

青海地区参考区间研究进展

蔡霓萍¹, 阿祥仁²

¹青海大学研究生学院, 临床医学院, 青海 西宁

²青海省人民医院, 医学检验科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年4月28日; 录用日期: 2023年5月21日; 发布日期: 2023年5月31日

摘要

参考区间不但受不同人种、地域差异影响, 也受不同生活方式、身处的自然、社会环境影响。如果参照不合适的参考区间, 那么将会导致疾病的漏诊、误诊, 不但给人民群众带来心理和经济负担, 还会造成医疗资源的浪费。因此制定具有针对性的参考区间对于疾病诊断、治疗及预防具有十分重要的意义。本文将从参考区间的基本概念、影响因素、青海地区参考区间研究现状、制定步骤与方法、注意事项等方面介绍青海地区参考区间研究进展。

关键词

青海地区, 临床检验, 参考区间

Research Progress of Reference Interval in Qinghai Area

Niping Cai¹, Xiangren A²

¹School of Clinical Medicine, Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Medical Laboratory, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Apr. 28th, 2023; accepted: May 21st, 2023; published: May 31st, 2023

Abstract

The reference interval is not only affected by different races and geographical differences, but also by different lifestyles, natural and social environment. If we refer to inappropriate reference intervals, it will lead to missed diagnosis and misdiagnosis of diseases, which will not only bring psychological and economic burden to the people, but also cause waste of medical resources. Therefore, it is of great significance to develop a targeted reference interval for disease diagnosis, treatment and prevention. This paper will introduce the research progress of population reference in-

文章引用: 蔡霓萍, 阿祥仁. 青海地区参考区间研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 8728-8732.

DOI: 10.12677/acm.2023.1351220

terval in plateau area from the aspects of basic concept, influencing factors, research status, formulation steps and methods, and precautions.

Keywords

Qinghai Area, Clinical Trial, Reference Interval

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

临床检验技术已成为疾病诊断、治疗、疗效评价、预后判断和健康评估、监测的重要手段,因为参考区间是分析、解释检验结果的一个基本尺度和依据,所以检验结果的正常与否和参考区间是否合适有很大的关系。但由于人种、地域、环境和生活习惯的不同,参考区间也会存在差异,如果这种差异十分明显,那么将会导致疾病的漏诊、误诊,给人民群众造成心理和经济负担,同时也会造成医疗卫生资源的浪费。因此,了解参考区间的相关知识,制定完善的实施方案,建立合适恰当的参考区间就显得十分重要。有研究表明,因高原独特的自然环境导致长期居住在高原的居民多项生理生化指标与平原地区居民存在明显差异[1] [2]。为适应高原低氧环境,其中骨髓造血活跃、红细胞生成速率增加、外周血红细胞明显增多的现象最为显著[3] [4]。红细胞增多可导致血液粘稠度增加、微循环障碍、血栓形成,血液流变学有“浓、聚、粘”特点,加重了心脏负荷[5],进一步引起睡眠障碍及相关脏器损伤[6]。

2. 参考区间的概念

人体参考区间又称人体正常值、人体正常参考范围、人体正常值,指的是“正常”人体各种生理常数、体液等中各种成分的含量,用来区分“正常”和“异常”的客观指标[7]。经确定的参考区间对于临床评价具有重要指导意义,因为其在临床检验技术中扮演着重要角色。定量体外诊断试剂的参考区间是参考下限和上限之间的值。某些情况只有其中一个参考限有意义,常为参考上限(χ),则其参考区间为 $0\sim\chi$ [8]。

3. 青海地区参考区间的影响因素

现有的研究表明,不同人种、不同性别、不同年龄、不同生理状态甚至是不同地区人群、不同实验室检验项目结果的参考区间均存在不同[9] [10]。那么,青海地区参考区间的影响因素应该是性别、年龄、民族、不同生理状态以及不同海拔相关。

