

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2020.05.15

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*

刘晓文,沈隽霏,吴文浩,王蓓丽,潘柏申,郭玮(复旦大学附属中山医院检验科,上海 200032)

摘要:目的 采用间接法建立上海地区甲状腺功能游离甲状腺素(FT4)和促甲状腺激素(TSH)指标的人群参考区间,并与厂商提供的参考区间进行比较,以验证间接法建立人群甲状腺功能指标参考区间的可靠性。方法 选择 2015 至 2017 年上海地区进行体检健康人群的 FT4 和 TSH 数据,通过 K-S 检验分析其数据的正态性。非正态数据使用 BOX-COX 转换成近似正态,通过四分位间距法剔除离群值后建立参考区间。通过非参数检验比较其结果在性别以及年龄间是否存在差异,与厂商给定的参考区间比较其参考变化值(reference change value, RCV)。结果 采用间接法建立上海地区参考区间,其中,FT4:男性 13.2~21.6 pmol/L,女性 12.6~20.3 pmol/L;TSH:男性 0.63~4.9 μ IU/mL,女性 0.55~5.04 μ IU/mL。结果与厂商提供的参考区间存在差异。结论 相比于直接应用厂商的参考区间或是转移来的甲状腺功能参考区间,采用间接法建立 FT4 和 TSH 参考区间的方法较为可靠,具备经济、简便且更贴近受检人群的特点。

关键词:甲状腺功能;四分位间距法;参考区间;参考变化值

中图分类号:R446

文献标志码:A

生物参考区间是指检验结果在人群中分布的 95% 区间^[1]。它是解释检验结果和分析检验信息的基本尺度和依据。临床检验项目的参考区间是疾病预测、推断诊治、预后随访监测的重要依据。医学实验室为临床提供可靠的检验项目参考区间才能正确指导临床。出于以上原因,不少学者在基于大量收集实验室数据的基础上,通过数学统计模型的方式建立该人群的参考区间。本研究采用四分位间距法,剔除异常离群数据后建立上海人群的游离甲状腺素(FT4)和促甲状腺激素(TSH)的参考区间。传统的直接法通过严格筛选的人群和检测方式来获取参考区间^[2],但耗时长且成本高。本研究采用的间接法的优点是使用已存在的实验室数据结果进行处理,不仅节约,而且更加贴近该人群该项目的参考区间,且耗时较短。基于本课题组前期在间接法研究的基础上^[3-4],本研究采用间接法建立了上海地区 FT4 和 TSH 结果的参考区间,报道如下。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 1 月至 2017 年 12 月中山医院实验室信息系统中储存的且在体检中心进行体检健康人群的甲状腺功能检测数据,临床检验项目包括 FT4 和 TSH。筛选年龄 ≥ 20 岁的成年人甲状腺激素数据(数据中 20 岁以下个体较少)并剔除以下标本:(1)信息或信息不全的标本。(2)实验室信息系统中人名且年龄相一致者的多次检测结

果,同一个体的多次结果会在建立参考区间时产生影响。(3)检测试剂盒 FT4 和 TSH 的极值检测结果数据:FT4 < 0.3 pmol/L, FT4 > 100 pmol/L, TSH < 0.005 μ IU/mL, TSH > 100 μ IU/mL。

1.2 仪器和试剂 Cobas e602 全自动电化学发光分析仪、FT4、TSH 试剂及其配套校准品(瑞士 Roche 公司);两水平常规激素项目质控品(批号:40331、40333,美国 Bio-Rad 公司),其中实验室室内质控采用 Westgard 多规则(1_{3s} 和 2_{2s})进行,确保实验室信息系统中所得的数据均是在室内质控在控的条件下获得的。

1.3 方法及统计学分析 采用 Kolmogorov-Smirnov (K-S)检验对 FT4 和 TSH 数据进行正态性分布分析。性别等两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;2015 至 2017 年 3 组数据间用比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。以上均采用 SPSS 19.0 统计学软件进行。使用 Minitab 软件对偏态数据进行 BOX-COX 转换成近似正态分布的曲线。采用 Turkey 法^[5]剔除 $P_{25}-1.5 \times IQR$ 和 $P_{75}+1.5 \times IQR$ 以外的数据,剔除异常离群值。使用 LMSchar 软件,根据 Hoffman 法^[6]在数据正态拟合的线段上取 $P_{2.5}$ 和 $P_{97.5}$ 作为该项目的参考区间,将其上、下限同现有的厂商参考区间进行比较标识为相对偏差 d (difference)。计算 FT4 和 TSH 的 RCV,其公式为 $RCV = 2^{1/2} \times Z \times (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$,其中 $(CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$ 表示该检测项目的不精密度,其结果来自于 westgard 网站(<https://>

