

运用外部质量评估数据和生物学变异数据估算甲状腺功能指标实验室间参考变化值

张 艳, 王华丽, 吴 风, 徐晓华, 孔丽蕊 (成都市郫都区中医医院检验科, 成都 611730)

摘要: 目的 通过外部质量评估 (external quality assessment, EQA) 数据和生物变异数据估算甲状腺功能指标的实验室间参考变化值 (inter-laboratory reference change value, IL-RCV), 探索实验室间结果互操作性的依据。方法 在国家卫生健康委临床检验中心 2021 年开展的第 1 次 EQA 活动中, 选取雅培全自动免疫系统 i2000sr/i2000/i1000sr 分析的促甲状腺激素 (TSH)、三碘甲状腺原氨酸 (T3)、甲状腺素 (T4)、游离三碘甲状腺原氨酸 (FT3) 和游离甲状腺素 (FT4) 数据, 取五个质控材料所得变异系数的中位数作为各指标的实验室间分析变异 (analytical variation, CV_A), 同时在欧洲生物学变异网站上查询各指标的个体内生物变异 (within-subject variation, CV_I) 数据。在检测指标具有偏态分布的假设下, 使用对数-正态方法计算 RCV, 公式如下: $RCV_{pos/neg} = 100\% \times \{\exp[\pm Z \alpha \times 2^{1/2} (SD_A^2 + SD_I^2)^{1/2} - 1]\}$, $SD_A^2 = \ln(CV_A^2 + 1)$, $SD_I^2 = \ln(CV_I^2 + 1)$, 估算在 95% (双侧) 概率下各指标的 IL-RCV, 并评估其在实验室间的运用。结果 在 95% (双侧) 概率下, TSH, T3, T4, FT3 和 FT4 的 IL-RCV_{pos} 依次为 86.7%, 40.0%, 26.3%, 26.9% 和 141.5%; IL-RCV_{neg} 依次为 -46.4%, -28.6%, -20.8%, -21.2% 和 -58.6%。各检测指标的 RCV_{pos} 与 RCV_{neg} 界限不对称, 向上的界限大于向下的界限。不同指标间的结果差异大, RCV_{pos} 变化范围较 RCV_{neg} 更宽。结论 在实验室间测量不确定度范围内, EQA 数据和生物学变异数据允许评估甲状腺功能指标的 IL-RCV, 可用于探索实验室医学互操作性的边界。

关键词: 外部质量评估; 生物学变异; 甲状腺功能指标; 实验室间参考变化值

中图分类号: R446 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 05-186-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.05.037

Estimation of the Inter-Laboratory Reference Change of Thyroid Function Indicators between Laboratories with External Quality Assessment Data and Biological Variation Data

ZHANG Yan, WANG Hua-li, WU Feng, XU Xiao-hua, KONG Li-rui

(Department of Clinical Laboratory, Traditional Chinese Medicine Hospital of Pidu District, Chengdu 611730, China)

Abstract: Objective To explore the basis for inter-laboratory interoperability of results using external quality assessment (EQA) data and biological variation data to estimate the inter-laboratory reference changes (IL-RCV) of thyroid function indicators. **Methods** Thyroid stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T3), thyroxine (T4), free triiodothyronine (FT3) and free thyroxine (FT4) data analyzed by Abbott automatic immune system i2 000sr/i2 000 / i1 000SR were selected in the first EQA activity in 2021 held by National Clinical Laboratory Center. The median coefficient of variation obtained from five quality control materials was taken as inter-laboratory analytical variation (CV_A) of each indicator, and the within-Subject variation (CV_I) data of each analytical indicator was searched on the European biological variation website. Under the assumption that the detection indexes had skewness distribution, the log-normal method was used to calculate RCV, and the formula was as follows: $RCV_{pos/neg} = 100\% \times \{\exp[\pm Z \alpha \times 2^{1/2} (SD_A^2 + SD_I^2)^{1/2} - 1]\}$, $SD_A^2 = \ln(CV_A^2 + 1)$, $SD_I^2 = \ln(CV_I^2 + 1)$, estimate the IL-RCV of each indicator with 95% (bilateral) probability and evaluate the use between laboratories. **Results** With 95% (bilateral) probability, IL-RCV_{pos} of TSH, T3, T4, FT3 and FT4 were 86.7%, 40.0%, 26.3%, 26.9% and 141.5%. IL-RCV_{neg} were -46.4%, -28.6%, -20.8%, -21.2% and -58.6%, respectively. The bounds of RCV_{pos} and RCV_{neg} of each indicator were asymmetric, and the bounds of upward was larger than that of downward. The results varied greatly among different indicators, RCV_{pos} had a wider range of variation than RCV_{neg}. **Conclusion** Within the uncertainty of inter-laboratory measurements, EQA data and biological variation data allowed the assessment of IL-RCV for indicators of thyroid function and can be used to explore the boundaries of medical interoperability between laboratories.

