

基于生物学变异数据建立血清甲状腺激素的 个性化参考区间

孔丽蕊, 周朝琼, 何大海, 黄 英, 谢叶红, 徐晓华, 刘 辉, 吴 风, 张 艳

(成都市郫都区中医医院检验科, 成都 611730)

摘要:目的 基于生物学变异(biological variation, BV)估计值和受试者稳态设定点(homeostatic set point, HSP)的不确定度, 建立血清促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)、三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3)、甲状腺素(thyroxine, T4)、血清游离三碘甲状腺原氨酸(free T3, FT3)和血清游离甲状腺素(free T4, FT4)的个性化参考区间(personalized reference interval, prRI)。方法 24h内6个时间点(00:00, 04:00, 08:00, 12:00, 16:00, 20:00)采集31例健康受试者血样。雅培i2000SR分析仪上重复测定血清TSH, T3, T4, FT3和FT4浓度水平, 进行离群值和方差同质性分析, 然后对趋势校正的数据(如果相关)进行CV-ANOVA分析。计算血清甲状腺激素的BV可信区间(95%CI)及参考变化值(reference change value, RCV)、个体指数(individuality index, II)和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 血清甲状腺激素水平男性均高于女性, 差异具有统计学意义($t=3.081\sim7.549$, 均 $P<0.01$)。TSH CV_I 较高, RCV较大, II=1.0, 其prRI范围很宽。T3, T4, FT3和FT4的RCV相对较小, IIs测量值均 ≤ 0.6 , 大多数被测物的prRI分布范围仅占popRI的一部分。T3, T4, FT3和FT4的参考区间指数(reference interval index, Rii)分别为0.80, 0.61, 1.10和0.47, 与II值相当。prRI落在popRI之内的比例分别为98.92%, 90.54%, 98.92%和95.41%, 符合卫生部行业验证标准。结论 除TSH外, T3, T4, FT3和FT4基于短期BV的prRI可以提供准确的实验室结果评价, 有效支持有关甲状腺疾病的临床决策, 对于健康评估中的“个性化”诊断很有价值。在实验室报告中同时包括popRIs和prRIs, 可帮助临床医生评估实验室检测结果, 并为健康评估提供个性化参考区间。

关键词: 甲状腺激素; 生物学变异(BV); 参考变化值(RCV); 个体指数(II); 个性化参考区间(prRI); 人群参考区间(popRI); 参考区间指数(Rii)

中图分类号: R446.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2023)05-148-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.05.028

Establish Serum Thyroid Hormones Based on Biological Variation Data Personalized Reference Intervals

KONG Lirui, ZHOU Chaoqiong, HE Dahai, HUANG Ying, XIE Yehong, XU Xiaohua, LIU Hui, WU Feng,
ZHANG Yan (Department of Clinical Laboratory, Traditional Chinese Medicine Hospital of Pidu District,
Chengdu 611730, China)

Abstract: Objective To establish personalized reference interval (prRI) of the serum thyroid-stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T3), thyroxine (T4), free triiodothyronine (FT3) and free thyroxine (FT4), based on the biological variation (BV) estimate and the uncertainty of subject homeostatic set point (HSP). **Methods** Blood samples were collected from 31 healthy subjects at 6 time points (00:00, 04:00, 08:00, 12:00, 16:00, 20:00). The serum levels of TSH, T3, T4, FT3 and FT4 concentrations were determined in duplicate on an Abbott i2000SR analyzer, outliers and homogeneity of variance analysis, followed by CV-ANOVA analysis of the trend-corrected data (if related). The BV confidence interval (95%CI) and reference change values (RCV), individual index (II) and prRI were calculated for serum thyroid hormones, and compared with the population-based reference interval (popRI) to verify the utility of prRI. **Results** Serum thyroid hormone levels were higher and in men than women, statistically significant ($t=3.081\sim7.549$, all $P<0.01$). The TSH had a high CV_I , relatively large of RCV and II=1.0, for a wide prRI range. The RCV of T3, T4, FT3 and FT4 were relatively small, IIs measurements were all ≤ 0.6 ,

基金项目: 成都市医学科研课题(2021192): 基于生物学变异建立临床检测项目个性化参考区间模型研究及临床验证应用; (2022376): 运用大数据间接建立成都市郫都区人群参考区间及个性化参考区间的研究; 成都中医药大学“杏林学者”医院专项课题(YYZX2021136): 基于生物学变异建立郫都区医养中心老年人检测项目个性化参考区间的研究及应用。

