

宁夏回族自治区正常人群四项肝功能项目 通用参考区间的调查研究

董璐艳¹,李 锋²,袁 笑¹,白 玉¹,杨 萍²,彭新国¹

(1. 滨州医学院附属医院检验科,山东滨州 256600;2. 宁夏医科大学总医院医学实验中心,银川 750004)

摘要:目的 探索宁夏回族自治区建立四项肝功能项目通用参考区间(RI)的可行性。方法 收集2015年10月~2016年12月宁夏回族自治区六家医院体检人群包括该研究中四项肝功能[总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸转移酶(AST)]结果在内的相关体检数据。确定参考人群,采用三级嵌套方差分析(3-Level Nested ANOVA)确定是否需要分组,最终使用非参数法建立该地区RI。比较新建与现用RI及其他多中心研究结果的差异。结果 TP的SDR-地区、SDR-性别、SDR-年龄分别是0.25,0.01和0.07;ALB的SDR-地区、SDR-性别、SDR-年龄分别是0.18,0.26和0.27;TP及ALB在地区、年龄及性别间差异无统计学意义(均SDR < 0.3)。ALT的SDR-地区、SDR-性别、SDR-年龄分别是0.31,0.44和0.03;AST的SDR-地区、SDR-性别、SDR-年龄分别是0.34,0.31和0.25,ALT及AST在地区及性别间差异有统计学意义(SDR均 > 0.3)。除银川市外,其余五地ALT,AST的新建与现用RI及其他多中心研究结果存在一定的差异(上、下限差异 > 10%)。结论 可在该地区建立TP,ALB的通用RI,但需进一步验证;因ALT,AST存在地域差异,需分组建立RI。某些地区ALT,AST的新建与现用RI不一致,需对其现用RI进行验证。

关键词:正常人群;宁夏回族自治区;肝功能;参考区间

中图分类号:R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2020)01-115-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.01.030

Investigation on the Common Reference Intervals of Four Liver Function Tests of Normal Population in Ningxia Hui Autonomous Region

DONG Lu-yan¹, LI Feng², YUAN Xiao¹, BAI Yu¹, YANG Ping², PENG Xin-guo²

(1. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Shandong Binzhou 256600, China;

2. Department of Clinical Laboratory, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

Abstract: Objective The purpose of this study was to explore the feasibility of establishing common reference intervals for four liver function tests in Ningxia Hui Autonomous Region using data from the physical examination population. **Methods** Collected the physical examination data of six hospitals in Ningxia Hui Autonomous Region including 4 liver functions [total protein (TP), albumin (ALB), alanine aminotransferase in this study (ALT), and aspartate transferase (AST)] from October 2015 to December 2016. Identify the reference population, and applied a 3-level nested ANOVA to determine if grouping is required, the reference intervals in this region were established using nonparametric method Finally. Compared the differences between the new and current reference intervals and other multicenter studies. **Results** The SDR-region, SDR-gender and SDR-age of TP were 0.25, 0.01 and 0.07 respectively, the SDR-region, SDR-gender, and SDR-age of ALB were 0.18, 0.26 and 0.27, respectively. There was no statistic difference between region, age and gender in TP and ALB (SDRs were all < 0.3). The SDR-region, SDR-sex and SDR-age of ALT were 0.31, 0.44 and 0.03 respectively, the SDR-region, SDR-sex, and SDR-age of AST were 0.34, 0.31 and 0.25, respectively. Significant differences between region and gender were observed in ALT and AST (SDRs were all > 0.3). There were some differences between the new and current reference intervals and other multi-center research results of ALT and AST in the other five places except Yinchuan (the differences between lower limits or upper limits was more than 10%). **Conclusion** Common reference intervals of TP and ALB can be established in this region, but further verification is needed. Due to regional differences in ALT and AST, RI needs to be established

基金项目:宁夏地区基层医院检验科卫生服务现状研究(2016003)。

作者简介:董璐艳(1984-),女,硕士学位,主管技师,主要研究方向为实验室管理,E-mail:124571043@qq.com。

通讯作者:彭新国(1971-),男,研究生,副主任技师,研究方向为实验室管理,E-mail:bzyfxyl@126.com。

in groups. In some areas, the new and current reference intervals of ALT and AST are inconsistent, and further verification of the current reference intervals is required.

