

间接法建立长春地区健康成人血清前清蛋白参考区间及与国内其他地区参考区间的比较

孙泽宇^a, 柴佳彤^a, 周琪^b, 许建成^a (吉林大学第一医院 a. 检验科; b. 儿科, 吉林长春 130021)

摘要: 目的 采用间接法建立长春地区血清前清蛋白 (prealbumin, PA) 参考区间, 并验证其适用性。方法 调取 2020 年 6 月~11 月吉林大学第一医院实验室信息系统中 14 003 例健康体检者的 PA 检测结果。偏度-峰度检验分析数据正态性, 杜奇法剔除离群值后入组 13 772 例, 其中男性 7 502 例, 女性 6 270 例。根据性别、年龄将受检者分组 (男女各 6 组: 18~30 岁, 31~40 岁, 41~50 岁, 51~60 岁, 61~70 岁和 >70 岁), Z 检验比较组间差异, 非参数方法计算参考区间。将获得的参考区间与国内其他地区参考区间进行比较并验证。结果 男女 PA 差异有统计学意义 ($Z=77.48$, $Z^*=22.72$)。男性在 70 岁之后差异有统计学意义, 其参考区间分别为 230~400mg/L (18~70 岁), 190~340mg/L (>70 岁)。女性无年龄差异, 参考区间为 190~320mg/L (18~89 岁)。对建立的 PA 参考区间进行验证符合标准。结论 长春地区健康成人血清 PA 参考区间存在性别和年龄差异。间接法建立参考区间简便可行, 适于临床实验室推广和应用。

关键词: 间接法; 前清蛋白; 年龄; 性别; 参考区间

中图分类号: R446.112 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 06-148-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.06.032

Establishment of Reference Intervals of Serum Prealbumin among Healthy Adults in Changchun Area by Indirect Method and Comparison with other Regions in China

SUN Ze-yu^a, CHAI Jia-tong^a, ZHOU Qi^b, XU Jian-cheng^a

(a. Department of Clinical Laboratory; b. Department of Pediatrics, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

Abstract: Objective To establish reference intervals of serum prealbumin (PA) in Changchun by using the indirect method and verify the applicability. **Methods** The PA test results of 14 003 healthy examinees were selected from the laboratory information system (LIS) of the First Hospital of Jilin University from June to November 2020. The skewness-kurtosis test was used to analyze the normality of the data, after eliminating outliers, 13 772 cases were enrolled of which 7 502 were males and 6 270 were females. According to gender and age, the subjects were divided into 6 age groups for males and females (18~30 years, 31~40 years, 41~50 years, 51~60 years, 61~70 years and >70 years). Z-test was used to compare the differences between groups, and the reference intervals were calculated by non-parametric method. Compared the reference interval obtained with those in other regions of China. **Results** There was a statistically significant difference in PA between males and females ($Z=77.48$, $Z^*=22.72$). The difference in males after 70 years old was statistically significant, with the reference intervals of 230~400mg/L (18~70 years old) and 190~340mg/L (>70 years old), respectively. There was no age difference in females, and the reference interval was 190~320mg/L (18~89 years old). Validation of reference intervals met standards. **Conclusion** There are sex and age differences of serum PA reference intervals among healthy adults in Changchun. It is simple and feasible to use the indirect method to establish the reference intervals, which is suitable for popularization and application in various clinical laboratories.

Keywords: the indirect method; prealbumin (PA); age; gender; reference interval

参考区间是解释患者检验结果的基本工具。2010 年, 美国临床实验室标准化协会和国际临床化学联合会共同发布的 EP28-A3c 指南^[1]指出, 通过预先定义好的标准获得合格参考个体, 再进行分析, 由此获得参考区间的方法 (直接法) 是建立生物参

考区间的标准方法。但由于过程复杂、费时、成本昂贵, 直接法难以应用到所有检验项目。间接法是一种应用实验室现存数据, 通过统计建模建立生物参考区间的方法, 该法不仅简单易行, 且成本较低^[2-3]。

血清前清蛋白 (Prealbumin, PA) 是由肝脏合

基金项目: 吉林省科技发展计划项目医药健康专项 (20190304110YY)。

作者简介: 孙泽宇 (1997-), 女, 硕士, 研究方向: 临床生化检验, E-mail: 792199939@qq.com。

通讯作者: 许建成, 男, 教授, 主要从事检验项目参考区间研究工作, E-mail: xjc@jlu.edu.cn。

成的一种糖蛋白,不仅能反映肝脏炎症程度^[4],还可提示某些疾病的变化及预后情况^[5-7]。其在体内含量少,更新率高,与血清清蛋白相比,半衰期较短,能更敏感地反映机体营养状况改变。因此,确定健康人群的PA参考区间十分重要。本研究旨在应用间接法建立血清PA的参考区间,并验证其适用性,以期为本地区间接法建立参考区间提供借鉴依据。