作者简介: 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。

通讯作者: 张艳(1982-), 女, 本科, 副主任技师, 研究方向: 临床免疫及实验室质量管理, E-mail: 114612396@qq.com。

and the prRI distribution range of most subjects tested was only a part of the popRI. The reference interval index (Rii) for T3, T4, FT3 and FT4 were 0.80, 0.61, 1.10 and 0.47, respectively, comparable to II values. The proportion of prRI falling within popRI was 98.92%, 90.54%, 98.92% and 95.41%, respectively. Accorded with the industry verification standards of the Ministry of Health. **Conclusion** In addition to TSH, T3, T4, FT3 and FT4 prRI based on short-term BV can provide accurate evaluation of laboratory results that can effectively support clinical decisions regarding thyroid disease and be valuable for “personalized” diagnosis in health assessment. Including both popRIs and prRIs in laboratory reports can help clinicians evaluate laboratory test results and provide personalized reference intervals for health assessments.

Keywords: thyroid hormone; biological variation(BV); reference change value(RCV); individual index (II); personalized reference interval (prRI); population reference interval (popRI); reference interval index (Rii)

甲状腺疾病是一种常见的内分泌疾病,其发病率及相关疾病谱逐年增加^[1],实验室甲状腺激素检测结果显得尤为重要。临床医生在解释甲状腺激素检测结果时,经常将患者检测结果与参考区间或以前的结果进行比较,然后做出相应的临床决策。然而,人体的生理指标总是围绕稳定状态下某个稳态设定点(homeostatic set point, HSP)上下波动,每个所谓的健康个体、甚至同一个体自身在不同时期所做的检测结果也仍然存在有一定的差异。特别是检测项目的个体内生物学变异(within-subject biological, CV_I)与个体间生物学变异(between-subject biological variation, CV_G)-之比也就是个体指数(index of individuality, II, $II=CV_I/CV_G$)越小时,说明检测项目的个体内变异专一性高,而参考值范围较宽。即使结果改变已有临床意义,但可能仍在参考范围内。其原因是由于检测项目显著的“个体内变异”和“个体间变异”,影响了参考区间的临床应用及结果的解释,从而导致临床诊断决策的失误^[2-3]。研究表明,基于人群的参考区间(population-based reference interval, popRI)不适合分析某些检测项目^[4-5]的结果。因此,为了合理解释试验结果^[6-7],应考虑生物学变异(biological variation, BV),包括 CV_I 、 CV_G 以及实验相关的分析变异(analytical variation, CV_A),建立个性化参考区间(personalized reference interval, prRI),对临床医生和患者都非常有益。

本文在前期研究的基础上^[8],根据个体24h内稳态情况的测试结果(n)和其短期 CV_I 及实验室 CV_A ,建立血清促甲状腺激素(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 T3, FT3)和游离甲状腺素(free T4, FT4)的prRI,并对prRI和popRI,个体prRI和总体prRI进行比较,探讨其临床应用价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2019年9~11月成都市郫都区中医医院健康志愿者31例,其中男性17例(中位年龄30岁),女性14例(中位年龄33岁)。

纳入标准:①无已知甲状腺疾病或明显甲状腺肿;②近年来体格检查显示无肝功能、肾功能、血脂、血糖、甲状腺功能或相关抗体浓度异常;③近期无用药史、无吸烟、饮酒等不健康习惯。患有任何其他疾病的受试者都被排除在外。所有受试者在研究前和样本收集当天均保持了正常的日常生活方式,符合纳入标准^[9]。本项目经成都市郫都区中医医院伦理委员会批准,并获得所有参与者的书面知情同意。

1.2 仪器与试剂 雅培i2000SR分析仪及其配套检测试剂和校准品。质控品为Bio-Rad二个医学决定水平浓度的液体未定值质控血清(批号40331, 40333)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集:根据不同采样间隔时间(00:00, 04:00, 08:00, 12:00, 16:00, 20:00)采集外周血6次,离心分离血清于-70℃冰箱保存。

1.3.2 甲状腺激素检测:所有血清样本同一天进行解冻复融。采用化学发光微粒子免疫分析法测定TSH, T3, T4, FT3和FT4浓度各2次。测试前,分析仪按照制造商的说明进行校准,检测项目均通过卫生部室间质评。

1.4 统计学分析 采用SPSS 22.0(IBM公司)和SAS 9.4(SAS研究所)软件对实验数据进行统计分析。Dixon-Reed标准检测受试者之间的异常值。Hapiro-Wilk检验进行正态检验和同质性分析。Mann-Whitney U 检验分析性别相关差异性。Bartlett和Cochran tests检验计算 CV_I 和 CV_G 。 CV_A 由每个样本的重复测量值计算得出^[10]。利用 CV_I 、 CV_A 的估计值,以及HSP的不确定度来估计被测物HSP周围prRI的大小。 $prRI = HSP \pm Z \times SDT \times \sqrt{\frac{(n+1)}{n}}$,

