

# 基于生物学变异建立老年人血清总蛋白和清蛋白水平个性化参考区间及应用

黄英<sup>a</sup>, 张燕<sup>a</sup>, 周朝琼<sup>a</sup>, 王华丽<sup>a</sup>, 谢叶红<sup>a</sup>, 刘辉<sup>a</sup>, 卢伟<sup>b</sup>, 唐春梅<sup>a</sup>, 孔丽蕊<sup>a</sup>

(成都市郫都区中医医院 a. 检验科; b. 医养中心, 成都 611730)

**摘要:** 目的 基于实验室历史检测结果 ( $n$ ) 以及生物学变异 (biological variation, BV) 数据, 建立成都市郫都区中医医院医养中心老年人血清总蛋白 (total protein, TP) 和清蛋白 (albumin, ALB) 水平个性化参考区间 (personalized reference interval, prRI) 并进行验证, 为医养中心老年人的健康管理提供评估帮助。方法 利用欧洲临床化学和实验医学联合会 (European Federation of Clinical Chemistry and Experimental Medicine, FLME) BV 数据库中的个体内生物变异 (within-subject variation,  $CV_I$ )、个体间生物变异 (between-subject biological variation,  $CV_G$ ) 和实验室历史检测结果数据 ( $n$ )、实验室内 TP 和 ALB 二质控水平的合并分析变异 (analytical variation,  $CV_A$ ) 估计值, 估算 TP 和 ALB 的参考变化值 (reference change value, RCV) 和个体指数 (individuality Index, II), 计算稳态设定点 (homeostatic set point, HSP) 下老年人的 prRI, 并与基于人群的参考区间 (population-based reference interval, popRI) 进行比较, 验证 prRI 的应用价值。结果 医养中心老年人 TP 和 ALB 的 RCV Increase/Decrease 分别为 8.3 (7.6 ~ 8.8) / -7.7 (-7.0 ~ -8.1) 和 8.1 (7.9 ~ 9.9) / -7.5 (-7.3 ~ -9.0); TP, ALB 的 prRI 分别为 69.8 ~ 78.0 g/L, 41.0 ~ 48.4 g/L; 参考区间指数 (reference interval index, RRI) 估算值分别为 0.57, 0.51, 均 < 0.6。TP, ALB 落在 prRI 之外的比例分别为 8.97%, 7.78%, 均小于 10%。结论 基于 BV 的 prRI 对于医养中心老年人健康评估中的“个性化”诊断很有价值。在实验室报告中同时包括 popRIs 和 prRIs, 可帮助在老年健康管理随访中评估实验室检测结果, 并为老年人健康评估提供个性化参考区间。

**关键词:** 老年人; 参考变化值 (RCV); 个性化参考区间 (prRI); 人群参考区间 (popRI); 参考区间指数 (RRI); 个体指数 (II)

中图分类号: R446.112 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 02-146-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.02.027

## Establish Serum Total Protein and Albumin Levels in the Elderly Based on Biological Variation Personalized Reference Interval and Application

HUANG Ying<sup>a</sup>, ZHANG Yan<sup>a</sup>, ZHOU Chao-qiong<sup>a</sup>, WANG Hua-li<sup>a</sup>, XIE Ye-hong<sup>a</sup>, LIU Hui<sup>a</sup>, LU Wei<sup>b</sup>, TANG Chun-mei<sup>a</sup>, KONG Li-rui<sup>a</sup> (a. Department of Clinical Laboratory; b. Medical Care Center for the Elderly, Traditional Chinese Medicine Hospital of Chengdu's Pidu District, Chengdu 611730, China)