3.1. 不同性别

在临床检验中,很多检验项目分组都性别十分相关。李德涛研究发现,健康成年男性血清铁蛋白浓度明显高于健康成年女性[11]。孙泽宇在对 13,772 例健康成人血清前白蛋白检测数据分析后发现,建立的 PA 参考区间存在着性别差异[12]。因此,性别因素在建立参考区间时是一个非常重要的考量因素。

3.2. 不同年龄

陈慧昱等研究发现:西安地区健康人群不同年龄组之间血清胃泌素-17 水平存在差异[13]。普智飞研

究发现: 肿瘤标志物 Cyfra21-1 与年龄有关, 在临床应用中可以建立不同性别及年龄组的参考区间, 特别是对于 50 岁以上人群, 可以明显降低假阳性率, 减少不必要的检查[14]。所以, 同样在青海地区年龄因素也会影响着参考区间分组, 通过对年龄分组建立相应的参考区间, 可以提高参考区间的参考价值。

3.3. 不同民族

青海地区是一个多民族聚集的地区, 有汉、藏、回、撒拉、蒙古、哈萨克等民族。谢慎威等研究发现, 居住在海拔 4350 m 地区的汉族红细胞血红蛋白浓度显著高于同海拔藏族, 同时汉族和藏族间血小板数量 a 和体积也存在显著差异[15]。阿祥仁在对高原地区体检人群血尿酸水平研究后发现: 藏族血尿酸水平明显高于其他民族, 尤其是男性藏族, 考虑可能是不同民族饮食习惯不同造成这种显著性的差异[16]。

3.4. 不同生理状态

长期居住于一个地区, 但若生理状态改变, 那么某些检测项目指标也可能会产生相应的生理性变化。虽然这种变化是一种生理现象, 但也会一定程度影响参考区间的上下限, 所以需要适时地调整相应生理状态下的参考区间[17]。最常见的生理状态改变就是妊娠期状态改变。妇女妊娠期, 很多指标都会发生变化。比如曾珍[18]的研究发现: 与健康非孕人群相比, 妊娠期凝血及血栓相关指标会发生显著性改变。近几年, 国内外专家学者对妊娠期妇女甲状腺检测指标进行研究分析, 都得出了在妊娠期甲状腺功能检测指标参考区间会发生一定的改变[19] [20] [21]。建立不同生理状态下的参考区间, 有助于相应人群的健康管理以及监测。

3.5. 不同海拔

青海地区地域辽阔、区域间跨度大, 存在着不同海拔梯度, 所以青海地区人群的参考区间, 也需要考虑海拔因素带来的影响。阿祥仁的研究发现: 青海高原地区健康常年人群血尿酸水平随着海拔高度的增加呈升高趋势[16]。因此, 海拔相差越大, 这种差异也可能越大, 需要根据海拔升高情况来建立相应的参考区间。

4. 青海地区参考区间研究现状

由于不同地区地理位置、自然条件、人群生活习惯、经济条件等因素的影响, 部分检测项目的参考标准也存在差异, 正确的参考值对于实验室结果的正确解释至关重要, 参考区间的偏差可能会影响临床诊疗的准确性, 因此实验室应当建立符合本地区的参考区间[22] [23]。但由于建立可靠的参考区间是一项耗费巨大人力、物力、财力的工作, 因此青海地区长期以来一直没有一个权威、系统、综合的基于当打人群基础数据资料作为医学教育、科研工作、疾病预防、诊断及治疗等方面的参考区, 仅有针对几项指标的独立研究[24] [25] [26] [27] [28]。

5. 建立青海地区参考区间注意事项

5.1. 保证研究对象的同质性

严格按照研究对象的纳入和排除标准选择个体。纳入标准: 1) 生活在青海地区至少 5 年, 且最近至少一年住在调查现场所在地; 2) 自觉身体健康, 无主要器官、系统严重疾病。排除标准: 1) 信息不完整或年龄 < 18 岁者; 2) 有近 6 个月内住院史和 4 周内患病史者。