$SDT = \sqrt{CV_A^2 + CV_I^2}$, $HSP = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n}{n}$,其中SDT

是 CV_I 和 CV_A 的高斯组合,为测量结果, n 为HSP计算中包含的数据点总数。II,参考区间指数(reference interval index, Rii)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:

$$II = CV_I / CV_G, RII = \frac{\text{prRI(UL-LL)}}{\text{popRI(UL-LL)}}, \text{RCVlog\%} = 100 \times$$

$[\exp(\pm z1 - \alpha/2 \cdot SD \times \sqrt{2}) - 1]$ 。其中 z 为双侧变化的 95% 的概率, 设置为 1.96。比较分析中, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者基线特征和血清甲状腺激素水平 见表

表 1 受试者基线特征及甲状腺激素水平

项目	男性 (n=17)	女性 (n=14)	全部 (n=31)	t 值	P 值
年龄 (岁)	30 (25 ~ 44)	33 (22 ~ 38)	33 (24 ~ 40)	0.739	0.465
BMI (kg/m ²)	23.3 (22.9 ~ 25.6)	21.1 (18.7 ~ 23.2)	23.1 (21.0 ~ 24.3)	3.081	0.004
收缩压 (mmHg)	117 (105 ~ 129)	108 (97 ~ 119)	114 (101 ~ 127)	1.877	0.074
舒张压 (mmHg)	75 (68 ~ 82)	73 (66 ~ 80)	75 (67 ~ 83)	0.404	0.690
TSH(mIU/L)	2.48 (1.62 ~ 3.541)	2.04 (1.49 ~ 2.98)	2.24 (1.51 ~ 3.20)	3.081	0.002
T3(nmol/L)	3.49 (3.21 ~ 3.71)	3.00 (2.71 ~ 3.34)	3.31 (2.90 ~ 3.62)	5.789	<0.001
T4(nmol/L)	109.40 (97.94 ~ 121.36)	99.87 (90.99 ~ 108.88)	105.15 (93.44 ~ 116.60)	5.003	<0.001
FT3(pmol/L)	5.48 (5.11 ~ 5.85)	4.80 (4.37 ~ 5.24)	5.21 (4.67 ~ 5.67)	7.549	<0.001
FT4(pmol/L)	13.90 (13.00 ~ 14.80)	13.26 (12.36 ~ 13.90)	13.51 (12.74 ~ 14.41)	4.557	<0.001

2.2 BV 数据及参数 见表 2。男、女不同性别表
现出不同的 BV。除 TSH 外, 其他甲状腺激素 IIs

1。除 NO.3 受试者未在 12:00 采集血液样本外, 其他受试者均按要求采集了样本。24h 内共收集 185 份血清样本, 全部进行检测。受试者年龄和血压差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 男女体重指数 (BMI), TSH, T3, T4, FT3 和 FT4 浓度水平, 男性显著高于女性, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。