**Abstract: Objective** Based on the laboratory historical test results data ( $n$ ) and biological variation (BV) data, the serum total protein (TP) and albumin (ALB) levels personalized reference interval (prRI) of the elderly in medical care centers of Pidu District were established and verified to provide evaluation help for the health management of the elderly in medical care centers. **Methods** Used within-subject variation ( $CV_I$ ), between-subject biological variation ( $CV_G$ ) in European Federation of Clinical Chemistry and Experimental Medicine (EFLM), and laboratory historical test result data ( $n$ ), combined analysis variant ( $CV_A$ ) estimate of the serum total protein and serum albumin 2 quality control level to estimate reference change value (RCV) and individual index (II) of detection items TP and ALB. Calculate personalized reference interval (prRI) for older people under steady state set point (HSP), and compare with population-based reference interval (popRI) and verified the application value of prRI. **Results** The RCV Increase / Decrease of TP and ALB in the elderly in medical care centers were 8.3 (7.6 ~ 8.8) / -7.7 (-7.0 ~ -8.1) and 8.1 (7.9 ~ 9.9) / -7.5 (-7.3 ~ -9.0). The personalized reference interval (prRI) of TP and ALB was 69.8~78.0 g/L and 41.0~48.4 g/L. Reference interval index (RRI) estimated value of TP and ALB was 0.57 and 0.51 (all < 0.6), and the proportion of TP and ALB falling outside of prRI was 8.97% and 7.78%, all less than 10%. **Conclusion** The prRI based on BV is valuable for “personalized” diagnosis in health assessment of elderly in medical care centers. Including both popRIs and prRIs

基金项目: 成都市医学科研课题 (2021192, 2022376); 成都中医药大学“杏林学者”医院专项课题 (YYZX2021136)。

作者简介: 黄英 (1986-), 女, 本科, 主管技师, 研究方向: 临床生物化学, 分子诊断研究, E-mail: 489072677@qq.com。

通讯作者: 孔丽蕊 (1972-), 女, 本科, 主任技师, 研究方向: 临床生化免疫及实验室质量管理, E-mail: 524392472@qq.com。

in the laboratory reports, it can help evaluate laboratory test results in geriatric health management follow-up, and provide personalized reference intervals for health assessment in the elderly.

**Keywords:** elderly people; reference change value RCV; personalized reference interval (prRI); population reference interval (popRI); reference interval index (RRi); individual index (II)

我国老年人口规模呈现总量扩张、增量提速的发展态势,截止2021年底,我国60岁及以上老年人口达2.67亿,占总人口的18.9%。党的二十大报告明确提出,实施积极应对人口老龄化国家战略,发展养老事业和养老产业,提高老年人健康管理和水平,深入推进医养结合。为降低老年人家庭卫生支出,提高老年人生活质量,医养或康养结合养老模式逐步形成。医养中心老年人健康状态的定期评估,不仅依赖医护对其临床表现的评估,实验室的辅助体检也必不可少。对实验室内检测结果的解释,通常运用参考区间作为临床评估、决策的标准。但由于老年人随着年龄的增长,形体、代谢、各种机能的衰退及老年人的生活模式与成年人不同,检测指标与成年人有一定差异。大多数临床检测项目运用传统的基于人群参考区间(population-based reference interval, popRI)对老年人进行健康评估不太合适,应客观地看待这些生理性、病理性变化。

为更好地将实验室分析数据用于帮助评估和随访医养中心老年人的身体状况,本研究根据个人稳态情况的历史测试结果( $n$ )和欧洲临床化学和实验医学联合会(European Federation of Clinical Chemistry and Experimental Medicine, EFLM)生物学变异数据库公布的生物学变异(biological variation, BV)数据,建立实验室血清总蛋白(total protein, TP)和清蛋白(albumin, ALB)水平的个性化参考区间(personalized reference interval, prRI)<sup>[1]</sup>,监测、衡量老年人体内蛋白质水平,动态评估老年人的健康状况。

## 1 材料和方法

**1.1 研究对象** 样本来源于成都市郫都区中医医院200例医养结合中心老年人(男性90例,女性110例),年龄60~95(中位年龄72)岁,医养年限 $\geq 5$ 年。TP, ALB检测结果来源于医院LIS系统,历史检测结果数据 $n \geq 5$ 次。该研究项目得到了机构伦理委员会的批准。

