

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2021.10.17

基于健康体检人群检验大数据建立血清尿素、肌酐参考区间*

李雪文, 王艺婷, 何冰, 徐攀洋, 许建成(吉林大学第一医院检验科, 长春 130021)

摘要:目的 运用实验室信息管理系统(LIS)中数据,建立适于吉林大学第一医院的血清尿素、肌酐参考区间,并验证间接法的可行性。方法 调取 2019 年 1 月至 12 月吉林大学第一医院 LIS 中体检中心数据。“Stem-and-Leaf & Box Plots”剔除离群值; Z 检验与 Kruskal-Wallis H 检验分别分析性别、各年龄组间差异;偏度系数-中位数-变异系数(LMS)法拟合连续百分位数曲线分析血清尿素、肌酐随年龄的变化趋势;非参数排序法获得参考区间上下限。使用 2020 年 1 月至 12 月健康体检人群数据进行适用性验证。结果 最终纳入 79 025 例体检者。血清尿素、肌酐性别间差异有统计学意义($Z > Z^*$)。血清尿素于 50 岁起呈上升趋势,20~49 岁男性参考区间为 3.0~7.4 mmol/L, 女性为 2.4~6.6 mmol/L, 50~79 岁男性参考区间为 3.4~8.4 mmol/L, 女性为 3.2~7.8 mmol/L。血清肌酐于 60 岁起呈上升趋势,20~59 岁男性参考区间为 57~101 $\mu\text{mol/L}$, 女性为 40~72 $\mu\text{mol/L}$, 60~79 岁男性参考区间为 57~109 $\mu\text{mol/L}$, 女性为 43~82 $\mu\text{mol/L}$ 。本研究建立的参考区间通过适用性验证。结论 本研究建立的血清尿素、肌酐参考区间适用于本医院,间接法建立参考区间简便可靠,值得推广。

关键词:尿素;肌酐;实验室信息管理系统;参考区间;间接法

中图分类号:R446

文献标志码:A

血清尿素、肌酐是肾脏功能检查的重要指标,准确的参考区间对相关疾病的早期诊治具有重要意义。目前我国行标 WS/T 404.5—2015^[1]使用直接法建立了血清尿素、肌酐参考区间。美国临床和实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)和国际临床化学联合会(International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC)将直接法作为建立参考区间的“金标准”^[2]。然而直接法过程复杂、耗时长、需大量人力物力。近年来间接法^[3]凭借成本低、操作简便的优势被广泛使用^[4-6]。本研究基于本院实验室信息管理系统(LIS)中数据,运用间接法建立适于本院的血清尿素、肌酐参考区间,并与行标中参考区间比较,探讨间接法建立参考区间的可行性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2019 年 1 月至 12 月吉林大学第一医院体检中心体检者,年龄 20~79 岁,符合 WS/T 404.5—2015 体格检查要求:(1)自觉健康;(2)无急性或慢性疾病;(3)6 个月内未进行手术,4 个月内未献血、输血或大量失血;(4)女性未处于妊娠或哺

乳期;(5)近期无剧烈运动或重体力劳动;(6)无营养不良、素食、酗酒、嗜烟。实验室排除标准:(1)丙氨酸氨基转移酶 > 80 U/L;(2)总胆固醇 ≥ 6.22 mmol/L;(3)三酰甘油 ≥ 2.26 mmol/L;(4)空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L;(5)尿酸 > 475 $\mu\text{mol/L}$;(6)血红蛋白:男性 < 120 g/L;女性 < 110 g/L;(7)HBsAg 阳性、抗 HCV 阳性、抗 HIV 阳性;(8)尿液检查:尿蛋白、尿糖任一项阳性。

1.2 主要仪器与试剂 7600-210 全自动生化分析仪(日立公司);尿酸、肌酐试剂及标准品(四川迈克公司),质控品(伯乐公司)。

1.3 标本采集与检测 于 7:30 至 9:30 采集肘静脉血 4 mL 于真空采血管中,剔除溶血、黄疸等不合格标本,常温送至检验科,1 200 \times g 离心 10 min,检测尿酸、肌酐。7600-210 全自动生化分析仪每年均参加国家卫生健康委临床检验中心室间质评,2019—2020 年均进行精密度、分析测量范围、临床可报告范围、携带污染等检测系统性能验证,且符合实验室 ISO15189 质量体系要求。

1.4 统计学方法 本研究使用 SPSS22.0、LMS chartmaker Light 2.54、Excel 2007 软件。偏度-峰度值

* 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:李雪文,1996 年生,女,技师,硕士研究生。

通信作者:许建成,主任医师, E-mail: xjc@jlu.edu.cn。

检验数据正态性;自然对数将非正态数据转换为正态或近似正态分布;“Stem-and-Leaf & Box Plots”剔除离群值; Z 检验分析性别间差异, $Z>Z^*$ 为差异有统计学意义;Kruskal-Wallis H 检验分析各年龄组间差异, $P<0.05$ 为差异有统计学意义;偏度系数-中位数-变异系数(LMS)法拟合连续百分位数曲线分析血清尿素、肌酐随年龄的变化趋势;非参数法计算 $P_{2.5}$ 、 $P_{97.5}$, 作为参考区间上下限。