Keywords: normal population; Ningxia Hui Autonomous Region; liver function tests; reference intervals

参考区间(reference interval, RI)受年龄、性别、种族、环境、生活习惯等因素的影响^[1]。通用RI为不同地区检验结果的可比性带来了很大便利。近年来,全球多个国家和地区致力于建立通用RI的研究,最著名的如北欧参考区间项目(the Nordic Reference Interval Project 2000, NORIP),为25个临床化学项目建立了共同RI。截至目前,我国共颁布适于汉族成年人的16项常规生化项目的通用RI。李婷婷等^[2]人对京津冀56家实验室调研,发现对于已颁布通用RI的项目来源于行业标准的仅占23.1%~48.1%。目前尚未有宁夏回族自治区通用RI的研究。因此本研究选取检测频率最高、代表肝脏功能的四项常规生化项目(TP, ALB, ALT, AST),旨在建立该地区通用RI的可行性,为检验结果互认的可行性做出科学评价。

1 材料与方法

1.1 研究对象 采用随机抽样法,选择2015年10月~2016年12月于宁夏北部、中部、南部具有区域代表性的六家医院[包括:石嘴山第一人民医院、石嘴山第二人民医院、宁夏医科大学总医院(简称宁医大总院)、灵武市人民医院、固原市人民医院及泾源县人民医院]的体检人群共11 035例,收集其既往史、体格检查、心电图、腹部彩超、胸部X线片检查、血细胞检测、尿常规及常规生化项目检测结果及参考区间等信息。最终9 487例被确定为参考人群,其中男性5 072例,平均年龄 43.2 ± 13.8 岁,平均BMI $24.3 \pm 2.6 \text{ kg/m}^2$;女性4 415例,平均年龄 44.6 ± 12.9 岁,平均BMI $22.4 \pm 2.3 \text{ kg/m}^2$ 。

1.2 试剂和仪器 六家医院实验室全自动生化分析仪型号分别为:美国贝克曼 AU5821(石嘴山第一人民医院),日本日立 7600(石嘴山第二人民医院),德国西门子 ADVIA2400(宁医大总院),日本东芝 TBA-120FR(灵武市人民医院),美国贝克曼 AU580(固原市人民医院),长春迪瑞 CS-600B(泾源县人民医院)。各实验室均进行室内质控并在控,均参加自治区和(或)卫生部临床检验中心组织的室间质评,且成绩合格。

1.3 方法

1.3.1 参照直接法建立RI制定排除标准如下:①信息及检查结果不全或重复检测者;②同一人生化检测项目有2项及以上结果均为异常者;③有家族遗传史;④酗酒、吸烟史;⑤有急慢性感染、消化道疾病、肾脏疾病、代谢和营养疾病、风湿性疾病、甲状腺疾病、血液系统疾病、BMI $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ 或 $\leq 18.5 \text{ kg/m}^2$ 、

高血压[收缩压 $\geq 140 \text{ mmHg}$, 和(或)舒张压 $\geq 90 \text{ mmHg}$]、烧伤和肌肉创伤;⑥近期曾献血、输血、大量失血、手术或服用药物;⑦女性处于怀孕或哺乳期;⑧血红蛋白男性 $< 120 \text{ g/L}$, 女性 $< 110 \text{ g/L}$ 。尿常规干化学法异常者。