* 基金项目:上海市卫生计生系统重要薄弱学科建设项目(2015ZB0201);国家自然科学基金面上项目(81572064,81772263)。

作者简介:刘晓文,1990 年生,男,技师,大学本科,主要从事于临床免疫学检测。

通信作者:郭玮,主任技师,E-mail:guo.wei@zs-hospital.sh.cn。

www.westgard.com/biodatabase1.htm); Z 表示差异的可能性概率值, 取值为 1.96 (95% 的可能性概率)。相对偏差低于 RCV ($d < RCV$) 认为两者之间差异无统计学意义, 高于 RCV ($d > RCV$) 认为两者间差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组人群基本信息 经过独立样本的 K-S 正态检验, 该 2 个检验项目 (FT4、TSH) 均呈偏态分布。本研究纳入的 FT4 人群组共计 160 918 例, 去掉年

龄与姓名重复或年纪小于 20 岁的个体 [7 132 例 (4.4%)] 后, 经 Box-Cox 转换成近似正态分布曲线, 用 Turkey 法剔除离群值 2 540 例 (1.6%), 最终入组人群 151 246 例。TSH 人群组共计 162 491 例, 去掉年龄与姓名重复或年纪小于 20 岁的个体 [7 711 例 (4.7%)] 后, 经 Box-Cox 转换成近似正态分布曲线, 用 Turkey 法剔除离群值 4 068 例 (2.5%), 最终入组人群 150 712 例。具体的各年份入组剔除人数量见表 1。

表 1 入组人群基本信息

检验项目/年份	检测例数	剔除个体数量 (占总体百分比) [n (%)]		
		基本剔除	BoxCox 转换后剔除	剔除总计
FT4				
2015 年	39 522	1 114 (2.8)	632 (1.6)	1 746 (4.4)
2016 年	49 806	1 868 (3.8)	857 (1.7)	2 725 (5.5)
2017 年	71 590	4 150 (5.8)	1 051 (1.5)	5 201 (7.3)
TSH				
2015 年	40 648	1 245 (3.1)	1 084 (2.7)	2 329 (5.8)
2016 年	50 000	2 079 (4.2)	1 261 (2.5)	3 340 (6.7)
2017 年	71 843	4 387 (6.1)	1 723 (2.4)	6 110 (8.5)

2.2 采用间接法建立 FT4 和 TSH 的参考区间 采用间接法建立 FT4 和 TSH 的参考区间见表 2。经两组间 Mann-Whitney U 检验和多组间 Kruskal-Wallis H 检验, 结果发现 FT4 和 TSH 在性别间参考区间的建立上存在差异, 但在不同年份间建立的参考区间差

异无统计学意义。最终结合 3 年数据, 本研究建立的 FT4 参考区间: 男性为 13.2~21.6 pmol/L, 女性为 12.6~20.3 pmol/L; TSH 参考区间: 男性为 0.63~4.9 μ IU/mL, 女性为 0.55~5.04 μ IU/mL。见表 3。

表 2 检验项目及年份的 FT4 和 TSH 参考区间的建立

项目	年份/性别	检测例数	中位数 (P_{25}, P_{75})	自建参考区间	厂商参考区间
FT4 (pmol/L)	2015 年				(12, 22)
	男	23 237	17.3 (15.9, 18.8)	(13.2, 21.6)	
	女	14 539	16.3 (15.0, 17.6)	(12.6, 20.1)	
	2016 年				
	男	28 033	17.3 (15.9, 18.7)	(13.3, 21.4)	
	女	19 048	16.2 (15.0, 17.6)	(12.9, 20.3)	
	2017 年				
	男	38 820	17.2 (15.8, 18.6)	(13.2, 21.2)	
	女	27 569	16.1 (14.9, 17.4)	(12.7, 20.2)	
TSH (μ IU/mL)	2015 年				(0.27, 4.20)
	男	23 716	1.99 (1.45, 2.72)	(0.63, 4.05)	
	女	14 603	2.28 (1.64, 3.14)	(0.55, 4.65)	
	2016 年				
	男	28 231	2.05 (1.50, 2.81)	(0.79, 4.90)	
	女	18 429	2.35 (1.68, 3.29)	(0.86, 5.02)	
	2017 年				
	男	38 820	2.06 (1.50, 2.82)	(0.72, 4.38)	
	女	26 913	2.39 (1.71, 3.33)	(0.65, 5.04)	