1 材料和方法

1.1 研究对象 选取2020年6月~11月吉林大学第一医院实验室信息系统中储存的体检中心健康体检人群(年龄≥18岁)的PA检测数据,根据就诊卡号、姓名和年龄等信息,筛选同来源数据并选取时间最早的检测结果,排除信息不全和信息有误的数据。剔除离群值后最终入组13 772例,其中男性7 502例,年龄18~93岁;女性6 270例,年龄18~89岁。

1.2 仪器与试剂 使用日立7600-210全自动生化分析仪检测,PA测定采用免疫比浊法。试剂盒购自迈克生物股份有限公司,校准品为配套试剂校准品,室内质控品购自美国伯乐公司。

1.3 方法 所有体检者均在空腹8h后于肘前静脉采集静脉血4ml至红色分离胶-促凝剂真空采血管中,除去溶血、脂血和黄疸标本,经离心后2h内检测完毕。全自动生化分析仪由厂家每年校准一次,每日常规样品测试前至少检测低、中、高三个水平的质控品,待室内质控在控后再进行标本检测。

1.4 统计学分析 使用Excel 2007和SPSS 26对

数据处理和分析。偏度~峰度检验分析数据的正态性,如数据为非正态分布则进行正态性转换。使用杜奇法剔除离群值,计算数据分布的2.5和97.5百分位数和四分位数间距(inter-quartile range, IQR)以及上下2个离群值决定水平:决定上限= $P_{75}+1.5 \times IQR$;决定下限= $P_{25}-1.5 \times IQR$ 。剔除超出该范围的数据,并继续使用本方法直到剔除所有离群值^[8]。按年龄分为18~30, 31~40, 41~50, 51~60, 61~70和>70岁6组,采用Z检验比较性别和年龄亚组差异,Z为计算统计量, Z^* 为判断限值,Z值和 Z^* 的计算方法见公式1。若 $Z > Z^*$,则认为两者间差异有统计学意义,分别建立参考区间^[9]。非参数法计算 $P_{2.5}$, $P_{97.5}$ 作为参考区间上下限,用Bootstrap计算 $P_{2.5}$, $P_{97.5}$ 的90%可信区间。

公式1:

$$Z = \frac{|\bar{X}_1 - \bar{X}_2|}{\sqrt{\frac{S_1^2}{n_1} + \frac{S_2^2}{n_2}}} \geq 3 \times \sqrt{\frac{n_1 + n_2}{240}} \rightarrow Z^*$$

注: \bar{X}_1 和 \bar{X}_2 分别代表两组的均值, S_1^2 和 S_2^2 分别代表两组的标准方差, n_1 和 n_2 分别代表两组的样本例数。

2 结果

2.1 数据分布 呈非正态分布($P < 0.05$),再使用偏度-峰度检验对数据进行正态性分析,偏度值为0.378,峰度值为0.444,判定为近似正态分布, $\bar{x} \pm s$ 为 $282.4 \pm 51.0 \text{ mg/L}$ 。

2.2 离群值剔除 计算 P_{25} , P_{75} 和IQR,剔除前后的结果见表1。

表1 入选数据及离群值剔除后的结果

组别	剔除前						剔除后					
	<i>n</i>	P_{25}	P_{75}	IQR	Min	Max	<i>n</i>	P_{25}	P_{75}	IQR	Min	Max
男	7 646	280	340	60	100	500	7 502	280	330	50	190	420
女	6 357	230	280	50	100	440	6 270	230	280	50	160	350

2.3 性别和年龄差异比较及参考区间的建立 见图1,表2。PA在各年龄亚组不同性别间差异均有统计学意义($Z > Z^*$)。男性组PA 70岁后差异有统计学意义,最佳年龄分段为18~70岁,>70岁($Z=19.00, Z^*=16.79$)。女性组PA无年龄差异。

2.4 参考区间的验证 根据我国2018年发布的行业标准^[10],选择2019年11月健康体检者男性40例(18~70岁和>70岁的个体各20例),女性20例的检测结果验证生物参考区间,结果显示落在参考区间之外的数据均不超过2个,验证通过。

2.5 参考区间的比较 见表3。本研究建立的血清PA参考区间存在性别差异,与行业标准相比,本研究建立得到的参考区间范围较窄。与其他来源的

参考区间相比存在一定差异。

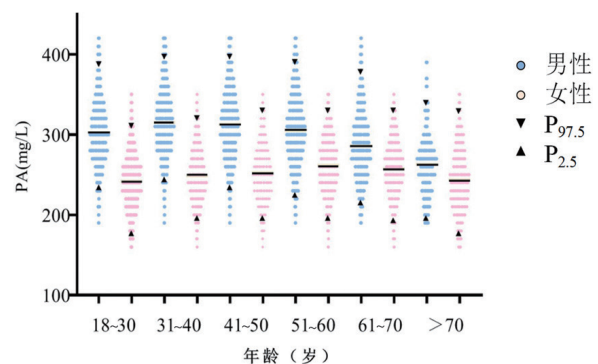


图1 PA在男女各年龄亚组中分布

表2 血清PA的参考区间和可信区间(mg/L)