**1.2 仪器与试剂** TP, ALB试剂、校准品(四川迈克生物有限公司),检测仪器为日立7180全自动生化分析仪。室内质控为伯乐公司(BIO-RAD)提供的液体生化多项质控品,2个质控水平批号分别为45772, 45773。

**1.3 方法** 入住医养中心后,老年人作息时间、膳食搭配进行统一管理。每位受试者上午8~10点

前采集空腹肘部静脉血液,2h内1200g离心10min进行血清分离,日立7180全自动生化分析仪检测TP, ALB水平。五年内仪器型号保持不变。

实验室LIS系统调取2017年1月~2022年9月医养结合中心老年人五年期间的体检数据进行筛查,TP, ALB历史检测结果数据 $\geq 5$ 次的纳入统计分析。按照国家卫生计生委员会2012年发布的行业标准<sup>[2]</sup>选择参考个体和离群值处理。纳入标准:①没有任何影响检测结果的生理指征;②未服用药物或进行饮食治疗;③精神正常,无心血管、肝、肾和肺等器质性疾病;④三个月内无输血和手术史。以 $D/R \geq 1/3$ 作为离群值的剔除判断标准。剔除异常数据后纳入男性68例,女性90例,其中TP项目1148例,ALB项目1182例。TP和ALB内部质量控制使用两个水平的质控品,两项目每年参加国家卫健委室间质评且成绩通过。个体内生物变异(within-subject variation,  $CV_I$ )、个体间生物变异(between-subject biological variation,  $CV_G$ )估计值来自EFLM公布BV数据库<sup>[3]</sup>。分析变异(analytical variation,  $CV_A$ )通过实验室的日常质量控制获得,为了减少误差,采用2021年1~12月2个浓度水平的质控品合并 $CV$ 的方式进行评估。

选择纳入研究的TP项目1148例,ALB项目1182例作为验证人群数据。根据WS/T 402-2012要求<sup>[2]</sup>,验证人群观测值落在popRI之外的比例应小于10%。

**1.4 统计学分析** 剔除离群值后用线性回归分析来评估个体是否处于稳态<sup>[4]</sup>。利用 $CV_I$ ,  $CV_A$ 的估计值,以及稳态设定点(homeostatic set point, HSP)的不确定度来估计被测物HSP周围prRI的大小。

$$\text{prRI} = \text{HSP} \pm Z \times \text{SDT} \times \sqrt{\frac{(n+1)}{n}}, \text{SDT} = \sqrt{CV_A^2 + CV_I^2},$$

$$\text{HSP} = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n}{n}, \text{其中SDT是} CV_I \text{和} CV_A \text{的}$$

高斯组合, $x_n$ 为测量结果, $n$ 为HSP计算中包含的数据点总数。以稳态设定值作为个体的平均结果。个体指数(individuality index, II)、参考区间指数(reference interval index, RRi)和参考变化值(reference change value, RCV)增加和减少(RCV increase%/decrease%) (RCV log%)的计算公式分别为:  $II = CV_I / CV_G$ ,  $RRi = \frac{\text{prRI(UL-LL)}}{\text{poRI(UL-LL)}}$ ,  $RCV \log\% =$

$100 \cdot [\exp(\pm Z(1 - \alpha/2s \times \sqrt{2}) - 1)]$ 。其中 $Z$ 为双侧

变化的95%的概率, 设置为1.96。

在本研究中, 所有被测量对象的测试频次 $\geq 5$ 次。

## 2 结果

2.1 参与者特征 200例医养中心老年人健康个体(男性90例, 女性110例)进行系统筛选后, 纳入男性68例(43.0%), 女性90例(57.0%)。平均年龄72(60~95)岁。

2.2 检测项目BV数据及RCVlog% TP, ALB

表1 TP, ALB的BV估算结果(95CI%)