5.2. 参考个体数量的确定

例数过少或过多都易导致对正常标准的把握不严, 从而影响到数据的可靠性。Reed 等人建议, 要进

行参考值研究, 最小的可靠观测量是 120 例, 如果要确立分组的参考区间, 每个组别的推荐参考观测数量至少也是 120 例。因高原地区有着少数民族聚集的特点, 民族构成参照当地的自然构成。

5.3. 检测过程的质量保证

在整个检验过程中超过 70% 的检验误差都容易出现在分析前[29], 故应充分做好分析前质量控制。在采样前做好充分的参考个体准备, 比如采血前 8~12 小时禁食, 采集标本前应避免剧烈运动, 近两周应无服药记录, 止血带压迫时间不宜大于 1 分钟等。检验过程中所有检测项目在每个批次检测前、后均应实施至少两个水平的质控, 质控合格后方可进行检测。分析后对于大量的数据应做到认真核对, 偏离较大的数据应做回顾性调查后再考虑撤弃, 否则可能会影响到参考区间的准确性。

6. 研究进展及意义

1) 查阅文献后, 发现虽有一些关于青海地区血液检测指标参考区间的研究, 但也仅针对一两项目指标, 没有一个关于青海地区居民的系统性的、准确的、全面的、权威的参考区间的制定及发布。这对于指导临床诊断、治疗、健康管理等方面都存在一定的缺陷, 可能导致疾病的漏诊、误诊, 从而增加患者的经济负担和心理负担。

2) 因青海地区特殊的地理环境, 在这种慢性缺氧适应状态下, 不仅仅是血液系统会发生相应的改变, 人体心肺功能、消化系统、免疫系统等都会受到一定的生理范围的影响, 所以高原地区居民的内分泌腺体功能也可能会发生变化。因此, 在完善常规指标的参考区间后, 我们可以研究青海地区居民血液特殊指标, 例如甲状腺功能、甲状旁腺功能的参考区间是否与现在运用的参考区间有所差异。

3) 制定参考区间看似是一个简单的研究, 但其对于临床的诊断、治疗、预后判断以及健康人群的健康管理都存在着重大的意义。

参考文献

- [1] 国胜, 陈家言, 胡永红, 等. 西藏自治区居民血糖和血脂状况调查[J]. 中国慢性病预防与控制, 2003, 25(1): 42-45.
- [2] Yang, M. and Pei, X.F. (2019) Blood Rheology Characteristics of People in High Altitude Ethnic Areas. *Preventive Healthcare*, **9**, 1939-1643.
- [3] Li, X., Li, W.B., Feng, S.L., et al. (2019) Research Progress on Mechanism in Adaption of Hemoglobin to Plateau Hypoxia. *Journal of Zhejiang University (Medicine)*, **48**, 674-681.
- [4] Baima, K.I., Basang, C.R., Ciren, Y.Z., et al. (2016) Epidemiological Investigation of High Altitude Polycythemia in Native Tibetans Dwelling in Different Altitude Area. *Journal of Third Military Medical University*, **38**, 220-225.
- [5] 李熙建, 张立营, 刘影, 等. 青藏高原藏族人群 6 个血细胞分析项目参考区间的建立[J]. 检验医学, 2022, 37(3): 249-253.
- [6] 刘丽军, 张玉涛, 张致英, 等. 高原红细胞增多症的研究进展[J]. 国外医学(医学地理分册), 2018, 39(3): 93-97.
- [7] 李小东, 王文瑞. 参考区间的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(13): 24-25.
- [8] Zhou, X.H., Obuchowski, N.A., Mcclish, D.K. 诊断医学中的统计学方法[M]. 第 2 版. 北京: 高等教育出版社, 2016.
- [9] 钟堃, 王治国, 王薇, 等. 全国临床常规生化检验项目参考区间调查研究分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(2): 273-274, 278.
- [10] 钟堃, 王治国, 王薇, 等. 全国临床常规生化检验项目参考区间调查研究分析[C]//中华医学会第八次全国检验医学学术会议讨论论文集. 2009: 53-53.
- [11] 李德涛, 侯玉磊. 重庆地区健康成人血清铁蛋白参考区间的建立[J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(12): 174-178. <https://doi.org/10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2022.12.056>
- [12] 孙泽宇, 柴佳彤, 周琪, 等. 间接法建立长春地区健康成人血清前清蛋白参考区间及与国内其他地区参考区间