均 ≤ 0.60 ; TSH RCV 明显高于其他甲状腺激素。男性的 CV_I , IIs 和 RCV 低于女性。

表 2 甲状腺激素 BV 数据及参数

项目	组别	$CV_A\%(95\%CI)$	实验室 BV 估计值和 BV 参数				
			$CV_I\%(95\%CI)$	$CV_G\%(95\%CI)$	II	RCV%Inc(95%CI)	RCV%Dec(95%CI)
TSH	全部	1.83 (1.35 ~ 2.63)	34.54 (31.04 ~ 38.95)	34.43 (27.52 ~ 46.03)	1.00	153.7 (131.9 ~ 183.4)	-60.6 (-56.9 ~ -64.7)
	男	1.63 (1.14 ~ 2.45)	31.61 (27.41 ~ 37.36)	32.56 (24.25 ~ 49.56)	0.97	135.5 (111.1 ~ 172.9)	-57.5 (-52.6 ~ -63.4)
	女	2.08 (1.48 ~ 3.09)	38.3 (33.12 ~ 46.35)	36.16 (26.22 ~ 58.26)	1.06	181.4 (144.9 ~ 239.7)	-64.5 (-59.2 ~ -70.2)
T3	全部	2.08 (1.63 ~ 2.84)	5.89(5.30 ~ 6.63)	14.18 (11.33 ~ 18.95)	0.42	18.9 (17.1 ~ 12.1)	-15.9 (-14.6 ~ -17.4)
	男	1.78 (1.35 ~ 2.51)	4.78 (4.16 ~ 5.63)	11.94 (8.89 ~ 18.17)	0.40	15.2 (13.5 ~ 17.7)	-13.2 (-11.9 ~ -15.0)
	女	2.41 (1.83 ~ 3.41)	7.00 (6.01 ~ 8.40)	14.24 (10.32 ~ 22.94)	0.49	22.8 (19.6 ~ 27.4)	-18.5 (-16.4 ~ -21.5)
T4	全部	1.98 (1.50 ~ 2.79)	4.48 (4.03 ~ 5.04)	14.96 (11.96 ~ 20.00)	0.30	14.6 (13.2 ~ 16.1)	-12.7 (-11.6 ~ -13.8)
	男	1.88 (1.36 ~ 2.74)	4.33 (3.76 ~ 5.09)	14.63 (10.89 ~ 22.26)	0.30	13.9 (12.5 ~ 16.3)	-12.2 (-11.1 ~ -14.0)
	女	2.10 (1.53 ~ 3.09)	4.70 (4.03 ~ 65.64)	13.42 (9.73 ~ 21.63)	0.35	15.3 (13.3 ~ 18.0)	-13.3 (-11.8 ~ -15.3)
FT3	全部	2.12 (1.53 ~ 3.09)	5.37 (4.83 ~ 6.04)	11.23 (8.98 ~ 15.01)	0.48	17.4 (15.6 ~ 19.3)	-14.8 (-13.5 ~ -16.2)
	男	1.96 (1.34 ~ 2.99)	4.50 (3.91 ~ 5.29)	8.48 (6.31 ~ 12.90)	0.53	14.6 (12.9 ~ 16.9)	-12.7 (-11.4 ~ -14.5)
	女	2.18 (1.67 ~ 3.21)	6.47 (5.55 ~ 7.77)	10.82 (7.84 ~ 17.43)	0.60	20.9 (18.1 ~ 25.1)	-17.3 (-15.3 ~ -20.1)
FT4	全部	2.20 (2.00 ~ 2.47)	3.57 (3.21 ~ 4.02)	8.03 (6.42 ~ 10.74)	0.44	12.4 (11.4 ~ 13.5)	-11.0 (-10.2 ~ -11.9)
	男	2.13 (1.87 ~ 2.45)	3.46 (3.00 ~ 4.07)	8.24 (6.13 ~ 12.53)	0.42	12.0 (10.7 ~ 13.7)	-10.7 (-9.7 ~ -12.0)
	女	2.30 (1.99 ~ 2.67)	3.72 (3.19 ~ 4.46)	6.91 (5.01 ~ 11.14)	0.54	12.8 (11.5 ~ 15.0)	-11.4 (-10.3 ~ -13.1)

2.3 参考区间比较 见表 3。185 份血清样本共获得检测数据: 总体 $n=370$, 男 $n=204$, 女 $n=166$ 。基于实验室 BV 获得的 prRI 与基于人群的 popRI 存在

差异。TSH prRI 参考区间范围明显宽于基于人群的 popRI; T3, T4 和 FT4 prRI 只占 popRI 的一部分, FT3 prRI 高于 popRI。

表 3 甲状腺激素的 prRI, popRI, Rii 及 II						
项目	组别	HSP	prRI	Rii	popRI	II
TSH (mIU/L)	全部	2.56	0 ~ 32.66	7.12	0.350 ~ 4.940	0.49
	男	2.84	0 ~ -30.86			
	女	2.21	0 ~ 34.82			
T3 (nmol/L)	全部	3.29	2.03 ~ 4.55	0.80	1.81 ~ 4.96	0.77
	男	3.47	2.58 ~ 4.36			
	女	3.07	1.41 ~ 4.73			
T4 (nmol/L)	全部	105.04	78.33 ~ 131.75	0.61	63.06 ~ 150.58	0.54
	男	110.1	85.94 ~ 134.26			
	女	98.83	73.01 ~ 124.65			
FT3 (pmol/L)	全部	5.18	3.48 ~ 6.88	1.10	2.63 ~ 5.71	0.60
	男	5.46	4.16 ~ 6.76			
	女	4.83	2.61 ~ 7.05			
FT4 (pmol/L)	全部	13.56	11.22 ~ 15.90	0.47	9.01 ~ 19.05	0.63
	男	13.9	11.64 ~ 16.16			
	女	13.15	10.67 ~ 15.63			