2.3 参考区间与参考变化值的比较 FT4 结果中男性和厂商的相对偏差为($d_{\pm} = 10\%$, $d_{\mp} = 1.8\%$), 女性和厂商的相对偏差为($d_{\pm} = 5\%$, $d_{\mp} = 7.7\%$); TSH 结果中男性和厂商的相对偏差为($d_{\pm} = 133\%$,

$d_{\mp} = 16.7\%$), 女性和厂商的相对偏差为($d_{\pm} = 104\%$, $d_{\mp} = 20\%$)。由表 3 可见男性的 FT4 和男、女性的 TSH 的参考区间与厂商的参考区间存在明显差异。

表 3 F4 和 TSH 参考区间与厂商相对偏差及参考变化值 RCV 的比较

项目	性别/参考区间	与厂商相对偏差[(d_{\pm} , d_{\mp}), %]	RCV (%)
FT4 (pmol/L)	男 (13.2, 21.6)	(10, 1.8)	8.04
	女 (12.6, 20.3)	(1.5, 7.7)	
TSH (μ IU/mL)	男 (0.63, 4.90)	(133, 16.7)	26.88
	女 (0.55, 5.04)	(104, 20)	

3 讨论

参考区间的建立是由美国临床实验室标准化协会(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)在 2010 年共同修订的《临床实验室如何确定和建立生物参考区间; 批准指南—第 3 版》(EP28-A3c 指南)^[2]中指出的。通过建立排除标准, 选取合适参考个体以获得参考值的方法(直接法)是建立生物参考区间的标准方法。然而, 由于直接法操作过程复杂、耗时长且费用昂贵, 目前大部分实验室均直接引用试剂厂商推荐的参考区间。个体最佳的检验项目参考区间应当是基于该个体之前在此实验室检测的结果数据所得出的参考区间, 但这样的数据不常得到^[7]。

由于医院数据库中存在大量非健康个体入组, 因此, 本研究主要选取用于体检的健康人群甲状腺指标结果。在采用间接法建立参考区间的过程中, Arzideh 等^[8]推荐使用者根据性别和年龄的差异对样本进行分层筛选。本研究收集了中山医院实验室信息系统中储存的 2015 年至 2017 年的甲状腺功能数据, 对离群值的数据予以了剔除, 按体检年份和性别分组设立了参考区间。结果表明, 男性和女性的甲状腺功能存在差异的, 建立的参考区间比厂商提供的范围更加狭窄, 对于临床和实验室的解释更为准确, 更具有意义。

参考区间的建立对于解释实验室检测结果是一项重要的工具。但不同实验室间沿用相同的参考区间是不合理的, 因为其检测结果会受到检测方法的差别而产生差异。不同人群也会对项目的参考区间有影响, 因此要转移参考区间在其他实验室进行使用也并非易事^[9], 需要相同型号的仪器和系统且对应相同的人群。陈乔彬等^[10]在 Beckman Coulter 系

统上建立了妊娠期妇女的 FT4 和 TSH 参考区间。Roche 公司针对成人用直接法建立的 FT4 参考区间为 12 ~ 22 pmol/L, TSH 参考区间为 0.27 ~ 4.20 μ IU/mL, 与本研究通过间接法建立的参考区间存在一定的差异(表 3), 为更加贴近本实验室的检测情况, 更适宜使用本研究自建的参考区间。

Mirjanic-Azaric 等^[11]研究也表明, 其建立的甲状腺参考区间与 Roche 公司参考区间存在差异。分析原因可能是由以下原因引起差异: (1) 研究人群均是来自上海地区的体检人群, 人群地域较为固定狭窄, 与厂商直接法建立的人群种族地域差异大。(2) westgard 网站报道甲状腺血清学检测数据的不精密度小于血浆检测数据。(3) 对 TSH 而言, 其分泌受时间影响较大。本研究所入组的体检人群数据均来自于清晨至中午前的空腹采血时间, 故而 TSH 的参考区间下限相比于 Roche 公司的相对偏差较大。

IFCC 推荐的 EP28-A3c 指南中允许实验室通过间接法来建立参考区间^[2]。基于先前研究表明, 利用现有数据库数据建立参考区间已被证明是一种可行的方法^[4, 12]。然而, 甲状腺参考区间的建立还需要考虑诸多因素, 有学者报道妊娠期妇女的甲状腺激素水平明显不同于非妊娠妇女^[13]。这点在本研究中虽未涉及区分, 但采用 Turkey 剔除离群值的方法已剔除离群数据, 且在如此大的样本量中妊娠妇女样本所占比例微乎其微, 可忽略不计。