- 的比较[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(6): 148-151.
- [13] 陈慧昱, 杨光, 陈健康, 等. 西安地区健康人群血清胃泌素-17 生物参考区间的建立[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(5): 809-812.
- [14] 普智飞. 浙江地区与年龄、性别相关的 Cyfra21-1 参考区间调查[C]//浙江省医学会检验医学分会, 浙江省医师协会检验医师分会. 2015 浙江省检验医学学术年会论文汇编. 2015: 1.
- [15] 谢慎威, 陈波, 刘秉林, 李娜, 马志刚, 李鹏. 不同海拔高原习服汉族与世居藏族的血常规比较研究[J]. 西南国防医药, 2019, 29(7): 781-783.
- [16] 阿祥仁, 周健武. 高原地区体检人群血尿酸水平和高尿酸血症调查研究[J]. 中华检验医学杂志, 2018, 41(6): 462-465.
- [17] 刘哲聿, 白晓絮, 庄如锦. 妊娠期甲状腺生理功能指标参考区间的研究现状[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(4): 716-719. <https://doi.org/10.13404/j.cnki.cjbhh.20220324.006>
- [18] 曾珍. 不同妊娠期凝血与血栓相关指标的变化及参考区间的建立[D]: [硕士学位论文]. 昆明: 昆明医科大学, 2021. <https://doi.org/10.27202/e.cnki.gkmyc.2021.000869>
- [19] Canovi, S., Vezzani, S., Polese, A., et al. (2021) Pregnancy-Related Reference Intervals for Serum Thyrotropin Based on Real-Life Clinical Data. *Gynecological Endocrinology*, **37**, 113-116. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1756251>
- [20] 吴岐珍, 张丽莉, 伊同英, 等. 兰州地区孕期特异性甲状腺功能参考值范围的序贯方法研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2020, 31(10): 1319-1325.
- [21] 朱辉, 梁雪梅, 郑昂, 等. 徐州地区妊娠早期孕妇 TSH 参考值[J]. 江苏医药, 2019, 45(2): 206-207. <https://doi.org/10.19460/j.cnki.0253-3685.2019.02.036>
- [22] 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: WS/T 402-2012 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2013.
- [23] Jad, A., Jmba, B., Mip, A., et al. (2020) Use of Data Mining in the Establishment of Age-Adjusted Reference Intervals for Parathyroid Hormone. *Clinica Chimica Acta*, **508**, 217-220. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.030>
- [24] 范亚莉, 洪军, 殷青宁, 周林平, 巨巧云, 马绍青, 王积川. 青海玉树地区藏族与汉族儿童外周淋巴细胞亚群参考区间的建立及比对分析[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(7): 558-560. <https://doi.org/10.13602/j.cnki.jcls.2020.07.19>
- [25] 韩启福, 彭海, 李子安, 阿祥仁. 西宁地区健康成人网织红细胞血红蛋白含量参考区间的建立与验证[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(1): 111-113.
- [26] 李鑫, 祁慧兰, 马莉, 王俊, 王芳. 青海地区健康人群 CA72-4 参考区间的建立[J]. 西部医学, 2019, 31(7): 1121-1124.
- [27] 刘兰民, 麻国芳, 张晓娜, 季海娟. 西宁地区成人血清 25-羟基维生素 D 参考区间的初步调查[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(11): 1391-1393.
- [28] 申大兴. 青海中度海拔地区(0-16)岁健康未成年人血清碱性磷酸酶水平的研究[J]. 青海医药杂志, 2017, 47(10): 43-44.
- [29] 张玲, 李慧源, 黄新, 等. 临床实验室的质量控制[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(22): 1972-1973.