性别	年龄(岁)	样本量	P _{2.5}	90%可信区间		P _{97.5}	90%可信区间	
				下限	上限		下限	上限
男	18~70	7 219	230	220	230	400	400	400
	> 70	283	190	190	200	340	339	370
女	18~89	6 270	190	180	190	320	320	330

表3 本研究血清PA参考区间与其他参考区间的比较

参考区间来源	地区	性别	年龄(岁)	研究例数	参考区间(mg/L)
WS/T 404.9-2018	中国	男	≥ 18	~	200~430
		女	≥ 18	~	180~350
文献[15]	华东地区	男	18~57	838	163~400
			58~67	207	114~379
			68~77	211	116~345
		女	18~77	1 149	126~327
文献[16]	重庆地区	男	18~72	240	181.5~367.7
		女	18~72	240	172.1~361.5
文献[17]	上海地区	男	≤ 60	685	263.6~371.6
			> 60	212	239.4~357.4
		女	≤ 50	782	214.7~304.7
			> 50	190	224.7~324.7
本研究	长春地区	男	18~70	7 219	230~400
			> 70	283	190~340
		女	18~89	6 270	190~320

3 讨论

PA是评价肝功能和机体营养状态的检测指标之一。许多临床实验室直接使用制造商或教科书给出的参考区间,但由于检测仪器、检测方法、受试人群等因素都会影响检测结果,因此直接引用的参考区间可能并不适用于本地区人群。为使PA在临床诊治中更为科学和实用,本研究旨在建立适合长春地区的健康成人血清PA参考区间。

此前报道使用体检人群的数据,通过间接法得到的参考区间与我国行业标准大致吻合,这表明间接法建立参考区间具有可行性。鉴于医院数据中有可能存在错误值导致最终获得不准确的参考区间,所以选择合适的方法剔除离群值是难点所在,也是间接法建立参考区间的关键步骤。剔除离群值的方法较多^[11-14],本研究中PA数据呈近似正态分布,不需进行正态性转换,故采用杜奇法剔除离群值,此法可减小多个相似离群值同时存在于单侧所产生的掩盖效应,达到更优化剔除。

本研究对13 772例健康成人PA检测数据分析,建立的PA参考区间存在性别差异,这与华东、重

庆、上海等^[15-17]地区研究结论一致。男性PA值高于女性,验证了华东^[15]地区的研究,这可能是由于男性肝脏体积大于女性,而肝脏大小直接影响合成PA的能力^[18]。本研究认为男性PA存在年龄差异,华东地区的研究显示出相同结论,但两地年龄分区略有不同,这可能是由于两个研究的样本数量相差较大所致。本研究建立的参考区间通过验证,证实该参考区间可应用于长春地区,区域化的参考区间可进一步提高临床诊断准确性。

本研究与我国行业标准和其他研究的参考区间相比,上下限略存差异,原因可能是:①纳入的参考人群分布范围不同;②实验室间使用的检测设备和方法学有差异;③研究人群所在地域、生活方式、饮食习惯不同。本参考区间调查只针对长春地区健康成人,儿童、孕妇、老年人等特殊人群的参考区间还需进一步探讨。不同地区及不同人群的参考区间不完全一致,因此有必要进行更多的研究和进一步验证以获得可靠参考区间。本研究使用间接法建立了长春地区健康成人血清PA参考区间,为肝功能和机体营养状态的评价提供了基础数据。各地区

应根据当地人群建立适合本地的参考区间。

参考文献:

