准一直尚未发行,使得临床实验室没有一个符合我国国情的标准可以参照,导致许多临床实验室无法科学合理地建立合适的参考区间。

我国即将发布的行业标准WS/T 404第4部分《临床常用生化检验项目参考区间第4部分:血清总胆红素、直接胆红素》是源自全国范围内的多中心研究,其科学性不仅表现在参考个体的代表性上,也表现在该研究严格的质量保证计划、科学的研究设计、正确的数据统计分析等方面<sup>[7]</sup>。因此,强烈推荐我国各地、各级临床实验室参照该标准,并且结合各实验室的实际情况制定合适的参考区间。然而,必须明确的是,该标准仅针对汉族20

~79岁健康成年人,且样本是采用真空采血方式自肘前静脉采血而获得的。对于少数民族、其他年龄段或其他采血方式需要另外建立参考区间。再次说明实验室在使用参考区间之前对其进行验证的重要性。此外,除了避免盲目选用参考区间以外,根据实验室的实际情况对选用参考区间做出调整也是至关重要的。

血清TBIL,DBIL的检验结果在肝胆疾病的诊断中起着重要作用。对于定量检测项目,参考区间界限值的改变会影响临床医生的判断,可能忽视疾病的严重性而导致治疗延迟,为患者带来不良结果,增大医疗成本。因此,若能参照即将发布的行业标准WS/T 404第4部分为血清TBIL,DBIL项目建立合理的参考区间,可为临床医生准确快速地筛查肝胆疾病提供巨大帮助。

#### 参考文献:

- [1] Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry, 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]. Clin Chim Acta, 1987(165):111-118.
- [2] Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline [S]. 3rd e-

d. Wayne, PA, CLSI C28-A3, 2008.

- [3] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程[S]. 3版. 南京:东南大学出版社, 2006.
- The Ministry of Health department of the People's Republic of China. National Guide to Clinical Laboratory Procedures[S]. 3rd Ed. Nanjing: Southeast University Press, 2006.
- [4] Paul SH, Amadeo JP. Reference intervals; a user's guide[M]. AACC Press, 2005, 31-36.
- [5] 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.
- [6] 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.
- Shang H, Chen WX, Pan BS, et al. Reference intervals for common tests of liver function, electrolytes and blood cell analysis of Chinese adults[J]. Chin J Lab Med, 2013, 36(5):393-394.
- [7] 何法霖, 周文宾, 王薇, 等. 我国血细胞分析参考区间现状与行业标准分析和比较[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(7):539-543.
- He FL, Zhou WB, Wang W, et al. Analysis and comparison of reference intervals of complete blood cell count with the published standards[J]. Chin J Lab Med, 2014, 37(7):539-543.

收稿日期:2015-04-07

修回日期:2017-02-20

(上接 151 页)

- Journal of Laboratory Medicine and Clinical, 2011, 8(15):1833-1834.
- [11] 于培红, 李爱红, 白雪梅, 等. 北京地区儿童全血 5 种元素检测结果分析[J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(6):92-94.
- Yu PH, Li AH, Bai XM, et al. Analysis of five elements in the children's blood in Brijing[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2011, 26(6):92-94.
- [12] 王娟, 师丽, 刘光发, 等. 延安地区就诊学龄前儿童指血微量元素 1 200 例分析[J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(3):149-150.
- Wang J, Shi L, Liu GF, et al. Analysis of blood trace elements in 1 200 preschoolers in Yan'an[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2011, 26(3):149-150.
- [13] 赵宏. 西宁市学龄前儿童血铅、镉等 7 种微量元素检测分析[J]. 青海医学院学报, 2015, 36(1):69-72.
- Zhao H. Analysis on preschool children's blood lead and other seven kinds of trace elements in Xining city[J]. Journal of Qinghai Medical College, 2015, 36(1):69-72.

- [14] 张红霞, 江鸿, 吴建军. 黄石地区学龄前儿童血铅与微量元素调查[J]. 中国优生与遗传杂志, 2012, 20(7):124, 130.
- Zhang HX, Jiang H, Wu JJ. The survey of the blood lead level and micro elements about preschool children of Huanshi city[J]. Chinese Journal of Birth Healthy and Heredity, 2012, 20(7):124, 130.
- [15] 舒梅, 陈鹤. 1 584 例学龄前儿童指血中铅锌钙铁的含量分析[J]. 中国热带医学, 2010, 10(5):641-642.
- Shu M, Chen G. Survey of concentration of lead, zinc, calcium and iron in finger blood of 1 584 children of preschool age[J]. China Tropical Medicine, 2010, 10(5):641-642.
- [16] 林艳. 2 386 例儿童血铅和血镉测定结果分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20(11):3005-3006.
- Lin Y. 2 386 cases of children's blood lead and blood cadmium results analysis [J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2010, 20(11):3005-3006.

收稿日期:2016-03-22

修回日期:2016-11-09