项目	$CV_A$ (%)	$CV_I$	$CV_G$	RCV Increase	RCV Decrease
TP	1.24	2.60 (2.33 ~ 2.76)	4.6 (2.7 ~ 15.1)	8.3 (7.6 ~ 8.8)	-7.7 (-7.0 ~ -8.1)
ALB	1.18	2.54 (2.49 ~ 3.20)	4.9 (2.1 ~ 6.3)	8.1 (7.9 ~ 9.9)	-7.5 (-7.3 ~ -9.0)

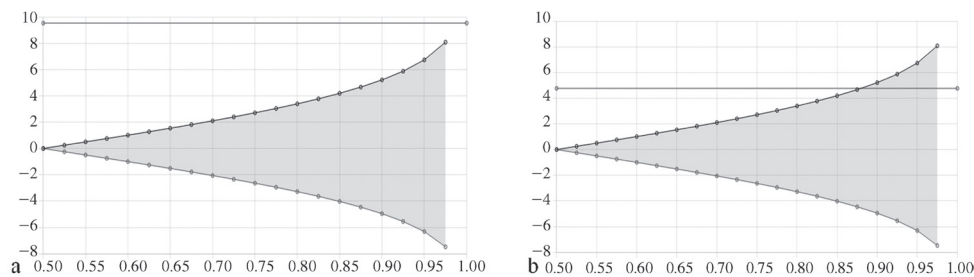
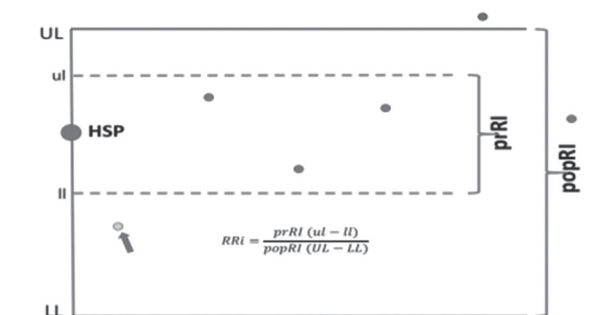


图1 ALB两个连续结果的RCV百分比变化图

2.3 个性化参考区间 TP, ALB水平的prRI, popRI, RRI及II个性化参考区间见表2。prRI仅占popRI一小部分, 见图2。

表2 TP, ALB水平的个性化参考区间

项目	n	HSP	prRI	popRI	RRI	II
TP (g/L)	1 148	73.9	69.8 ~ 78.0	60.0 ~ 83.0	0.43	0.57
ALB (g/L)	1 182	44.7	41.0 ~ 48.4	35.0 ~ 52.0	0.35	0.51



注: HSP: 稳态设定值, LL: popRI的下限, II: prRI下限, UL: popRI的上限, ul: prRI的上限。黄色(箭头)测量结果根据popRI判读为正常, 但根据prRI判读同样的结果是异常的。

图2 prRI与popRI比较

2.4 prRI的验证 用研究纳入人群(TP 1 148例, ALB 1 182例)进行prRI验证。TP, ALB水平落在prRI之外的比例分别为8.97%(103/1 148)和7.78%(92/1 182), 均低于10%, 表明TP, ALB水平的prRI适用于本实验室老年人。

的BV估算结果见表1。 $CV_A \leq 0.5 \times CV_I$ , 满足质量规范要求。以ALB为例, ALB两个连续结果的RCV百分比变化见图1。灰色线表示增加时的单侧RCV, 绿色线表示减少时的RCV。患者在连续两次检测结果之间的百分比变化(“百分比变化%”, Y轴)用红线表示。通过红线与RCV曲线相交的点, 可以在X轴上识别出一个值, 该值表示差异的百分比。