1.3.2 确定参考人群:按排除标准筛选出健康体检人群确定为本研究参考人群。

1.4 统计学分析 应用SPSS20.0及SAS统计软件对本研究进行数据统计分析。采用Dixon法剔除离群值。通过三级嵌套方差分析(3-Level Nested ANOVA)评估地区、性别、年龄间参考值的差异,计算归因于地区、性别及年龄三个主要变异来源^[3]的标准差(s)及SD-个体的结果。SDR表示为每个SD与SD-个体的比值即:SDR-性别,SDR-年龄和SDR-地区。SDR > 0.3 时考虑划分参考值^[3,4]。采用多元回归分析(MRA)评估可能影响测试结果的变异来源^[4]。以银川市为参照地区,计算其余五地标准化回归系数 R ,当 $R > 0.15$ 时,被认为具有实际重要性。最终采用非参数法,将2.5和97.5百分位数作为参考区间的下限和上限建立RI。RI的比较,当上下限差异超过10%,为有统计学意义^[5]。

2 结果

2.1 六家实验室现用RI范围及来源 见表1。六家实验室4项肝功能项目使用的RI范围,其中宁医大总院、泾源县人民医院及灵武市人民医院上述项目RI来源于卫生行业标准,其余三家由试剂或仪器厂家提供。

表1 6家实验室4项肝功能项目RI范围

实验室	TP(g/L)	ALB(g/L)	ALT(U/L)		AST(U/L)	
			M	F	M	F
A+B+C	65~85	40~55	9~50	7~40	15~40	15~35
D	60~80	35~55	0~40		0~40	
E	60~85	35~55	0~40		0~37	
F	64~82	35~52	0~50		0~40	

注:M:男性,F:女性;A:宁医大总院,B:泾源县人民医院,C:灵武市人民医院,D:石嘴山第一人民医院,E:石嘴山第二人民医院,F:固原市人民医院。

2.2 参考值的地区、性别、年龄间差异 3-Level Nested ANOVA分析结果,见表2。TP,ALB两项目SDR均 < 0.3 ,其地区、性别及年龄间差异无统计学意义,可合并建立通用RI。ALT及AST的SDR-地区及SDR-性别均 > 0.3 ,差异有统计学意义,因此需按

地区、性别分组,单独建立 RI。

2.3 影响结果的差异来源 我们通过 MRA 分析来探索包括地区、性别、年龄及 BMI 影响测试结果的变异来源,见表3。六地 TP 的 RI 值基本接近,泾源县人群 ALT 及固原市女性的 ALT 高于银川市,固原市

及惠农区男性 AST 高于银川市。虽然数据显示灵武市女性 ALB 的 $R > 0.15$,但其差异并不具有实际临床意义,因此可忽略。男性的 ALB 与年龄呈负相关,女性的 ALT,AST 均与年龄呈正相关。男性的 ALT 与 BMI 呈正相关。

表2 三级嵌套方差分析(3-level nested ANOVA)结果

项目	平均值	方差组成比例(%)				SD(SDR)			
		地区间	性别间	年龄间	个体间	地区间	性别间	年龄间	个体间
TP(g/L)	75	5.94	0.02	0.49	93.56	1.13(0.25)	0.06(0.01)	0.32(0.07)	4.44
ALB(g/L)	47	2.96	5.98	6.31	84.76	0.49(0.18)	0.7(0.26)	0.72(0.27)	2.69
ALT(U/L)	21	5.67	13.05	0.09	81.19	2.96(0.31)	4.23(0.44)	0.30(0.03)	9.69
AST(U/L)	20	8.9	7.55	4.97	78.58	1.78(0.34)	1.64(0.31)	1.33(0.25)	5.29