基金项目: 成都市医学科研课题, 编号: 2021178。

作者简介: 张艳 (1982-), 女, 本科, 学士, 副主任技师, 研究方向: 临床检验与质量管理, E-mail:114612396@qq.com。

通讯作者: 孔丽蕊 (1972-), 女, 本科, 主任技师, 研究方向: 临床检验与质量管理, E-mail:524392472@hotmail.com。

Keywords: externa lquality assessment;biological variation; thyroid function indicators; inter-laboratory reference change value

甲状腺疾病是常见的内分泌系统疾病,其诊断和治疗依赖于实验室检测,患者在其长期就诊过程中更换医疗机构也是很常见的。为了使来自不同实验室的结果具有互操作性,减少不必要的重复检测,实验室之间的标准化是重要的基础^[1-2]。标准化可以定义为在一定的分析不确定度范围内获得可互换结果的能力,以实现相同的医疗决策,在没有特定方法评价的情况下,外部质量评估(external quality assessment,EQA)计划的结果提供了有利的数据来源。

为评估患者随访过程中超出测量不确定度的真实个体内部动态,早已建立了参考变化值(reference change value, RCV)^[3]。欧洲临床化学与检验医学联盟(European Federation of linical Chemistry and Laboratory Medicine, EFLM)专家组^[4-6]最近的出版物再次强调了RCV的实用性。HARRIS等^[7]提出的RCV传统计算方法为 $2^{1/2} \times Z \times (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$,考虑了分析变异(analytical variation, CV_A)和个体内生物学变异(within-subject variation, CV_I),用于计算正态分布情况下的对称RCV值,但实际上大多分析物为偏态分布,因此对数-正态方法通常被认为是确定RCV值的最佳方法^[8-9]。目前RCV的运用是在实验室内相同检测条件下进行的,最新研究证实,也可以进行实验室间参考变化值(inter-laboratory reference change value, IL-RCV)的估算^[10]。本研究通过EQA产生的实验室间 CV_A 及欧洲生物学变异网站^[11]给出的生物学变异数据计算甲状腺功能指标的IL-RCV,分析可行性,探索实验室间结果互操作性的依据。

1 材料和方法

1.1 研究对象 根据既往研究^[12-13],我们选择个体指数小(< 1.4),RCV在结果判读中具有重要意义的甲状腺功能指标作为研究对象。在国家

卫生健康委临床检验中心室间质评网站中,选择2021年第1次EQA活动中的雅培全自动免疫系统i2000sr/i2000/i1000sr检测的促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)、三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3)、甲状腺素(thyroxine, T4)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)和游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)查询到通过所有参与实验室数据得出的5个质控物质(202111, 202112, 202113, 202114, 202115)的变异系数,取中位数作为实验室间的 CV_A 。同时在欧洲生物学变异网站^[11]查询分析物的 CV_I 及个体间生物学变异(between-subject variation, CV_G),以计算95%(双侧)概率下的IL-RCV。

1.2 仪器和试剂 TSH, T3, T4, FT3和FT4的检测均使用雅培全自动免疫系统i2000sr/i2000/i1000sr及雅培公司生产的配套试剂。

1.3 方法 根据 CV_A , CV_I 值,采用两种方法分别计算TSH, T3, T4, FT3和FT4在95%概率下的ILRCV,并分析在实验室间结果解读中的运用价值。传统计算公式 $RCV=2^{1/2} \times Z \times (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$ 。对数-正态法计算向上参考变化值(positive reference change value, RCV_{pos})和向下参考变化值(negative reference change value, RCV_{neg})的公式为 $RCV_{pos/neg}=100\% \times \{[\exp(\pm Z \times 2^{1/2} (SD_A^2 + SD_I^2)^{1/2}) - 1]\}^{[14]}$,其中Z在95%的概率下的双侧值为1.96, $SD_A^2 = \ln(CV_A^2 + 1)$, $SD_I^2 = \ln(CV_I^2 + 1)$ 。