## 3 讨论

参考区间是指两参考限包括两参考限的区间, 通常是由95%健康个体的检测结果分布概率来确定。老年人随着年龄增长, 检测结果增龄变化规律与成年人不同。我国60岁以上老年人健康体检报告单或医院检验报告单的参考区间基本都标注的是成人(18~60岁), 这种老年被检者检验结果与参考区间的错位, 会影响检验报告的价值。老年检验结果变化除与年龄因素相关外, 还与疾病因素、地域、经济状况等因素相关。老年参考区间不是老年的正常参考值, 老年结果变化可能是老化或退行性变, 但往往具有临床预后意义。血清中的蛋白质既是营养学的指标, 也是肝脏、肾脏等损害的指标, 临床上常用TP, ALB含量作为营养指标来衡量体内蛋白质水平。本研究基于实验室历史检测结果以及BV数据, 建立老年人TP, ALB水平的prRI并进行验证, 为医养中心老年人的健康管理提供评估帮助。

老年人由于生理功能退化、免疫力下降, 血清TP, ALB水平随年龄增长而减低, 易发生低蛋白血症、慢性肾脏病等<sup>[5-6]</sup>, 其血清蛋白水平与健康生活质量密切相关<sup>[7]</sup>。大量研究证实, 乳酸脱氢酶(LDH)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转移酶实验室(GGT)和血红蛋白(HB)等随



年龄增加而升高,而免疫球蛋白 M (IgM)、清蛋白 (ALB)、尿素 (BUN) 和肌酐 (CREA) 等随年龄增加而下降<sup>[8-9]</sup>,老年人参考范围的上、下限往往低于商家提供的参考范围<sup>[10]</sup>。本研究老年人 TP, ALB 水平的 prRI 范围窄于 popRI, prRI 宽度,只覆盖 popRI 的一部分,与杨本善等<sup>[10]</sup>报道一致,可能与老年人低代谢水平有关。个体指数 ( $II=CV_I/CV_G$ )<sup>[11]</sup> 是评估 popRI 的效用性指标, EFLM BV 数据库<sup>[3]</sup> 所包含的大多数生物标志物有明显的个体差异。II<0.6 时, popRI 对疾病监测和随访不够敏感,在解释测试结果时存在局限性<sup>[1,12]</sup>。表 2 显示, TP, ALB 项目的 II<0.6, 检测结果在正常范围内,实际可能已经超出生物学变异范围,存在漏诊风险。段敏等<sup>[13]</sup> 不建议对老年人使用特定的参考区间,最好使用成人参考区间评估老年人检测结果,他们认为参考区间在老年人群中的应用有限,大量不健康个体的存在可能造成老年参考区间的偏倚。然而,如果仅根据 popRI 来判断测试结果,患者检测结果随着时间的推移而发生的变化则不能有效评估,可能会导致结果评价的偏差。本文通过验证,人群观测值落在 popRI 之外的比例于 10%,说明 TP, ALB 水平的 prRI 适用于本实验室老年人。判读老年人检测结果,应结合 prRI 和 popRI 做好有效解释。

在评估连续测量之间的差异时,需结合参考变化值 (RCV) 进行解释。RCV 强调结果的解释是基于同一个体单次测定结果与前一次结果的比较,而不是基于群体参考区间。当个体疾病发生了变化,将会超过两次测定结果的  $CV_I$  和  $CV_A$  的总变异之和,其结果在数值上的差异应该大于两次测定结果的固有的变异值<sup>[14]</sup>。RCV increase/decrease 是在给定概率水平下同一个体中连续测量两个实验结果之间增加或减少的阈值 ( $P<0.05$ )<sup>[15]</sup>。本文计算了 TP, ALB 的 RCVlog%, 在评估试验结果的变化时,当两个连续检测结果之间的差值超过 RCV increase 和 RCV decrease 时,可以认为存在病理机制<sup>[16]</sup>。见图 1 所示,可以对 ALB 系列检测结果进行评估。若 ALB 两次测定结果为 42 g/L, 46 g/L, 其百分比变化 9.5%, 高于 RCV 区间,见图 1a 所示;若两次测定结果为 42 g/L, 44 g/L, 其百分比变化 4.8%, 在 RCV 区间内,显示出比患者自身变化幅度小的“% 变化”,见图 1b 所示。降低同理。