表3 六地区多元回归分析(MRA)结果

类别	男性				女性			
	TP	ALB	ALT	AST	TP	ALB	ALT	AST
泾源县	0.07	-0.01	0.22	0.15	0.01	0	0.33	0.13
固原市	0.04	0.11	0.15	0.16	-0.02	0.05	0.16	0.1
灵武市	-0.13	0.12	0.04	0.1	-0.14	0.16	0.02	0.07
大武口区	0.01	-0.03	-0.03	0.13	-0.1	-0.11	0.03	0.09
惠农区	0.13	0.02	0.06	0.39	0.11	-0.02	0.12	0.1
年龄	-0.12	-0.33	-0.11	-0.03	0.05	-0.08	0.18	0.22
BMI	0.03	0.01	0.23	0.09	0.01	-0.05	0.12	0.01

2.4 参考区间的比较 依据 3-Level Nested ANOVA 及 MRA 结果确定分组,最终采用非参数法建立该地区 4 项肝功能项目 RI,见表4。将六家实验室新建立的 RI 与现用 RI 进行比较,发现 TP 和 ALB 的 RI 与现用 RI 基本接近;除银川市外,其余五地区 ALT 和 AST 的新建 RI 与现用 RI 均存在不同程度差异(上、下限差异 > 10%)。与其他多中心研究结果进行比较,可见 TP 和 ALB 新建 RI 与其他三项研究结果基本接近;银川市 ALT 的新建 RI 与卫生行业标准推荐值接近,大武口区及灵武市男性 ALT 的新建 RI 与后两项研究结果接近;银川市 AST 的新建 RI 与前两项研究结果基本接近,惠农区、固原市及泾源县男性 AST 的新建 RI 与前两项研究结果接近。

3 讨论

通用 RI 的建立有利于减少医疗资源浪费,但采用直接法建立,需耗费很大人力、物力和财力。国内不少地区^[6-8]对采用间接法建 RI 进行了探索,并取得了可喜成果。该方法有利于节约资源。本研究为宁夏地区首次进行 RI 的多中心研究,我们参照间接法建立 RI 的方式以体检人群为研究对象,降低了成

本;且依据直接法建立 RI 的要求制定排除标准,尽可能保证选取健康个体作为参考人群。

宁夏地区不同实验室同一检测项目使用的检测系统不统一、RI 及其来源不同,且大部分实验室未进行验证。但 MU 等^[9]人发现,其选定的通过了国家或省级室间质评的实验室,无论使用开放还是配套检测系统,建立的 RI 可被大多数实验室直接使用并保证准确。此次调查检验项目测量严格按全国临床检验操作规程进行;所有实验室室内质控在控,均参加国家及/或自治区室间质评,且结果在可允许的误差范围内。通过室间质评较好地保证了实验室间检验结果的可比性。

地区、年龄、性别和 BMI 被认为是每个检测项目变异来源的重要组成部分。我们未发现 TP 和 ALB 存在区域、年龄及性别间差异,因此建立通用 RI 是可行的。有研究报道^[10],ALB 与年龄呈负相关,本研究仅发现男性 ALB 与年龄呈负相关。银川市 ALT 接近于行业标准推荐值,但其余五地高限值均高于行业标准推荐值,且大武口区与灵武市 RI 的高限与徐华等^[11]人研究结果基本接近,分析可能原因:首先,

由于 ALT 容易受疾病、饮酒等多种因素影响,我们确定的参考人群可能含有隐性性疾病患者^[12];其次,亦可能与种族差异有关。泾源县、固原市及惠农区 AST

较其他地区 RI 偏高,不排除种族差异或人群生活习惯不同所致。但本研究未能获得完整的民族信息,尚需进一步研究。

表4 本研究建立 RI 与其他多中心研究结果比较

项目	地区	性别	本研究	我国 行业标准	中国28种常规生化 项目 RI 多中心研究	土耳其研究 (Abbott, Architect)
TP(g/L)		M+F	66~84	65~85	65~79	66~82
ALB(g/L)		M+F	41~53	45~55	41~52	41~49
ALT(U/L)	c	M	10~53	9~50	10~59	9~57
		F	7~41	7~40	6~34	7~28
	b+d	M	10~59			
		F	7~46			
	a+e+f	M	15~59			
		F	10~51			
AST(U/L)	c	M	14~37	15~40	16~39	13~30
		F	11~33	13~35	14~34	11~25
	b+d	M+F	12~34			
		M	16~43			
	a+e+f	M	16~43			
		F	12~40			