2 结果

2.1 甲状腺功能指标的实验室间变异系数 见表1。在国家卫生健康委临床检验中心室间质评网站中,查询到2021年第1次EQA活动中使用雅培全自动免疫系统i2 000sr/i2000/i1 000sr检测的TSH, T3, T4, FT3和FT4的所有实验室间变异系数。

表1 TSH, T3, T4, FT3和FT4的实验室间变异系数(%)

项 目	质控材料编号				
	202111	202112	202113	202114	202115
TSH	8.25	4.73	105.00	5.91	10.62
T3	7.25	5.22	50.00	22.87	7.73
T4	6.06	3.88	13.00	4.72	5.47
FT3	6.81	4.71	6.15	5.83	8.62
FT4	31.63	31.83	24.11	31.61	30.25

2.2 甲状腺功能指标的实验室间参考变化值 根据实验室间 CV_A 和 CV_I ,得出甲状腺功能指标的RCV及 $RCV_{pos/neg}$,结果见表2。TSH, T3, T4, FT3和FT4的个体指数均较小,应结合参考变化值来判断

结果变化的临床意义。

3 讨论

TSH, T3, T4, FT3和FT4是常用的甲状腺功能指标,理论上分析物的浓度在一个相对平衡点周

围波动即 CV_I , 平衡点发生改变提示健康状态发生改变, 常用生物学变异和 RCV 解释结果的变化, 相关研究报道也很多, 但都是在同一实验室内^[12,15-16], 不同实验室间的研究运用相对较少, 而患者在诊疗中可能会更换医疗机构。由于不同医疗机构的实验室间标准化不足、分析变异不同造成的值差异, 可能会影响结果变化的准确解释, 原则上可以通过确定特定方法的参考范围来判断, 但即使在同一实验

室内评估连续结果的变化时, 参考范围也不一定适用。而 EQA 为实验室间结果的评价提供了重要数据, 从表 1 中我们看到无论是同一甲状腺功能指标在 5 个质控物质间还是不同指标间的变异系数都有很大差异, 为明确各指标在实验室间的互操作性界限, 我们运用 EQA 数据和生物学变异数据计算 IL-RCV 来进行评估, PAAL 等^[10]的研究也证实该方法是可行的。

表 2 95% (双侧) 概率下的 IL-RCV

检测项目	浓度范围	实验室数	CV_A (%)	CV_I (%)	CV_G (%)	II	RCV (%)	RCV_{pos} (%)	RCV_{neg} (%)
TSH(μ IU/ml)	0.40 ~ 39.64	406	8.25	21.2	35.0	0.6	63.1	86.7	-46.4
T3(ng/ml)	1.64 ~ 4.83	342	7.73	9.4	12.2	0.8	33.7	40.0	-28.6
T4(μ g/dl)	32.3 ~ 207.9	341	5.47	6.4	12.0	0.5	23.3	26.3	-20.8
FT3(pg/ml)	5.2 ~ 18.8	407	6.15	6.0	16.6	0.4	23.8	26.9	-21.2
FT4(ng/dl)	9.5 ~ 32.0	405	31.61	7.7	10.7	0.7	90.2	141.5	-58.6

注: II 为个体指数 (individual index, II), 计算公式 $II=CV_I/CV_G$ 。

表 2 中显示甲状腺功能指标的个体指数较小 ($II < 1.4$), 应考虑运用 RCV^[12] 来帮助医生确定浓度变化是否具有临床意义。传统方法以 $\pm RCV$ 为界限, 上下限相对称。近年, 国内外研究^[17-19] 显示实验室内运用的 RCV 极限不是对称的, 相继报道了常用分析物的非对称 RCV。本研究中的 IL-RCV 也有相同表现, 与传统对称分布的 RCV 相比, 应用对数 - 正态方法得到的甲状腺功能指标的 RCV_{pos} 和 RCV_{neg} 有很大差异, 上升百分比的数值远高于下降百分比的数值, 所以在绝大多数项目在人群中为非正态分布的情况下, 运用对数 - 正态方法计算的 IL-RCV 更合适。

