

甲状腺疾病应用参考变化因子评估 连续监测甲状腺功能指标结果的价值*

张艳¹, 李鸿钊¹, 刘翔¹, 黄亨建²

(1. 成都市郫都区中医医院检验科, 成都 611730; 2. 四川大学华西医院实验医学科, 成都 610041)

摘要:目的 通过对甲状腺功能检测项目的参考变化因子(reference change factor, RCF)和参考变化值(reference change value, RCV)的应用研究, 为临床解读连续多次甲状腺功能检测结果提供更科学的依据。方法 选取郫都区中医医院2018年11~12月甲状腺功能检测指标(TSH, T₃, T₄, FT₃, FT₄)的实验室分析变异(analytical variance, CV_A)和个体内生物学变异(intraindividual biological variation, CV_I)数据, 根据公式 $RCV = Z * 2^{1/2} * (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$, $RCF_{up} = \exp[Z * 2^{1/2} * (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2} / 100]$, $RCF_{down} = 1 / RCF_{up}$, 计算在99% (单、双侧) 概率下各指标的RCV值和RCF值, 并分析在连续结果解读中的运用价值。结果 在99%概率下, 各检测指标的个体指数(Individual Index, II), 单侧RCV, 双侧RCV, 单侧RCF_{up}, 双侧RCF_{up}, 单侧RCF_{down}和双侧RCF_{down}分别为TSH: 0.78, 63.87%, 70.73%, 1.71%, 2.03%, 0.58%和0.49%; T₃: 0.56, 24.26%, 26.87%, 1.23%, 1.31%, 0.82%和0.76%; T₄: 0.45, 17.84%, 19.75%, 1.16%, 1.22%, 0.86%和0.82%; FT₃: 0.45, 27.10%, 30.01%, 1.26%, 1.35%, 0.80%和0.74%; FT₄: 0.47, 20.78%, 23.01%, 1.19%, 1.26%, 0.84%和0.79%。TSH, T₃, T₄, FT₃和FT₄的个体指数均较小, 运用参考范围来评价检测结果存在一定的局限性, 应结合RCV和RCF来判断结果变化的临床意义。结论 RCV适用两次检测结果之间的分析, 评价多个连续结果时使用RCF, 可作为临床决策的工具, 以便对甲状腺病人状态做出正确判断。

关键词: 参考变化因子; 参考变化值; 甲状腺功能监测

中图分类号: R582; R392.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2019)05-135-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.05.034

Value of Using Reference Change Factor to Evaluate the Results of Continuous Monitoring of Thyroid Function Indicators in Thyroid Diseases

ZHANG Yan¹, LI Hong-chuan¹, LIU Xiang¹, HUANG Heng-jian²

(1. Department of Clinical Laboratory, Traditional Chinese Medicine Hospital of
Pidu District, Chengdu 611730, China; 2. Department

of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: **Objective** To provide a more scientific basis for clinical interpretation of the results of multiple consecutive thyroid function tests, through the application research of reference change factor (RCF) and reference change value (RCV) of thyroid function test items. **Methods** Under 99% (single and bilateral) probability, using the laboratory analytical variance (analytical variance, CV_A) and the intraindividual biological variation (intraindividual biological variation, CV_I) data of thyroid function test indexes (TSH, T₃, T₄, FT₃, FT₄) in Pidu District Hospital of Traditional Chinese Medicine from November 2018 to December 2018, $RCV = Z * 2^{1/2} * (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$, $RCF_{up} = \exp[Z * 2^{1/2} * (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2} / 100]$, $RCF_{down} = 1 / RCF_{up}$, RCV value and RCF value of each detection index were calculated, and the application value in the interpretation of continuous results was analyzed. **Results** Under 99% probability, Individual Index (II), Unilateral RCV, bilateral RCV, unilateral RCF_{up}, bilateral RCF_{up}, unilateral RCF_{down} and bilateral RCF_{down} were: TSH: 0.78, 63.87%, 70.73%, 1.71%, 2.03%, 0.58% and 0.49%. T₃: 0.56, 24.26%, 26.87%, 1.23%, 1.31%, 0.82% and 0.76%. T₄: 0.45, 17.84%, 19.75%, 1.16%, 1.22%, 0.86% and 0.82%. FT₃: 0.45, 27.10%, 30.01%, 1.26%, 1.35%, 0.80% and 0.74%. FT₄: 0.47, 20.78%, 23.01%, 1.19%, 1.26%, 0.84% and 0.79% respectively. The individual indexes of TSH, T₃, T₄, FT₃ and FT₄ were all small, so there were certain limitations in using the reference range to evaluate the test results, and the clinical significance of the changes should be judged by combining RCV and RCF. **Conclusion** RCV is only suitable for the analysis between two test results. The use of RCF in evaluating multiple consecutive outcomes can be used as a tool for clinical decision-making in order to make a correct judgement of the state of thyroid patients.