2.4 个体与总体 prRI 比较 见图 1。为更直观比较个体和总体 prRI，以 T4 为例。31 例健康受试者 T4 总体和个体 prRI 数据分布是不相同的，每个个体 prRI 变化因个体而异。即使定义了明确的男女 UL/LL，也不能保证它们适合所有个体。

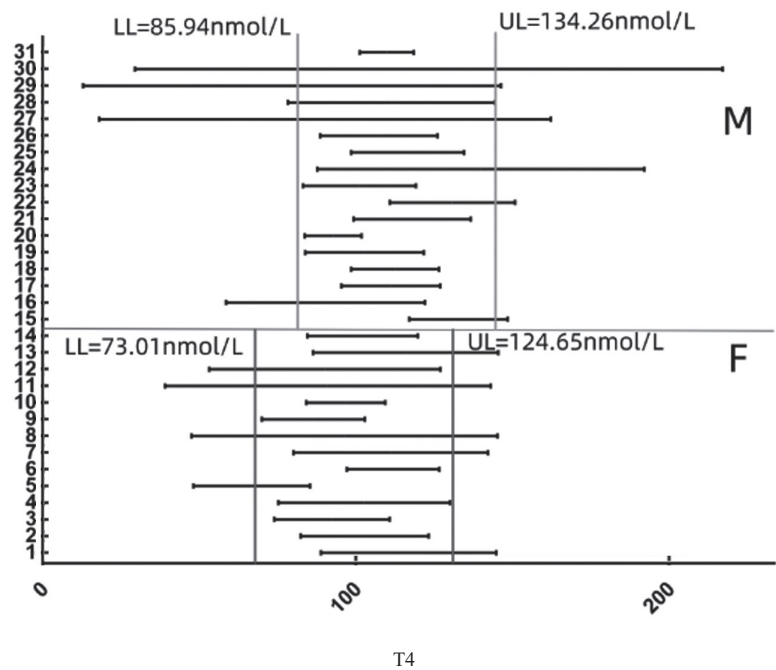


图 1 14 例健康女性 (F) 和 17 例健康男性 (M) 的 6 次重复测量 T4 的分布 (水平线)

2.5 prRI 验证 见表 4。选择纳入研究的 T3, T4, FT3 和 FT4 检测数据作为验证人群数据。根据 WS/T 402-2012 要求^[11], 四种血清甲状腺激素观测值 prRI 落在 popRI 之内的比例均大于 90%, 符合参考区间验证要求。

3 讨论

实验室参考区间通常是由 95% 健康个体检测结果分布概率来确定。实验室检测结果为医疗诊断

过程提供重要信息, 但是这些结果易受内源性变异的干扰, 从而影响最终的结果解释。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差异值会影响结果变化的准确解释, 加之人群间的高变异性, 学者建议实验室应建立自己的参考区间^[12], 并为每个患者定义一个独特的个性化参考区间以指导其治疗^[13]。本文在前期研究基础上, 基于 HSP 和个体 CV_I , 实验室 CV_A 建立血清甲状腺激素

的 prRI, 为临床诊断和监测疾病提供科学解释检测结果的依据。

表4 T3, T4, FT3 和 FT4 参考区间符合率

项目	组别	prRI	正常 (n)	异常 (n)	符合率 (%)
T3	全部	2.03 ~ 4.55	366	4	98.92
	男	2.58 ~ 4.36	189	15	92.65
	女	1.41 ~ 4.73	165	1	99.40
T4	全部	78.33 ~ 131.75	335	35	90.54
	男	85.94 ~ 134.26	185	19	90.69
	女	73.01 ~ 124.65	150	16	90.36
FT3	全部	3.48 ~ 6.88	366	4	98.92
	男	4.16 ~ 6.76	204	0	100.00
	女	2.61 ~ 7.05	165	1	99.40
FT4	全部	11.22 ~ 15.90	353	17	95.41
	男	11.64 ~ 16.16	190	14	93.14
	女	10.67 ~ 15.63	166	0	100.00

前期研究^[8]发现, 31例受试者的BMI均在标准范围内, 男、女性别间的BMI差异有统计学意义, TSH浓度随BMI的增加而增加。男性甲状腺激素水平高于女性, 差异有统计学意义, 血清甲状腺激素BV按性别进行分析。年龄、性别、样本收集时间、地区和季节等^[14-15]都会影响 CV_I 估计变量值, 受试者个体内部和个体之间的BV(95%CI)明显不同。TSH受昼夜节律性影响较大^[16-18], 相对于其他甲状腺激素, 个体内变异性高, CV_I 明显大于EFLM数据库数据^[19], 且高于其他甲状腺激素 CV_I , 而 CV_G 估计值相似。TSH的RCV Inc%/Dec%RCV较大, 即使TSH的变化翻倍, 结果仍可能在参考区间内。其他甲状腺激素的RCV Inc%/Dec%相对较小, 说明检测结果发生轻微变化可能就具有了临床意义。