- [1] Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI EP28-A3C :Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline-third edition[S]. Wayne:PA, CLSI EP28-A3C, 2010.
- [2] JONES G R D, HAECKEL R, LOH T P, et al. Indirect methods for reference interval determination-review and recommendations[J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2018, 57(1): 20-29.
- [3] 杨术生, 李琼, 王伟, 等. 间接法建立血清肌酐参考区间 [J]. 检验医学, 2018, 33(10):879-883.
YANG Shusheng, LI Qiong, WANG Wei, et al. Establishment of serum creatinine reference interval by indirect method [J]. Laboratory Medicine, 2018, 33(10):879-883.
- [4] 吴玉兰, 黄书明, 丛辉. 前清蛋白及胆碱酯酶与肝组织病理损害的关系 [J]. 现代检验医学杂志, 2008, 23(1):95-96.
WU Yulan, HUANG Shuming, CONG Hui. Relationship of prealbumin and choline-terase with pathological damage of liver tissue[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2008, 23(1):95-96.
- [5] 杜小华. 血清前白蛋白检测在肝脏疾病诊断中的应用 [J]. 中国继续医学教育, 2018, 10(18):53-54.
DU Xiaohua. The application of prealbumin in the diagnosis of liver disease [J]. China Continuing Medical Education, 2018, 10(18):53-54.
- [6] DAĞ Z, KÖSEOĞLU H, KEKILLI M. The use of prealbumin as a predictor of malnutrition in cirrhotic patients and the effect of nutritional support in patients with low prealbumin levels[J]. Turkish Journal of Medical Sciences, 2020, 50(2): 398-404.
- [7] 王孝平, 汤善宏, 杨德会, 等. 前白蛋白变化对慢加急性肝衰竭肝功能评估的价值 [J]. 西南国防医药, 2019, 29(7):760-762.
WANG Xiaoping, TANG Shanhong, YANG Dehui, et al. Value of prealbumin changes in assessment of liver function in patients with chronic and acute liver failure [J]. Medical Journal of National Defending Forces in Southwest China, 2019, 29(7):760-762.
- [8] 沈隽霏, 宋斌斌, 潘柏申. 间接法建立生物参考区间 [J]. 检验医学, 2015, 30(4):391-396.
SHEN Junfei, SONG Binbin, PAN Baishen. Establishment of biological reference intervals by indirect method [J]. Laboratory Medicine, 2015, 30(4):391-396.
- [9] 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.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会 .WS/T 404.9-2018: 临床常用生化检验项目参考区间第9部分: 血清 C- 反应蛋白、前白蛋白、转铁蛋白、 β 2- 微球蛋白 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2018.
- National Health Commission of the People's Republic of China.WS/T 404.9-2018: Reference intervals for common clinical biochemistry tests-Part 9: Serum C-reactive protein, prealbumin, transferrin, β 2-microglobulin[S].Beijing: China Standards Press, 2018.
- [11] 陈政君, 沈隽霏, 宋斌斌, 等. 评价间接法在癌抗原 CA72-4 生物参考区间建立的应用价值 [J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(5):368-370.
CHEN Zhengjun, SHEN Junfei, SONG Binbin, et al. Evaluation of value of indirect method in establishing reference intervals of CA72-4 [J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2014, 37(5):368-370.
- [12] LO SASSO B, VIDALI M, SCAZZONE C, et al. Reference interval by the indirect approach of serum thyrotropin (TSH) in a mediterranean adult population and the association with age and gender[J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2019, 57(10): 1587-1594.
- [13] 朱学彤, 王凯瑾, 周琪, 等. 基于实验室信息系统建立甲状腺激素参考区间 [J]. 中华内科杂志, 2020, 59(2):129-133.
ZHU Xuetong, WANG Kaijin, ZHOU Qi, et al. Establishing reference intervals of thyroid hormone based on a laboratory information system [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2020, 59(2):129-133.
- [14] 王迪, 杨春, 张晓威, 等. 吉林省 2~14 岁汉族儿童血清碱性磷酸酶参考区间的建立 [J]. 重庆医学, 2015, 44(26):3618-3621.
WANG Di, YANG Chun, ZHANG Xiaowei, et al. Establishment of reference intervals of serum alkaline phosphatase for Han children aged 2-14 years in Jilin province [J].Chongqing Medicine, 2015, 44(26):3618-3621.
- [15] GUO Shang, JIN Dongxu, WANG H Y , et al. Reference intervals of several renal and hepatic function parameters for apparently healthy adults from Eastern China[J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2015, 29(3): 235-241.
- [16] 向小俐. 健康成人血清前白蛋白参考区间的建立 [J]. 医学理论与实践, 2015, 28(2):159-161.
XIANG Xiaoli. Establishment of reference interval for serum prealbumin in healthy adult[J]. The Journal of Medical Theory and Practice, 2015, 28(2):159-161.
- [17] 顾峰, 汪瑞忠. 上海浦东地区成年人血清前白蛋白参考范围的建立 [J]. 实验与检验医学, 2015, 33(3):366-367.
GU Feng, WANG Ruizhong. Establishment of reference intervals for serum prealbumin in adults in Pudong area of Shanghai[J]. Experimental and Laboratory Medicine, 2015, 33(3):366-367.
- [18] 张闯光, 黄学菁, 邢东炜, 等. 正常成人肝脏大小的 CT 测量 [J]. 肝脏, 2008.13(4):306-309.
ZHANG Minguang, HUANG Xuejing, XING Dongwei, et al. Measurement of hepatic size of normal adult with CT [J]. Chinese Hepatology, 2008, 13(4):306-309.

收稿日期: 2021-04-15

修回日期: 2021-05-07