Keywords: reference change factor; reference change value; thyroid function monitoring

甲状腺疾病属于一种临床常见的内分泌系统疾病, 严重威胁人们身体健康, 其诊断和疗效观察依赖于实验室对甲状腺功能指标的连续检测, 由此, 为临床提供连续多次检测结果间的解读提供科

* 作者简介: 张艳(1982—), 女, 本科, 主管检验师, 从事临床免疫学方面的研究, E-mail: 114612396@qq.com。

学的依据显得尤为重要。

人体内成份含量都会受到患者生理状态变化的影响,比如年龄、疾病的存在或进展、对治疗的反应等,即生物学变异(biological variation, BV)。生物学变异由个体内生物学变异(CV_I)、个体间生物学变异(between-subject biological variation, CV_G)和分析变异(CV_A)三部分组成,广泛应用于临床医学实际工作中^[1]。单个个体的单次结果检测包括了分析变异(CV_A)和个体内生物学变异(CV_I),构成了单个个体单次结果总的变异(total biological variation, CV_T), $CV_T = (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$ 。因个体内变异特征大,参考值范围较宽^[2],所以个体如果已经存在健康问题,即使连续多次检测,其结果也可都在参考范围内,而此时检测结果间的变化可能有着重要的临床意义。所以,结果的解释应基于生物学变异,观察同一个体监测期间序列结果的变化,而参考范围不一定实用^[3]。

在评估检测结果的变化时,由于两次检测都有生物学变异和分析变异的存在,因此,其结果在数值上的差异应该是两次测定结果的固有的变异值之和,被称作参考变化值(reference change value RCV)^[4-5]。当个体状态发生了变化时,结果间的变化将会超过两次测定结果的固有变异值, HARRIS等^[5-7]就应用了RCV来监测个体连续检测结果的改变,两次测定结果的变化值大于RCV值即 $|(X_2 - X_1)/X_1| \times 100 > RCV$ 时具有统计学意义。但在临床实际工作中往往会存在两次以上的检测结果,基于系列结果RCV的正确计算比较困难^[8],会增加假阳性结果^[4]。为了克服这个问题,应用参考变化因子(reference change factor RCF)来评价两次以上结果的差异,可为临床诊断提供更为科学的依据。RCF包括参考变化上限因子(reference change up factor, RCF_{up})和参考变化下限因子(reference change down factor, RCF_{down}),参考变化上限因子(RCF_{up})定义为显著性上升的上限乘以第一个结果 X_1 ,若两次连续测定结果在 $X_2 > RCF_{up} \times X_1$ 时说明上升具有统计学意义。同样的,参考变化下因子(RCF_{down})定义为显著性下降的下限乘以第一个结果 X_1 ,两次连续测定结果在 $X_2 < RCF_{down} \times X_1$ 时说明下降具有统计学意义。

本研究根据郫都区中医医院检验科2018年11~12月甲状腺功能检测指标的室内质控数据,采用计算RCV和RCF的方法进行比较,来为甲状腺功能连续检测结果的判读提供更为科学的依据。

1 材料和方法

1.1 研究对象 选取郫都区中医医院检验科2018年11~12月甲状腺功能检测指标(TSH,

T3, T4, FT3, FT4)的室内质控数据作为分析变异数据(CV_A),并查询Ricos在2014年更新于Westgard网站^[10]上的生物变异数据(CV_I 和 CV_G 值),计算99%(单、双侧)概率下甲状腺功能常用检测指标的RCV值和RCF值。