基于实验室BV估计值建立的prRI与其他实验室检测方法^[20-24]建立的prRI存在一定差异, 与popRI也存在差异, T3, T4和FT4 prRI只占popRI的一部分, FT3 prRI高于popRI。TSH有着较高的 CV_I , prRI区间范围明显宽于popRI和新的行业标准发布的雅培分析系统TSH参考区间^[25]。II是用来评估popRI效用性的指标, 当 $II>1.4$ 时, popRI对结果解释很有用。当 $II<0.6$ 时, popRI对疾病监测和随访不够敏感, 存在局限性^[26-27]。CARO-BENE等^[31]认为, 对于低个体性的测量值($II>1.4$), 传统的基于人群的popRI仍然是最合适的。当 $II<0.6$, 表明有明显的个体性, 应通过治疗前后结果之间的差异是否大于RCV来判断治疗效果或建立个性化参考区间进行判读结果。TSH $II=1.0$, 高于文献^[28]报道, 这可能与纳入样本为24h内短期BV有关, 而TSH有较长的半衰期。T3, T4, FT3和FT4 $IIs \leq 0.60$, 与中、长期^[29-30]BV研究结

果相近。所以, TSH检测结果用popRI解释是合适的。而T3, T4, FT3和FT4采用RCV或prRI解释检测结果更有意义。

对于分析物, 总体和个体数据分布的均值和方差是不相同的。如图1所示, T4总体和个体prRI数据分布不相同, 个体prRI变化因个体不同而异。对于个体而言, 每个T4测定值都有不同程度的随机变异, 可能异常的测量结果可以位于总体/popRI区间范围内; 同样, 可能正常的测量结果可以位于总体/popRI区间范围之外。所以, 对患者检测结果的解释也必须是“个性化的”。可以将他们的测试结果与自己的prRI进行比较, 而不是与常规的popRI或总体prRI进行比较。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。

通过RRis与IIs比较, T3, T4, FT3和FT4 RRis接近popRI的IIs。对所有纳入数据进行验证, 人群观测值落在popRI之外的比例均小于10%, 说明T3, T4, FT3和FT4的prRI适用于本实验室健康人群。

本研究存在一定的局限性, 纳入样本量少, 且为短期24h内BV计算获得prRI, 没有进行中、长期BV的研究和比较。有待实验室继续提供更加稳健和高质量的甲状腺激素中、长期BV数据, 来推动prRI在临床实践中实施并发挥个性化检测结果解释的潜力。

综上所述, 基于甲状腺激素短期BV建立的prRI, 对甲状腺功能健康和疾病检测很有价值。建议在实验室报告中同时包括popRI和prRI, 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依据。由于男女甲状腺功能存在差异, 使用不同性别的prRI解释检测结果可能更有意义。

参考文献:

- [1] VANDERPUMP M P J. Epidemiology of thyroid disorders: a comprehensive guide for the clinician[M]. Heidelberg: Springer International Publishing, 2019:75-85.
 - [2] FRASER C G. Inherent biological variation and reference values[J]. Clin Chem Lab Med, 2004, 42(7):758-764.
 - [3] RICÓS C, DOMÉNECH M V, PERICH C. Analytical quality specifications for common reference intervals[J]. Clin Chem Lab Med, 2004, 42(7):858-862.
 - [4] 陈政君, 张晨, 宋斌斌, 等. 常规生化检验项目生物学变异的研究[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(10): 926-931.
- CHEN Zhengjun, ZHANG Chen, SONG Binbin, et al. Biological variation in 32 clinical laboratory routine