此外, 不同分析物间的 $RCV_{pos/neg}$ 跨度也非常大, RCV_{pos} 变化范围较 RCV_{neg} 更宽, 对于 RCV_{pos} 高的 FT4, 在不同实验室间进行的连续检测结果要超过 141.5%, 其浓度变化的意义才能以很高的概率 (95%) 来假定, 而对于 T4, 其变化超过 26.3% 就会有高概率的临床意义。但是我们观察到在 FT4 的 $RCV_{pos/neg}$ 中, 所有参与 EQA 的实验室间 CV_A 占了主要因素, 容易影响对个体内真实变化的判断, 这种情况下我们需要对实验室进行选择, 可以在排除三个标准差甚至两个标准差以外的实验室间运用 IL-RCV, 以降低 CV_A 对结果判断的影响。除 FT4 外, 其他指标的 IL-RCV 与既往实验室内报道的结果相近^[12], 因此, 在实验室间的甲状腺功能指标测量不确定度范围内, 可以通过计算实验室间的 $RCV_{pos/neg}$ 界限来解释结果变化, 为实验室间结果的互操作性提供依据。

该方法也存在一定的局限性, 外部质量评估使用的质控样本与患者样品存在不同, 因此计算

出的 $RCV_{pos/neg}$ 不对应于根据患者样本计算出的 $RCV_{pos/neg}$ 。此外, 生物学变异数据来自国外网站公布数据, 会存在人种、地域间的差异。随着国内生物学变异研究的进展, 将来在本地人口生物学变异数据的持续研究^[13] 和分析系统操作更加标准化的基础上, 我们可以用这种方式来探索实验室间互操作性界限。

参考文献:

- [1] PLEBANI M, LAPOSATA M, LIPPI G. A manifesto for the future of laboratory medicine professionals[J]. Clinica Chimica Acta, 2019, 489: 49-52.
- [2] RICÓS C, PERICH C, BONED B, et al. Standardization in laboratory medicine: Two years' experience from category 1 EQA programs in Spain[J]. Biochemia Medica, 2019, 29(1): 010701.
- [3] PLEBANI M, LIPPI G. Biological variation and reference change values: an essential piece of the puzzle of laboratory testing[J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2012, 50(2): 189-190.
- [4] CAROBENE A, GUERRA E, LOCATELLI M, et al. Biological variation estimates for prostate specific antigen from the European Biological Variation Study; Consequences for diagnosis and monitoring of prostate cancer[J]. Clinica Chimica Acta, 2018, 486: 185-191.
- [5] CAROBENE A, STROLLO M, JONKER N, et al. Sample collections from healthy volunteers for biological variation estimates' update: a new project undertaken by the Working Group on Biological Variation established by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine [J]. Clin Chem Lab Med. 2016, 54(10):1599-1608.
- [6] CAROBENE A, AARSAND A K, BARTLETT W A, et al. The European biological variation study (EuBIVAS): a summary report[J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2021, 60(4): 505-517.
- [7] HARRIS E K, YASAKA T. On the calculation of a

- “reference change” for comparing two consecutive measurements[J]. *Clinical Chemistry*, 1983, 29(1): 25-30.
- [8] FRANKENSTEIN L, WU A H, HALLERMAYER K, et al. Biological variation and reference change value of high-sensitivity troponin T in healthy individuals during short and intermediate follow-up periods[J]. *Clin Chem*, 2011, 57(7):1068-1071.
- [9] KLERSY C, D'ERIL G V, BARASSI A, et al. Advantages of the lognormal approach to determining reference change values for N-terminal propeptide B-type natriuretic peptide[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2012, 413(5-6): 544-547.
- [10] PAAL M, HABLER K, VOGESER M. Estimation of inter-laboratory reference change values from external quality assessment data[J]. *Biochimica Medica*, 2021, 31(3): 030902.
- [11] AARSAND A K, FERNANDEZ-CALLE P, WEBSTER C, et al. The EFLM biological variation database[OL]. <https://biologicalvariation.eu>.
- [12] 张艳, 李鸿钊, 刘翔, 等. 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[J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(5): 135-138.
- ZHANG Yan, LI Hongchuan, LIU Xiang, et al. Value of using reference change factor to evaluate the results of continuous monitoring of thyroid function indicators in thyroid diseases [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(5):135-138.
- [13] ZHANG Yan, HE Dahai, JIANG Shunning, et al. Biological variation of thyroid function biomarkers over 24 hours[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2021, 523: 519-524.
- [14] FOKKEMA M R, HERRMANN Z, MUSKIET F A, et al. Reference change values for brain natriuretic peptides revisited[J]. *Clinical Chemistry*, 2006, 52(8): 1602-1603.
- [15] 孔丽蕊, 黄英, 张艳, 等. 血糖、糖化血红蛋白的参考变化值和参考变化因子的应用研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(3):110-111, 119.
- KONG Lirui, HUANG Ying, ZHANG Yan, et al. Application study of reference change value and reference change factor of blood glucose and glycated hemoglobin[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020,35(3):110-111,119.
- [16] 王麟, 周朝琼, 徐晓华, 等. 血清肿瘤标志物的参考变化值和参考变化因子应用比较研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(1):150-152.
- WANG Lin, ZHOU Chaoqiong, XU Xiaohua, et al. Comparative study on the reference change value and reference change factor of serum tumor markers [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020,35(1):150-152.
- [17] RØRAAS T, STØVE B, PETERSEN P H, et al. Biological variation: the effect of different distributions on estimated Within-Person variation and reference change values[J]. *Clinical Chemistry*, 2016, 62(5): 725-736.
- [18] AARSAND A K, DIAZ-GARZON J, FERNANDEZ-CALLE P A, et al. The EuBIVAS: within- and between-subject biological variation data for electrolytes, lipids, Urea, uric acid, total protein, total bilirubin, direct bilirubin, and glucose[J]. *Clinical Chemistry*, 2018, 64(9): 1380-1393.
- [19] 岳波, 李丹杰, 唐大海, 等. 相对变化值参考区间新算法的建立及应用评价 [J]. *检验医学*, 2021, 36(6): 667-673.
- YUE Bo, LI Danjie, TANG Dahai, et al. Establishment of a new algorithm for the reference interval of relative change values and application evaluation [J]. *Laboratory Medicine*, 2021,36(6):667-673.