1.2 试剂和仪器 仪器为雅培全自动免疫系统I2000,使用雅培公司生产的配套试剂进行检测。

1.3 方法 根据 CV_A , CV_I 和 CV_G 值分别计算TSH, T3, T4, FT3和FT4的个体指数II及99%(单、双侧)概率下的RCV, RCF_{up} 和 RCF_{down} 值,分析RCV和RCF在连续结果解读中运用价值。相关计算公式如下:个体指数II = CV_I/CV_G , $RCV = Z \times 2^{1/2} \times (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$, $RCF_{up} = \exp[Z \times 2^{1/2} \times (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}/100]$, $RCF_{down} = 1/RCF_{up}$,连续检测结果的RCF上限值upper limit = $X_1 \times RCF_{up}$, RCF下限值down limit = $X_1 \times RCF_{down}$ 。公式中Z在99%的概率下,单双侧值分别为1.96和2.58, X_1 为第一次测定结果。

2 结果 根据实验室分析变异、个体内生物变异,得出甲状腺功能各个检测指标的单侧和双侧参考变化值(RCV)及单双侧参考变化因子(RCF),结果见表1。

表1 99%概率下单侧和双侧RCV值、 RCF_{up} 值和 RCF_{down} 值

检测指标	TSH	T3	T4	FT3	FT4
$CV_A(\%)$	1.81	2.57	2.30	2.29	2.70
$CV_I(\%)$	19.3	6.9	4.9	7.9	5.7
$CV_G(\%)$	24.6	12.3	10.9	17.6	12.1
II	0.78	0.56	0.45	0.45	0.47
单侧RCV(%)	63.87	24.26	17.84	27.10	20.78
双侧RCV(%)	70.73	26.87	19.75	30.01	23.01
单侧 $RCF_{up}(\%)$	1.71	1.23	1.16	1.26	1.19
双侧 $RCF_{up}(\%)$	2.03	1.31	1.22	1.35	1.26
单侧 $RCF_{down}(\%)$	0.58	0.82	0.86	0.80	0.84
双侧 $RCF_{down}(\%)$	0.49	0.76	0.82	0.74	0.79

由上表可见,甲状腺功能的五个常用检测指标TSH, T3, T4, FT3和FT4的个体指数均较小,运用参考范围来评价检测结果存在一定的局限性,应结合RCV和RCF来判断结果变化的临床意义。

3 讨论 甲状腺功能紊乱,会产生一系列症状影响身体健康,近年来,本病呈增加趋势。为了早期诊断和治疗,选择合适的评估指标判断病情变化具有重要的意义^[11],临床医生常常根据连续检测结果的变化来判断病情、调整治疗方案。而甲状腺功能检测结果的变化不仅与疾病本身进展程度有关,还与生物变异和分析变异有关^[12],所以对检测结果的解释应基于同一个体单次测定结果与前一次

结果的比较,而不仅仅是基于群体参考范围。当个体指数小于0.6时,说明个体内变异相对于参考区间只在一个较窄的范围,这种情况下只应用参考范围来评价检测结果变化是否有意义就会有一定的局限性,此时应考虑RCV。当个体指数值很高特别是超过1.4时,单个个体值的分布几乎涵盖整个参考范围,此时分析结果运用参考范围即可,不需要结合RCV。甲状腺功能检测指标TSH, T₃, T₄, FT₃和FT₄的个体指数均较小,临床在分析结果时不能只考虑参考范围,必须结合RCV值来阐明个体差异对测定项目的影响及结果解释。如果个体的甲状腺功能指标检测结果间的变化超过了两次测定结果的个体生物学变异和分析变异的总变异之和即参考变化值(RCV),即使两次测定结果都在参考范围内,两次结果的差异也具有统计学意义。例如表1中99%概率下,TSH单侧RCV值为63.87%,考虑到甲状腺功能测量结果上升和下降均有临床意义,如果一个病人连续两次测定TSH结果的变化值取绝对值超过63.87%说明结果变化具有统计学意义,对检测结果间的变化临床应引起重视。