综上所述,个性化医疗模式的发展已成为医疗模式转变的必然趋势和潮流<sup>[17]</sup>,基于 BV 数据建立老年人 TP, ALB 水平的 prRI, 对老年人长期的健康评估和疾病检测很有价值,建议在实验室报告中应同时包括 popRIs 和 prRIs, 帮助解释患者的实验室检测结果,并为患者的随访提供更个性化的方法。

然而,本研究数据历时五年,纳入样本量少,未对老年人进行性别和年龄上的分组,也很难确保每位纳入者的健康状况是稳定的,无法根据国际推荐的 BV 要求<sup>[18-19]</sup> 进行研究,即重复分析和相同的分析运行。随着国内生物学变异研究的进展,实验室在规范分析前运行标准化基础上建立老年人群个性化参考区间有待进一步探索评价。

#### 参考文献:

- [1] COŞKUN A, SANDBERG S, UNSAL I, et al. Personalized reference intervals in laboratory medicine: a new model based on Within-Subject biological variation[J]. *Clinical Chemistry*, 2021, 67(2): 374-384.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 临床实验室检验项目参考区间的制定[S]. 北京: 中国标准出版社, 2013. Ministry of Health the People's Republic of China. Define and determine the reference interval in clinical laboratory [S]. Beijing: China Standards Press, 2013.
- [3] AARSAND A K, FERNANDEZ-CALLE P, WEBSTER C, et al. The EFLM biological variation database[EB/OL]. <https://biologicalvariation.eu/> [Accessed April 2020].
- [4] COŞKUN A, AARSAND A K, SANDBERG S, et al. Within- and between-subject biological variation data for tumor markers based on the European Biological Variation Study[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2021, 60(4):543-552.
- [5] 孟亚莉, 郑松柏. 老年人低蛋白血症研究进展 [J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(2): 228-232. MENG Yali, ZHENG Songbai. Research progress on hypoalbuminemia in the elderly[J]. *Chinese Journal of Geriatrics*, 2020, 39(2): 228-232.
- [6] 胡克增, 陈汉才, 叶子, 等. 老年慢性肾脏病患者血清白蛋白水平与肾功能减退的关系 [J]. 健康研究, 2019, 39(2): 192-194. HU Kezeng, CHEN Hancan, YE Zi, et al. Correlation of serum albumin level to decline of renal function of elderly patients with chronic kidney disease [J]. *Health Research*, 2019, 39(2): 192-194.
- [7] 韩珂, 王盛书, 贾王平, 等. 海南百岁老人血清白蛋白水平与健康相关生活质量的关联性研究 [J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(1): 88-93. HAN Ke, WANG Shengshu, JIA Wangping, et al. Association between serum albumin level and health-related quality of life in Hainan centenarians: a cross-sectional study[J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2021, 42(1): 88-93.
- [8] ICHIHARA K, CERIOTTI F, KAZUO Mori, et al. The Asian project for collaborative derivation of reference intervals: (2) results of non-standardized analytes and transference of reference intervals to the participating laboratories on the basis of cross-comparison of test results[J]. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2013, 51(7): 1443-1457.

(下转第 165 页)