收稿日期: 2021-12-09

修回日期: 2022-02-26

(上接第179页)

- [7] JIA Yanjuan, XU Hui, LI Yonghong, et al. A modified Ficoll-paque gradient method for isolating mononuclear cells from the peripheral and umbilical cord blood of humans for biobanks and clinical laboratories[J]. *Biopreservation and Biobanking*, 2018, 16(2): 82-91.
- [8] PILLAI-KASTOORI L, SCHUTZ-GESCHWENDER A R, HARFORD J A. A systematic approach to quantitative Western blot analysis [J]. *Analytical Biochemistry*, 2020, 593: 113608.
- [9] 杨男, 尚云晓. 毛细支气管炎与哮喘的关系 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(9): 737-742.
- YANG Nan, SHANG Yunxiao. Relationship between bronchiolitis and asthma [J]. *Chinese Journal of Practical Pediatrics*, 2019, 34(9):737-742.
- [10] TÖRMÄNEN S, LAUHKONEN E, RIIKONEN R, et al. Risk factors for asthma after infant bronchiolitis [J]. *Allergy*, 2018, 73(4): 916-922.
- [11] LUISI F, ROZA C A, SILVEIRA V D, et al. Azithromycin administered for acute bronchiolitis may have a protective effect on subsequent wheezing[J]. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2020, 46(3): e20180376.
- [12] 吴意, 金炯, 樊春卉, 等. 儿童呼吸道合胞病毒感染血清特异性抗体 IgM, IgG 和 IgA 表达的相关性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2018, 33(2): 82-85.
- WU Yi, JIN Xian, FAN Chunhui, et al. Correlation research of serum specific antibody expression of IgM, IgG and IgA in children with respiratory syncytial virus infection [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2018, 33(2):82-85.
- [13] 谢楚杏, 张月娥, 刘国军, 等. 呼出气一氧化氮联合特异性体质对毛细支气管炎患儿的预后意义 [J]. *中华肺部疾病杂志 (电子版)*, 2021, 14(3):328-331.
- XIE Chuxing, ZHANG Yuee, LIU Guojun, et al. Prognostic significance of exhaled nitric oxide combined with specific constitution in children with bronchiolitis [J]. *Chinese Journal of Lung Diseases(Electronic Edition)*, 2021,14(3):328-331.
- [14] 朱连海, 何长生, 申建伟, 等. LncRNA MEG3 在病毒性毛细支气管炎患儿外周血单个核细胞和痰液中表达及意义 [J]. *河北医学*, 2020, 26(6): 946-951.
- ZHU Lianhai, HE Changsheng, SHEN Jianwei, et al. Expression of lncRNA MEG3 in peripheral blood mononuclear cells and sputum of children with viral bronchiolitis and its significance [J]. *Hebei Medicine*, 2020, 26(6):946-951.

收稿日期: 2021-11-26

修回日期: 2022-01-25