注:a:石嘴山惠农区;b:石嘴山大武口区;c:银川市;d:灵武市;e:固原市;f:泾源县;M:男性;F:女性

我们将新建 RI 与现用 RI 进行比较,发现 TP, ALB 与各实验室现用 RI 基本接近,因此新建 RI 可作为该地区的通用 RI,但需进一步验证。ALT, AST 两项目除银川市外,其余五地与现用 RI 均有不同程度差异,因此需对现用 RI 进行验证以评估其适用性。土耳其人主要信奉伊斯兰教,其饮食、生活习惯与宁夏地区回族人群有相似之处,因此我们选取了国内的两项及土耳其的一项多中心研究结果进行比较,发现本地区新建 TP, ALB 的 RI 均接近我国行业标准推荐值,且与 MU, XIA 等^[9,13]人在中国进行的多中心研究及土耳其 OZARDA 等^[14]人的研究结果接近。ALB 高于目前公认的欧洲、美国及非洲人口的 35 g/L,这可能与我国人群摄入较多植物蛋白的豆制品的饮食习惯有关^[9]。

本研究为回顾性研究,存在一定的局限性。如:体检信息有限,不能进行所有潜在疾病的排除;亦不能保证患者全部为空腹采血,这都在一定程度上影响了检测结果。我们仍不能确定民族差异、生活习惯等因素对检测结果影响的大小,因此还需要进一步研究来寻找导致其变异的具体来源。

参考文献:

[1] LA'ULU S L, ROBERTS W L. Second-trimester reference intervals for thyroid tests: the role of ethnicity [J]. *Clinical Chemistry*, 2007, 53(9): 1658-1664.

[2] 李婷婷,赵海建,王薇,等. 京津冀地区 56 家临床检验结果互认实验室 18 个常规化学项目参考区间结果分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(6): 154-159.

LI Tingting, ZHAO Haijian, WANG Wei, et al. Analysis of reference intervals of 18 routine biochemistry in 56 mutual recognition laboratories in Beijing-Tianjing-Hebei Region [J]. *J Mod Lab Med*, 2017, 32(6): 154-159.

[3] ICHIHARA K. Statistical considerations for harmonization of the global multicenter study on reference values [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2014, 432(6): 108-118.

[4] ICHIHARA K, BOYD J C, IFCC Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL). An appraisal of statistical procedures used in derivation of reference intervals[J]. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2010, 48(11): 1537-1551.

[5] BAKAN E, POLAT H, OZARDA Y, et al. A reference interval study for common biochemical analytes in Eastern Turkey: a comparison of a reference population with laboratory datamining[J]. *Biochemia Medica*, 2016, 26(2): 210-223.