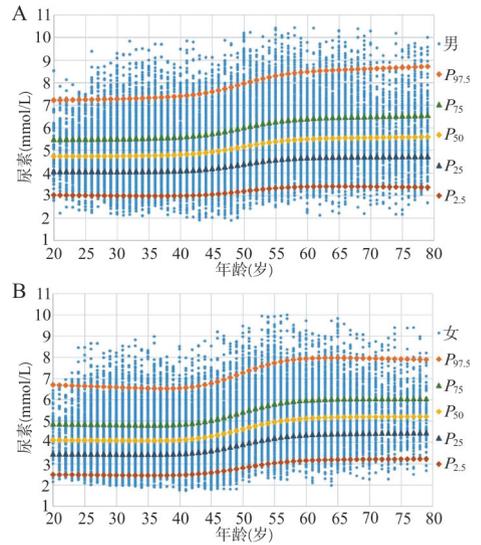
1.5 适用性验证及比较 选取 2020 年 1 月至 12 月吉林大学第一医院健康体检者作为参考个体, 年龄范围为 20~79 岁。体检者血清尿素、肌酐检测结果剔除离群值后按本研究建立的参考区间分组, 将检测值范围与本研究参考区间进行比较。若 $\geq 95\%$ 检测值包含在本研究参考区间之内, 则证明本研究建立的参考区间适用于本院人群。将已建立的参考区间与行标 WS/T 404.5—2015 进行比较。

2 结果

2.1 血清尿素、肌酐参考区间的建立 数据经偏度-峰度值检验呈偏态分布, 运用自然对数转换为近似正态分布。正态转换及剔除前后数据见表 1。最终纳入 79 025 例体检者, 其中男性 40 891 例, 女性 38 134 例, 年龄范围为 20~79 岁。10 岁为一年龄组将数据分为 6 组。血清尿素、肌酐性别间差异有统计学意义($Z>Z^*$)。血清尿素男性与女性 LMS 曲线 50 岁起呈明显上升趋势, 见图 1。血清肌酐男性与女性 LMS 曲线 60 岁起呈明显上升趋势, 见图 2。20~49 岁与 50~79 岁间血清尿素差异有统计学意义($P<0.05$), 20~59 岁与 60~79 岁间血清肌酐差异有统计学意义($P<0.05$)。分组建立血清尿素、肌酐参考区间, 见表 2。血清尿素在 50 岁前后存在差异, 与行标 WS/T 404.5—2015 中不同。血清肌酐参考区间与行标差异不大。

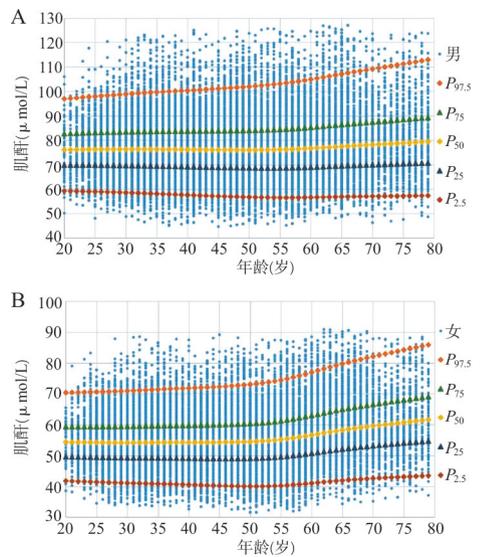
表 1 血清尿素、肌酐正态转换及剔除前后数据对比

指标	数据类型	样本量	均值	标准差	全距	P_{25}	P_{75}
尿素 (mmol/L)	原始数据	79 863	4.90	1.30	20.76	4.00	5.65
	转换后	79 863	1.55	0.26	3.74	1.39	1.73
	剔除后	79 025	4.89	1.26	8.70	3.99	5.66
肌酐 (μ mol/L)	原始数据	79 863	67.06	15.81	281.80	55.00	77.30
	转换后	79 863	4.18	0.23	4.96	4.00	4.35
	剔除后	79 025	66.79	14.85	95.40	55.00	77.28



注: A 为男性组, B 为女性组

图 1 血清尿素连续百分位数曲线



注: A 为男性组, B 为女性组

图 2 血清肌酐连续百分位数曲线

2.2 适用性验证及比较 剔除离群值后进行区间验证的健康参考个体共 57 675 例, 其中男性 29 808 例, 女性 27 867 例, 年龄范围为 20~79 岁。按区间分组后, 各组均有 $>95\%$ 的检测值落在本研究参考区间内, 见表 3。