- tests[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2012, 35(10): 926-931.
- [5] 岳波, 刘曼娇, 唐大海, 等. 血细胞参数个性化参考区间的建立及验证 [J]. 临床检验杂志, 2017, 35(2): 107-110.
YUE Bo, LIU Manjiao, TANG Dahai, et al. Establishment and verification of personalized reference interval of blood cells[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2017, 35(2): 107-110.
- [6] 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.
- [7] LACHER D A, HUGHES J P, CARROLL M D. Estimate of biological variation of laboratory analytes based on the third national health and nutrition examination survey[J]. Clin Chem, 2005, 51(2):450-452.
- [8] 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.
- [9] MICHAEL-TITUS A, DOURMAP N, CALINE H, et al. Role of endogenous enkephalins in locomotion and nociception studied with peptidase inhibitors in two inbred strains of mice (C57BL/6J AND DBA/2J)[J]. Neuropharmacology, 1989, 28(2): 117-122.
- [10] 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.
- [11] 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 intervals in clinical laboratory [S]. Beijing: China Standards Press, 2013.
- [12] HOROWITZ G L. Reference intervals: practical aspects[J]. EJIFCC, 2008, 19(2): 95-105.
- [13] LEOW M K, GOEDE S L. The homeostatic set point of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis--maximum curvature theory for personalized euthyroid targets[J]. Theor Biol Med Model, 2014, 11:35.
- [14] ÖZÇÜRÜMEZ M K, HAECKEL R. Biological variables influencing the estimation of reference limits[J]. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 2018, 78(5): 337-345.
- [15] HAECKEL R, WOSNIOK W, STREICHERT T. Review of potentials and limitations of indirect approaches for estimating reference limits/intervals of quantitative procedures in laboratory medicine[J]. Journal of Laboratory Medicine, 2022, 45(2):35-53.
- [16] BRABANT G, PRANK K, RANFT U, et al. Physiological regulation of circadian and pulsatile thyrotropin secretion in normal man and woman[J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1990, 70(2): 403-409.
- [17] ZHANG Yan, WANG Huali, ZHOU Chaoqiong, et al. Intraday changes and clinical applications of thyroid function biomarkers in healthy subjects [J]. Lab Med, 2023, 54(3):282-286.
- [18] 宋林立, 楚淑芳, 袁瑞, 等. 深圳地区非甲状腺疾病人群促甲状腺激素分泌生物节律性的大数据研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(4): 154-158.
SONG Linli, CHU Shufang, YUAN Rui, et al. Study on the biorhythm of thyroid-stimulating hormone secretion in Shenzhen population with non-thyroid disease using big data[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(4): 154-158.
- [19] AARSAND A K, FERNANDEZ-CALLE P, WEBSTER C, et al. The EFLM Biological Variation Database[EO]. <https://biologicalvariation.eu/> [time of access].
- [20] 周莉莉, 刘栋, 林宏庆, 等. 陕西省铜川地区妊娠妇女血清甲状腺激素水平参考区间的建立及临床应用 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(5): 164-167.
ZHOU Lili, LIU Dong, LIN Hongqing, et al. Establishment and clinical application of reference intervals of serum thyroid hormone level of pregnant women in tongchuan[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(5): 164-167.
- [21] 张艳, 王华丽, 吴凤, 等. 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 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(5): 186-189.
ZHANG Yan, WANG Huali, WU Feng, et al. Estimation of the inter-laboratory reference change of thyroid function indicators between laboratories with external quality assessment data and biological variation data[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(5): 186-189.
- [22] 袁瑞, 楚淑芳, 余文辉, 等. 基于大数据建立第三代促甲状腺激素生物参考区间及其与年龄和气候的相关性 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2021, 15(7): 491-496.
YUAN Rui, CHU Shufang, YU Wenhui, et al. Establishment of biological reference intervals for third generation thyrotropin assay based on big data and assessment of effects of age and climate variation on thyrotropin[J]. Chinese Journal of Clinicians(Electronic Edition), 2021, 15(7): 491-496.
- [23] 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.
- [24] 刘晓文, 沈隽霏, 吴文浩, 等. 采用间接法建立上海地区游离甲状腺素和促甲状腺激素参考区间 [J]. 临床检验杂志, 2020, 38(5): 380-383.
LIU Xiaowen, SHEN Junfei, WU Wenhao, et al. The reference interval of free thyroxine and thyroid-stimulating hormone in Shanghai was established by indirect[J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2020, 38(5): 380-383.
- [25] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 临床常用生化检验项目参考区间第10部分: 血清三碘甲状腺原氨酸、甲状腺素、游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素、促甲状腺激素 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2022.

- National Health Commission of People's Republic of China. Reference intervals for common clinical biochemistry tests-Part 10: Serum triiodothyronine, thyroxine, free triiodothyronine, free thyroxine and thyroid stimulating hormone[S]. Beijing: China Standards Press, 2022.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 李小红, 张玫, 黄亨建. 甲状腺功能检测参考变化值及质量规范的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(4): 506-507.
- LI Xiaoling, ZHANG Mei, HUANG Hengjian. Reference change values and quality standards for thyroid function assay[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2015, 36(4): 506-507.
- [29] MAIRESSE A, WAUTHIER L, COURCELLES L, et al. Biological variation and analytical goals of four thyroid function biomarkers in healthy European volunteers[J]. *Clinical Endocrinology*, 2021, 94(5): 845-850.
- [30] ANDERSEN S, PEDERSEN K M, BRUUN N H, et al. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2002, 87(3): 1068-1072.
- [31] CAROBENE A, BANFI G, LOCATELLI M, et al. Personalized reference intervals: From the statistical significance to the clinical usefulness[J]. *Clin Chim Acta*, 2022, 524:203-204.