[6] 鲁彦,岳建云,李德红,等. 间接法建立亚高原地区成年人血清甲状腺激素生物参考区间[J]. *国际检*

- 验医学杂志,2018,39(22):2832-2835,2841.
- LU Yan, YUE Jianyun, LI Dehong, et al. To establish reference interval for serum thyroid hormone in adults of subaltitude determined by indirect method[J]. Int J Lab Med, 2018,39(22):2832-2835,2841.
- [7] 郭玮,宋斌斌,沈隽霏,等. 基于实验室数据信息库建立丙氨酸转氨酶生物参考区间[J]. 中华医学杂志,2015,95(32):2599-2602.
- GUO Wei, SONG Binbin, SHEN Junfei, et al. Establishing biological reference intervals of alanine transaminase for clinical laboratory stored database [J]. Natl Med J China, 2015, 95(32):2599-2602.
- [8] 沈宇欢,夏骏. 运用间接法建立杭州地区血清钾,钠,氯,钙,镁,磷的参考区间[J]. 中国卫生检验杂志,2018,28(20):2475-2478.
- SHEN Yuhuan, XIA Jun. Establishing of the reference intervals of serum K, Na, Cl, Ca, Mg and P in Hangzhou by indirect method [J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2018, 28(20):2475-2478
- [9] MU Runqing, CHEN Wenxiang, PAN Baishen, et al. First definition of reference intervals of liver function tests in China: a large-population-based multi-center study about healthy adults[J]. PLoS One, 2013, 8(9): e72916.
- [10] 朱月平,陈显秋,陈倩倩,等. 长春地区白蛋白参考区间适用性验证探讨[J]. 中国实验诊断学,2016,20(7):1118-1120.
- ZHU Yueping, CHEN Xianqiu, CHEN Qianqian, et al. Discussion on applicability verification of albumin reference interval in Changchun[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2016, 20(7):1118-1120.
- [11] 徐华,陈佳,梁英杰,等. 盘锦地区 ALT 参考区间的建立以及血脂(TG,TC)对 ALT 的影响[J]. 中国现代医生,2017,55(17):112-115.
- XU Hua, CHEN Jia, LIANG Yingjie, et al. The establishment of ALT reference interval and the effect of blood lipid (TG, TC) on ALT in Panjin area [J]. China Modern Doctor, 2017, 55(17):112-115.
- [12] RUHL C E, EVERHART J E. Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the United States population [J]. Hepatology (Baltimore, Md.), 2012, 55(2): 447-454.
- [13] XIA Liangyu, CHEN Ming, LIU Min, et al. Nationwide multicenter reference interval study for 28 common biochemical analytes in China [J]. Medicine, 2016, 95(9): e2915.
- [14] OZARDA Y, ICHIHARA K, ASLAN D, et al. A multicenter nationwide reference intervals study for common biochemical analytes in Turkey using Abbott analyzers [J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2014, 52(12): 1823-1833.

收稿日期:2019-08-18

修回日期:2020-01-01

(上接 114 页)

- [9] 王盛华,刘芸,肖平,等. 健康人群 Sysmex UF ~ 1000i 尿液流式分析参考范围的调查[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(4):442-443, 455.
- WANG Shenghua, LIU Yun, XIAO Ping, et al. Investigation of the reference range of Sysmex UF-1000i urine flow analysis in healthy population [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2012, 33(4): 442-443,455.
- [10] 赵卫秀,林建华. 妊娠期高血压疾病严重并发症的诊治[J]. 实用妇产科杂志,2014,30(6):410-413.
- ZHAO Weixiu, LIN Jianhua. Diagnosis and treatment of serious complications of hypertensive disorder complicating pregnancy [J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2014,30(6):410-413.
- [11] 唐民,秦建林. UF-500i 尿液分析仪用于健康人、孕妇尿液分析中各参数阳性率的评估[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(22):3196-3197.
- TANG Min, QIN Jianlin. Evaluation of the positive rate of each parameter in UF ~ 500i urine analyzer for urine analysis of healthy people and pregnant women [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2016, 37(22): 3196-3197.
- [12] 程子昊. 前列腺增生症和下尿路症状的临床研究[J]. 临床医药文献杂志(电子版),2017,4(23):4371-4372.
- CHENG Zihao. Clinical study of benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms [J]. Journal of Clinical Medical Literature (Electronic Edition), 2017,4(23): 4371-4372.
- [13] 张勇,刘婧,扈会整,等. 陕西省咸阳地区正常人群尿液有形成分参考区间的建立[J]. 现代检验医学杂志,2019,34(3):112-114.
- ZHANG Yong, LIU Jing, HU Huizheng, et al. Establishment of a reference interval for urine formation in healthy people in Xianyang Region, Shaanxi Province [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019,34(3):112-114.

收稿日期:2019-03-10

修回日期:2019-11-05