表 2 参考区间的比较

项目	性别	本研究			行标 WS/T 404.5-2015		
		检测方法	年龄组	参考区间	检测方法	年龄组	参考区间
血清尿素 (mmol/L)	男	酶法	20~49 岁	3.0~7.4	酶法	20~59 岁	3.1~8.0
			50~79 岁	3.4~8.4		60~79 岁	3.6~9.5
	女		20~49 岁	2.4~6.6		20~59 岁	2.6~7.5
			50~79 岁	3.2~7.8		60~79 岁	3.1~8.8
血清肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	男	酶法	20~59 岁	57~101	酶法/苦 味酸法	20~59 岁	57~97
			60~79 岁	57~109		60~79 岁	57~111
	女		20~59 岁	40~72		20~59 岁	41~73
			60~79 岁	43~82		60~79 岁	41~81

表 3 参考区间的验证

项目	分组	验证例数	检测值范围	符合率 (%)
血清尿素 (mmol/L)	男(20~49 岁)	17 161	2.3~11.5	96.3
	男(50~79 岁)	12 647	2.5~11.4	95.5
	女(20~49 岁)	17 736	1.8~10.4	95.7
	女(50~79 岁)	10 131	2.4~11.0	95.2
血清肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	男(20~59 岁)	24 656	46~122	95.8
	男(60~79 岁)	5 152	47~123	95.8
	女(20~59 岁)	23 784	31~98	95.7
	女(60~79 岁)	4 083	32~96	95.2

3 讨论

我国行标已运用直接法建立血清尿素、肌酐的参考区间,然而由于民族、地理环境的差异等,行标中的参考区间可能并不适用于本医院就诊人群。由于直接法建立参考区间成本过于高昂,且耗时过长,本研究选用成本低,操作简便的间接法建立血清尿素、肌酐参考区间。

3.1 参考区间的建立 行标 WS/T 402—2012^[7]中推荐 Dixon 法剔除离群值,但本研究数据量较大,易产生离群值的掩盖效应。因此本研究选用“Stem-and-Leaf & Box Plots”剔除离群值,将 ≥ 3 倍四分位数间距的数值视为离群值。各年龄段性别间两两比较选用 Z 检验的方法,此方法前提是数据呈正态或近似分布,偏态数据会造成检验误差。

3.2 适用性验证及比较 本研究运用 2020 年数据进行参考区间的验证,且将标准定为 95%,此方法样本量足够大,可信度高。血清尿素、肌酐均存在性别差异,这与行标以及国外研究^[8-9]一致。随着年龄增长,血清尿素、肌酐存在一定的变化趋势,这可能是随着人体衰老,肾功能下降的原因^[10]。本研究所建立参考区间与行标存在较小差异,这可能是由于本研究基于健康体检人群检验大数据建立参考区间非国际推荐方法,与行标中直接法不同而导致,也不排除由人群或地区的差异所致。

本研究的局限性在于研究对象为 20 岁以上人

群,针对儿童这一群体有待进一步研究。

综上所述,本研究通过间接法建立的参考区间准确可靠,适用于本医院,与行标中直接法建立的参考区间相比差异不显著。间接法建立参考区间耗时短、成本低、准确度高,值得推广。

4 参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 临床常用生化检测项目参考区间第 5 部分: 血清尿素、肌酐: WS/T 404.5—2015 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2015.
- [2] Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline: CLSI document EP28-A3c[S]. Third edition, 2008.
- [3] Jones GRD, Haecckel R, Loh TP, et al. Indirect methods for reference interval determination - review and recommendations[J]. Clin Chem Lab Med, 2018, 57(1): 20-29.
- [4] 吴文浩, 沈隽霏, 吴炯, 等. 间接法建立上海地区常规肝肾功能生化检验项目参考区间[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(12): 906-910.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 临床实验室检验项目参考区间的制定: WS/T 402—2012[S]. 北京: 中国标准出版社, 2012.
- [8] Evgina S, Ichihara K, Ruzhanskaya A, et al. Establishing reference intervals for major biochemical analytes for the Russian population: a research conducted as a part of the IFCC global study on reference values[J]. Clin Biochem, 2020, 81: 47-58.
- [9] Shah SAV, Ichihara K, Dherai AJ, et al. Reference intervals for 33 biochemical analytes in healthy Indian population: C-RIDL IFCC initiative[J]. Clin Chem Lab Med, 2018, 56(12): 2093-2103.
- [10] Yang YQ, Jiang HM, Tang AG, et al. Reference intervals for serum bilirubin, urea, and uric acid in healthy Chinese geriatric population[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(3): e22318.

(收稿日期: 2021-02-04)

(本文编辑: 王海燕)