收稿日期: 2023-02-14

修回日期: 2023-03-24

(上接第114页)

- [6] NAGY Z, SENEVIRATNE J A, KANIKEVICH M, et al. An ALYREF-MYCN coactivator complex drives neuroblastoma tumorigenesis through effects on USP3 and MYCN stability[J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 1881.
- [7] KLEC C, KNUITSEN E, SCHWARZENBACHER D, et al. ALYREF, a novel factor involved in breast carcinogenesis, acts through transcriptional and post-transcriptional mechanisms selectively regulating the short NEAT1 isoform[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2022, 79(7): 391.
- [8] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. *CA-A Cancer Journal for Clinicians*, 2022, 72(1): 7-33.
- [9] 陈健康, 彭道荣, 陈慧昱, 等. 尿液膀胱肿瘤抗原水平检测在膀胱癌诊断中的意义[J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(6): 135-137.
- CHEN Jiankang, PENG Daorong, CHEN Huiyu, et al. Significance of urine bladder tumor antigen level in the diagnosis of bladder cancer[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(6): 135-137.
- [10] LIANG Lin, LI Wentao, LI Xin, et al. "Reverse Warburg Effect" of cancer-associated fibroblasts (Review)[J]. *International Journal of Oncology*, 2022, 60(6): 67.
- [11] WANG Jingzi, ZHU Wei, HAN Jie, et al. The role of the HIF-1 α /ALYREF/PKM2 axis in glycolysis and tumorigenesis of bladder cancer[J]. *Cancer Commun(Lond)*, 2021, 41(7):560-575.
- [12] XIA Yong, WANG Xing, LIU Yan, et al. PKM2 is essential for bladder cancer growth and maintenance[J]. *Cancer Research*, 2022, 82(4): 571-585.
- [13] WANG Dongliang, ZHAO Chaoshuai, XU Fei, et al. Cisplatin-resistant NSCLC cells induced by hypoxia transmit resistance to sensitive cells through exosomal PKM2[J]. *Theranostics*, 2021, 11(6): 2860-2875.
- [14] XUE Chen, ZHAO Yalei, LI Ganglei, et al. Multi-omic analyses of the mc regulator ALYREF reveal its essential roles in hepatocellular carcinoma [J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11(5): 633415.
- [15] ZHANG Qiaofeng, LIU Furong, CHEN Wei, et al. The role of RNA m(5)C modification in cancer metastasis[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2021, 17(13): 3369-3380.
- [16] 王敬梓, 朱伟, 韩杰, 等. HIF-1 α /ALYREF/PKM2 信号轴在膀胱癌糖酵解和肿瘤发生中的作用[J]. *癌症*, 2022, 41(3): 125-141.
- WANG Jingzi, ZHU Wei, HAN Jie, et al. HIF-1 α /the role of ALYREF/PKM2 signal axis in glycolysis and tumorigenesis of bladder cancer[J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2022, 41(3): 125-141.
- [17] LIU Jingxing, XIAO Shuyuan, CHEN Jing, et al. A comprehensive analysis for expression, diagnosis, and prognosis of mC regulator in breast cancer and its ncRNA-mRNA regulatory mechanism[J]. *Frontiers in Genetics*, 2022, 13: 822721.
- [18] DU Jiannan, LI Yuan, SU Yuting, et al. LncRNA Pnky positively regulates neural stem cell migration by modulating mRNA splicing and export of target genes[J]. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2023, 43(3): 1199-1218.
- [19] WANG Ning, CHEN Rixin, DENG Minhua, et al. m5c-dependent cross-regulation between nuclear reader ALYREF and writer NSUN2 promotes urothelial bladder cancer malignancy through facilitating RABL6/TK1 mRNAs splicing and stabilization[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2): 139.
- [20] YU Wenjun, ZHANG Congcong, WANG Yikun, et al. YAP 5-methylcytosine modification increases its mRNA stability and promotes the transcription of exosome secretion-related genes in lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Gene Therapy*, 2023, 30(1): 149-162.

收稿日期: 2023-03-12

修回日期: 2023-04-19