在实际工作中RCV的使用存在潜在的缺点,我们通常使用在健康人群中发现的甲状腺功能个体内生物学变异的均值来计算RCV,换句话说就是我们使用的是文献中已有的数据,这个方法在理论上来说存在缺点。对急性疾病患者进行监测中发现,这些病人因接受强化治疗使其个体内生物学变异大于正常人,其真实的RCV值也就高于健康人群,因此使用健康人群的RCV来判断一些住院病人的结果会出现假阳性。即使在健康人群中,个体内生物学变异的短期变异小于长期变异,不同个体间的 CV_i 也不同^[13],但目前均使用个体内生物学变异均值来计算RCV,并且,实践证明RCV只适用于两个结果之间的分析,分析两个以上结果时会增加假阳性。因此,对一系列的甲状腺功能检测结果的分析,推荐使用参考变化因子RCF,即将第一个结果的值乘以 RCF_{up} 得出参考变化因子上限,乘以 RCF_{down} 得出参考变化因子下限。例如一个患者第一次检测的TSH值为0.656,在99%的概率下, $Z=1.96$ 时按表1中的单侧 RCF_{up} 值和 RCF_{down} 值计算出参考变化因子上下限范围为0.38~1.12,若连续测量结果值在该范围内,则说明结果间差异无统计学意义,超出此范围时则具有统计学意义,医生对该病人甲状腺功能检测结果的变化应引起重视。RCF范围的建立能够使假阳性率降低^[9],所以联合使用RCF和RCV可帮助临床医生对病人的疾病状态做出正确判断。

目前越来越多的临床医生在解读甲状腺功能检验结果时会考虑到 CV_i 和 CV_A ,但是由于没有将这些差异体现在检验报告单上,检测结果均采用上下箭头来提示异常,并没有对变异进行量化^[14],临床医生难以判断其变化的显著性。所以,将RCV和RCF应用到甲状腺结果解读中,将为临床提供更加科学的数字化判断依据。

参考文献:

- [1] 曾玉萍,杨培,郭雪,等.基于个体内生物学变异评估同一样本系列复测值差异的方法[J].现代检验医学杂志,2018,33(3):103-107,111.
ZENG Yuping, YANG Pei, GUO Xue, et al. Method to evaluate the difference between repeat measurements of the same sample based on within-subject biological variation[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(3): 103-107, 111.
- [2] 金宇.常规生化检测项目的参考变化值的应用研究[J].数理医药学杂志,2015,28(3):326-328.
JIN Yu. Application of reference change values for conventional biochemical examinations[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2015, 28(3): 326-328.
- [3] CAMPORA C, FREEMAN K P, BARAL R. Clinical application of biological variation data to facilitate interpretation of canine and feline laboratory results[J]. Journal of Small Animal Practice, 2018, 59(1): 3-9.
- [4] BUGDAYCI G, OGUZMAN H. The use of reference change values in clinical laboratories[J]. Clin Lab, 2015, 61(3/4): 251-257.
- [5] HARRIS E K, YASAKA T. On the calculation of a "reference change" for comparing two consecutive measurements[J]. Clin Chem, 1983, 29(1): 25-30.
- [6] CALLUM G, FRASER C G. Biological variation: from principles to practice[M]. Washington DC: AACC Press, 2001.
- [7] RICOS C, IGLESIAS N, GARCIA-LARIO J V, et al. Within-subject biological variation in disease: collated data and clinical consequences[J]. Ann Clin Biochem, 2007, 44(Pt4): 343-352.
- [8] LUND F, PETERSEN P H, FRASER C G, et al. Calculation of reference change values using more than two results is a difficult task[J]. Ann Clin Biochem, 2017, 54(3): 412-413.
- [9] LUND F, PETERSEN P H, FRASER C G, et al. Calculation of limits for significant unidirectional changes in two or more serial results of a biomarker based on a computer simulation model[J]. Ann Clin Biochem, 2015, 52(Pt2): 237-244.
- [10] <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>.
- [11] 钟达香.不同甲状腺功能状态下血清FT₃, FT₄和hTSH的临床检测意义[J].临床医学, 2018, 38