- Laboratory Medicine, 2020, 35(4): 89-93.
- [16] FENG Fan, ZHENG Gaozan, WANG Qiao, et al. Low lymphocyte count and high monocyte count predicts poor prognosis of gastric cancer[J]. BMC Gastroenterology, 2018, 18(1): 148.
- [17] 徐金良, 杜丹丹, 翟志敏, 等. 卵巢良恶性肿瘤患者血液 NLR, LMR, RDW, PLR 四项参数的变化及其临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(2): 16-18, 22. XU Jinliang, DU Dandan, ZHAI Zhimin, et al. Changes and clinical significance of four parameters of NLR, LMR, RDW and PLR in patients with benign and malignant ovarian tumors [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(2): 16-18, 22.
- [18] MITSUI S, TANAKA Y, DOI T, et al. Prognostic value of preoperative plasma fibrinogen levels in resected stage I non-small cell lung cancer[J]. Thoracic Cancer, 2022, 13(10): 1490-1495.
- [19] 姚若愚, 展浩, 鲍强, 等. 纤维蛋白原与淋巴细胞比值在评估老年食管鳞癌放疗预后中的价值[J]. 安徽医药, 2021, 25(10): 1972-1976. YAO Ruoyu, ZHAN Hao, BAO Qiang, et al. The value of fibrinogen to lymphocyte ratio in evaluating the prognosis of elderly patients with esophageal squamous cell carcinoma [J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2021, 25(10): 1972-1976.
- [20] 刘书豪, 侯新月, 张宪祥, 等. 进展期胃癌神经侵犯列线图预测模型的构建与验证[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(11): 1059-1066. LIU Shuhao, HOU Xinyue, ZHANG Xianxiang, et al. Establishment and validation of a predictive nomogram model for advanced gastric cancer with perineural invasion [J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2020, 23(11): 1059-1066.
- [21] DE FRANCO L, MARRELLI D, VOGLINO C, et al. Prognostic value of perineural invasion in resected gastric cancer patients according to lauren histotype [J]. Pathol Oncol Res, 2018, 24(2): 393-400.
- [22] 殷凯, 瞿建国, 陈吉祥, 等. 胃癌神经侵犯的相关临床病理因素: 单中心 509 例分析[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(4): 396-400. YIN Kai, QU Jianguo, CHEN Jixiang, et al. Clinicopathologic factors related to perineural invasion of gastric cancer: analysis of 509 cases in a single center [J]. Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(4): 396-400.

收稿日期: 2022-07-12

修回日期: 2022-08-02

(上接第 149 页)

- [9] CARLSSON L, LIND L, LARSSON A. Reference values for 27 clinical chemistry tests in 70-year-old males and females[J]. Gerontology, 2010, 56(3): 259-265.
- [10] 杨本善, 舒杨, 文江平, 等. 北京市老年人群血清铁、总铁结合力参考区间调查[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(2): 138-140. YANG Benshan, SHU Yang, WEN Jiangping, et al. Investigation for the reference intervals of serum Iron and total Iron binding capacity among 60+ years people in Beijing[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(2): 138-140.
- [11] HARRIS E K. Effects of intra- and interindividual variation on the appropriate use of normal ranges[J]. Clinical Chemistry, 1974, 20(12): 1535-1542.
- [12] WANG Shuo, ZHAO Min, SU Zihan, et al. Annual biological variation and personalized reference intervals of clinical chemistry and hematology analytes[J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2022, 60(4): 606-617.
- [13] 段敏, 赵海建, 王薇, 等. 临床检验参考区间和决定限的质量要求[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32 (5): 148-151. DUAN Min, ZHAO Haijian, WANG Wei, et al. Quality requirements for reference intervals and decision limits in clinical laboratory [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(5): 148-151.
- [14] RICÓS C, CAVA F, GARCÍA-LARIO J V, et al. The reference change value: a proposal to interpret laboratory reports in serial testing based on biological variation[J]. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 2004, 64(3): 175-184.
- [15] HARRIS E K, YASAKA T. On the calculation of a reference change for comparing 2 consecutive measurements[J]. Clinical Chemistry, 1983, 29(1): 25-30.
- [16] HAECKEL R, CAROBENE A, WOSNIOK W. Problems with estimating reference change values (critical differences) [J]. Clin Chim Acta, 2021, 523: 437-440.
- [17] COLLINS F S, VARMUS H. A new initiative on precision medicine[J]. New England Journal of Medicine, 2015, 372(9): 793-795.
- [18] BARTLETT W A, BRAGA F, CAROBENE A, et al. A checklist for critical appraisal of studies of biological variation[J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2015, 53(6): 879-885.
- [19] AARSAND A K, RØRAAS T, FERNANDEZ-CALLE P, et al. The biological variation data critical appraisal checklist: a standard for evaluating studies on biological variation[J]. Clinical Chemistry, 2018, 64(3): 501-514.

收稿日期: 2022-11-03

修回日期: 2022-12-24