本研究的不足之处在于仅研究了甲状腺激素中 FT4 和 TSH 这两项指标的参考区间, 但这两项激素水平在临床发现亚临床的甲状腺疾病中尤其重要。日后还需尝试建立甲状腺抗体等其他临床项目的参考区间。综上所述, 本研究采用间接法建立的 FT4 和 TSH 参考区间是可行的, 且具有数据简单易获得等优势。相比较直接法的昂贵耗时能更快地设立一个粗略的参考区间。而基于大数据量的检验项目,

在考虑其影响因素的情况下,也能采用间接法建立一个较为适用的参考区间。这相比于直接应用厂商的参考区间或是转移来的甲状腺参考区间更好。

4 参考文献

- [1] Horn PS1, Pesce AJ. Reference intervals: an update[J]. Clin Chim Acta, 2003, 334(1-2): 5-23.
- [2] Gary L Horowitz, Sousan Altaie, James C Boyd, *et al.* Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Third Edition [M]. USA: CLSI and IFCC, 2010: 12-20.
- [3] 沈隽霏, 宋斌斌, 潘柏申, 等. 间接法建立生物参考区间[J]. 检验医学, 2015, 30(4): 391-396.
- [4] 郭玮, 宋斌斌, 沈隽霏, 等. 基于实验室数据信息库建立丙氨酸转氨酶生物参考区间[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(32): 2599-2602.
- [5] Horn PS, Feng L, Li Y, *et al.* Effect of outliers and nonhealthy individuals on reference interval estimation [J]. Clin Chem, 2001, 47(12): 2137-2145.
- [6] Katayev A, Balciza C, Seccombe DW, *et al.* Establishing reference intervals for clinical laboratory test results: is there a better way? [J]. Am J Clin Pathol, 2010, 133(2): 180-186.
- [7] Solberg HE, Stamm D. International Federation of Clinical Chemistry, Scientific Division; approved recommendation on the theory of reference values. Part 4. Control of analytical variation in the

- production, transfer and application of reference values [J]. Eur J Clin Chem Clin Biochem, 1991, 29(8): 531-535.
- [8] Arzideh F, Wosniok W, Haeckel R. Indirect reference intervals of plasma and serum thyrotropin (TSH) concentrations from intra-laboratory data bases from several German and Italian medical centres [J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(4): 659-664.
- [9] Zöphel K, Wunderlich G, Kotzerke J. Should we really determine a reference population for the definition of thyroid-stimulating hormone reference interval? [J]. Clin Chem, 2006, 52(2): 329-330.
- [10] 陈乔彬, 李维, 皇甫英, 等. 妊娠妇女促甲状腺素和游离甲状腺素参考区间初步建立[J]. 临床检验杂志, 2013, 31(12): 948-950.
- [11] Mirjanic-Azaric B, Avram S, Stojakovic-Jelisavac T, *et al.* Direct estimation of reference intervals for thyroid parameters in the republic of srpska [J]. J Med Biochem, 2017, 36(2): 137-144.
- [12] 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.
- [13] 阎玉芹, 董作亮, 董玲, 等. 正常孕妇早中晚孕期的甲状腺激素参考值范围[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24(6): 609-612.

(收稿日期:2019-10-23)

(本文编辑:许晓蒙,王海燕)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

临床检验杂志网站及远程稿件处理系统开通

为方便读者投稿、专家审稿并加快杂志出版周期及提升办刊质量,本刊开通网站和远程稿件处理系统。系统包括作者远程投稿系统、专家远程审稿系统、编辑在线办公系统、网上期刊发行系统及读者订阅系统等。为方便作者、读者和审稿专家熟悉使用本系统,现将有关注意事项告知如下:

1. 第一次使用本系统的作者登录本刊网站(www.lcyjzz.com)后点击用户登录菜单下的作者投稿进行注册,注册时请按要求逐项填写完整,所填内容必须真实。注册完成后即可在线投稿,系统在作者投稿成功后自动将相关信息发至作者指定邮箱。一次注册,长期有效。请务必注意不要重复注册。

2. 投稿后,作者以注册时设定的用户名(E-mail)和密码登录投稿系统,可随时了解稿件的编审进程。

3. 编委和审稿专家可以用同一用户名登录审稿系统或以作者身份投稿。

4. 在使用过程中如遇问题或有好建议请和我们联系,联系电话:025-83620683;E-mail:editor@lcyjzz.com 或 lcyjzz@163.com。

《临床检验杂志》编辑部