- (10):55-56,58.
ZHONG Daxiang. Clinical significance of serum FT₃, FT₄ and hTSH in detection of different thyroid function[J]. Clinical Medicine, 2018, 38(10): 55-56, 58.
- [12] 曾蓉, 王薇, 王治国. 生物学变异数据在临床检验中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(1): 116-118.
ZENG Rong, WANG Wei, WANG Zhiguo. Application of biological variation data in clinical examination[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2012, 33(1): 116-118.
- [13] HARRIS E K. Some theory of reference values. II. Comparison of some statistical models of intraindividual variation in blood constituents[J]. Clin Chem, 1976, 22(8): 1343-1350.
- [14] 胡丽涛, 廖经忠, 王治国. 分析变异和个体内生物学变异与检验结果的关系[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(19): 2887-2889.
HU Litao, LIAO Jingguo, WANG Zhiguo. Relationship between analytical variation and individual biological variation with tesing results[J]. Laboratory Medicine and Clinical, 2015, 12(19): 2887-2889.
- 收稿日期: 2019-02-22 修回日期: 2019-07-21
-
- (上接 134 页) 0.84 ng/ml, 而发生转移时则血清 TG 水平升高到 49.02 ng/ml, 两组间比较, 差异有显著性统计学意义 ($P < 0.01$)。本研究通过制作 DTC 全切术后抑制状态时, 血清 TG 的 ROC 曲线, 得出曲线下面积为 0.88。通过 ROC 曲线, 得到的最佳切点值 (cut-off 值) 为 1 ng/ml, 此时血清 TG 在诊断复发或转移的灵敏度为 84.2%, 特异度为 88%, 提示 TG 具有较高的临床诊断性能。该结论与《甲状腺癌血清标志物临床应用专家共识 (2017 版)》^[7] 的甲状腺癌全切或清甲完全后患者, 抑制治疗时, 血清 TG < 1 ng/ml 提示患者预后良好的结论相同。
- 综上所述, DTC 患者术后抑制状态时, 血清 TG 可作为预测肿瘤复发、转移的重要指标。血清 TG 水平为 1 ng/ml 可作为 DTC 抑制状态的切点值, 具有较高的临床诊断价值, 值得临床推广。
- 参考文献:
- [1] 郑向前, 侯秀坤, 高明. 2017 年第二版 NCCN 甲状腺肿瘤指南解读[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(1): 14-17.
ZHENG Xiangqian, HOU Xiukun, GAO Ming. Interpretation of the second edition of the NCCN guidelines for thyroid cancer in 2017[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2018, 45(1): 14-17.
- [2] 魏伟军, 沈晨天, 宋红俊, 等. 超敏甲状腺球蛋白测定在分化型甲状腺癌随访中的应用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2016, 36(5): 474-478.
WEI Weijun, SHEN Chentian, SONG Hongjun, et al. Application of ultrasensitive thyroglobulin assays in the follow-up of differentiated thyroid cercinoma[J]. Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular I-magine, 2016, 36(5): 474-478.
- [3] XAVIER A C, MACIEL R M, VIEIRA J G, et al. Insights into the posttranslational structural heterogeneity of thyroglobulin and its role in the development, diagnosis, and management of benign and malignant thyroid diseases[J]. Arch Endocrinal Metal, 2016, 60(1): 66-75.
- [4] 赵靖, 王荣福. 血清 Tg 水平在分化型甲状腺癌诊疗进程中的临床价值[J]. 肿瘤学杂志, 2016, 22(11): 880-884.
ZHAO Jing, WANG Rongfu. The clinical value of serum thyroglobulin in the managent of the patients with differentiated thyroid carcinoma[J]. Journal of Chinese Oncology, 2016, 22(11): 880-884.
- [5] 何凯骅, 章斌, 陈志强, 等. 血清 sTg 和 TgAb 水平监测甲状腺乳头状癌患者低剂量碘-131 疗效的研究[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(6): 142-145.
HE Kaihua, ZHANG Bin, CHEN Zhiqiang, et al. Value for clinical effect of low-dose ¹³¹I therapy in patients with papillary thyroid carcinoma by monitoring serum stimulated thyroglobulin and thyroglobulin antibody[J]. J Mod Lab Med, 2018, 33(6): 142-145.
- [6] GIOVANELLA L, CLARK P M, CHIOVTO L, et al. Thyroglobulin measurement using highly sensitive assays in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position paper[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 171(2): 33-46.
- [7] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会. 甲状腺癌血清标志物临床应用专家共识 (2017 版)[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(1): 7-13.
China Anti-cancer Association of Thyroid Cancer Professional Committee of Chinese Anti-Cancer Association. Expert consensus for clinical application of thyroid carcinomaserum marker in 2017[J]. Chin J Clin Oncol, 2018, 45(1): 7-13.
- 收稿日期: 2019-04-09 修回日期: 2019-06-02